



DIBULGAZIO-DOKUMENTUA

**JAIOBERRIEN BAHEKETA-PROTOKOLOA:
GILTZURRUN GAINEKO GURUINAREN
SORTZETIKO HIPERPLASIA**

2023ko maiatza

Jaioberrietan Sortzetiko Gaixotasunak Bahetzeko EAeko Aholku Batzordea

**JAIOBERRIETAN SORTZETIKO GAIXOTASUNAK BAHETZEKO AHOLKU
BATZORDEA**

Batzordeburua: Itziar Larizgoitia Jauregui and.

Idazkaria: Ana Audicana Uriarte and.

Kideak:

Jaioberrien Baheketa Programaren koordinatzaileak

Ana Aguirre Unceta-Barrenechea and.
Maria Estévez Domingo and.
Idoia Martínez Fernández de Pinedo and.
Aitziber Pérez Fernández and.

Euskal Herriko Pediatria Elkartearen izenean

Ignacio Díez López jn.

Euskal Herriko Ginekologia eta Obstetrizia Elkartearen izenean

Mercedes Fraca Padilla and.

Osakidetzako Asistentzia Sanitarioko Zuzendaritzaren izenean

Enrique Peiro Callizo jn.
Adelina Pérez Alonso and.

**Osasun Sailaren Osasun Publikoaren eta Adikzioen Zuzendaritzaren
ordezkari gisa**

Jose Antonio Municio Martín jn.
Nerea Ferrero Sáiz and.
Mercedes Espada Sáez-Torre and.
M^a Jesús Lázaro-Carrasco de la Fuente and.

Asesoramiento y revisión:

Gema Grau Bolado and. (Guruzetako Unibertsitate Ospitalea)

María Unceta Suarez and.(Guruzetako Unibertsitate Ospitalea)

A. SARRERA

B. GILTZURRUN GAINEKO GURUINAREN SORTZETIKO HIPERPLASIA BAHETZEKO KONTSIDERAZIO OROKORRAK:

C. JAIOBERRIETAN GILTZURRUN GAINEKO GURUINAREN SORTZETIKO HIPERPLASIA BAHETZEKO PROZEDURA

- 1. EAEn hitzartutako protokoloa.**
- 2. Laborategia.**
- 3. Prozeduren eta jardueren deskribapena: estrategia, giza baliabideak eta koordinazioa.**

D. KASU POSITIBOEN JARRAIPENA

A. SARRERA

Jaioberrien Baheketa Programa Osasun Publikoaren funtsezko prebentzio- eta laguntza-programetako bat da. Haren helburu nagusia da **sortzetiko gaixotasunekin** lotutako desgaitasunak prebenitzea, arazo horiek goiz identifikatuta eta dagokion osasun esku-hartzea eginda, kalte neurologikoa saihesteko eta gaixotasun horiekin lotutako morbi-hilkortasuna eta balizko urritasunak murrizteko.

1982az geroztik, urtero EAEO ospitale publikoetan eta klinika pribatuetan jaiotzen diren haur guztiei (hamalau mila) aplikatzen die **Osasun Sailak** programa **unibertsal** hori. Jaio ondorengo 48 orduetan odol-lagin bat hartzen da («orpoko proba»), eta osasun publikorako laborategian aztertu, 11 gaixotasunen baheketa egiteko: sortzetiko hipotiroidismoa –kasu bat izaten da EAEn jaiotako 3.526 haurretan–, fenilzetonuria-PKU (1/14.967), kate ertaineko Acil CoA deshidrogenatuaren eskasia (1/18.992) –2007. urtean sartu zuten azken hori programan–, fibrosi kistikoa (1/7.863) –2010ean sartu zen programan–, zelula faltziformeen gaixotasuna (1/3.838) 2011ko maiatzean sartu zen programan–, homozistinuria (1/68.152), azidemia isobalerikoa (1/45.434), I. motako azidemia glutarikoa (1/136.303), kate luzeko Acil CoA deshidrogenatuaren eskasia eta astigar-jarabearen usaineko gerneraren gaixotasuna –azken horiek 2014. urtean sartu ziren programan–, bai eta biotinidasa eskasia ere, zeina 2019an sartu baitzen programan (1/15.020).

2022ko otsailaren 21eko bileran, giltzurrun gaineko guruinaren sortzetiko hiperplasia EAeko jaioberrien sortzetiko gaixotasunen baheketa programan sartzea erabaki zuen Jaioberrietan Sortzetiko Gaixotasunak Bahetzeko Aholku Batzordeak, eta jarduera-kronograma bat zehaztu, giltzurrun gaineko guruinaren sortzetiko hiperplasia jaioberriengan bahetzeko programa bat egiteko eta gaixotasuna dutenen jarraipen egokia bermatzeko, Osakidetza unitate klinikoak barne hartuta.

Osasun Ministerioak 2021eko urriaren 18an eginiko biztanleria bahetzeko ponentzian aho batez onartu zen giltzurrun gaineko guruinaren sortzetiko hiperplasiaren baheketa Espainiako Osasun Sistemaren zerbitzu erkideen zorroan sartzea.

B. GILTZURRUN GAINEN GURUINAREN SORTZETIKO HIPERPLASIA BAHETZEKO KONTSIDERAZIO OROKORRAK

GAIXOTASUNA

Giltzurrun gaineko guruinaren sortzetiko hiperplasia terminoak gaixotasun autosomiko errezesiboen multzo bat hartzen du barne. Gaixotasun horiek giltzurrun gaineko guruinaren esteroidogenesiaren nahasmendua dakarte, eta kolesterola kortisol bihurtzerakoan esku hartzen duen edozein entzimaren eskasiaren ondorio dira. Hori dela eta, kortisolaren eskasiak areagotu egiten du hormona adrenokortikotropikoaren (ACTH) ekoizpena, atzeraelikadura negatiboko mekanismo baten bidez, eta, bigarren mailan, giltzurrun gaineko azalaren hiperestimulazio baten bidez, giltzurrun gaineko guruinen tamaina handituz eta entzima-blokeoaren aurreko esteroideak aregotzea eraginez.

Giltzurrun gaineko guruinek jariatutako hormonaren sintesiari hainbat gradutan eragin diezaiokete, eta, ondorioz, jaioberritan, haurtzaroan edo helduaroan ere ager daitezkeen koadro klinikoaren multzo heterogeneo bat sor daiteke.

Giltzurrun gaineko guruinaren sortzetiko hiperplasia, 21- α hidroxilasarena (kasuen %90-95) da entzima eskasia ohikoena. Entzima hori kaltetzeak adrenalina-gutxiegitasuna eta hiperandrogenismoa eragiten ditu; izan ere, kortisolaren (17-hidroxiprogesteronatik 11-desoxikortisolera igarotzea blokeatzen da) eta aldosteronaren (progesteronatik 11-desoxikosteronara igarotzea blokeatzen da) sintesiari erasaten zaio, eta horrek, aldi berean, entzimen igaro horren aurreko metabolitoen metaketa eragiten du.

21- α -hidroxilasa entzimaren eskasia eragiten duen genea CYP21A2 genea da, 6p21.3 kromosomaren beso laburrean dagoena. Forma kliniko guztiak gene horren bariazioekin lotuta daude, eta genotipo-fenotipo korrelazio argia dago kasu gehienetan. Gaixoak heterozigoto konposatuak edo heterozigoto bikoitzak izaten dira maiz; homozigosi egoerak oso bakanak izaten dira, eta oso maiz gertatzen diren mutazioetan edo odolkidetasuna dagoenean bakarrik gertatzen dira.

21- α hidroxilasa entzimaren eskasiagatik giltzurrun gaineko guruinaren sortzetiko hiperplasia, klinikoki, entzimaren erasan-mailaren mendeko *continuum* gisa agertzen da, baina, klasikoki, bi mota daude:

- **FORMA KLASIKOAK**
 - Gatz-galera duen forma klasikoa (%75)
 - Forma klasiko birilizatazile sinplea

- **FORMA EZ-KLASIKOAK EDO BERANTIARRAK**
 - Sintomatikoak
 - Kriptikoa

Gaixotasun honen diagnostiko hormonalak 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) areagotzean zehazten da, hormona hori aitzindaria delako blokeatutako sintesi-igarobidean. Jaioberrien giltzurrun gaineko guruinaren sortzetiko hiperplasiaren baheketa gaixotasunaren forma klasikoak hautematera zuzenduta dago, eta odolean guztira dagoen 17-OHP zehaztean oinarritzen da, iragazpaperaren bidez.

PREBALENTZIA

Forma klasikoen intzidentzia orokorra 1:15.000 ingurukoa da, eta ez-klasikoena, 1:1000 ingurukoa.

HILKORTASUNA ETA ERIKORTASUNA

Forma klasikoak izan ohi dira forma larrienak. Gatz-galera duen forma jaiio berritan agertzen da, eta hilgarria izan daiteke, ez bada tratamendu goiztiar eta egokia ezartzen. Bi forma klasikoetan, jaiio aurretik androgeno gehiegi izateak birilizazio-maila aldakorrak eragiten dizkie 46;XX neskei, sexu-esleipen okerra eragin dezaketena. 46;XY jaioberrien kasuan, forma birilizatzaile sinpleak badituzte, baliteke hiperandrogenismoa ez nabarmentzea; baina horrek, era berean, pseudopubertaro goiztiarrak eragin ditzake, eta hazkunde-pronostikoan eragin handia izan dezake.

Forma ez-klasikoak forma moderatu-arinak izan ohi dira, gehiegizko androgenoen maila aldakorrak izaten dituzte eta sarritan asintomatikoak izaten dira. Hautzaro berantiarrean, nerabezaroan edo helduaroan androgenizazio-zantzuak agertzen dira.

TRATAMENDUA

Glukokortikoideen ordeztu ahotiko hidrokortisona ematea da tratamenduaren oinarria, esteroideen funtzioa ordeztzeko eta hormona adrenokortikotropikoaren (ACTH) gehiegizko jariaketa ezabatzeko, eta, horrela, jatorri adrenaleko gehiegizko androgenoak murrizteko. Gatz-galera duten pazienteen kasuan, mineralokortikoidea ($9\text{-}\alpha$ -fluorhidrokortisona edo fludrokortisona) eta gatz-ekarpen doitua ere beharrezkoak dira.

Kortikoideen dosiak arretaz ebaluatu behar dira, eta paziente bakoitzari dagokiona eman, gehiegizko tratamenduak (Cushing-en sindrome iatrogenikoa) edo gutxiegitasunak (gehiiegizko androgenizazioa, hazkundera kaltetuz, eta pubertaro-garapenaren eta ugalkortasunaren alterazioekin, bai mutikoetan, bai neskatuetan) epe luzera dakartzaten konplikazioak saihesteko edo murrizteko.

Neskato birilizatuei tratamendu kirurgiko zuzentzailea egitea tratamenduaren alderdi funtsezkoa da. Bertatik ateratako emaitza anatomikoen arabera izango da neska horrek honako hauek izatea, hein handi batean: gorputz-eskema bat, sexu-jarduera eta ugalkortasun normala.

IRIZPIDE DIAGNOSTIKOAK

Giltzurrun gaineko guruinaren sortzetiko hiperplasia klasikoaren latentzia-aldia laburra denez, azkar erantzun behar da, batez ere bizitzako lehen asteetan, gatz-galera duten formetan gehienbat, jaioberriaren heriotza eragin dezakete eta. Susmo diagnostikoa azterketa klinikoan eta 17-OHP maila altuak adierazten dituzten laborategiko aurkikuntzetan oinarrituta egiten da.

Baheketa honetan datza: jaiotzean ateratako odol-laginarekin bustitako paperaren fluoroimmunosaiakuntza geroratuaren bidez 17-OHP maila kuantifikatzea. Proba hori jaioberrien baheketaprogramen esparruan egiten da, hainbat herrialdetan; besteak beste, Estatu Batuetako hainbat estatutan, Zeelanda Berrian, Japonian, Israelen, Suedian, Suitzan, Frantzian, Austrian eta Herbeheretan. Espainian, jaioberrien baheketa autonomia-erkidego hauetan egiten da: Aragoi, Gaztela eta Leonen, Gaztela-Mantxan, Extremaduran, Madrilgo Erkidegoan eta Errioxan.

Lagina hartzen den unea oso garrantzitsua da. Jaio den unetik 48 ordura hartu behar da gutxienez; izan ere, 17-OHPren maila, normalean, altu egoten da jaiotzean, eta azkar egiten du behera bizitzako lehen egunetan. Aldiz, eraginpeko jaioberrien kasuan, mailak altu mantentzen dira, edo handitu ere egin daitezke.

Zenbait egoeratan (hala nola prematuritatea, jaiotzako pisu txikia, aldibereko gaixotasunak edo estresa), 17-OHP balio altuak detekta daitezke. Horregatik, beharrezkoa da baheketa-estrategian jaiotzaren unean ziren haurdunaldi-asteen kopuruaren arabera eten puntuak sartzea. 17-OHPren balioa adin gestazionalaren eten puntutik gorakoa bada, positibotzat jotzen da, eta jarraipena behar du, baieztapen diagnostikoa egiteko.

Detektatutako pazienteen jarraipena oinarrizko gune bakoitzeko Endokrinologia Pediatrikoaren Jarraipen Unitatean egingo da.

C. JAIOBERRIETAN GILTZURRUN GAINEKO GURUINAREN SORTZETIKO HIPERPLASIA BAHETZEKO PROZEDURA

1. EAEen hitzartutako protokoloa eta azken diagnostikoa.

Jaioberrietan giltzurrun gaineko guruinaren sortzetiko hiperplasia bahetzeko EAEko protokoloa

Iragazpapererako odol-laginak jaio eta 48 ordura lortzen dira, eta ≥ 1.500 gramoko pisuarekin jaio diren eta ≥ 33 asteko adin gestazionala duten jaioberrietan egiten da. Giltzurrun gaineko guruinaren sortzetiko hiperplasia detektatzeko, ez da beharrezkoa odol gehiago ateratzea. Laginen diagnostikoa egiteko, fluoroimmunosaiakuntza geroratuaren teknika erabiliko da, paperean bustitako odoleko 17-OH progesteronaren gehikuntza kuantifikatzeko jaioberrietan.

Adin gestazionalerako ezarrita dagoen eten puntua (p99,95) baino balio handiagoa duten laginen kasuan, beste bi lagin eskatuko dira, biak iragazpaperean. Horietako bat osasun publikoko laborategira bidaliko da, teknika berdina erabiliz aztertzeko; eta bestea, Gurutzetako Ospitaleko biokimika zerbitzura (metabolismo-arloa), 17-OH progesterona neurtzeko masa-espektrometria bidezko berrespen-teknika egiteko, bai eta bigarren markatzaileak egiteko ere, baheketa-estrategiaren barruan. Emaitzak berretsi ondoren, osasun publikoko laborategiko unitate zentralerako idazkaritzak jatorrizko ospitaleei jakinaraziko dizkie, telefonoz nahiz posta elektronikoz, haien diagnostikoa baieztatu dezaten. Laginen emaitzak automatikoki sartzen dira EAEko jaioberrien aplikazioan.

< 33 asteko adin gestazionala eta/edo < 1.500 g-ko pisua duten jaioberrien kasuan, lehen erauzketa bat egingo da jaio eta lehen 5-7 egunen buruan, eta programan jasotako patologien zehaztapena egingo da; ondoren, bigarren erauzketa bat (lehen zehaztapenaren emaitzak gorabehera) 14-16 egunen buruan, TSH, T4 eta 17-OH progesterona zehazteko. Bi laginak osasun publikoko laborategira bidaliko dira, eta emaitza positibotzat joko da, baldin eta bigarren laginean horietako baten balioa p99,95etik gorakoa bada. Baheketan emaitza positibo bat atera dela egiaztatzen bada, URGENTZIAZ jarraituko zaio ≥ 1.500 gramoko pisua eta ≥ 33 asteko adin gestazionala duten jaioberrien taldean erabilitako berrespen-estrategia berari.

Amaren edo jaioberriaren dexametasona, hidrokortisona edo prednisona bidezko tratamenduak negatibo faltsuak eman ditzake sendagaia hartu eta bi astera arte; beraz, horren inguruko edozein intzidentziaren berri eman beharko da.

Garaiaurreko jaioberriak edo jaiotzean pisu txikia dutenak eta haurra jaio eta egun bat baino lehenago hartutako laginak oso faktore garrantzitsuak dira positibo faltsuak lortzeko.

Azken diagnostikoa jarraipen-zentroei dagokie.

2. Laborategia: proposatutako estrategia, tresneria eta erreaktiboak, kalitatearen kanpoko kontrolak

Osasun publikoko laborategiaren kimika klinikoko unitatea da unitate zentrala, eta hark du jaioberrien baheketarako programako analisisien ardura.

Proposatutako estrategia:

48 ordu baino ez dituzten jaioberrien hasierako laginean, 17-OHP zehaztea. Positibotzat jotzen ditugu p99,95 baino handiagoak dituzten 17-OHP balioen laginak, adin gestazionalaren arabera, eta hiru talde bereizten dira:

- <33 aste: p99,95 haztatua
- 33–37 aste: p99,95 adin gestazional handieneko taldeari dagokiona
- >37 aste: p99,95

Tresneria:

17 α -OH-progesterona (17-OHP) zehazteko, beste baheketa batzuetarako erabili ohi den AutoDELFLIA ekipoa baliatuko da, 17 α -OH-progesterona erreaktiboan kita duena. Perkin Elmer-en ekipa bat da, zeina software informatikoen hornitzailea ere baden. 17 α -OH-progesterone kit erreaktiboak espezifikoak eta eskusiboak dira 17-OHP aztertzeke iragaz-paperean bildutako jaioberrien laginetan, eta Perkin Elmer Life Sciences da hornitzailea.

Osasun Publikoko laborategiaren kanpoko kontrolak:

Zehaztapen berak egiten dituzten laborategien emaitzen alderagarritasuna bermatzeko, gaixotasun honen markatzailearentzat kalitatea ebaluatzeko hiru kanpo-programatan parte hartzen du laborategiak: «Infant Screening Quality Assurance Program». Centers for Disease Control, (CDC) Atlanta. AEB. Sei hilean behingo ebaluazioa, hiru kontzentrazio-mailarekin, bost serie analitiko desberdinetan prozesatzeko «Infant Screening Performance Evaluation Program»-en. Center for Disease Control (CDC) Atlanta. AEB. Hiru hilean behingo ebaluazioa, bost kontzentrazio-mailarekin bidalketako, Referenzinstitut für Bioanalytik-en. Hiru hilean behingo ebaluazioa, bi kontzentrazio-mailarekin bidalketako.

Kimika klinikoko unitatearen teknika guztiak UNE EN ISO 15189 arauak ziurtatzen ditu. Hauxe da, zehazki, Egiaztapeneko Erakunde Nazionalaren (ENAC) arau hori: Laborategi klinikoak: kalitateari eta eskumenari buruzko baldintza bereziak; eta erakunde horrek egiten ditu, hain zuzen, jarraipen-ikuskaritzak, urtero. Sortzetiko hiperplasia suprarrenalala egiaztatzeke eskatuko da hurrengo auditorian.

3. Prozeduren eta jardueren deskribapena: estrategia, giza baliabideak eta koordinazioa.

- A. Haurtxoari odol-lagina ateratzea,** ahal bada ama bertan dagoela, eta haurra bularra hartzen ari dela. Haurra jaio denetik 48 ordu pasatu direnean egingo da, ospitalean alta eman aurretik, 1.500 g edo hortik gora pisatzen duten eta 33. astera iritsi diren jaioberrietan, amaetxe publiko nahiz pribatuetan. < 33 asteko adin gestazionala edo < 1.500 g-ko pisua duten haurtxoen kasuan, lehen erauzketa bat egingo da jaio eta lehen 5-7 egunen buruan, programan jasotako patologien zehaztapenak eginez, eta bigarren erauzketa bat (lehen zehaztapenaren emaitzak gorabehera) 14-16 egunen buruan, TSH, T4 eta 17-OH progesterona zehazteko. Amaetxeetako erizainek aterako diete odola.
- B. Laginak oinarrizko guneetako idazkaritzetara bidaltzea:** jaioberrien eta amen datuak aplikazio informatikoan sartuko dituzte hor. Haurraren eta amaren datuak eta, ondoren, egindako analisiaren emaitzak aplikazio informatiko berezi batean sartzen dira. Fitxategi informatiko hori Osasun Sailarena da ([EAEko haur jaioberrien erregistroa](#)); modu ofizialean ageri da EHAAn, eta bertan biltzen diren datuen konfidentzialtasuna bermatzen du, baita programa honen helburuetarako baino ez direla erabiliko ere. Prozesu hori odol-lagina ateratzen den egunean bertan egiten da ospitale publikoetan. Amaetxe pribatuetan, amaren eta haurraren datuekin batera, odol-lagina erreferentziako ospitalera bidaltzen dute, datuak bertan sar ditzaten.
- C. Laginak bidaltzea** oinarrizko arloetako idazkaritzetatik osasun publikoko kimika klinikoko unitateko laborategira, bai eta, aldi berean, Gurutzetako Ospitaleko biokimika zerbitzuko metabolismo-arlora ere, aldeztu aurretik emaitza positiboa lortu bada. Osasun publikoko laborategiko teknikariek eta administrariak egunero ikuskatzen dituzte iragaz-paperean jasotako laginak, aplikazio informatikoan sartutako datuekin batera.
- D.** Osasun Publikoko **laborategiko teknikariek** laginak aztertzen dituzte, eta emaitzak ematen dituzte, unitateko buruak baliozta ditzan.
- E. Kasu positiboak.** Erabakitako mugetatik gorako emaitzak dituzten laginak «positibo» gisa sailkatuko dira.
- F. Kasu positiboetarako jarraibideak**

Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleak emaitza egiaztatzailearen berri emango dio Osasun Publikoko laborategiari, analisiaren txostena posta elektronikoz bidalita. Osasun Publikoko laborategia da azken emaitzaren berri emateko arduraduna.

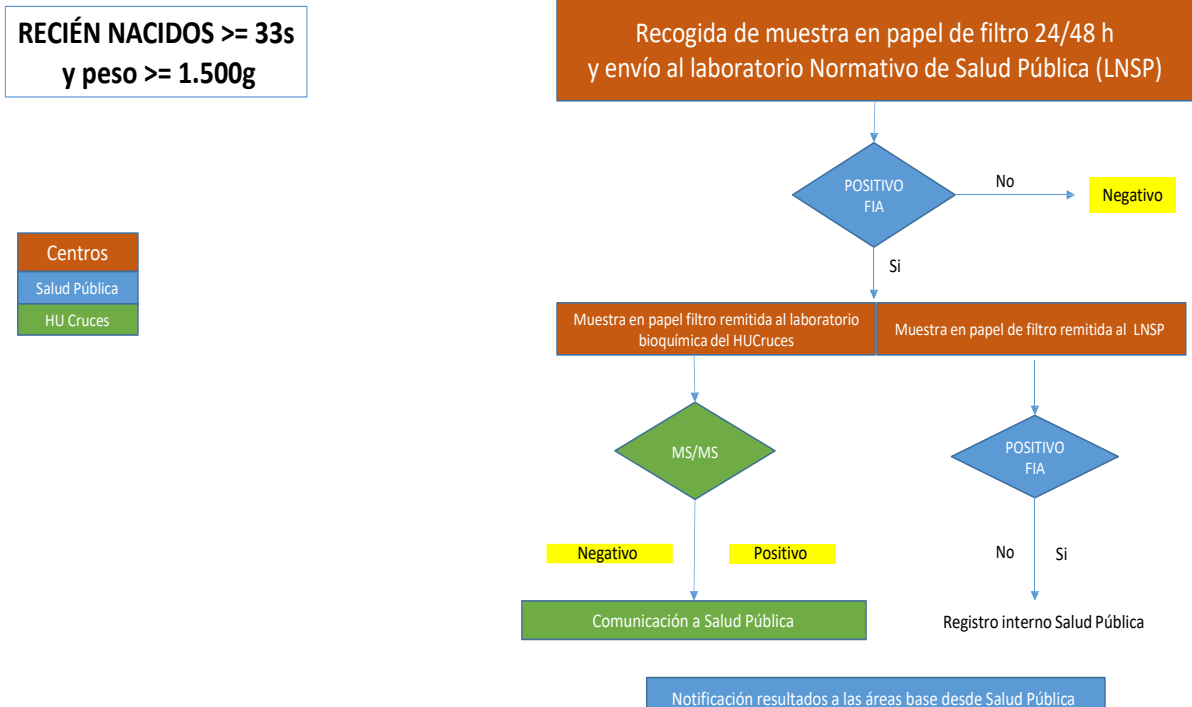
Osasun Publikoko laborategiko unitate zentraleko idazkariak azterketaren emaitzaren berri emango dio oinarrizko guneko idazkariari, posta elektronikoz eta telefonoz. Koordinatzaile horrek honela jokatu du, probaren emaitzen arabera:

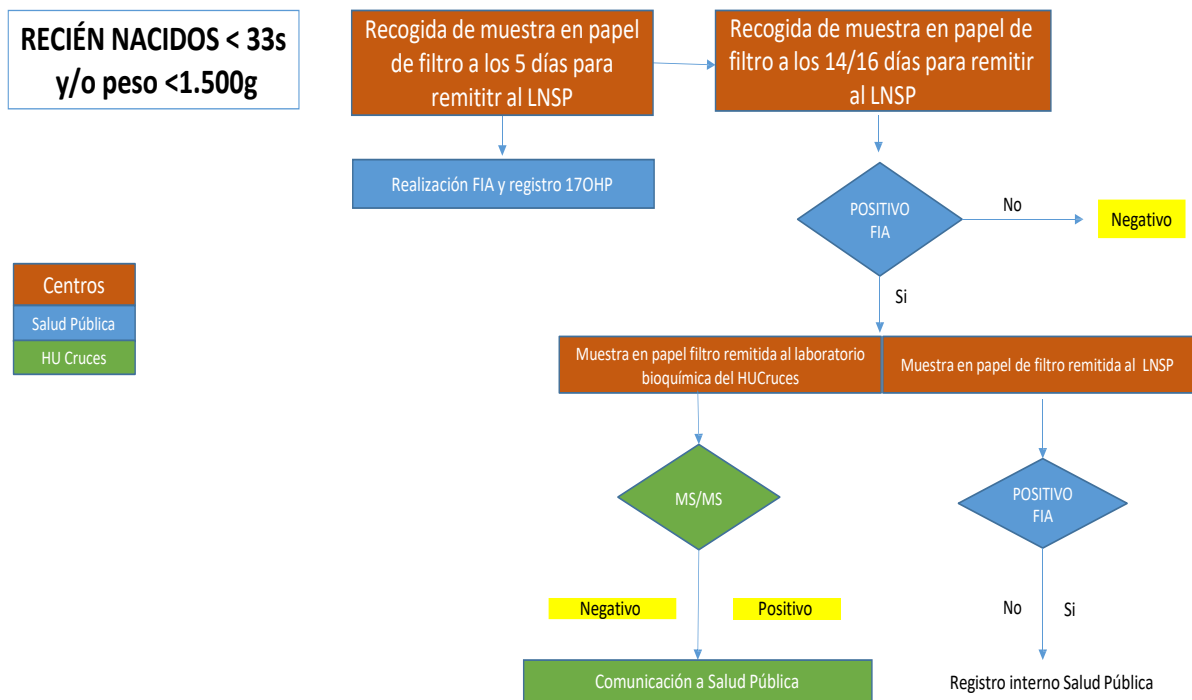
- Koordinatzaileak emaitzaren berri emango dio familiari, eta dagokion ospitaleko jarraipen-unitatera bideratuko du. Jarraipen-unitate horretako buruari ere jakinaraziko dio kasua, posta elektronikoz eta telefonoz, eta programaren aplikazio informatikoan ere jakinarazpen horren berri emango du.
- G. EAEko oinarrizko gune bakoitzeko endokrinologia pediatrikoaren jarraipen-unitateak** bere gain hartzen du detektatutako kasuaren jarraipena egiteko ardura, eta kasu positiboak berresteko probak egiten ditu dagokion ospitaleko laborategian, edo beste zentro batzuetara

bideratzen ditu, neurtzeko teknika erabilgarriak kontuan hartuta. Emaiza horiek edukitakoan, behin betiko diagnostikoa egingo du.

- H. **Jarraipen-unitatearen arduradunak** honako hauek jakinaraziko dizkio beti oinarriko gunearen koordinatzaileari: azken emaitza, egindako azterketen datuak eta behin betiko diagnostikoa. Koordinatzaile horrek aplikazio informatikoan txertatuko du informazio hori, behin betiko diagnostikoa eta data argi eta garbi adieraziz.
- I. Kasuaren **jarraipena eta tratamendua** jarraipen-unitateak egiten du, familia-pediatrarekin koordinatuta.

JAIOPERRIETAN GILTZURRUN GAINEKO GURUINAREN SORTZETIKO HIPERPLASIA BAHETZEKO EAE-KO PROTOKOLOA





D.- KASU POSITIBOEN JARRAIPENA

Ospitaleen parte-hartzea giltzurrun gaineko guruinaren sortzetiko hiperplasiaren baheketan. Jarraipen-unitateak

- Gurutzetako Ospitaleko biokimika zerbitzuko metabolismo-arloak kasua positiboa dela baieztatu ostean, oinarrizko gune bakoitzeko endokrinologia pediatrikoaren jarraipen-unitateak egingo du jarraipena. Une horretan indarrean dauden ebidentzian oinarritutako gidei jarraituko zaie.

ERREFERENTZIA BIBLIOGRAFIKOAK

1. Paz-Valiás L, Varela-Lema L, Atienza Merino G. *Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Revisión sistemática*, Espainiako Osasun Sistemaren Teknologia eta Prestazioen Ebaluazio Agentzien Sarea. Galiziako Teknologia Sanitarioen Ebaluazio Agentzia; 2014. *Informes de evaluación de tecnologías sanitarias*. Hemen dago ikusgai: https://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia_t201305CribadoHiperplasia.pdf
2. Cantero Muñoz P, Paz Valiñas L. *Efectividad clínica del cribado neonatal de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita Clásica por déficit de 21-OH. Actualización y análisis del estudio piloto*. Madril: Osasun Ministerioa. Santiago de Compostela. Galiziako Osasun Ezagutza Kudeatzeko Agentzia (ACIS), Alkolularitza Zientifiko-teknikoko Unitatea; Avalia-t; 2021. *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*. Hemen dago ikusgai: https://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia_t201305CribadoHiperplasia.pdf
3. Castilla I, Vallejo-Torres L, Rica-Echevarría I, Rodríguez-Sánchez A, Dulín-Íñiguez E, Espada M, Rausell D, Valcárcel-Nazco C, Cuéllar-Pompa L, Serrano-Aguilar P. *Coste-efectividad del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita*. Osasun, Gizarte Zerbitzu eta Berdintasun Ministerioa. Kanarietako Osasun Zerbitzuen Ebaluazio

Zerbitzua; 2013. *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*. Hemen dago ikusgai: https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/8a194cda-f3ed-11e4-aa6f-cfd8d9a72f8/SESCS%202013_C%20N%20H.Suprarrenal.pdf

4. Olgemoller B, Rosher AA, Liebl B, Fingerhut R. (2003) *Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value*. J Clin Endocrinol Metab. 88 (12), 5790-5794
5. *Newborn Screening Act Sheets and Confirmatory Algorithms*. 06.09.2007 American College of Medical Genetics
6. Van der Kamp HJ, Oudshoorn CGM, Elvers BH, VAN Baarle M, Otten BJ, Wit JM, ET AL. *Cutoff levels of 17-alpha-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.
7. *Congenital Adrenal Hyperplasia. Current insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management*. HeidiL.Claahsen-van der Grinten et al. Endocrine Reviews 2022, Vol 43. Nº 1, 91-159. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33961029/>
8. *Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society-Clinical Practice Guideline*. Pyllis W Speise et al. J Clin Endocrinol Metab 2018 Nov; 103(11): 4043-4088. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30272171/>
9. *Hiperplasia suprarrenal congénita*. José Ignacio Labarta et al. *Protoc diagn ter perdiatr*.2019;1:141-56. <https://www.aeped.es/documentos/protocolos-ndocrinologia>
10. *Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency*. Deborahh P. Merke and Ricrad J. Auchus. N Engl J Med 2020;383:1248-61. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1909786?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
11. *Twenty Years of Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia In North-Eastern Italy: Role of Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry as a Second-Tier Test*. Paolo Cavarzere et al. *Horm Res Paediatr* 2022;95:255-263. <https://doi.org/10.1159/000524170>
12. *Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Denmark: 10 years of Experience*. Marie Lind-Holst et al. *Horm Res Paediatr* 2022;95:35-42. <https://doi.org/10.1159/000522230>
13. *Second-Tier Testing for 21-Hydroxylase Deficiency in the Netherlands: A Newborn Screening Pilot Study*. Kevin Stroek et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021, Vol. 106, Nº11, e4487-e4496. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab464>
14. *The High Relevance of 21-Deoxycortisol, (Androstenedione+17α-Hydroxyprogesterone)/Cortisol, and 11-Deoxycortisol/17α-Hydroxyprogesterone for Newborn Screening of 21-Hydroxylase Deficiency*. Kazuhiro Watanabe et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2022, 107, 3341-3352. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac521>