

# PROGRAMA CUBANO DE PESQUISA NEONATAL DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA: UNA REALIDAD. 2005-2014<sup>h</sup>

## *Cuban neonatal screening program for congenital adrenal hyperplasia: a reality. 2005–2014*

Francisco Carvajal Martínez<sup>a</sup> y Ernesto Carlos González Reyes<sup>b</sup>, Tania Espinosa Reyes<sup>c</sup>, Amarilys Frómeta Suárez<sup>d</sup>, Elisa María Castells Martínez<sup>e</sup>, Ana Luisa Arteaga Yera<sup>f</sup> y Pedro Lucio Pérez Moras<sup>g</sup>

Recibido: 23 de abril, 2020 • Aprobado: 12 de junio, 2020

**Cómo citar:** xCarvajal Martínez F, González Reyes EC, Espinosa Reyes T, Frómeta Suárez A, Castells Martínez EM, Arteaga Yera AL, Pérez Moras PL. Programa cubano de pesquisa neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita: una realidad. 2005-2014. *cysa* [Internet]. 23 de febrero de 2021 [citado 23 de febrero de 2021];5(1):11-8. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/2072>

### Resumen

**Introducción:** la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es el desorden adrenal más común en la infancia y la causa más frecuente de ambigüedad sexual. La forma clásica, que representa los casos más severos de este déficit, se asocia en un 75 % con pérdida de sal. Por otra parte, en los recién nacidos (RN) del sexo femenino se pueden presentar grados severos de virilización de genitales.

**Objetivo:** presentar los resultados (durante diez años), del Programa Cubano de Pesquisa Neonatal (PN) de la HSC, soportado en un procedimiento inmunoenzimático desarrollado en Cuba.

### Abstract

**Introduction:** Congenital Adrenal Hyperplasia (HSC) is the most common adrenal disorder in childhood and the most frequent cause of sexual ambiguity. The classic form, which represents the most severe causes of this deficit, is associated in 75 % with loss of salt. On the other hand, in the NB of the female sex that present severe degrees of virilization of the genitals.

**Objective:** To present result of the application for ten years of the Cuban Neonatal Research Program of the HSC, supported by an immunoenzymatic procedure developed in Cuba.

<sup>a</sup> Especialista de 1<sup>er</sup> y 2<sup>do</sup> grado en Endocrinología, Profesor Titular y Consultante. Investigador Titular y de Mérito. Departamento de Endocrinología Pediátrica. Instituto Nacional de Endocrinología (INEN), La Habana, Cuba. ORCID: 0000-0002-8480-1361  
Correo-e: [endoped@infomed.sld.cu](mailto:endoped@infomed.sld.cu)

<sup>b</sup> Doctor en Ciencias de la Salud. Licenciado en Bioquímica. Investigador Titular. Centro de Inmunoensayo (CIE). La Habana. Cuba.  
Correo-e: [endoped@infomed.sld.cu](mailto:endoped@infomed.sld.cu)

<sup>c</sup> Especialista en 2<sup>do</sup> Grado en Endocrinología, Investigador Titular y de Mérito. Centro de Inmunoensayo, INEN.  
Correo-e: [endoped@infomed.sld.cu](mailto:endoped@infomed.sld.cu)

<sup>d</sup> Licenciada en Bioquímica. Máster en Bioquímica. Centro de Inmunoensayo, CIE. Correo-e: [endoped@infomed.sld.cu](mailto:endoped@infomed.sld.cu)

<sup>e</sup> Licenciada en Bioquímica. Máster en Bioquímica. Centro de Inmunoensayo, CIE. Correo-e: [endoped@infomed.sld.cu](mailto:endoped@infomed.sld.cu)

<sup>f</sup> Especialista de 1<sup>er</sup> grado en Higiene y Epidemiología. Centro de Inmunoensayo, CIE. Correo-e: [endoped@infomed.sld.cu](mailto:endoped@infomed.sld.cu)

<sup>g</sup> Centro de Inmunoensayo (CIE). Correo-e: [endoped@infomed.sld.cu](mailto:endoped@infomed.sld.cu)

<sup>h</sup> Premio Nacional de la Academia de Ciencias de Cuba. 2015.



**Resultados:** en el período de enero 2005 a diciembre 2014, se han estudiado 1 140 882 RN y se detectaron 56 niños con HSC, para una incidencia de 1:20 373 RN. La cobertura del programa se ha incrementado hasta llegar en el año 2013 al 99.34 % de todos los RN cubanos.

**Conclusiones:** la existencia del Programa Cubano de PN de HSC, ha permitido estimar la incidencia e incrementar el conocimiento de esta enfermedad. La PN ha posibilitado el diagnóstico precoz en la variedad perdedora de sal, contribuyendo a la disminución de la mortalidad infantil. El Programa ha favorecido a pacientes con formas virilizantes de la enfermedad, mediante la asignación correcta del sexo.

**Palabras clave:** hiperplasia suprarrenal congénita; pesquisa neonatal; 17OHP; perdedor de sal.

**Result:** In the period from January 2005 to December 2014, using the UMELISA 17 OH PROGESTERONA NEONATAL, 1 140882 RN were detected, for an incidence of 1:20373 RN. The coverage of the program has been increasing until 2013 reaching 99.34 % of all Cuban RN.

**Conclusion:** The existence of the Cuban HSC PN Program, has allowed estimating the incidence and increase knowledge of this disease in our country. PN has made possible the early diagnosis of patients with the salt losing variety, contributing to decrease in infant mortality nationwide. The Program has favored patients with virilizing form of the disease, through the correct assignment of sex.

**Keywords:** Congenital Adrenal Hyperplasia; neonatal screening; 17 OH; salt lose.

**Colaboradores:** Dr. José Luis Fernández Yero (\*\*), Dr. Roberto Álvarez Fumero (\*\*\*\*), Dr. José Rafael Hernández Gómez (\*\*\*), Dr. Abel Díaz Borroto (\*\*\*), Dra. Milaydis Hernández Benítez (\*\*\*), Dra. Julieta García Sáez (\*\*\*), Dra. Ángela Belkys Brito García (\*\*\*), Dr. Antonio Martínez (\*\*\*), Dr. Leonel García (\*\*\*), Dr. Lázaro Aramís Pérez Sampert, (\*\*\*), Dra. Martha Motes (\*\*\*), Dr. Reydel Riverón (\*\*\*), Dr. Luis Soto (\*\*\*), Dr. Carlos Silva León (\*\*), Dr. René Robaina Álvarez (\*\*), MSc. Niurka Margarita Carlos Pías (\*\*), Dr. C. Alfredo Rego Díaz (\*\*), Dr. Héctor Pérez Molina (\*\*), Lic. Lesley del Río Fabre (\*\*), Lic. Mary Triny Segura González (\*\*), Lic. Yileidis Tejeda Gómez (\*\*), MSc. Pedro Almenares Guasch (\*\*), MSc. Liliana López Brauet (\*\*), MSc. Adriana González Quintero (\*\*), MSc. Nevis Marrero González (\*\*), Dra. Celia María García Urbay (\*\*), Dra. Magdalena Barrios Cabrera, MSc. Tania Licourt Otero (\*\*), Dra Susana Marieta García Izquierdo (\*\*), Lic. María Elena Lefrán Gómez (\*\*), Dr. Bernardo Castro Castro (\*\*), Lic. Miguel Álvarez Abreu (\*\*), Dra. Amarilys Fiorenzano Pérez (\*\*), Dra. Sonia Teresa Puentes González (\*\*), Lic. Dania Dayami Heredia Salas (\*\*), Dra. Jacqueline Bárbara Martínez Ramos (\*\*).

---

(\*) Instituto Nacional de Endocrinología, (\*\*) Centro de Inmunoensayo, (\*\*\*) Endocrinólogos Peditras provinciales, (\*\*\*\*) Dirección Nacional del Programa Materno-Infantil. MINSAP

## Introducción

La pesquisa neonatal (PN) es un procedimiento que permite descubrir en recién nacidos la presencia de diferentes enfermedades, antes de la aparición de los síntomas clínicos que pueden ocasionar al niño daños graves e irreversibles, si no se inicia el tratamiento de forma oportuna<sup>1</sup>. Existe consenso en la necesidad de contar con sistemas de PN que sean simples, confiables, económicos y que permitan estudiar a grupos relativamente grandes de la población. Dentro de las enfermedades incluidas en la mayoría de los programas se encuentran el hipotiroidismo congénito, la fenilcetonuria y la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)<sup>2-4</sup>.

La HSC se define como un grupo de enfermedades autosómicas recesivas en las cuales se produce un trastorno de la esteroidogénesis suprarrenal debido a mutaciones genéticas que afectan las enzimas que intervienen en la biosíntesis del cortisol. Es el desorden adrenal más común en la infancia y la causa más frecuente de ambigüedad sexual. Los niños y las niñas son afectados por igual. La frecuencia es variable, según las formas clínicas descritas, las formas clásicas se presentan en 1:12 000 - 25 000 nacidos vivos y las no clásicas en 1: 8 000<sup>5-7</sup>.

El déficit de 21 hidroxilasa es su forma más común, constituye del 90 al 95 % de todos los pacientes con HSC; también es la más frecuente de las enfermedades metabólicas hereditarias<sup>8-9</sup>. Se produce por mutaciones en el gen CYP21A2 que codifica la enzima P450c21 (21 hidroxilasa), el cual está ubicado en el brazo corto del cromosoma 6<sup>10</sup>.

En el déficit de 21 hidroxilasa se describe una forma clásica de presentación neonatal y otra no clásica de expresión tardía. La forma clásica representa los casos más severos de este déficit, se asocia aproximadamente en un 75 % a pérdida de sal. El diagnóstico clínico de la forma clásica es particularmente difícil en varones, en quienes la virilización puede

ser poco evidente en el período neonatal, existiendo riesgo de muerte por una crisis suprarrenal entre la 2ª y 3ª semana de vida<sup>11,12</sup>. Por otra parte, en los recién nacidos (RN) del sexo femenino que presenten grados severos de virilización, se corre el riesgo de una asignación errónea del sexo, con todos los problemas médicos, familiares, sociales y legales que esta situación conlleva<sup>13-14</sup>.

En la actualidad, la determinación de los niveles de 17 hidroxiprogesterona (17OHP) en muestras de sangre seca es mundialmente aceptada para la pesquisa neonatal de la HSC causada por la deficiencia de 21 hidroxilasa<sup>15</sup>, cuyos objetivos fundamentales son: la detección precoz de los casos más graves con fenotipo perdedor de sal y virilizante simple, la prevención de crisis adrenal con pérdida salina en un varón afectado y además evitar la asignación de sexo masculino a una mujer 46 XX afectada<sup>11-12</sup>.

El desarrollo en el Centro de Inmunoensayo (CIE) del UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL, permitió el desarrollo e implementación en nuestro país, a partir de enero del 2005, de un Programa Nacional para la PN de la HSC. En este trabajo, se exponen los resultados de diez años de aplicación; dirigido a nivel nacional por el Departamento de Endocrinología Pediátrica del Instituto Nacional de Endocrinología e implementado en todas las provincias por el endocrinólogo pediatra y los laboratorios SUMA (sistema ultramicroanalítico) a ese nivel, para la pesquisa neonatal de la HSC.

## Material y métodos

El Programa Cubano de Pesquisa Neonatal de la HSC es apoyado por el Departamento Materno-Infantil del Ministerio de Salud Pública, así como las iguales dependencias en las diferentes provincias del país. El equipo central y provinciales coordinan las acciones de las instituciones de salud encargadas del diagnóstico, la confirmación, el control

de los casos, su tratamiento, el seguimiento de los pacientes y la atención integral a sus familiares.

La estrategia del programa de pesquisa incluye la medición de la 17OHP entre el 5to-7mo día después del nacimiento mediante la utilización del UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL. Las muestras colectadas en papel de filtro, provenientes de las diferentes áreas de salud, son procesadas en la red de laboratorios SUMA distribuidos por todas las provincias del país. El protocolo de pesquisa se describe de la siguiente manera: si los niveles de 17OHP son inferiores a 55 nmol/L se considera como muestra normal, si supera o iguala ese valor se considera como elevada. En los neonatos pretérminos (<37 semanas) y bajo peso (<2500 gramos), con resultados elevados en la PN, se establece repetir la prueba al mes de nacido con una muestra de sangre de talón sobre papel de filtro.

Los casos con resultado elevado, deben ser evaluados de inmediato por un endocrinólogo pediatra para la posible identificación de signos de HSC y la obtención de una segunda muestra de suero de talón. En estos casos al repetir la determinación y si los niveles de 17OHP en el suero son superiores a los 40.15 ng/mL se confirman como elevados y se valora el tratamiento si existen elementos clínicos sugestivos de la enfermedad, con hidrocortisona entre 10-20 mg/m<sup>2</sup>sc/día.

Se mantiene alerta médica en los casos con valores elevados de 17 OH Progesterona. Una vez confirmado el diagnóstico presuntivo de HSC se mantendrá el tratamiento con hidrocortisona y en ocasiones, además, 9  $\alpha$  fluorhidrocortisona, dirigido a frenar la hiperproducción androgénica, corregir cualquier tipo de desequilibrio electrolítico y evitar la hipocortisolemia. El seguimiento incluye la evaluación periódica de un equipo multidisciplinario integrado por endocrinólogos, genetistas, urólogos, psicólogos y trabajadores sociales, cuando el caso lo requiere. El médico de atención

primaria, sea el médico de familia o el del policlínico es informado para que además. El médico de atención primaria, sea el médico de familia o el del policlínico, es informado para que además observe y siga al paciente en su área de salud.

## Resultados

En el período de enero 2005 a diciembre 2014, empleando el UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL, se estudiaron 1 140 882 y se detectaron 56 niños con HSC, para una incidencia de 1:20 373 RN. El 79 % de los casos detectados corresponden a formas clásicas de la HSC y dentro de estos el 64 % fueron clasificados como perdedores de sales. La relación varones/hembras fue de 1.29 (22/17).

**Cuadro 1.** Formas clínicas detectadas en el programa cubano de PN de la HSC

---

### Formas Clínicas No de casos

Clásicas	31
Ambigüedad sexual con pérdida salina	3
Perdedores de sal	13
Virilizantes simples	7
Ambigüedad sexual	8
No clásicas	8
Total	39

---

**Fuente:** Programa Nacional de Tamiz para HSC.

*En estos años la cobertura nacional del programa se ha ido incrementando hasta llegar en el año 2013 al 99,34 % de todos los RN.*

## Discusión

El programa de PN de la HSC, basado en la determinación de los niveles de 17OHP, permite la identificación temprana de los RN afectados con esta enfermedad. Los beneficios de la detección temprana de la HSC incluyen la prevención de los daños físicos y mentales asociados con los episodios de pérdida salina, que pueden llevar a la muerte del niño, y asegura una correcta asignación del sexo en las niñas afectadas con virilización de sus genitales externos<sup>11-12</sup>. La disminución de las posibles causas de muerte y discapacidad infantil, tiene un impacto altamente positivo sobre la salud de nuestros niños y la felicidad de sus familiares.

Los endocrinólogos provinciales, así como los colegas del centro rector en el INEN, son los encargados de la valoración, diagnóstico y seguimiento de todos los pacientes. Se realizan informes administrativos al nivel nacional, cada cierto periodo; asimismo, se realizan reuniones administrativas-científicas nacionales, donde se evalúan tanto la marcha de los programas provinciales y nacionales como sus dificultades. Siempre se cuenta con el apoyo del Ministerio de Salud Pública a nivel nacional y con las unidades provinciales de salud. Igualmente, siempre existe la incorporación a este tipo de actividad de los colegas del CIE.

Los métodos empleados en la PN de la HSC, deben presentar una sensibilidad adecuada para detectar el 100 % de los casos con las formas clásicas de la enfermedad. En algunos programas, y teniendo en cuenta el NC empleado, es posible detectar formas no clásicas<sup>16</sup>. En el programa cubano para la PN de la HSC, se reporta una incidencia de 1:20 373, de ellos el 79 % de los casos corresponden a formas clásicas de la enfermedad, lo que está acorde con lo reportado por otros programas. Por ejemplo, la evaluación de 128 282 RN, en el programa de PN de la HSC del Noroeste de Italia<sup>17</sup>, mostraba una incidencia de 1:21 380, similar a lo reportado por Japón con 1:21 000 18.

A partir de los resultados obtenidos del estudio de más de ocho millones de RN, se reporta una incidencia mundial, para las formas clásicas de la HSC, de 1:15 000; pero estos resultados son muy variables y dependen de la población estudiada<sup>6-8</sup>. Los índices más altos de aparición de la enfermedad, se ubican en regiones aisladas, como los Yupic Eskimos de Alaska y la isla francesa de La Reunión, con incidencias de 1:280 y 1: 2100, respectivamente<sup>12</sup>. En EUA, se han hallado diferencias entre las incidencias en población afro-americanas (1:42 000) y población blanca (1:15 000)<sup>19</sup>. En España, entre los años 1996 y 1999, se evaluaron 354 339 RN, se encontraron 22 casos con la HSC y una incidencia de 1:16 106<sup>12</sup>.

Una alta frecuencia de aparición de la HSC se ha encontrado en Brasil (1:7 500) y Filipinas (1:7 000)<sup>7</sup>. Un resultado similar se ha obtenido en el programa de PN, que desarrolla el Instituto Mexicano del Seguro Social, con el empleo de la Tecnología SUMA y la aplicación del UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL. La alta incidencia de la HSC en la población mexicana (1:8 744) demuestra la importancia de la PN de esta enfermedad en esa nación (Comunicación personal al autor).

De las formas clásicas diagnosticadas por el programa cubano, el 64.5 % de los casos fueron clasificados como perdedores de sales. Este resultado es similar a lo reportado por otros autores, donde Merke y Bornstein reportaban un 67 % de perdedores de sales, en un estudio de más de 6.5 millones de RN pesquisados en 13 países<sup>7</sup>. Por su parte, Levine refiere una frecuencia mundial de 75 % de perdedores de sales y 25 % con la forma virilizante simple de la enfermedad<sup>18</sup>.

En general, los programas de PN de la HSC se caracterizan por altas tasas de resultados falsos positivos y tasas de falsos negativos muy bajas<sup>18</sup>. En Cuba, contamos con una tasa de falsos positivos durante el periodo evaluado de alrededor del 2 %. La experiencia acumulada en estos años de programa, el

número de casos detectados, los estudios de los niveles de 17OHP en RN cubanos y los factores que pueden afectar las concentraciones de la hormona, nos obligó a reevaluar el nivel de corte, aspecto ya realizado, con la mejoría de la calidad de nuestro programa.

En todos los estudios que evaluaron los niveles de 17OHP en RN cubanos se evidencia la influencia de la edad de toma de muestra, la EG y el PAN sobre los niveles de la hormona. Los neonatos con muestras colectadas con menos de 48 horas de vida, EG<37 semanas o PAN<2500 gramos presentaron niveles de 17OHP superiores a los obtenidos para los otros grupos evaluados. Esto, unido al análisis de la influencia del género, el tipo de parto y el número de fetos, indica cómo los factores perinatales afectan los valores de 17OHP y que para mejorar la eficiencia de la PN, cada programa basado en sus condiciones y experiencias, debe establecer NC que tengan en cuenta algunos de estos parámetros.

En los últimos años ha aumentado el número de países que llevan a cabo la PN de la HSC, mediante la determinación de los niveles de 17OHP en muestras de sangre seca sobre papel de filtro<sup>20</sup>. Hoy existe consenso sobre la considerable variación de los niveles de 17OHP, y los NC empleados, de un programa de PN a otro. Estas diferencias, en muchos casos, se relacionan con el tipo de ensayo (RIA, ELISA, FIA), la especificidad de los anticuerpos, el tipo de papel de filtro para la colecta de la muestra y las características de la población de RN<sup>5,21</sup>.

Sin embargo, las discrepancias, en cuanto al NC, se observan incluso entre programas que utilizan los mismos reactivos. De ahí, que la práctica internacional recomienda que cada programa de PN de la HSC establezca su NC, teniendo en cuenta las características de las muestras empleadas en la pesquisa y los diferentes factores genéticos, ambientales, sociales y económicos que actúan sobre las poblaciones de diferentes localizaciones geográficas.

Los costos económicos y psicosociales, asociados con los resultados falsos positivos de los programas de PN de la HSC, son altos. Se plantea, que solo los costos de laboratorio relacionados con resultados falsos positivos son 10 veces superiores a los costos de una muestra con resultado normal<sup>22</sup>. De esta manera, diferentes esquemas de pesquisa han sido estudiados y en muchos casos implementados, los cuales incluyen el ajuste del NC a la EG, el PAN o a la edad de toma de muestra<sup>21-25</sup>.

El incremento de los valores de 17OHP, en RN prematuros o con bajo PAN, han sido relacionados con la inmadurez de las enzimas implicadas en la síntesis del cortisol, principalmente la expresión de la enzima 11 betahidroxilasa<sup>26</sup>, la elevada síntesis de esteroides conjugados que pueden tener RC con los ensayos empleados en la pesquisa, inmadurez de los riñones que provoca deficiencias en las funciones excretoras y los altos niveles de ACTH debido al estrés del parto<sup>21</sup>. Estudios recientes han demostrado que el estrés provocado por las infecciones del líquido amniótico y la preclamsia, dos de los factores responsables de la prematuridad, traen como consecuencia un incremento de los niveles de 17OHP en neonatos nacidos antes de las 37 semanas de gestación<sup>27</sup>. Estos resultados demuestran que ajustar el NC a una de estas tres variables (EG, edad de toma de muestra y PAN) o la combinación de ellas, evita un número elevado de falsos positivos.

Finalmente opinamos, que la existencia del Programa Cubano de PN de HSC, (con la utilización de la determinación de 17OHP de procedencia nacional), ha permitido estimar la incidencia e incrementar el conocimiento de esta enfermedad en nuestro país. La PN ha posibilitado el diagnóstico precoz de pacientes con la variedad perdedora de sal, contribuyendo a la disminución de la mortalidad infantil a nivel nacional. El Programa ha favorecido a pacientes con formas virilizantes de la enfermedad, mediante la asignación correcta del sexo, brindando tranquilidad social, familiar. La realidad de que nuestro país pueda

contar con este programa ayuda a mejorar la calidad integral de la atención a estos pacientes y familiares, así como brinda seguridad al personal de salud que los atiende.

### Bibliografía

1. Wilcken B, Wiley V. Newborn screening. *Pathology*, 2008;40(2):104-15.
2. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr*, 1975;86:670-4.
3. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*, 1963;32:338-43.
4. Honour JW, Torresani T. Evaluation of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res*, 2001;55:206-11.
5. Pang S, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988; 81; 866-74.
6. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-Hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*, 2000;21(3):245-91.
7. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet*, 2005;365:2125-36.
8. Esposito M, Levine R, Shalev N. 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. en línea New York: New York University School of medicine, 1999. Available from <http://endeavor.med.nyu.edu/student-org/ama/docs/mgb1999-2000/ab43.htm> consulta: 16 de enero 2007.
9. Miller WL. Clinical Review 54: Genetics, diagnosis and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 78:241-6.
10. New MI. An update of congenital adrenal hiperplasia. *Ann NY Acad Sci*, 2004;1038:14-43.
11. Torresani T, Biason-Lauber A. Congenital adrenal hyperplasia: Diagnostic advances. *J Inherit Metab Dis*, 2007;30:563-75.
12. Soriano L, Velázquez de Cuellar M. Hiperplasia Suprarrenal Congénita. *Pediatr Integral*, 2007;11(7):601-10.
13. Kaye CI, Cunniff C, Frias JL, Moeschler J, Panny SR, Trotter TL. Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. *Pediatrics* 2000;106 (1):138-42.
14. Özbey H, Darendeliler F, Kayserili H, Korkmazlar U y Salman T. Gender assignment in female congenital adrenal hyperplasia: a difficult experience. *BJU International*, 2004;94:388-91.
15. Antal Z, Zhou P. Congenital adrenal hyperplasia: Diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Rev*, 2009;30:e49-e57.
16. Joint ESPE/LWPES CAH. Working group consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from European Society for Paediatric Endocrinology and Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res*, 2002;58:188-95.
17. Cavarzere P, Camilot M, Teofoli F, Tató L. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in North-eastern Italy: A report three years into the program. *Horm Res*, 2005; 63(4):180-6.
18. Levine LS. Congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics in Review*, 2000;21(5):159-70.

19. Therrell BL, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, Simmank J, Korman K, Prentice L y col. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*, 1998;101:583-90.
20. Riepe FG, Wolfgang GS. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev Endocr Metab Disord*, 2007; 8:349-63.
21. Linder N, Davidovitch N, Kogan A, Barzilai A, Kuint J, Mazkeret R, y col. Longitudinal measurements of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone in premature infants during the first three months of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1999;81:175-8.
22. Olgemöller B, Roscher A, Liebl B, Fingerhut R. 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*, 2003;88(12):5790-4.
23. Van der Kamp HJ, Oudshoorn CGM, Elvers BH, Van Baarle M, Otten BJ, Wit JM, y col. Cut off 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.
24. Paul DA, Leef KH, Stefano JL, Bartoshesky L. Factors influencing levels of 17- hydroxyprogesterone in very low birth weight infants and the relationship to death and IVH. *J Perinat*, 2004;1-5.
25. Gruñeiro de Papendieck L, Prieto L, Chiesa A, Bengolea S, Bergadá C. Congenital adrenal hyperplasia and early newborn screening: 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone (17 $\alpha$ -OHP) during the first days of life. *J Med Screen*, 1998; 5:24-6.
26. Hingre RV, Gross SJ, Hingre KS, Mayes DM, Richman RA. Adrenal steroidogenesis in very low birth weight preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994;78:266-70.
27. Pike IL. Maternal stress and fetal responses: Evolutionary perspectives on preterm delivery. *Am J Hum Biol*, 2005;17:55-65.