

ORIGINAL BREVE

Recibido: 2 de octubre de 2020
Aceptado: 19 de noviembre de 2020
Publicado: 16 de diciembre de 2020

ANÁLISIS DEL GRADO DE SOSPECHA CLÍNICA EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA POR DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA ANTES DE LA OBTENCIÓN DEL RESULTADO DEL CRIBADO NEONATAL EN LA COMUNIDAD DE MADRID

María Sanz Fernández (1), Marina Mora Sitja (1), Lucía Carrascón González Pinto (1) y Amparo Rodríguez Sánchez (1)

(1) Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Fundamentos: El objetivo de este estudio fue analizar el grado de sospecha clínica y donde estaban los pacientes cuando recibieron el resultado del cribado neonatal por déficit de 21 hidroxilasa (21OHD).

Métodos: Los datos presentados fueron extraídos del análisis retrospectivo de pacientes diagnosticados de formas clásicas de 21OHD mediante Programa de Cribado Neonatal y atendidos en el Centro de Seguimiento Clínico de la Comunidad Autónoma de Madrid. El análisis estadístico de los datos se realizó empleando la versión 15.5 del software SPSS®.

Resultados: Durante el período comprendido entre 1990 a 2015, 46 niños fueron diagnosticados de formas clásicas por 21OHD [36 con pérdida salina (PS) y 10 con forma virilizante simple (VS)]. La edad mediana al diagnóstico de los pacientes con forma PS y forma VS fue 8,0 (6,0-9,0) y 18,0 (14,5-37,5) días respectivamente ($P=0,001$). En 35 (76,1%) pacientes la enfermedad no había sido sospechada antes del resultado del cribado neonatal, 28 pacientes estaban afectados de forma PS, con potencial riesgo de muerte debido a crisis adrenal (de ellos, 6 eran además mujeres en las que se había realizado una asignación incorrecta de sexo al nacimiento) y 7 pacientes afectados de forma VS. Dos tercios de los pacientes con formas clásicas identificados por cribado neonatal estaban en sus domicilios sin sospecha de ninguna enfermedad ni pendientes de completar estudios.

Conclusiones: El cribado neonatal proporciona mejor rendimiento que la sospecha clínica. En la mayoría de pacientes con 21OHD detectados por cribado neonatal, el diagnóstico por cribado fue previo a la sospecha clínica de la enfermedad incluso en pacientes mujeres con ambigüedad genital.

Palabras clave: Hiperplasia suprarrenal congénita, Déficit de 21 hidroxilasa, Forma pierde sal, Forma virilizante simple, Cribado neonatal, Sospecha clínica.

ABSTRACT

Analysis of the degree of clinical suspect in patients with congenital adrenal hyperplasia by 21-hydroxylase deficiency before obtaining the result of the newborn screening program of the autonomous Community of Madrid.

Background: The objective of this study was to analyze the clinical suspicion and where the patients were when they received the result of the neonatal screening for 21 hydroxylase deficiency (21OHD).

Methods: The present data were derived from a retrospective analysis of a group of patients with classical 21OHD discovered by newborn screening and treated at the Center for Clinical Follow-up of the Autonomous Community of Madrid. Statistic analysis of the data was performed using version 15.5 of the SPSS® software.

Results: During the period from 1990 to 2015 of this study 46 children were diagnosed with classical 21OHD [36 with the salt-wasting (SW) and 10 with simple virilizing form (SV)]. The median age at diagnosis for the patients with the SW and SV form were 8.0 (6.0-9.0) and 18.0 (14.5–37.5) days respectively ($P=0.001$). In 35 (76.1%) patients the disease had not been suspected before the result of newborn screening, 28 patients affected by SW form, with a potential risk of death due to adrenal crisis (of which, in addition 6 women with incorrect assignment of sex at birth) and 7 patients affected with SV form. Two thirds of the patients with classic forms identified by neonatal screening were in their homes without suspicion of any disease or pending any additional study.

Conclusions: Neonatal screening provided better performance than clinical suspicion. In the majority of patients with 21OHD detected by newborn screening, the diagnosis by screening was anticipated to the clinical suspicion of the disease even in female patients with ambiguous genitalia.

Key words: Congenital adrenal hyperplasia, 21 hydroxylase deficiency, Salt-wasting form, Simple virilizing form, Neonatal screening, Clinical suspicion.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una alteración hereditaria, autosómica recesiva debida a un fallo en la esteroidogénesis suprarrenal. Se debe en el 90-95% de los casos, al déficit de 21-hidroxilasa (21OHD). En esta enfermedad se produce un bloqueo en la síntesis de los glucocorticoides (cortisol) y, en los casos graves, mineralcorticoides (aldosterona), dando lugar a un grupo heterogéneo de cuadros clínicos, que pueden manifestarse en el período neonatal, durante la infancia o en la edad adulta.

Clínicamente la HSC por 21OHD se manifiesta de formas distintas, según el grado de insuficiencia enzimática: las formas clásicas o graves, que incluyen la forma con pérdida salina (PS) y la forma sin pérdida salina o virilizante simple (VS), y la forma no clásica o de aparición tardía, más leve, que mantiene un mayor grado de actividad enzimática.

Las formas clínicas más graves comienzan en el periodo neonatal y se caracterizan por virilización y ambigüedad de los genitales externos en las niñas, asociado o no a un déficit de aldosterona, potencialmente mortal por pérdida salina si no se instaura un tratamiento adecuado.

Un varón con hiperplasia suprarrenal en los primeros días de vida es indistinguible de un niño sano. La crisis de pérdida salina aparece a partir de los 10-15 días de vida, cuando el niño está en su domicilio, y la clínica de astenia y vómitos, en ocasiones, es atribuida a un cuadro viral, estenosis hipertrófica de píloro o sepsis clínica.

El número de muertes potencialmente evitables con el programa de cribado neonatal HSC 21OHD es muy variable, hasta un 10% según las series, siendo difícil de estimar^(1,2). En cualquier caso, niños varones con el fenotipo pierde sal tienen más probabilidades de sufrir

un retraso en el diagnóstico, ya que pueden pasar desapercibidos en la primera exploración física.

La Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad Americana de Endocrinología Pediátrica (Lawson-Wilkins) establece que el cribado neonatal de 21OHD es recomendable con un grado de recomendación ++ y nivel de evidencia I⁽³⁾. Sin embargo, en España solo en algunas comunidades autónomas se realiza cribado de esta enfermedad. En la CAM, el programa de detección precoz se inició en 1990⁽⁴⁾.

El programa de detección precoz neonatal de 21OHD tiene los siguientes objetivos⁽⁵⁾:

- i) Anticiparse a la aparición de una crisis de pérdida salina grave y potencialmente mortal.
- ii) Evitar la incorrecta asignación de sexo en una niña con genitales externos virilizados.
- iii) Diagnosticar precozmente las formas virilizantes simples para evitar la hiperandrogenización durante la infancia.
- iv) La detección precoz de las formas no clásicas no es el objetivo de la detección precoz pero, en ocasiones, pueden beneficiarse de este programa.

La detección precoz de 21OHD^(6,7) se basa en la medición de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) sobre la muestra de sangre seca, extraída a las 48 horas de vida del recién nacido. En España, los centros que realizan el cribado neonatal de la 21OHD usan técnicas de fluoroinmunoanálisis, en concreto la inmunofluorescencia de tiempo retardado en un proceso automatizado (DELFA[®]). El punto de corte de 17-OHP, por encima del cual existe sospecha de padecer la enfermedad, está establecido en el valor de 17-OHP correspondiente al percentil 98. Se ha

observado una alta tasa de falsos positivos, especialmente entre los niños prematuros, por lo que es imprescindible ajustar los puntos de corte de los niveles de 17-OHP de acuerdo a las semanas de gestación, peso y sexo del recién nacido^(8,9). Cada laboratorio debe establecer cuáles son sus valores de normalidad y percentiles.

En los casos positivos, deberá realizarse posteriormente una confirmación diagnóstica según protocolos actualizados (anamnesis, exploración física, muestra de 17-OHP en sangre venosa)^(3,9).

En España solo en 6 Comunidades Autónomas se realiza cribado de esta enfermedad. Actualmente (2020) existen 5 Centros que realizan el cribado neonatal de 21OHD cubriendo el 29,5% de los recién nacidos⁽¹⁰⁾. Estos centros están localizados en Zaragoza (da cobertura geográfica a Aragón y La Rioja), en Valladolid (da cobertura a Castilla y León), en Talavera (da cobertura a Castilla La Mancha), en Badajoz (da cobertura a Extremadura) y en Madrid (da cobertura a la Comunidad de Madrid). En Murcia se ofertó hasta el año 1997 y en el País Vasco dejó de realizarse en abril de 1995. La homogeneización de los programas de cribado neonatales ofrecidos en las distintas comunidades autónomas de España es un reto aún por conseguir.

El objetivo de este trabajo fue analizar el grado de sospecha clínica y donde estaban los pacientes cuando recibieron en resultado del cribado neonatal de 21OHD.

SUJETOS Y MÉTODOS

Población de estudio. Estudio descriptivo observacional de carácter retrospectivo basado en la cohorte de pacientes con HSC por 21OHD seguidos en la Unidad Clínica de Diagnóstico y Seguimiento de HSC por 21OHD, localizada en el Hospital General Universitario Gregorio

Marañón (HGUGM), entre los años 1990 a 2015. Todos los pacientes incluidos fueron diagnosticados mediante Programa de Cribado Neonatal de la CAM de formas clásicas de 21OHD. En todos se confirmó el diagnóstico mediante estudio genético molecular.

Variables. Se analizaron los datos clínicos que presentaban en la primera consulta realizada tras recibir el resultado del cribado neonatal, edad al diagnóstico, grado de sospecha clínica previo al resultado del cribado neonatal y lugar donde se encontraban al recibir el resultado.

Programa de Cribado Neonatal de 21OHD de la CAM. El marcador primario es la cuantificación de 17-OHP en sangre capilar recogida en papel absorbente a las 48 horas de vida del recién nacido. La extracción de las muestras de sangre se realiza sobre papel absorbente (PerkinElmer 226, según las normas del *National Committee for Clinical Laboratory Standards*), de forma estandarizada⁽¹¹⁾.

Los valores de 17-OHP obtenidos se estratifican según sexo, edad gestacional y peso al nacimiento. Se consideran patológicos valores superiores al percentil 98. En recién nacidos a término de peso adecuado para la edad gestacional, este valor se estima en torno a 15 nmol/L (13 nmol/L en varones y 12,10 nmol/L en mujeres de 40 semanas de EG) y en recién nacidos pretérmino en torno a 30 nmol/L (29,60 nmol/L en varones y 30,60 nmol/L en mujeres de 36 semanas de EG).

A los neonatos que presentan un resultado considerado positivo se les contacta telefónicamente desde el Laboratorio de Detección, para que acudan a la Unidad Clínica de Diagnóstico y Seguimiento para ser valorados ese mismo día. En la Unidad se realiza una exploración física exhaustiva y se completa el diagnóstico mediante determinaciones analíticas (ionograma y hormonas suprarrenales) que confirman el

diagnóstico. En todos los pacientes se realiza estudio genético molecular del gen CYP21A2 que detecta el defecto genético, contribuye a establecer el diagnóstico en casos dudosos y permite asesoramiento genético.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 15.5. Las variables cualitativas se expresaron en forma de frecuencias absolutas y relativas y las cuantitativas mediante mediana y rango intercuartílico (percentil 25-percentil 75). Para estudiar la distribución normal de las variables se aplicó la prueba de Kolmogor-Smirnov. Los niveles de los diferentes parámetros estudiados se expresan como media ± desviación estándar (DE). Se estableció como nivel de significación igual a $p < 0,05$. En el caso de variables paramétricas, las comparaciones entre las medias de dos grupos se realizaron mediante la prueba de la “t de Student” para muestras independientes.

RESULTADOS

Pacientes. Durante el período de estudio, en la Unidad Clínica de Diagnóstico y Seguimiento del Hospital Gregorio Marañón se trató a 46 pacientes (32 varones y 14 mujeres). Todos ellos fueron diagnosticados mediante el Programa de Cribado Neonatal de la CAM de formas clásicas por 21OHD (36 presentaron forma PS y 10 forma VS).

Sospecha clínica previa al resultado del cribado y motivo de sospecha. De los 46 pacientes diagnosticados mediante cribado neonatal, solo existía sospecha de la enfermedad en 11 de ellos (23,9%). En 35 (76,1%) pacientes la enfermedad no había sido sospechada ni por los pediatras ni por la familia, tal y como se detalla en la **tabla 1**.

Tabla 1 Número de pacientes con/sin sospecha clínica de 21OHD.				
Sospecha clínica	Global	PS		VS
Con sospecha clínica	11 (23,9%)	8 (22,2%)		3 (33,4%)
		♂ 1	♀ 7	♂ 1 ♀ 2
Sin sospecha clínica	35 (76,1%)	28 (80%)		7 (20%)
		♂ 24	♀ 4	♂ 6 ♀ 1

i) Pacientes con sospecha clínica de 21OHD (n=11): 3 eran forma VS y 8 PS. De la forma VS, 2 eran mujeres con genitales ambiguos y 1 varón con hermano previo afecto. De los 8 pacientes con forma PS, 7 eran mujeres (5 con genitales ambiguos y 2 diagnosticadas por familiar previo afecto) y 1 era un varón con un hermano previo afecto.

ii) Pacientes sin sospecha clínica de 21OHD (n=35): 7 eran afectados de forma VS (6 varones y 1 mujer con Prader II) y 28 eran afectados de forma PS (24 varones y 4 mujeres). De las 4 mujeres sin sospecha clínica afectas de forma PS, en 3 de ellas se había realizado una asignación incorrecta de sexo al nacimiento. La otra mujer con PS sin sospecha de enfermedad presentaba un Prader III y estaba ingresada por sospecha de sepsis en un hospital.

Se sospechó la enfermedad en el 64,3% de las mujeres (9/14) y en el 6,3% de los varones (2/32), es decir la enfermedad se sospecha en las mujeres, pero no en los varones ($p < 0,001$). El motivo de sospecha clínica más frecuente fueron los genitales ambiguos en mujeres (n=7, 63,6%, de los cuales 5 eran forma PS y 2 forma VS) seguido por los antecedentes familiares

(n=4, 36,4%, de los cuales 3 eran forma PS y 1 forma VS).

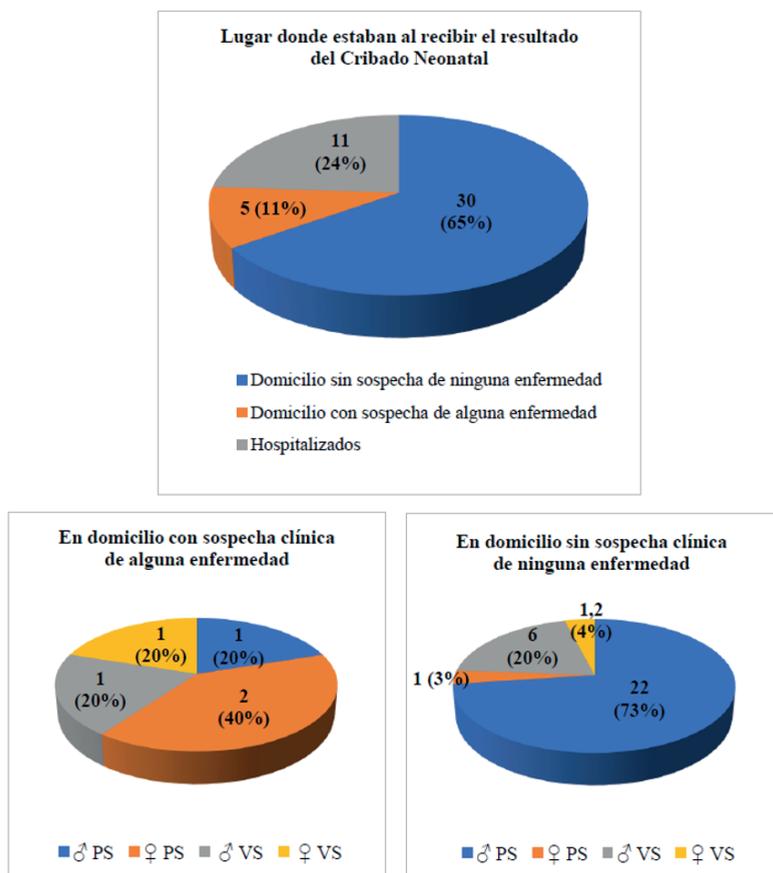
Los 7 pacientes varones afectados de forma VS fueron diagnosticados mediante el Programa de Cribado Neonatal. Sólo en uno de ellos, había sospecha previa de enfermedad por tener un hermano previo afecto de una forma virilizante.

Lugar donde estaba el paciente al recibir el resultado del Cribado Neonatal y motivos de hospitalización. Cuando se obtuvo el resultado del

Cribado Neonatal (figura 1): 30 niños (65,2%) estaban en sus domicilios sin sospecha de enfermedad, 11 (24,0%) estaban ingresados en el hospital y 5 (10,8%) estaban en sus domicilios, pero con seguimiento hospitalario por sospecha clínica de alguna enfermedad.

i) Pacientes en domicilio sin sospecha clínica de enfermedad (n=30): 23 eran forma PS (22 varones y 1 mujer con asignación incorrecta de sexo al nacimiento) y 7 eran forma VS (6 varones y 1 mujer con Prader II).

Figura 1
Representación gráfica del lugar donde estaba al recibir el resultado del cribado y el grado de sospecha clínica según el sexo y la forma clínica.



ii) Pacientes en domicilio en seguimiento por sospecha de alguna enfermedad (n=5): 2 por diagnóstico prenatal por familiar previo afecto (un varón con forma VS y una mujer con forma PS), 2 mujeres con PS con asignación incorrecta de sexo al nacimiento, etiquetadas como varones al nacer y 1 mujer con forma VS en estudio por genitales ambiguos Prader III. Había 25 pacientes con PS (22 varones y 3 mujeres) en sus domicilios con potencial riesgo de muerte.

iii) Pacientes hospitalizados (n=11): 4 ingresados para estudio de genitales ambiguos, 2 por sospecha clínica de 21OHD (1 mujer con diagnóstico prenatal y 1 varón con hermano previo afecto de PS), 3 por sospecha de sepsis (2 eran mujeres con PS y 1 varón con PS), 1 por ictericia y 1 por hipoglucemias.

Edad al diagnóstico. Los pacientes diagnosticados mediante Programa de Cribado Neonatal se diagnosticaron a una edad mediana de 8,50 días (6,00-10,50). El diagnóstico en los pacientes con PS fue más precoz (8,00 días; 6,00-9,00) que en los que presentaban forma VS (18,00 días; 14,50-31,50), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). No existen diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,110$) en la edad al diagnóstico por Cribado Neonatal entre mujeres (7,00 días; 3,00-9,00) y hombres (9,00 días; 8,00-12,00). El Cribado Neonatal permitió realizar el diagnóstico de la forma VS en varones en el primer mes de vida (18,00 días; 14,50-31,50).

DISCUSIÓN

En la etapa previa al cribado neonatal, los pacientes con 21OHD eran diagnosticados en función de los síntomas, por lo que el diagnóstico era tardío y la morbimortalidad elevada. La mayoría de los estudios indican que los neonatos debutan con clínica en las primeras semanas de vida sin especificar el momento de inicio de la sintomatología de las crisis suprarrenales de

las formas con pérdida salina⁽¹²⁾. Khalid *et al* señala el inicio de los síntomas de pérdida salina a los 15 días de vida del recién nacido tanto para hombres como mujeres (con un intervalo de 13-16 días)⁽¹³⁾, mientras que el grupo de Hird describe una mediana de 13 días de vida (intervalo: 6-39 días) para el diagnóstico clínico en varones⁽¹⁴⁾. La forma PS de la enfermedad es potencialmente letal, alcanza una mortalidad del 4 al 11,9% por crisis suprarrenales entre los neonatos no diagnosticados^(12,15). Estas crisis aparecen habitualmente cuando el recién nacido ya está en su domicilio, siendo los varones afectados los que presentan un mayor riesgo al no suscitar sospecha por no presentar genitales ambiguos.

El diagnóstico y tratamiento precoz es crucial para prevenir estas crisis que pueden amenazar la vida y tener secuelas irreversibles como discapacidad intelectual por daños cerebrales secundarios a la hiponatremia. Los Programas de Cribado Neonatal de 21OHD han permitido el diagnóstico precoz de la forma clásica con pérdida salina (antes de su expresión clínica) favoreciendo que la edad de inicio de tratamiento sea cada vez más temprana, de modo que se puede prevenir la crisis suprarrenal y por tanto la mortalidad y morbilidad derivada de la propia patología, así como acortar el tiempo de asignación incorrecta de sexo al nacimiento.

En nuestra cohorte, no existía sospecha clínica de enfermedad en el 76,1% (n=35) de los pacientes diagnosticados mediante cribado neonatal, este dato supera a los 47% descritos por Thilén⁽¹⁶⁾ y el 73% del estudio de Therrell⁽¹⁷⁾. De los pacientes sin sospecha clínica de ninguna enfermedad, el 80% (n=28) eran formas PS con potencial riesgo de muerte por crisis adrenal (24 varones y 4 mujeres). El 20% (n=7) restante eran formas VS cuyo beneficio ha sido el diagnóstico precoz, acortar el tiempo de estudio de la niña con virilización de los genitales (diagnóstico a los 18 días de vida) y la prevención de la pseudopubertad precoz.

Se sospechó la enfermedad en el 23,9% (n=11) de los pacientes. El motivo de sospecha fue los genitales ambiguos en las mujeres (5 afectas de formas pérdida salina y 2 de virilizante simple) seguido por los antecedentes familiares en 4 casos (1 varón con forma virilizante simple, 2 mujeres pérdida salina y 1 varón pérdida salina). Por tanto, tal y como describe Therrell *et al*⁽¹⁷⁾, los casos detectados antes de conocer los resultados del cribado fue debido a afectación de un hermano o a determinados signos de virilización en las niñas.

De las 14 mujeres estudiadas, 12 presentaron algún grado de virilización de los genitales externos al nacimiento y 2 nacieron con genitales femeninos normales por haber sido tratadas prenatalmente con dexametasona. En 6 de ellas se había realizado una asignación incorrecta de sexo al nacimiento y gracias al cribado neonatal el diagnóstico se realizó en los primeros 9 días de vida.

Teniendo en cuenta estos resultados, podemos decir que de los 46 pacientes 21OHD, 28 (60,8%) afectos de forma PS con riesgo de mortalidad por crisis adrenal, habrían obtenido un beneficio absoluto del Cribado. En el estudio retrospectivo elaborado por Steigert *et al*⁽¹⁸⁾, encuentra que de los 31 pacientes con 21OHD confirmada, 15 de ellos (48,4%) serían los realmente beneficiados con el cribado, puesto que, en ellos, el diagnóstico no había sido sospechado por la clínica. Además, habrían obtenido beneficios relativos, las 6 mujeres con asignación incorrecta de sexo al nacimiento, los 7 pacientes afectos de forma virilizante simple sin sospecha clínica de enfermedad. También se habrían beneficiado los pacientes en estudio por sospecha clínica de alguna enfermedad (no sospecha de 21OHD) pues el Cribado acertó el tiempo hasta alcanzar el diagnóstico definitivo. En ausencia de cribado, existe un porcentaje de casos con la forma pérdida salina que fallecerían sin ser nunca diagnosticados^(19,20).

Un aspecto clave del cribado neonatal es la posibilidad de disponer de los resultados de la prueba analítica a tiempo de prevenir la aparición de la crisis de pérdida salina, que se presenta generalmente a partir de la primera semana de vida. La edad al diagnóstico de los pacientes diagnosticados por cribado de nuestra cohorte (8,5 días; 6,0–10,5) permite el diagnóstico precoz y con ello la instauración del tratamiento a tiempo para evitar la crisis de pérdida salina. En los estudios publicados la edad de diagnóstico por cribado oscila entre los 6 días y alrededor de un mes. En España, la edad media de diagnóstico reportada por los 5 Centros de Detección que realizan cribado de 21OHD es 10,9 días (percentil 5: 7,3-percentil 99: 15,9)⁽²¹⁾, superior a la encontrada en nuestra muestra (8,5 días; 6,0-10,5).

En nuestro conocimiento no existen estudios previos que analicen donde estaban los pacientes cuando obtuvieron el resultado del cribado. Es importante destacar que el 69,4% de los pacientes (n=25/36) con forma PS identificados mediante cribado neonatal estaban en sus domicilios con potencial riesgo de muerte y que 6 mujeres habían sido etiquetadas incorrectamente como varones al nacimiento (1 estaba hospitalizada por genitales ambiguos, 2 estaban en sus domicilios pendientes de completar estudio por hipospadias y 3 estaban en sus domicilios como varones sanos sin ningún tipo de sospecha clínica).

Entre las limitaciones, destacan el diseño retrospectivo y la muestra pequeña de pacientes que induce una amplia dispersión de los datos. En contraposición a las limitaciones, la principal fortaleza del estudio es el número de pacientes incluido, superior a otros estudios publicados, y la homogeneidad de la muestra, ya que todos los pacientes fueron diagnosticados y controlados en la misma unidad clínica, aplicando el mismo protocolo de diagnóstico y seguimiento, lo que asegura un enfoque bastante

uniforme y la continuidad de la atención, haciendo las comparaciones más reales.

Conclusiones. En la mayoría de los pacientes no existía sospecha clínica de la enfermedad antes de la obtención del resultado del cribado neonatal, incluso en mujeres con genitales ambiguos. La mayor parte de los pacientes afectados de formas clásicas, se encontraban en sus domicilios sin sospecha clínica de ninguna enfermedad y sólo algunos estaban ingresados por motivos ajenos al 21OHD. En varias niñas se había realizado asignación incorrecta de sexo al nacimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Honour JW TT. Evaluation of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res.* 2001;55(4):206-11.
2. Brosnan CA BP, Swint JM. Analyzing the cost of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics.* 2001;107(5):1238.
3. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP *et al.* Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 4133-60.
4. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Dulín Iñiguez: “Detección precoz de alteraciones endocrinas”. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2013; (Suppl):59-71.
5. A. Rodríguez Sánchez, M. Sanz Fernández, M. Echeverría Fernández. *Pediatr Integral* 2015; XIX (7): 488 – 497.
6. BL T. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:15–30.
7. E D. La incidencia en España de la hiperplasia adrenal congénita (CAH). *Prevención de Enfermedades Metabólicas* 1989;3:11-3.
8. Hayashi G FC, Brondi MF, Vallejos C, Soares D, Oliveira E. Weight-adjusted neonatal 17OH-progesterone cutoff levels improve the efficiency of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras.* 2011;55(8):632-7.
9. Van der Kamp HJ OC, Elvers BH, Vaharle MVB, Otten BJ, Wit JM *et al.* Cutoff Levels of 17- α -Hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):3904-7.
10. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Revisión sistemática. Ministerio de sanidad y consumo. 2007.
11. Dulin- Iniguez E EM, Eguileor-Gurtubai I Programas de cribado neonatal. *An Pediatr Contin.* 2006;4(1):61-5.
12. Grosse SD VVG. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res.* 2007;67(6):284-91.
13. Khalid JM, Oerton JM, Dezateux C, Hindmarsh PC, Kelnar CJ, Knowles RL. Incidence and clinical features of congenital adrenal hyperplasia in Great Britain. *Arch Dis Child.* 2012;97(2):101-6.
14. Hird BE, Tetlow L, Tobi S, Patel L, Clayton PE. No evidence of an increase in early infant mortality from congenital adrenal hyperplasia in the absence of screening. *Arch Dis Child.* 2014;99(2):158-64.
15. Kaye CI, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Hope N, Sonya P *et al.* Newborn screening fact sheets. *Pediatrics.* 2006;118(3):e934-63.
16. Thil'en A NA, Hagenfeldt L, von Döbeln U, Guthenberg C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics.* 1998 101(4).

17. BL T. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:15–30.
18. Steigert M. High Reliability of Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Switzerland. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4106-10.
19. Strnadova KA, Votava F, Lebl J, Muhl A, Item C, Bodamer OA *et al.* Prevalence of congenital adrenal hyperplasia among sudden infant death in the Czech Republic and Austria. *European journal of pediatrics.* 2007;166(1):1-4.
20. Gidlöf S FH, Thilén A *et al.* One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(1):35–42.
21. AL. RLMGC. Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Aplicabilidad en Galicia. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia. avalia-t. 2004;Serie Avaliación de Tecnoloxías. Informes; INF2004/03.