

Programa cubano de pesquisa neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita: una realidad. 2005-2014.

Autoría principal

Francisco Carvajal Martínez¹, Ernesto Carlos González Reyes².

Otros autores

Tania Espinosa Reyes¹, Amarilys Frómeta Suárez², Elisa María Castells Martínez², Ana Luisa Arteaga Yera², Pedro Lucio Pérez Moras².

Colaboradores

Dr. José Rafael Hernández Gómez³, Dr. Abel Díaz Borroto, Dra. Milaydis Hernández Benítez³, Dra. Julieta García Sáez³, Dra. Ángela Belkys Brito García³, Dr. Antonio Martínez³, Dr. Leonel García³, Dr. Lázaro Aramis Pérez Sampert³, Dra. Martha Motes³, Dr. Reydel Riverón³, Dr. José Luis Fernández Yero², Dr. Carlos Silva León², Dr. René Robaina Álvarez², MSc. Niurka Margarita Carlos Pías², DrC. Alfredo Rego Díaz², Dr. Hector Pérez Molina², Lic. Lesley del Río Fabre², Lic. Mary Triny Segura González², Lic. Yileidis Tejeda Gómez², MSc. Pedro Almenares Guasch², MSc. Liliena López Brauet², MSc. Adriana González Quintero², MSc. Neivis Marrero González², Dra. Celia María García Urbay², Dra. Magdalena Barrios Cabrera, MSc. Remigio Coto Rodeiro, MSc. Tania Licourt Otero², Dra Susana Marieta García Izquierdo², Lic. María Elena Lefrán Gómez², Dr. Bernardo Castro Castro², Lic. Miguel Álvarez Abreu², Dra. Amarilys Fiorenzano Pérez², Dra. Sonia Teresa Puentes González², Lic. Dania Dayami Heredia Salas², Dra. Jacqueline Bárbara Martínez Ramos².

Entidad ejecutora principal

¹Instituto Nacional de Endocrinología.

Entidades participantes

²Centro de Inmunoensayo.

³Endocrinólogos Pediatras provinciales.

Autor para correspondencia

Dr. Francisco Carvajal Martínez

Dirección postal: 27 No. 503 entre calle E y F, Plaza

Teléfono: 8321659, 8636277

Correo electrónico: endoped@infomed.sld.cu

Aporte científico de cada autor al resultado

✓ Dr. C. Med. **Francisco Carvajal Martínez** (25%): Desde el inicio del programa de pesquisa neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita, ha participado como Coordinador Nacional, por lo cual ha tenido un papel relevante en el desarrollo del mismo. Participó en el diseño e implementación de la estrategia del programa. Participó y participa en su evaluación periódica. Participó en la elaboración y revisión del protocolo de validación externa del UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL. Participó en la elaboración del informe de validación externa del UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL. Participó en los estudios que permitieron establecer el valor de corte actual que es utilizado en el programa cubano de pesquisa neonatal de la hiperplasia

suprarrenal congénita. Ha sido autor de tres de las publicaciones que forman parte de los resultados de este trabajo. Ha sido autor de un número significativo de los trabajos, presentados en eventos nacionales e internacionales, algunos de ellos premiados, que forman parte de los resultados de este trabajo. Participó como oponente en el acto de Pre-Defensa de la Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias de la Salud, que forma parte de los resultados de este trabajo. Participó como asesor de la Tesis para optar por el título de Especialista de 1er grado en Endocrinología, que forma parte de los resultados de este trabajo. Ha coordinado los estudios que han permitido conocer la incidencia y las diferentes formas clínicas de la hiperplasia suprarrenal congénita en la población cubana. Ha participado en los estudios que han evaluado el impacto científico, económico y social de la aplicación del Programa Cubano de Pesquisa Neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita.

- ✓ Dr. C. Med. **Ernesto Carlos González Reyes** (25%): Dirigió y participó en las etapas de diseño, desarrollo, estandarización y escalado del UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL. Participó en la elaboración y revisión de los protocolos de validación interna y externa del UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL. Participó en la elaboración del informe de validación interna del UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL. Participó en la elaboración del Expediente que permitió la obtención del registro sanitario del UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL. Participó en el proceso de implementación del programa de pesquisa neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita en Cuba. Dirigió los estudios que permitieron establecer el valor de corte actual que es utilizado en el programa cubano de pesquisa neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Dirige y participa en la producción de los lotes de producción del UMELISA 17OH Progesterona Neonatal. Ha sido autor de cinco de las publicaciones que forman parte de los resultados de este trabajo. Ha sido autor de un número significativo de los trabajos, presentados en eventos nacionales e internacionales, algunos de ellos premiados, que forman parte de los resultados de este trabajo. Discutió satisfactoriamente la Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias de la Salud, que forma parte de los resultados de este trabajo. Participó como asesor de la Tesis para optar por el título de Especialista de 1er grado en Endocrinología, que forma parte de los resultados de este trabajo. Ha participado en los estudios que han permitido conocer la incidencia y las diferentes formas clínicas de la hiperplasia suprarrenal congénita en la población cubana. Ha participado en los estudios que han evaluado el impacto científico, económico y social de la aplicación del Programa Cubano de Pesquisa Neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita.
- ✓ Dra. MSc. **Tania Espinosa Reyes** (15%): Participa en la evaluación periódica de la estrategia del programa de pesquisa neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita, siendo su accionar relevante en la toma de decisiones dentro del programa. Ha participado en los estudios que han permitido conocer la incidencia y las diferentes formas clínicas de la hiperplasia suprarrenal congénita en la población cubana. Ha participado en los estudios que han evaluado el impacto científico, económico y social de la aplicación del Programa Cubano de Pesquisa Neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Ha sido autora de tres de las publicaciones que forman parte de los resultados de este trabajo. Ha sido autora de un número significativo de los trabajos, presentados en eventos nacionales e internacionales,

que forman parte de los resultados de este trabajo. Participó como tutora de la Tesis para optar por el título de Especialista de 1er grado en Endocrinología, que forma parte de los resultados de este trabajo.

- ✓ **MSc. Amarilys Frómata Suárez (15%):** Coordinó y participó en las etapas de diseño, desarrollo, estandarización y escalado del UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL. Participó en la elaboración y revisión de los protocolos de validación interna y externa del UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL. Participó en la revisión del informe de validación interna del UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL. Participó en la elaboración del Expediente que permitió la obtención del registro sanitario del UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL. Participó en el proceso de implementación del programa de pesquisa neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita en Cuba. Participó en los estudios que permitieron establecer el valor de corte actual que es utilizado en el programa cubano de pesquisa neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Ha sido autora de tres de las publicaciones que forman parte de los resultados de este trabajo. Ha sido autora de un número significativo de los trabajos, presentados en eventos nacionales e internacionales, algunos de ellos premiados, que forman parte de los resultados de este trabajo. Participó como tutora en la Tesis presentada en Opción al Título de Maestro en Ciencias en Bioquímica-Mención Inmunología, que forma parte de los resultados de este trabajo. Ha participado en los estudios que han permitido conocer la incidencia y las diferentes formas clínicas de la hiperplasia suprarrenal congénita en la población cubana. Ha participado en los estudios que han evaluado el impacto científico, económico y social de la aplicación del Programa Cubano de Pesquisa Neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita.
- ✓ **MSc. Elisa María Castells Martínez (10%):** Participó en las etapas de diseño, desarrollo, estandarización y escalado del UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL. Participó en el proceso de implementación del programa de pesquisa neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita en Cuba. Participó en los estudios que permitieron establecer el valor de corte actual que es utilizado en el programa cubano de pesquisa neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Ha participado en la producción de los lotes de producción del UMELISA 17OH Progesterona Neonatal. Ha sido autora de tres de las publicaciones que forman parte de los resultados de este trabajo. Ha sido autora de un número significativo de los trabajos, presentados en eventos nacionales e internacionales, algunos de ellos premiados, que forman parte de los resultados de este trabajo. Discutió satisfactoriamente la Tesis presentada en Opción al Título de Maestro en Ciencias en Bioquímica-Mención Inmunología, que forma parte de los resultados de este trabajo. Ha participado en los estudios que han permitido conocer la incidencia y las diferentes formas clínicas de la hiperplasia suprarrenal congénita en la población cubana. Ha participado en los estudios que han evaluado el impacto científico, económico y social de la aplicación del Programa Cubano de Pesquisa Neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita.

- ✓ Dra. **Ana Luisa Arteaga Yera** (5%): Participa en la evaluación periódica de los indicadores del programa de pesquisa neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita.
- ✓ Ha sido autora de una de las publicaciones que forman parte de los resultados de este trabajo. Ha sido autora de trabajos, presentados en eventos nacionales e internacionales, que forman parte de los resultados de este trabajo. Ha participado en los estudios que han permitido conocer la incidencia y las diferentes formas clínicas de la hiperplasia suprarrenal congénita en la población cubana. Ha participado en los estudios que han evaluado el impacto científico, económico y social de la aplicación del Programa Cubano de Pesquisa Neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita.
- ✓ Tec. **Pedro Lucio Pérez Moras** (5%): Participó en las etapas de diseño, desarrollo, estandarización y escalado del UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL. Su labor ha sido relevante en la obtención de materias primas que forman parte de los componentes del ensayo. Participa en la producción de los lotes de producción del UMELISA 17OH Progesterona Neonatal. Ha sido autor de tres de las publicaciones que forman parte de los resultados de este trabajo. Ha sido autor de un número significativo de los trabajos, presentados en eventos nacionales e internacionales, algunos de ellos premiados, que forman parte de los resultados de este trabajo. Ha participado en los estudios que han evaluado el impacto científico, económico y social de la aplicación del Programa Cubano de Pesquisa Neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita.

Resumen

Antecedentes

La hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC), es el desorden adrenal más común en la infancia y la causa más frecuente de ambigüedad sexual. El déficit de 21 hidroxilasa es su forma más común, 90 al 95 % de todos los pacientes.

Problema

La forma clásica de la HSC, representa los casos más severos de este déficit, se asocia en un 75% a pérdida de sal. El diagnóstico clínico es difícil en varones, poco evidente en el período neonatal, existiendo riesgo de muerte por una crisis suprarrenal entre la 2ª y 3ª semana de vida. Por otra parte, en los recién nacidos (RN) del sexo femenino que presenten grados severos de virilización de genitales, se corre el riesgo de una asignación errónea del sexo, con todos los problemas médicos, familiares, sociales y legales que esta situación conlleva.

Objetivo

Presentar los resultados de la aplicación durante nueve años, del Programa Cubano de Pesquisa Neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita, soportado en un procedimiento inmunoenzimático desarrollado en nuestro país.

Resultados En el período de enero 2005-1er. Semestre del 2014, empleando el UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL, se han estudiado 1 077 935 RN y se

detectaron 51 niños con HSC, para una incidencia de 1:21 136 RN. En estos años la cobertura del programa se ha ido incrementando hasta llegar en el año 2013 al 99.34% de todos los RN.

Conclusiones La existencia del programa cubano de PN de HSC, con la utilización de la determinación de 17OHP, ha permitido conocer la incidencia de esta enfermedad en nuestro país y brindar el conocimiento de esta enfermedad a las familias afectadas. La existencia del Programa Cubano de Diagnóstico Precoz de la HSC ha brindado la posibilidad del diagnóstico precoz a pacientes con diagnóstico de la variedad perdedora de sal, lo que ha contribuido 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 y también al equipo de salud que atiende estos pacientes. La aplicación y generalización en nuestro país del UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL ha permitido un importante ahorro al Sistema de Salud Cubano por concepto de sustitución de importaciones y de ahorro por gastos en la atención médica especializada a los pacientes afectados. La experiencia acumulada por este programa ha servido de apoyo a otros programas de PN de HSC que se desarrollan, con esta tecnología, en México, Argentina, Ecuador, Nicaragua y Bolivia.

Comunicación Corta

1. 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. 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. Enfermedades como la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) cumplen con los criterios para ser incluidos en los programas de PN.

La HSC define 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. 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. 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.

En el déficit de 21 hidroxilasa se describe una forma clásica de presentación neonatal. 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. 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.

La Organización Mundial de la Salud ha definido que para establecer un programa de pesquisa, es necesario tener en cuenta que la enfermedad estudiada pueda ser detectada precozmente, teniendo en cuenta el cálculo de los costos y los beneficios. Estos costos deben incluir: estuches de reactivos para la pesquisa, confirmatorio y tratamiento, los que tienen que ser balanceados con la asistencia médica. Un adecuado balance financiero entre los costos y beneficios en la aplicación en un programa de alcance poblacional, es necesariamente el único modo de prevenir si el proyecto será eficiente y cumplirá con las expectativas de mejorar la calidad de vida de la población.

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, además de contar con toda una red nacional de endocrinólogos pediatras, y de laboratorios SUMA, lo cual facilitó la implementación de este programa. En este trabajo se describen los estudios que permitieron la aplicación y desarrollo del nuevo ultramicroensayo, soportado en la Tecnología SUMA para el diagnóstico de la HSC y se exponen los resultados de nueve años de aplicación en nuestro país del programa; dirigido a nivel nacional por el Departamento de Endocrinología Pediátrica del Instituto Nacional de Endocrinología.

2. Objetivos

General

Presentar los resultados de la aplicación durante nueve años, del Programa Cubano de Pesquisa Neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita, soportado en un procedimiento inmunoenzimático desarrollado en nuestro país.

Específicos

- 1- Mostrar la estrategia de pesquisa neonatal que ha permitido realizar la prueba de pesquisa neonatal a los recién nacidos cubanos.
- 2- Estudiar la incidencia y las diferentes formas clínicas de la hiperplasia suprarrenal congénita en la población cubana.
- 3- Mostrar los principales resultados de la aplicación del método inmunoenzimático soportado en la Tecnología SUMA, que permite el diagnóstico de la hiperplasia suprarrenal congénita en los recién nacidos cubanos.
- 4- Presentar los resultados del impacto científico, económico y social de la aplicación del Programa Cubano de Pesquisa Neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita.

3. Estrategia del Programa Cubano de Pesquisa Neonatal de la Hsc

El programa es apoyado por el Departamento Materno-Infantil del Ministerio de Salud Pública y sus respectivas representaciones a nivel provincial; 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, así como, la atención a sus familiares.

La estrategia de pesquisa incluye la medición de la 17 hidroxiprogesterona (17OHP) entre el 5^{to}-7^{mo} día después del nacimiento, mediante la utilización el 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 todo el país. La lectura, validación e interpretación de los resultados se realiza con un programa de aplicación específico. 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 muestra de suero de talón para su confirmación.

4. Resultados del Programa Cubano de Pesquisa Neonatal de la Hsc

En el período de enero 2005-1er. Semestre del 2014, empleando el UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL, se han estudiado 1 077 935 RN y se han detectado 51 niños con HSC, para una incidencia de 1:21 136 RN. En estos años la cobertura del programa se ha ido incrementando hasta llegar en el año 2013 al 99.34% de todos los RN. Dentro de las formas clínicas encontradas, en un estudio realizado con los pacientes detectados hasta el año 2010, se debe destacar que el 79% de los casos correspondieron a formas clásicas de la HSC, siendo perdedores de sales el 64% de los mismos. La relación varones/hembras fue de 1.29.

5. Consideraciones Finales

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. 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.

En Cuba la atención médica es socializada y tiene como soporte un bloque científico-productivo de procedimientos de avanzada que apoyan los servicios de salud, tal es el caso del Centro de Inmunoensayo; unido a estos elementos el país cuenta con centros rectores a nivel Nacional desde el punto de vista investigativo, asistencial y docente como el Instituto Nacional de Endocrinología, lo que ha permitido la implementación del Programa de Diagnóstico Precoz de Hiperplasia Adrenal Congénita, así como, el

seguimiento, evaluación y tratamiento de todos los pacientes afectados a nivel nacional.

Impacto Científico: El medio diagnóstico utilizado no había sido desarrollado ni producido con anterioridad en nuestro país, por lo que su aplicación constituye una novedad.

La extensión del uso del estuche UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL y la tecnología SUMA en su conjunto para programas de pesquisa en países de Latinoamérica constituye un aporte del desarrollo científico tecnológico cubano.

A partir del 2005 se pesquisa por vez primera en Cuba la HSC, fecha del inicio del programa. La introducción del programa cubano de PN, ha permitido ampliar el conocimiento sobre la incidencia, los factores que pueden afectar su diagnóstico en esta etapa de la vida y ha posibilitado trazar estrategias para el tratamiento temprano y efectivo de la misma.

El Programa Cubano de pesquisa neonatal de la HSC, constituye el primer programa desarrollado en América Latina con cobertura total.

Impacto Económico: Este análisis de su importancia, se basa fundamentalmente en dos aspectos diferenciados: el ahorro a la economía del país por la importación de la infraestructura, reactivos, asistencia técnica, asesoramiento, etc. que se hace necesaria con el uso de tecnología de punta para la pesquisa masiva que detectan y confirman los recién nacidos con HSC y el ahorro por el gasto en que se hubiera incurrido en la atención médica especializada de estos niños. No obstante, lo más importante es que brinda la seguridad a las familias cubanas de poder contar con esa posibilidad diagnóstica a tiempo, y de ser necesario, la posibilidad del seguimiento y tratamiento por personal calificado a nivel nacional.

El empleo del UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL ha permitido un importante ahorro al Sistema de Salud Cubano por concepto de sustitución de importaciones de estuches comerciales para la implementación de un programa. Se ha estimado que con el programa de PN, el país se ahorra anualmente, solo por gastos de atención médica directa a niños afectados con HSC que desarrollan los signos y síntomas de la enfermedad al no ser detectados tempranamente, una cifra cercana a los 20 000-40 000 CUC, lo que significaría 180 000-360 000 CUC en los nueve años de programa. Este estimado no incluye los gastos de laboratorios, material gastable, etc.

Impacto Social: Esta posibilidad de diagnóstico temprano permite acercarnos a un tema de gran connotación bioética y social, los trastornos del desarrollo sexual, en especial la HSC como una de sus causas más frecuentes. Con la aplicación del programa de PN un total de 51 familias cubanas han sido directamente beneficiadas. Adicionalmente, la experiencia acumulada por el programa cubano ha servido de apoyo a los programas que se desarrollan en México, Argentina, Ecuador, Nicaragua y Bolivia.

Grado de Introducción a la práctica: Además de implementar el Programa a Nivel Nacional, para beneficio de todos los niños y las familias cubanas, se debe destacar que los resultados que conforman este trabajo han sido avalados por su publicación en revistas internacionales (6), la presentación en eventos nacionales e internacionales (26) y la obtención de premios en eventos científico-técnicos a diferentes niveles (8). Además, los resultados que conforman este trabajo han sido recogidos en una Tesis de Doctorado (Ciencias de la Salud), una Tesis de Especialidad (1er grado en Endocrinología), una Tesis de Maestría (Ciencias de la Salud) y una tesis de grado (Lic. en Bioquímica)

6. Conclusiones

1. La existencia del programa cubano de PN de HSC con la utilización de la determinación de 17OHP, ha permitido conocer la incidencia de esta enfermedad en nuestro país. La estrategia de trabajo, aplicada durante estos años ha garantizado la pesquisa de 1 077 935 recién nacidos cubanos. Un total de 51 familias cubanas han sido beneficiadas con el diagnóstico temprano de esta afección en sus niños.
2. La existencia del Programa Cubano de PN de la HSC ha brindado la posibilidad del diagnóstico precoz a pacientes con formas clásicas en su variedad perdedora de sal, lo que ha contribuido a la disminución de la mortalidad infantil.
3. El Programa ha favorecido a pacientes con formas virilizantes de la enfermedad, con lo que se ha asegurado la asignación correcta del sexo, brindando tranquilidad social, familiar y también al equipo de salud que atiende estos pacientes.
4. La aplicación y generalización en nuestro país del UMELISA 17OH Progesterona NEONATAL ha permitido un importante ahorro al Sistema de Salud Cubano por concepto de sustitución de importaciones y de ahorro por gastos en la atención médica especializada a los pacientes afectados.
5. La experiencia acumulada por este programa han servido de apoyo a otros programas de PN de HSC que se desarrollan, con esta tecnología, en México, Argentina, Ecuador, Nicaragua y Bolivia.

Publicaciones

- ✓ Standardisation of external multicontrols in dried blood spots (TSH-T4-PHE-GAL-17-OHP-BIOT.) for neonatal screening. EQAnews. An International Journal of Quality Assurance 2003; 14(3): 43-50.
- ✓ An enzyme immunoassay for determining 17 α -hydroxyprogesterone in dried blood spots on filter paper using an ultramicroanalytical system. Clinica Chimica Acta 2008; 394: 63-66.
- ✓ Influence of sample quality on phenylalanine and 17-hydroxyprogesterone levels in neonatal screening. Biotecnología Aplicada 2010; 27: 299-303.
- ✓ Influence of perinatal factors on the neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia in Ciudad de La Habana. Rev Cubana Endocrinol 2012; 23(1): 1-18 [online].
- ✓ Hyperandrogenism in adolescents as frequent expression of non classical form of congenital adrenal hyperplasia. Horm Res Paediatr; 78 (2); 2012.
- ✓ Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Cuba: Six years of experience. Clinica Chimica Acta 2013; 421: 73-78.

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; 55:206-211.
5. S. Pang, M.A. Wallace, L. Hofman, H.C. Thuline, 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):245-291.
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. <<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; 78:241-246.
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; 30:563-575.
12. Soriano L, Velázquez de Cuellar M. Hiperplasia Suprarrenal Congénita. *Pediatr Integral* 2007; 11 (7):601-610.
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):138-142.
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; 94:388-391.
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; 58:188-195.
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):180-186.
18. Levine LS. Congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics in Review* 2000; 21 (5):159-170.
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; 101:583-590.

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; 8:349-363.
21. Linder N, Davidovitch N, Kogan A, Barzilai A, Kuint J, Mazkeret R, y col. Longitudinal measurements of 17 α -hydroxyprogesterone in premature infants during the first three months of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81:175-178.
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):5790-5794.
23. Van der Kamp HJ, Oudshoorn CGM, Elvers BH, Van Baarle M, Otten BJ, Wit JM, y col. Cut off 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):3904-3907.
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 α -hydroxyprogesterone (17 α -OHP) during the first days of life. *J Med Screen* 1998; 5:24-26.
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; 78:266-270.
27. Ersch J, Beinder E, Stallmach T, Ulrich Bucher H, Torresani T. 17-hydroxyprogesterone in premature infants as a marker of intrauterine stress. *J Perinat Med* 2008; 36:157-160.
28. Pike IL. Maternal stress and fetal responses: Evolutionary perspectives on preterm delivery. *Am J Hum Biol* 2005; 17:55-65.
29. Varness TS, Allen DB, Hoffman GL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia has reduced sensitivity in girls. *J Pediatr* 2005; 147:493-498.
30. Divon MY, Ferber A, Nisell H, Westgren M. Male gender predisposes to prolongation of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1081-1083.
31. Gidlöf S, Wedell A, Nordenström A. Gestational age correlates to genotype in girls with CYP21 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (1):246-249.
32. Nordenström A, Wedell A, Hagenfeldt L, Marcus C, Larsson A. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: 17-hydroxyprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants. *Pediatrics* 2001; 108 (4):1-8.