



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

EVALUACIÓN DE LA VELOCIDAD DE CRECIMIENTO EN NIÑOS DE 1 A 13
AÑOS, CON DIAGNOSTICO DE DEFICIT DE HORMONA DE
CRECIMIENTO, PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL, SINDROME
DE PRADER WILLI Y SINDROME DE TURNER TRATADOS CON
HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE HUMANA EN LA
CIUDAD DE QUITO - ECUADOR ENTRE MARZO DEL 2013 HASTA MARZO
DEL 2014

AUTOR: DR. LARRY ARCINIEGAS VALLEJO

DIRECTOR DE TESIS: DR. ALFREDO NARANJO

DIRECTOR METODOLÓGICO: FREUD CÁCERES PH.D. MGH. M.D

QUITO, DICIEMBRE DEL 2015

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, LARRY ARCINIEGAS VALLEJO, con cédula de identidad N° 0401441357, declaro bajo juramento que el trabajo aquí desarrollado es de mi autoría, que no ha sido previamente presentado para ningún grado a calificación profesional; y, que he consultado las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento.

A través de la presente declaración, cedo mis derechos de propiedad intelectual correspondientes a este trabajo a la PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR, según lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, por su reglamento y por la normativa institucional vigente.

Larry Arciniegas Vallejo

0401441357

DECLARATORIA

El presente trabajo de investigación titulado:

EVALUACIÓN DE LA VELOCIDAD DE CRECIMIENTO EN NIÑOS DE 1 A 13 AÑOS, CON DIAGNOSTICO DE DEFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO, PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL, SINDROME DE PRADER WILLI Y SINDROME DE TURNER, TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE HUMANA EN LA CIUDAD DE QUITO - ECUADOR ENTRE MARZO DEL 2013 HASTA MARZO DEL 2014

Realizado por:

Larry Arciniegas Vallejo

Como Requisito para la Obtención del Título de:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

Ha sido dirigido por el profesor

Dr. Alfredo Naranjo Estrella

Quien considera que constituye un trabajo original de su autor

Dr. Alfredo Naranjo Estrella

DIRECTOR DE TESIS

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a:

A Dios quien da la victoria.

A mis maravillosos padres. Ustedes son con quienes más orgulloso me siento de compartir este trabajo,

Jimmy tu sacrificio me convirtió en un ávido de conocimiento y deseo por superarme.

AGRADECIMIENTO

A mis maestros quienes compartieron desinteresadamente su conocimiento, durante cuatro años. Con su experiencia he aprendido más que en ningún otro período de mi vida, nunca olvidaré esa etapa, ni a los colegas que me acompañaron.

La lista de maestros y amigos que aquí debería citar sería interminable y seguro cometería la injusticia de olvidar a más de uno, pero tengo una buena excusa para destacar al Dr. Alfredo Naranjo coordinador del postgrado de Pediatría, por darme la oportunidad y depositar tanta confianza en un joven médico que llegó a su oficina sin experiencia alguna pero armado con mucha ilusión de ser pediatra. A mis asesores de investigación Dr. Freud Cáceres por su paciencia y acortar distancias científicas con la tecnología a pesar que nos encontrábamos en diferentes continentes. a mi admirable mentor Dr. Patricio Procel por todo el impagable aprendizaje que recibí en el mundo de la Endocrinología infantil además de su amistad.

Gracias al Dr. Gabriel Contreras por toda su colaboración y hacer que el tiempo corra a mi favor cuando llene a última hora su escritorio de cientos de datos científicos.

Una bella profesora alemana ha estado presente durante la segunda parte de esta investigación, gracias Annegret por tus consejos, por ser mi amor, por mostrarme que la perfección es posible con responsabilidad y planeación, pero sobre todo por llevar en tu corazón el milagro de nuestro amor.

ÍNDICE GENERAL

| | |
|---|------|
| ASPECTOS PRELIMINARES O INTRODUCTORIOS..... | i |
| DECLARACIÓN JURAMENTADA..... | i |
| DECLARATORIA..... | ii |
| DEDICATORIA..... | iii |
| AGRADECIMIENTO..... | iv |
| ÍNDICE DE TABLAS..... | xii |
| ÍNDICE DE ILUSTRACIONES..... | xiii |
| ÍNDICE DE ANEXOS..... | xiv |
| ABREVIATURAS UTILIZADAS..... | xv |
| VELOCIDAD DE CRECIMIENTO EN NIÑOS CON TALLA BAJA TRADADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE HUMANA..... | 1 |
| 1. Introducción..... | 1 |
| 2. Marco teórico..... | 3 |
| 2.1 El niño con talla baja..... | 3 |
| 2.1.1 Introducción..... | 3 |
| 2.1.2 Fases del crecimiento postnatal..... | 3 |
| 2.1.3 Definición..... | 6 |
| 2.1.4 Variantes normales..... | 8 |
| 2.1.5 Trastornos primarios del crecimiento..... | 11 |
| 2.1.6 Retraso del crecimiento secundario..... | 14 |
| 2.1.7 Alteraciones endocrinas..... | 15 |
| 2.1.8 Valoración..... | 17 |
| 2.1.8.1 Anamnesis..... | 17 |
| 2.1.8.2 Examen físico..... | 17 |
| 2.1.8.3 Edad ósea y estadio radiológico..... | 18 |

| | | |
|---------|---|----|
| 2.1.8.4 | Exámenes generales | 20 |
| 2.1.8.5 | Estudio hormonal | 22 |
| 2.1.8.6 | Tratamiento | 23 |
| 2.1.9 | Hormona de crecimiento..... | 24 |
| 2.1.9.1 | Criterios para el tratamiento con hormona de crecimiento..... | 26 |
| | Auxológicos..... | 26 |
| | Bioquímicos | 26 |
| | Psicológicos..... | 27 |
| 2.1.9.2 | Definición de la respuesta al tratamiento. | 27 |
| | Criterios auxológicos | 27 |
| | Características bioquímicas | 27 |
| | Aspectos psicológicos..... | 27 |
| 2.1.9.3 | Consideraciones generales sobre dosis, duración respuesta al tratamiento, posibles efectos adversos y análisis del coste beneficio | 29 |
| 2.1.9.4 | Tablas y gráficas antropométricas neonatales..... | 31 |
| 2.2 | Deficiencia de Hormona de crecimiento..... | 34 |
| 2.2.1 | Definición..... | 34 |
| 2.2.2 | Fisiopatología. | 34 |
| 2.2.2.1 | Neuropeptidos hipotalámicos..... | 35 |
| 2.2.2.2 | Ghrelina | 36 |
| 2.2.2.3 | Secreción de ACTH y prolactina | 36 |
| 2.2.2.4 | Metabolismo hidrocarbonado | 37 |
| 2.2.2.5 | Balance energético..... | 37 |
| | Función tiroidea | 38 |
| | Función gonadal..... | 38 |
| | Otros Factores | 38 |
| 2.2.2.6 | Sistema IGF1 | 39 |
| 2.2.2.7 | Hormonas periféricas. | 40 |
| 2.2.3 | Incidencia..... | 42 |
| 2.2.4 | Etiología | 43 |

| | | |
|---------|--|----|
| 2.2.4.1 | Hipopituitarismo idiopatico | 43 |
| 2.2.4.2 | Malformaciones del sistema nervioso central | 44 |
| 2.2.4.3 | Síndromes acompañados de amplias anomalías hipotalámico cerebrales 44 | |
| 2.2.4.4 | Disgenesia hipofisiaria (ausencia congénita de hipófisis)..... | 45 |
| 2.2.4.5 | Disfunción neurosecretora de hormona de crecimiento | 45 |
| 2.2.4.6 | Insuficiencia funcional | 46 |
| 2.2.5 | Deficiencia adquirida de hormona de crecimiento | 46 |
| 2.2.5.1 | Procesos expansivos intracraneales | 46 |
| 2.2.5.2 | Enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central | 47 |
| 2.2.6 | Características clínicas | 48 |
| 2.2.6.1 | Sintomatología | 48 |
| | Lactancia..... | 49 |
| | Infancia | 49 |
| | Pubertad | 50 |
| | Diagnóstico | 50 |
| | Exámenes complementarios | 52 |
| | Estudios radiológicos..... | 54 |
| | Estudios moleculares | 54 |
| | Tratamiento con HG en niños..... | 55 |
| 2.2.7 | Transición de la infancia a la edad adulta..... | 56 |
| 2.2.7.1 | Efectos de la suspensión de HC..... | 57 |
| 2.3 | El niño pequeño para la edad gestacional (PEG) | 59 |
| 2.3.1 | Introducción..... | 59 |
| 2.3.2 | Epidemiología..... | 59 |
| 2.3.3 | Definición durante la infancia | 62 |
| | Causas y consecuencias tanto en los países desarrollados como subdesarrollados relacionados con el nacimiento de los niños PEG. ⁹⁶ | 64 |
| 2.3.4 | Factores fisiológicos que influyen el peso del nacimiento..... | 64 |
| | Factores maternos | 64 |

| | |
|--|----|
| Factores paternos..... | 64 |
| Factores fetales..... | 64 |
| 2.3.5 Etiología y patogenia del PEG | 65 |
| Causas maternas determinantes relacionadas con el nacimiento de los niños pequeños para la edad gestacional ¹⁰⁰ | 68 |
| 2.3.5.1 Factores que determinan la restricción antenatal de peso y longitud | 68 |
| Factores endocrinos..... | 70 |
| Factores maternos | 71 |
| Factores fetales..... | 72 |
| Factores placentarios | 74 |
| Causas placentarias que pueden originar niños pequeños para su edad gestacional. ^{100,110} | 76 |
| Factores determinantes del hipocrecimiento posnatal del PEG | 76 |
| 2.3.6 Diagnóstico del niño pequeño para la edad gestacional..... | 79 |
| 2.3.6.1 Hipocrecimientos desproporcionados de origen intrauterino | 79 |
| 2.3.6.2 Hipocrecimientos proporcionados de origen prenatal | 80 |
| 2.3.7 Trastornos sindrómicos..... | 80 |
| 2.3.7.1 Cambios puberales en los niños nacidos PEG | 81 |
| 2.3.7.2 PEG y crecimiento seguimiento | 82 |
| 2.3.8 Criterios para el inicio del tratamiento con hormona de crecimiento..... | 84 |
| 2.3.8.1 Edad..... | 84 |
| 2.3.8.2 Recomendaciones para la dosificación con la hormona de crecimiento.. | 84 |
| 2.3.8.3 Criterios para interrumpir el tratamiento con hormona de crecimiento. | 86 |
| 2.3.8.4 Efectos adversos..... | 86 |
| 2.4 Síndrome de Prader Willi..... | 87 |
| 2.4.1 Introducción..... | 87 |
| 2.4.2 Epidemiología..... | 88 |
| 2.4.3 Genética..... | 88 |
| 2.4.4 Fisiopatología | 90 |
| 2.4.5 Manifestaciones clínicas..... | 92 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 2.4.5.1 | Primera Etapa – Falta de Desarrollo e Hipotonía | 92 |
| | Hipogonadismo | 92 |
| | Problemas dentales..... | 92 |
| | Coeficiente intelectual medio..... | 92 |
| 2.4.5.2 | Segunda Etapa – Desarrollarse Demasiado Bien | 93 |
| | Comer compulsivamente y la obesidad | 93 |
| | Conducta y problemas emocionales | 93 |
| | Condiciones asociadas al Síndrome de Prader Willi..... | 93 |
| 2.4.5.3 | Diagnóstico | 94 |
| | Características clínicas..... | 94 |
| | Pruebas complementarias..... | 96 |
| 2.4.5.4 | Efectos del tratamiento con hormona de crecimiento en niños con SPW97 | |
| 2.4.5.5 | Hormona del Crecimiento en Infantes y niños..... | 97 |
| | Seguimiento..... | 99 |
| 2.4.6 | Síndrome de Turner..... | 101 |
| 2.4.6.1 | Definición..... | 101 |
| 2.4.6.2 | Etiopatogenia | 101 |
| 2.4.6.3 | Diagnóstico prenatal..... | 104 |
| 2.4.6.4 | Diagnóstico pos natal cuadro clínico | 105 |
| | Periodo neonatal..... | 105 |
| | Infancia | 106 |
| | La pubertad..... | 106 |
| | Crecimiento | 107 |
| 2.4.6.5 | Signos radiológicos | 108 |
| 2.4.6.6 | Características Clínicas Efecto del ST en el infante | 109 |
| | Talla final espontánea | 109 |
| | Desarrollo psicointelectual | 110 |
| | Trastorno endocrino metabólicos..... | 111 |
| 2.4.6.7 | Otras patologías asociadas | 113 |
| 2.4.6.8 | Hormona de crecimiento en el síndrome de Turner..... | 116 |

| | |
|--|-----|
| 3. Metodología de la investigación | 120 |
| 0.1 Problema de investigación | 120 |
| 0.2 Hipotesis | 120 |
| 0.3 Objetivo general..... | 120 |
| 0.4 Objetivos específicos..... | 121 |
| 0.5 Diseño de estudio. | 121 |
| 0.6 Criterios de inclusión..... | 121 |
| 0.7 Criterios de exclusión. | 122 |
| 0.8 Definición de variables | 122 |
| 0.9 Operacionalización de variables | 123 |
| 0.10 Cálculo del tamaño y muestra | 125 |
| 0.11 Procesamiento de la recolección de la información | 126 |
| 0.12 Resultados | 129 |
| 3.12.1 Análisis descriptivo..... | 129 |
| 3.13 Discusión | 146 |
| 3.14 Conclusiones..... | 154 |
| 3.15 Recomendaciones | 156 |
| 3.16 Anexos | 157 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... | 168 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|--------------------------------------|
| Tabla 1. Clasificación de la talla baja | 10 |
| Tabla 2. causas y consecuencias del nacimiento de PEG | 63 |
| Tabla 3. Causas maternas para determinar PEG | 67 |
| Tabla 4. Causas fetales que se asocian con nacimientos de PEG | 73 |
| Tabla 5. Causas placentarias que pueden originar PEG..... | 76 |
| Tabla 6. Criterios diagnósticos para el síndrome de Prader-Willi según Hotman | 95 |
| Tabla 7. Criterios clínicos para la realización del estudio genético de síndrome de Prader-Willi..... | 96 |
| Tabla 8. Características clínicas del síndrome de Turner | 108 |
| Tabla 9. Comorbilidades en el síndrome de Turner..... | 110 |
| Tabla 10. Definición de variables | 122 |
| Tabla 11. Operacionalización de variables | 123 |
| Tabla 12. Efecto de la hormona de crecimiento después de un año de tratamiento en niños con deficit de hormona de crecimiento. | ¡Error! Marcador no definido. |
| Tabla 13. Efecto de la hormona de crecimiento después de un año de tratamiento en el niño pequeño para la edad gestacional..... | ¡Error! Marcador no definido. |
| Tabla 14. Efecto de la hormona de crecimiento después de un año de tratamiento en el niño con síndrome de Prader Willi..... | ¡Error! Marcador no definido. |
| Tabla 15. Efecto de la hormona de crecimiento después de un año de tratamiento en el niño con síndrome de Turner. | ¡Error! Marcador no definido. |

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

| | |
|---|-----|
| Ilustración 1. Fases del crecimiento postnatal | 6 |
| Ilustración 2. Representación de la curva de crecimiento típica de variantes normales y adquirida de talla baja. ¹⁴ | 8 |
| Ilustración 3. Representación esquemática de la secreción y el transporte de la hormona de crecimiento | 33 |
| Ilustración 4. Clasificación del pequeño para la edad gestacional. | 62 |
| Ilustración 5. Límites más comunes de las lesiones en el cromosoma del niño con SPW | 89 |
| Ilustración 6. Respuesta de la la velocidad de crecimiento después del primer año de la administración de GH | 115 |
| Ilustración 7. Distribución de la edad de acuerdo al diagnóstico..... | 130 |
| Ilustración 8. diagnóstico según el género | 131 |
| Ilustración 9. distribución de la talla mínima, máxima y media según el diagnóstico..... | 132 |
| Ilustración 10. Talla media después de un año de tratamiento con HC | 133 |
| Ilustración 11. talla media total al final de tratamiento con HC en el niño DHC, PEG, SPW y ST..... | 134 |
| Ilustración 12. La media de la velocidad de crecimiento después de un año de tratamiento con HC en los niños con DHC, PEG, SPW y ST | 135 |
| Ilustración 13. Media de la edad ósea en los niños con diagnóstico de DHC, PEG, SPW y ST | 136 |
| Ilustración 14. Talla media paterna de los niños con DHC, PEG, SPW y ST..... | 137 |
| Ilustración 15. Talla media materna de los niños con DHC, PEG, SPW y ST..... | 137 |
| Ilustración 16. distribución del sexo de acuerdo a los grupos de estudio, diagrama en caja | 139 |
| Ilustración 17. Talla inicial en centímetros diagrama de caja..... | 140 |
| Ilustración 18. Talla final en centímetros diagrama de caja. | 141 |
| Ilustración 19. Talla diana en cm diagrama de caja..... | 142 |
| Ilustración 20. Hormona de crecimiento a los 60 minutos tras el estímulo de clonidina en nuestro grupo de estudio..... | 143 |
| Ilustración 21. Ilustración Dispersión de talla inicial en centímetros, talla final en centímetros por diagnóstico..... | 146 |

ÍNDICE DE ANEXOS

| | |
|--|-----|
| Anexo 1. Longitud /estatura para la edad niñas de 0 a 5 años | 157 |
| Anexo 2. Longitud/estatura para la edad de niños de 0 a 5 años | 157 |
| Anexo 3. Peso para la edad en niños entre 0 y 5 años | 158 |
| Anexo 4. Peso para la edad en niñas entre 0 y 5 años..... | 159 |
| Anexo 5. Percentiles de la estatura y el peso por edad de niñas de 2 a 20 años | 159 |
| Anexo 6. Percentiles de la estatura y el peso por edad de niños de 2 a 20 años..... | 160 |
| Anexo 7. Velocidad de crecimiento por percentiles en niñas | 161 |
| Anexo 8. Velocidad de crecimiento por percentiles en niños | 161 |
| Anexo 9. Tanner púbico femenino..... | 162 |
| Anexo 10. Tanner mamario..... | 162 |
| Anexo 11. Estadíos de Tanner. Tanner testicular y púbico masculino | 162 |
| Anexo 12. Formulas para calcular la talla diana, la edad postnatal, velocidad de crecimiento..... | 163 |
| Anexo 13. Relación de segmentos de acuerdo a las distintas edades pediátricas. | 163 |
| Anexo 14. Puntos especiales del interrogatorio y examen físico para el diagnóstico clínico del niño con talla baja | 164 |
| Anexo 15. Causas de talla baja de acuerdo a la clasificación a la sociedad europea de endocrinología pediátrica | 165 |
| Anexo 16. Métodos de estudio de la placa ósea..... | 166 |
| Anexo 17. Calculo de la edad decimal..... | 167 |

ABREVIATURAS UTILIZADAS

ADN: ácido desoxirribonucleico **AEG:** adecuado a edad gestacional

AMPC: adenosina mono fosfato cíclico

Arg: arginina

ARN: ácido ribonucleico

ARNm: ARN mensajero

BCGF: factor de crecimiento de linfocitos B

BPEG: bajo peso para edad gestacional

BPN: recién nacido de bajo peso al nacer

CASH: corticotropin androgen stimulating

CRF: corticotropin releasing factor

CRH: hormona liberadora de corticotropina (ACTH)

CH: Hormona de crecimiento

DE: desviación estándar

DHC: Déficit de hormona de crecimiento

DS: desviación estándar

EC: edad cronológica

ED: edad decimal

EDI: edad decimal inicial

EDF: edad decimal final

EO: edad ósea

ET: edad para la talla

GEG: grande para edad gestacional

GH: hormona de crecimiento

GHBP: proteína de transporte para la

GH GHBP: proteína transportadora de GH (GH binding protein)

GHI: insensibilidad a la GH

GHR: receptor de GH

GHRH: hormona liberadora de hormona de crecimiento

GHRHr: receptor de GHRH.

GHRP: péptido liberador de la hormona de crecimiento

GHS: growth hormone secretagogues

GHSR: receptor de GHS

GR: hormona liberadora de GH

HHHO: Prader Willi: hipogonadismo, hipotonía, hipomentia, obesidad

IMC: índice de masa corporal

M: Masculino

F: Femenino

OMS: Organización Mundial de la Salud

PEG: pequeño para edad gestacional

RCCD: retardo constitucional del crecimiento y desarrollo

RCIU: retraso de crecimiento intrauterino

RN: recién nacido

SPW: Síndrome de Prader Willi

SEGH: secreción espontánea de GH

SHOX: gen que contiene el homeodominio de la talla baja (short stature homeobox containing gen)

SNC: sistema nervioso central

ST: síndrome de Turner

TB: talla baja

TBF: talla baja familiar

TBI: talla baja idiopática

TD: talla diana

TF: talla final

TM: talla materna

TP: talla paterna

UI: unidades internacionales

VC: velocidad de crecimiento

Zn: zinc

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO EN NIÑOS CON TALLA BAJA TRADADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE HUMANA

1. Introducción

El propósito del tratamiento con hormona de crecimiento en niños de talla corta es lograr un rápido crecimiento hasta la desviación estándar de la altura objetivo, seguida de una fase de mantenimiento hasta alcanzar una altura puberal apropiada, y una estatura adulta cerca de la altura objetivo.¹

Una de las causas más importantes de crecimiento deficitario en los niños a nivel mundial, es la carencia absoluta o relativa de la hormona de crecimiento (HC)²y aunque la incidencia en nuestro medio aumentó debido al diagnóstico oportuno en los dos últimos años, la mayoría de ellos sigue siendo sub diagnosticada por el médico y el pediatra general, haciendo de éste, el motivos más frecuentes por lo cual los padres acuden a la consulta de endocrinología pediátrica³, en Ecuador no existen estudios que hayan comparado la respuesta del crecimiento mediante la velocidad de crecimiento, tras la administración de hormona de crecimiento.

En julio del 2001, la Agencia Federal para el control de Alimentos y Fármacos (FDA) aprobó el tratamiento con la hormona de crecimiento (GH) para el tratamiento prolongado del déficit de crecimiento en niños nacidos PEG, que no experimentaron catch-up del crecimiento a la edad de 2 años^{4,5}mientras que el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) lo hizo en Europa, en junio del 2003, la única diferencia que era en niños que no completen el catch-up del crecimiento a la edad de 4 años o más.⁵

Aunque existen referencias en otros países, relacionados con el uso de hormona de crecimiento recombinante y su impacto sobre la velocidad de crecimiento en niños con estatura baja⁶ en Ecuador no existen datos en una revisión que evalúe de manera veras y efectiva el uso de hormona de crecimiento recombinante en niños con diagnóstico de estatura baja ya sea por secreción inadecuada de HC o por patologías secundarias como en niños pequeños para la edad gestacional (PEG) síndrome de Turner (ST) y Prader Willi. (PW)

Los niños con estatura baja tienen una menor capacidad de aprendizaje, un rendimiento escolar disminuido, lo cual afecta la acumulación de capital humano, reduciendo de esta manera el retorno de la inversión educativa⁷ siendo una de las vías principales para lograr que países como el nuestro pueda salir del atraso. Influye además sobre los patrones de comportamiento durante la adultez como: bajo desarrollo de su auto concepto y una pobre autoestima, alteraciones psicopatológicas (ansiedad, depresión, inhibición afectiva, trastornos adaptativos) que por su intensidad requieren un tratamiento psicológico⁸⁻⁹.

A pesar que existen diferentes causas de deficiencia de hormona de crecimiento, el trastorno en el crecimiento lineal puede presentarse a cualquier edad durante la niñez y con diversos grados de severidad^{10,11}, el tratamiento substitutivo ideal proporciona a los niños afectados grandes oportunidades de crecimiento sobre todo en aquellos con deficiencia severa de hormona de crecimiento, como en los trastornos mencionados¹².

2. Marco teórico

2.1 El niño con talla baja

2.1.1 Introducción

La talla es un parámetro muy útil para valorar el estado de salud de un niño. Por este motivo, una desviación significativa del patrón de crecimiento respecto a lo normal para su edad y sexo puede ser la primera manifestación de una patología.¹³

Asociada a la talla como valor absoluto, es importante evaluar la velocidad de crecimiento, que es un parámetro más sensible, porque permite detectar cambios en el patrón de crecimiento, que habitualmente preceden a los cambios en la talla absoluta. Su evaluación debe realizarse en periodos superiores a 6 meses para ser fiable, prestando particular atención a las desviaciones significativas del patrón de crecimiento, y no a aquellas desviaciones menores que se pueden observar en niños normales.

Cabe destacar que el crecimiento longitudinal es un proceso continuo, pero no lineal.¹³

2.1.2 Fases del crecimiento postnatal

Se distinguen tres fases de crecimiento posnatal, cada cual con características específicas:¹³

- a. Lactancia: este periodo se caracteriza por un crecimiento rápido durante los dos primeros años de vida, con un aumento de alrededor de 25 cm el primer año de vida y de 12 cm el segundo año.
- b. Niñez: en esta etapa, la velocidad de crecimiento se mantiene relativamente constante en unos 5-7 cm por año.
- c. Pubertad: la presencia del estirón puberal determina un crecimiento entre 8-12 cm al año, dependiendo del sexo del adolescente: los varones experimentan un estirón de mayor magnitud que las niñas.

En la primera evaluación del crecimiento de un paciente se deben considerar tres elementos fundamentales: antropometría, curva de crecimiento y talla familiar.¹⁴

La talla de los padres es un dato importante a la hora de evaluar la del niño¹. Se debe determinar la talla de ambos padres de forma objetiva en el momento de la consulta, y agregar esa información en la evaluación del niño.¹⁵

Además, la talla de los hermanos del paciente y, si es posible, de los abuelos y de los tíos, aporta información de gran valor para completar los datos sobre las tallas familiares.¹⁵

La antropometría debe incluir las proporciones corporales, ya que diversos trastornos del crecimiento se caracterizan por un crecimiento desarmonico. Se incluyen aquí la medición del perímetro craneal, el segmento proximal (o superior), el segmento distal (o inferior) y la envergadura de los brazos. El segmento distal corresponde a la distancia

entre el borde superior de la sínfisis pubiana y el suelo, con el niño en bipedestación; el segmento proximal, la diferencia entre la talla y el segmento distal.¹⁵

La relación entre el segmento superior y el inferior cambia a lo largo del tiempo: al nacer es 1.7 y a los 10 años aproximadamente llega a ser 1.0. La envergadura se mide con los brazos en extensión completa y abducción de 90°; normalmente esta medición es más corta que la talla en niños y niñas prepuberales. Después del estirón puberal, la envergadura en hombres y mujeres es ligeramente 175 mayores que la talla.^{14,15}

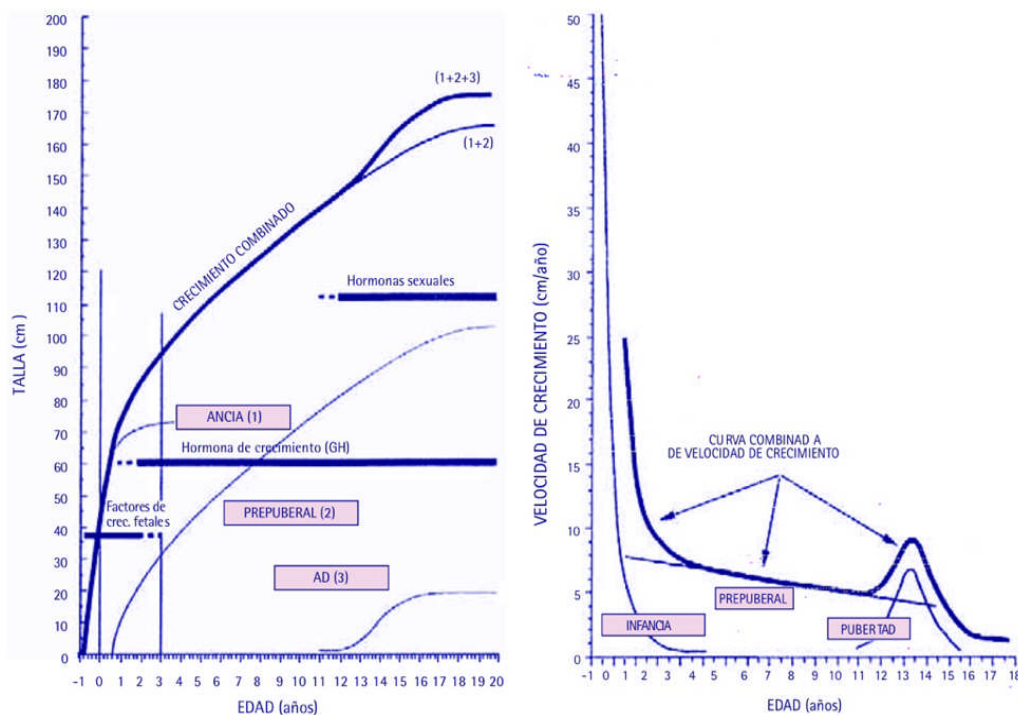
Estas medidas antropométricas están estandarizadas en tablas de normalidad para cada segmento corporal de acuerdo con la edad del paciente. Estos datos permiten clasificar la talla baja en armónica o desarmonica, según las características de las proporciones corporales.¹⁴

En el examen segmentario deben buscarse signos que orienten hacia alguna genopatía o displasia ósea. Asimismo, es muy importante evaluar el grado de desarrollo puberal para determinar si la talla y velocidad de crecimiento registrados son acordes con la etapa de desarrollo puberal observado, o si se trata de una pubertad retrasada, que produce talla baja en relación con sus pares, o de una pubertad adelantada, que puede acelerar transitoriamente el crecimiento, pero comprometer la talla final.¹⁴

Junto con este cuidadoso examen físico, ha de indagarse la existencia de antecedentes, síntomas y signos indicativos de enfermedades crónicas, como cardiopatías, alteraciones broncopulmonares o renales, malabsorción o trastornos inflamatorios intestinales, enfermedades metabólicas, desnutrición o privación psicosocial, algunas de las cuales

pueden ser oligosintomáticas y expresarse solo por talla baja. Además, se deben detallar los hábitos de vida del paciente, incluidas las características de su dieta, actividad deportiva, horas de descanso y consumo de medicamentos y drogas, como alcohol, tabaco, cocaína o marihuana (en niños mayores).¹⁵

Ilustración 1. Fases del crecimiento postnatal



Infancy, Childhood, Puberty” (ICP). Curva de crecimiento convalidado y velocidad de crecimiento¹

2.1.3 Definición

Se define como talla baja la situada por debajo del percentil 3 o de -2.0 desviaciones estándar (DE) respecto a la curva normal para la misma edad y sexo. La curva de crecimiento para estudiar al niño debe ser adecuada para las características geográficas y étnicas de la población a la que pertenece. En general, existen curvas nacionales para

muchos países, pero si no existen curvas nacionales pueden utilizarse con cierta precaución patrones internacionales, como las curvas del NCHS o las más recientes de la OMS.^{14,15,16}

Para decidir qué niños deben ser sometidos a un estudio más profundo por parte de un especialista cuando consultan por talla baja, es fundamental establecer si el patrón de crecimiento observado es inapropiado en relación con los antecedentes genéticos del paciente.

Se deben consignar, además, los patrones familiares de desarrollo puberal y los posibles antecedentes de genopatías o enfermedades crónicas. Con estos datos es posible establecer la talla diana del paciente, que se define como el promedio de la talla de ambos padres, valor al que se suman 6.5 cm en el caso de los varones y se restan 6.5 cm en el caso de las niñas.¹⁷

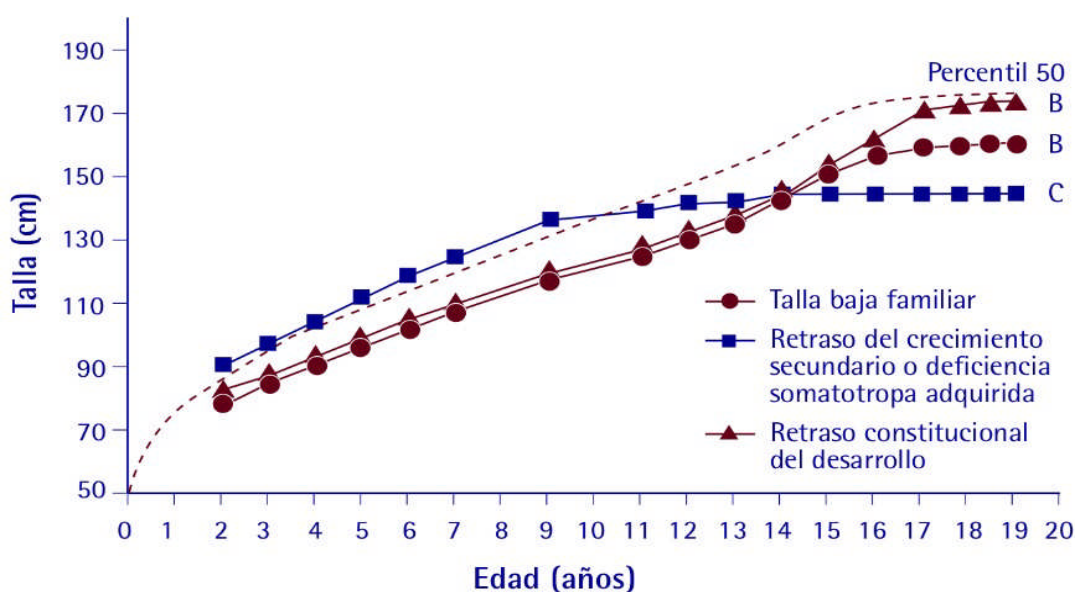
Con estos tres elementos fundamentales antropometría, curva de crecimiento y tallas familiares es posible orientar el estudio del paciente con talla baja. Se han propuesto varias clasificaciones para estudiar la talla baja. Al parecer es de más utilidad para el clínico efectuar esta clasificación a partir de los cuadros que se presentan en la práctica médica con mayor frecuencia.¹⁸

2.1.4 Variantes normales

Las dos causas más frecuentes de talla baja son las variantes normales del crecimiento¹⁴.

Éstas comprenden la talla baja familiar y el retraso constitucional del desarrollo.

Ilustración 2. Representación de la curva de crecimiento típica de variantes normales y adquirida de talla baja.¹⁴



Comparación de la curva de crecimiento entre los niños con retraso del crecimiento por deficiencia de HC, talla baja familiar y retraso constitucional. Mahoney 1987¹⁴

En el primer caso, existen antecedentes familiares de talla baja, y la disminución de la velocidad de crecimiento suele observarse durante los 2 o 3 primeros años de vida, reflejando el cambio desde el patrón de crecimiento intrauterino al patrón de crecimiento infantil. Por ejemplo, si una madre es de talla muy baja, pero recibe un óptimo cuidado prenatal, su recién nacido puede tener una talla normal al nacer, pero tenderá a reducir su velocidad de crecimiento durante los primeros 2 o 3 años de vida, para incorporarse al patrón de crecimiento que le corresponde con arreglo a sus antecedentes genéticos. Por

este motivo, existe una escasa relación entre la talla al nacer y la talla final de la mayoría de los individuos.^{14,15,16}

En general, los niños con talla baja familiar estabilizan su patrón de crecimiento durante la infancia y se mantienen en un percentil bajo, pero con velocidad de crecimiento normal. Estos niños exhiben, además, una maduración ósea concordante con su edad cronológica¹⁹. En estos casos, se sugiere realizar controles médicos cada 6 meses y determinación de la edad ósea cada 1-2 años para evaluar su crecimiento.¹⁹

Estos niños no necesitan estudios de laboratorio invasivos, ya que crecen siguiendo su patrón de crecimiento familiar, que habitualmente no es patológico.¹⁶

El retraso constitucional del desarrollo corresponde a un cuadro distinto, en el cual se puede observar una disminución de la velocidad de crecimiento durante la infancia (especialmente durante los dos primeros años de vida, seguido de una progresión paralela al percentil 5 en la etapa prepuberal), pero con un retraso mayor que se evidencia durante la adolescencia²⁰. Esta situación es más frecuente en varones, y puede existir una historia familiar de retraso del desarrollo puberal, con menarquia tardía en la madre, las abuelas o tías, y lentitud en la aparición de los caracteres sexuales secundarios, como el vello corporal, el cambio de voz y el desarrollo muscular en el padre, los abuelos o tíos. Estos pacientes suelen comenzar su desarrollo puberal después de los 12 a 13 años en el caso de las niñas, y de los 13 a 14 años en el varón, evidenciando una tendencia a un crecimiento insuficiente durante este período. Habitualmente la maduración ósea presenta un retraso moderado (2 años) en estos

pacientes. Una vez que comienza el desarrollo puberal, la velocidad de crecimiento aumenta y la maduración ósea se acelera, por lo que la talla final tiende a concordar con los antecedentes familiares del niño. Sin embargo, en algunos casos la talla final puede ser inferior a lo esperado, por lo que hay que ser cautelosos al hacer un pronóstico de talla. Es imprescindible estudiar, además, la posible presencia de alguna otra patología que retrase el desarrollo puberal en estos pacientes, ya que esa patología podría perjudicar aun más su ganancia de talla. Ello justifica el control de su evolución clínica y en caso de desarrollo muy lento, un estudio completo por parte del especialista.²⁰

Cabe mencionar que existen pacientes con un cuadro combinado de talla baja familiar y retraso constitucional, que pueden exhibir una velocidad de crecimiento especialmente lenta durante la pre adolescencia. Generalmente estos pacientes deben ser sometidos a un estudio más completo por parte del especialista, debido al significativo retraso del crecimiento que se observa por la coexistencia de los dos cuadros clínicos.²⁰

Tabla 1. Clasificación de la talla baja

Variantes normales:

Talla baja familiar. Retraso constitucional.

Trastornos primarios del crecimiento:

Displasias óseas: acondroplasia, hipocondroplasia, disostosis cleidocraneana, osteogénesis imperfecta, discondrosis y otras.

Enfermedades metabólicas: mucopolisacaridosis, glucogenosis, fenilcetonuria y otras anomalías genéticas: síndrome de Turner, de Noonan, de Down, de Prader-Willi, de seckel y otras.

Retraso del crecimiento intrauterino: idiopático o secundario a drogadicción, infecciones o patología maternas.

Retraso de la talla secundario a:

alteraciones nutricionales por malabsorción, falta de disponibilidad de alimentos, anorexia nerviosa, etc.

Enfermedades crónicas:

- Intestinales (enfermedad celíaca, ileítis regional, hepatopatías)
- cardiovasculares (cardiopatías congénitas, insuficiencia cardiaca)
- Renales (tubulopatías, pielonefritis, insuficiencia renal crónica)
- Hematológicas (anemias, leucemias)
- Pulmonares (fibrosis quística, asma grave)
- Tumorales (craneofaringioma, disgerminoma, tumor de Wilms)

Enfermedades endocrinas:

- alteraciones eje somatotropo (deficiencia de GH, insensibilidad a la GH, insuficiencia del IGF-I). – Hipotiroidismo (congénito, adquirido)
- Pseudohipoparatiroidismo
- algunas formas de raquitismo (dependencia tipo II de la vitamina d). – diabetes mellitus mal controlada

Clasificación del retraso de crecimiento en niños con talla baja según trastornos primarios y secundarios del crecimiento²⁰

2.1.5 Trastornos primarios del crecimiento.

Los trastornos primarios del crecimiento comprenden diversas patologías que afectan al crecimiento desde una etapa muy temprana de la vida, por lo que suelen manifestarse clínicamente en forma relativamente precoz.²⁰

Se incluyen aquí diversas displasias óseas, como la acondroplasia y la osteogénesis imperfecta en sus formas más graves, que se manifiestan por talla baja disarmónica²¹. La sospecha diagnóstica es habitualmente clínica, y se confirma a través del estudio radiológico e idealmente con el estudio molecular del ADN (p. ej., mutaciones del receptor de tipo 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3) responsables de la acondroplasia²². Existe una larga lista de displasias óseas que pueden afectar al crecimiento. Algunas de ellas, como la hipocondroplasia, pueden ser más sutiles, por lo que el diagnóstico puede ser difícil durante la niñez o incluso en la adolescencia. La confirmación diagnóstica también es posible a través de un estudio molecular. Es importante efectuar un diagnóstico preciso, ya que muchas displasias óseas siguen patrones de transmisión genética específicos, lo que se debe tener en cuenta al proporcionar consejo genético a la familia.²²

Diversas enfermedades metabólicas, como las mucopolisacaridosis, las glucogenosis o la fenilcetonuria, pueden causar retraso del crecimiento. Estos pacientes exhiben características específicas en la exploración física (cara tosca, hirsutismo, organomegalia, hipoglucemia, etc.) que pueden orientar al diagnóstico. Su tratamiento debe ser precoz, para prevenir los efectos sobre el crecimiento y el desarrollo psicomotor del paciente.²²

Dentro de las etiologías de talla baja, existen cuadros genéticos específicos. Uno de los más frecuentes es el síndrome de Turner, que afecta a 1/2500 nacidas vivas y que se puede poner de manifiesto por un retraso del crecimiento intrauterino asociado con

estigmas físicos, tales como cuello alado, implantación baja del cabello, cúbito valgo, coartación de aorta y malformaciones renales²³. El síndrome de Noonan afecta primordialmente a varones y se caracteriza por cuello corto, inclinación antimongoloide de las hendiduras palpebrales, ptosis, tórax en escudo y cardiopatía congénita²⁴. Algunos cuadros genéticos, tales como el síndrome de Seckel o el de Silver Russell se asocian con retraso del crecimiento intrauterino. En estos casos existen características fenotípicas especiales, como fascies de pájaro en el síndrome de Seckel o cara triangular en el síndrome de Silver-Russell, lo que puede facilitar el diagnóstico.²⁴

Dentro de las alteraciones genéticas que pueden comprometer la talla, en los últimos años se ha descrito el gen SHOX (short stature homeobox-containing gene), ubicado en la región pseudoautosómica de los cromosomas X e Y. Este gen es el responsable de la talla baja en síndromes como el de Turner y el de Leri Weill, cuyo estudio es posible realizar ahora por técnicas de biología molecular.^{25,26} Cabe mencionar que en algunos de estos casos, los pacientes pueden presentar anomalías fenotípicas sutiles, que deben ser evaluadas por un especialista en dismorfología.²⁵

El retraso del crecimiento intrauterino constituye un trastorno primario del crecimiento que puede afectar al 5-10% de los nacidos vivos, dependiendo de la población estudiada²⁷. Por este motivo, es muy importante establecer la relación entre la edad gestacional y la talla y el peso al nacer, ya que en caso de que sea inferior al percentil 10 para las curvas internacionales, como las de Lubchenco²⁸ o las curvas locales, estos niños pueden evolucionar con un significativo retraso de talla. En general, alrededor del

90% de los niños nacidos con bajo peso para su edad gestacional muestran un crecimiento compensador durante los primeros meses de vida posnatal, pero aproximadamente un 10% puede permanecer en un patrón bajo de crecimiento.^{29,30} Estos niños necesitan, además, un seguimiento a largo plazo, debido a que en ellos son más frecuentes de alteraciones metabólicas tales como obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia, anomalías en la función ovulatoria en las niñas, y el riesgo aumentado de presentar patología cardiovascular, hipertensión arterial y diabetes de tipo 2 en la vida adulta.³¹

2.1.6 Retraso del crecimiento secundario.

Numerosas enfermedades sistémicas pueden producir retraso del crecimiento.³² La mayoría de ellas están representadas por cuadros clínicos de cierta gravedad que suelen ser crónicos. Entre ellos se pueden mencionar cuadros digestivos, como el síndrome de malabsorción por enfermedad celiaca o trastornos inflamatorios intestinales del tipo de la ileítis regional³³. Otros cuadros que afectan a la función renal, como la acidosis tubular renal o la insuficiencia renal, también pueden afectar al crecimiento³⁴. Asimismo, trastornos hematológicos, tales como anemias graves y leucemias, o procesos tumorales, especialmente aquellos localizados en el sistema nervioso central, como craneofaringiomas o disgerminomas, pueden producir retraso del crecimiento³⁵. Dentro de este grupo, merecen especial mención los pacientes que han recibido 177 quimio o radioterapia para el tratamiento de patologías oncológicas que pueden producir consecuencias importantes sobre el crecimiento y desarrollo puberal.^{36,37} Ciertas

alteraciones pulmonares, como la fibrosis quística, también pueden evolucionar con talla baja, por lo que el médico debe efectuar un estudio para considerar estas enfermedades, sobre todo en sus etapas iniciales, cuando son menos floridas clínicamente.³⁸ Estos cuadros tienden a producir un grave retraso del crecimiento.^{36,38}

2.1.7 Alteraciones endocrinas.

Las causas más frecuentes de patología endocrina que pueden causar un retraso acusado del crecimiento afectan al eje somatotropo, al eje tiroideo o al eje suprarrenal. También pueden causar un retraso del crecimiento una diabetes mellitus mal controlada, el pseudohipoparatiroidismo y algunas formas de raquitismo.³⁸

Las alteraciones del eje somatotropo son un conjunto de patologías que se expresan con un compromiso de la velocidad de crecimiento y de la talla final. La gravedad del cuadro depende de su etiología y de la magnitud de la deficiencia hormonal. Debe sospecharse un síndrome de déficit de GH congénito ante un paciente cuyo patrón de crecimiento se deteriora, especialmente después de los 6 meses de vida, con episodios de hipoglucemias durante la etapa de lactante, frente prominente, puente nasal bajo y micro pene en el varón³⁹. Cuando la deficiencia es adquirida, el signo más importante es la desaceleración del crecimiento. Para confirmar el déficit de GH, se mide el factor de crecimiento IGF-I y la IGFBP-3, cuya producción hepática es estimulada por la GH. Se pueden realizar pruebas de estimulación para medir la secreción de GH por la adenohipófisis en respuesta a variados estímulos⁴⁰. Una vez comprobado el déficit de GH, debe

complementarse el diagnóstico con un estudio de imágenes del sistema nervioso central.⁴⁰

Recientemente se han descrito pacientes con alteraciones primarias en la secreción o en la acción de IGF-I, que habitualmente producen un grave retraso del crecimiento pre y posnatal, lo que sugiere que el IGF-I desempeña un papel significativo en el crecimiento prenatal, en contraste con la GH, que parece ser más importante para el crecimiento posnatal.⁴⁰

Enfermedades como el hipotiroidismo puede retrasar el crecimiento y la edad ósea, aunque en algunos casos puede ser poco sintomática. Es importante determinar la presencia de bocio, e indagar sobre hábitos intestinales, cambios de peso, somnolencia e hipo actividad.⁴¹

El tratamiento del hipo crecimiento puede tener éxito sólo si se hace un diagnóstico precoz de la patología específica que lo provoca. Ante niños con talla baja familiar o retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, el pediatra puede hacer un pronóstico aproximado de talla final y controlar el crecimiento periódicamente. Es importante recomendar una alimentación adecuada y hábitos de vida saludables. Los pacientes con desaceleración significativa del crecimiento deben ser remitidos al especialista para un estudio más profundo, con el fin de determinar el diagnóstico y la terapia adecuada para cada caso.⁴²

2.1.8 Valoración

2.1.8.1 Anamnesis

El estudio del paciente con talla baja exige una cuidadosa anamnesis que explore todos los antecedentes del niño, desde su gestación, hasta su nacimiento, desarrollo psicomotor, nutrición, patología intercurrente, empleo de medicamentos y contexto social. Un elemento primordial de esta anamnesis es la reconstrucción de la curva de crecimiento, que proporciona información fundamental para la valoración de la talla baja. A estos datos se debe sumar una completa anamnesis familiar, que proporcione datos sobre talla, patrones de desarrollo y patología asociada de todos los familiares directos. Esta anamnesis puede aportar la clave para el diagnóstico, por lo que debe practicarse de forma sistemática y detallada.⁴³

2.1.8.2 Examen físico

El examen físico debe prestar particular atención al fenotipo del paciente, con especial énfasis en el macizo facial, las proporciones corporales y la presencia de rasgos dismórficos. Hay que examinar con mucho detalle al paciente a fin de averiguar si presenta estigmas propios de una genopatía o de deficiencias hormonales. Las características de la piel, el pelo, los dientes, la forma de los pabellones auriculares y los ojos pueden ser muy orientadores de ciertas patologías. Es preciso observar detenidamente la forma del cuello y la presencia de bocio, el desarrollo genital y las extremidades, con especial atención a manos y pies. Se debe comparar el fenotipo del paciente con el de su familia inmediata, lo que puede proporcionar información sobre la causa del retraso del crecimiento.⁴³

2.1.8.3 Edad ósea y estadio radiológico

Existen diversos métodos para evaluar la edad ósea, pero el más utilizado es el atlas de Greulich y Pyle, que se basa en el aspecto radiológico de los huesos del carpo⁴⁴. El atlas contiene aproximadamente un patrón por cada año calendario, por lo que puede resultar algo impreciso para las edades intermedias. Además, cuando existe un desfase entre el desarrollo del carpo y el de las falanges, se puede complicar la interpretación de la edad ósea.⁴⁴

Existen otros sistemas para determinar la edad ósea, tales como el de Tanner y Whitehouse, desarrollado en Inglaterra, que utiliza un método semicuantitativo para establecer la edad ósea de acuerdo con una puntuación obtenida a partir del desarrollo de los huesos de la mano⁴⁵. Este sistema es bastante laborioso, lo que limita su utilidad. Hay otros métodos aún más elaborados que determinan la edad ósea en todos los huesos del hemiesqueleto, pero son más complejos para su aplicación práctica. Además, en algunos países se han elaborado patrones nacionales, que tienen la ventaja de ser más apropiados para una población específica.⁴⁵

Existe una importante variación interobservador en la definición de la edad ósea. Por ello, puede ser útil que el estudio de la evolución de la edad ósea a lo largo de un período de tiempo lo lleve a cabo un mismo observador. Este seguimiento longitudinal permite definir tendencias, que sirven para establecer el pronóstico de talla de un niño con retraso del crecimiento.⁴⁵

Los patrones difieren según el sexo, ya que las niñas presentan un desarrollo más acelerado que los varones a la misma edad cronológica. Esto parece deberse a los efectos de los estrógenos, cuyas concentraciones aumentan tempranamente durante la niñez en la mujer⁴⁶. Por ello, es muy importante utilizar el patrón adecuado para cada sexo.

Existen varios métodos para establecer un pronóstico de talla en un niño en crecimiento, casi todos estos métodos se han desarrollado estudiando a niños normales, pero suelen aplicarse al estudio del niño con alteraciones del crecimiento, lo que limita su utilidad y la mayoría tiende a sobreestimar la talla final del paciente con talla baja, por lo que deben ser utilizados con mucha cautela⁴⁷.

En aquellos pacientes que exhiben una talla baja disarmónica, es necesario efectuar un estudio radiológico más completo. Si se sospecha una displasia ósea, el estudio esquelético, con radiografías de cráneo, tórax, columna total, pelvis y extremidades, permite orientar el diagnóstico en forma más precisa.¹⁷ El estudio debe ser analizado por un radiólogo experto en displasias óseas, quien podrá definir si se trata de una patología que afecta predominantemente a las epífisis, metáfisis o diáfisis de determinados huesos. El diagnóstico permite efectuar un pronóstico de talla y proporcionar consejo genético a la familia. Los avances recientes en las técnicas de biología molecular han puesto a nuestro alcance métodos que permiten identificar de modo preciso el tipo de displasia ósea que afecta al paciente.¹⁸

2.1.8.4 Exámenes generales

Para la correcta evaluación de un paciente con talla baja debe realizarse un primer estudio considerado general o de primera línea: deben evaluarse el hemograma y la velocidad de sedimentación, porque los pacientes con patología hematológica, como la anemia crónica, pueden sufrir alteraciones en su crecimiento. Incluso la talla baja puede ser la primera manifestación de este problema. Este hecho es especialmente importante en el lactante, en el cual la posibilidad de anemia ferropénica es alta. Junto con el hemograma, deberá estudiarse la velocidad de sedimentación, ya que pueden existir trastornos inflamatorios, tales como la ileítis regional, o neoplásicos, como la leucemia, que se manifiestan por un incremento de la velocidad de sedimentación y que pueden producir retraso del crecimiento⁴⁸.

El perfil bioquímico permite la valoración de las funciones renal y hepática, y del metabolismo proteico, hidrocarbonado y fosfocálcico. También proporciona información sobre parámetros relacionados con la nutrición del paciente. De este modo se pueden evaluar posibles alteraciones en diversos sistemas que pueden causar retraso del crecimiento.⁴⁸

Además, es preciso efectuar un estudio de malabsorción, especialmente en los pacientes con déficit ponderal asociado al estatura. Entre las patologías gastrointestinales que pueden comprometer el crecimiento, se encuentra la enfermedad celíaca que, en sus etapas iniciales, puede presentar escasos signos clínicos de malabsorción.⁴⁸ Para estudiar la enfermedad celíaca puede ser de gran ayuda la determinación de la carotinemia. Sin

embargo, la determinación de los anticuerpos antitransglutaminasa es más útil, debido a su mayor sensibilidad y especificidad para diagnosticar esta patología.⁴⁹ El diagnóstico de certeza lo dará el estudio histopatológico. Asimismo, considerando que las enteroparasitosis pueden causar un síndrome de malabsorción, la búsqueda de parásitos en heces constituye un examen de primera línea en la evaluación de la talla baja.⁴⁹

Una importante causa de talla baja es la patología renal, en especial la insuficiencia renal crónica. Se ha observado que, aun antes de que aparezcan síntomas de hiperazoemia, la talla puede verse afectada, por lo que es fundamental la determinación de creatinemia. Las manifestaciones clínicas de la infección del tracto urinario son muy variables; incluso algunos casos de pielonefritis pueden ser asintomáticos.⁴⁹ En los niños mayores, la sintomatología es más específica y suele relacionarse con la vía urinaria. Sin embargo, en los pacientes pequeños, y especialmente en el lactante, las manifestaciones clínicas de infección urinaria pueden ser inespecíficas. Por esta razón, el examen completo de orina, que es relativamente sencillo, constituye un estudio de gran valor. Este examen junto con la medición de los niveles plasmáticos de bicarbonato, medición del pH y niveles de pCO₂, aportan información para el diagnóstico de la acidosis tubular renal, cuya manifestación inicial puede ser una talla baja⁵⁰. Por último el cariograma, pese a que no es un examen de primera línea en la evaluación de una niña con talla baja, con estigmas genéticos aunque sean sutiles, permitirá estudiar una posible etiología cromosómica de talla baja como el síndrome de Turner.⁵⁰

2.1.8.5 Estudio hormonal

En cuanto al eje somatotropo, se sugiere iniciar el estudio determinando los niveles circulantes de factores de crecimiento, en especial del IGF-I y de la IGFBP-3. Las concentraciones séricas de ambos factores de crecimiento dependen tanto de los niveles de hormona del crecimiento como del estado nutricional. Si uno o ambos factores de crecimiento están disminuidos, se sugiere efectuar al menos una prueba de estimulación de la secreción de hormona del crecimiento, que podría ser con clonidina o insulina³⁶. Estas pruebas son algo molestas y tienen cierto riesgo potencial, por lo que se recomienda efectuarlas sólo en caso necesario, basándose en los resultados del IGF-I y la IGFBP-3. Si los valores de estos últimos están bajos y los niveles circulantes de GH están aumentados, se puede plantear el diagnóstico de insensibilidad a la hormona del crecimiento, si el estado nutricional y la función hepática son normales⁵¹.

La situación ideal para confirmar el diagnóstico de deficiencia clásica de hormona de crecimiento es que se den niveles disminuidos de los factores de crecimiento citados, junto con una pobre respuesta a dos pruebas de estimulación de la hormona de crecimiento. La definición de respuesta insuficiente a estas pruebas se mantiene en discusión, pero niveles máximos inferiores a 7 ng/mL en un radioinmuno análisis (RIA) policlonal son suficientes para confirmar el diagnóstico; no obstante, muchos grupos recomiendan un punto de corte de 10 ng/mL.³⁶

2.1.8.6 Tratamiento

Generalizar el impacto que la talla baja podría tener en la adaptación psicosocial, con los datos disponibles en la actualidad, es francamente complicado. En principio la talla baja podría ser un factor de riesgo para problemas psicosociales tales como inmadurez, infantilismo, baja autoestima; aunque existe una gran variabilidad interindividual en la adaptación a la misma y en el impacto que sobre su percepción tienen actitudes de los padres y opiniones culturales de tal manera que, aunque puede ser una fuente de estrés para el niño, una verdadera afección psicopatológica es infrecuente.²²

En los últimos años existe una gran controversia en relación al tratamiento de la talla baja idiopática, situación que se torna aún más compleja si tomamos en consideración la propia definición de la entidad que pretendemos tratar y las posibles alternativas terapéuticas a utilizar.²²

Es sabido que la talla baja idiopática condiciona una talla adulta baja, que existen alteraciones en el eje GH-IGF y óseo pendientes de dilucidar, y que a ello se añade en muchos pacientes el trastorno psicoemocional no siempre fácil de definir, lo que lleva a la comunidad científica no sólo a intentar aclarar la etiopatogenia de esta entidad, sino a buscar una alternativa de tratamiento para esta situación de hipocrecimiento.^{16,22}

Por ello, existe un interés creciente en la realización de estudios y ensayos clínicos en la búsqueda de alternativas terapéuticas para la talla baja idiopática. En este sentido las líneas de estudio se han orientado a utilizar tratamientos que actúen modificando el crecimiento ya sea directamente, como es el caso de la utilización de la hormona de

crecimiento o la IGF-I o, indirectamente, alterando el tempo de la pubertad y el cierre de las epífisis mediante esteroides sexuales, agonistas de GnRH o inhibidores de la aromatasasa.²²

2.1.9 Hormona de crecimiento.

El tratamiento de la talla baja con hormona de crecimiento estaba inicialmente indicado en los casos en los que se había demostrado la existencia de un déficit de GH. Aun a pesar de las limitaciones por todos conocidas para su diagnóstico y después de más de 30 años el tratamiento con hormona de crecimiento está bien establecido en estos casos. La talla al comienzo de la pubertad es una importante variable con una influencia significativa en la talla adulta. Además otras variables, tales como el peso al momento del nacimiento y los regímenes terapéuticos utilizados, son también importantes factores que afectan la talla final de los niños tratados con GH^{46,48,52,53}

En el transcurso de los años han sido aceptadas progresivamente otras indicaciones para el tratamiento con hormona de crecimiento: insuficiencia renal crónica en pretransplantados (1993), síndrome de Turner (1996), síndrome de Prader Willi (2000), en el niño pequeño para edad gestacional (con talla <2.5 DS y en > de 4 años de edad) (2001), pacientes con alteraciones del gen SHOX (año 2008) y sólo por la FDA y algún otro país no europeo la talla baja idiopática en el año 2003 y más recientemente el Síndrome de Noonan.⁵²

En la talla baja idiopática la indicación en E.E.U.U por la F.D.A. (Food and Drug Administración) se basó en los resultados de alrededor de 40 diferentes estudios que fueron analizados en un interesante meta-análisis que concluyó que el tratamiento con GH podría incrementar la talla adulta entre 3 a 7 cm en este tipo de pacientes.^{22,41,46}

La FDA aprobó el tratamiento con hormona de crecimiento en niños con talla baja idiopática con un SDS de talla inferior a -2.25 , con un crecimiento que no permita alcanzar una talla adulta normal y sin las epífisis cerradas y, por supuesto, que estén excluidas otras causas de talla baja. Existen pocos datos sobre los efectos del tratamiento con GH en la composición corporal y metabolismo en este tipo de pacientes por lo que se hace necesario durante el seguimiento terapéutico y al igual que en otras entidades, mantener los niveles de IGF-I e IGFBP-3 dentro de los límites de normalidad, así como monitorizar el metabolismo lipídico, hidrocarbonado y la función tiroidea. Un estudio reciente señala que la utilización de GH, durante cuatro meses, en niños varones con talla baja idiopática está asociada con cambios significativos en la composición corporal y resistencia a la insulina.²² Asimismo, se sugiere que podría haber diferencias relacionadas con el sexo en los cambios metabólicos y hormonales que se observan en la utilización de la hormona de crecimiento y que requerirán de estudios más amplios y a largo plazo.^{20,21,43,44}

La ganancia de talla que resulta es gratificante para la familia y el niño, el tratamiento es bien tolerado a pesar de las inyecciones, ausencia de significativos efectos colaterales, que de haberlos, son similares a los observados en el déficit de GH y síndrome de

Turner. Y, en contra: efecto promedio sobre la talla modesto, respuesta variable e impredecible, ausencia de un efecto evidente sobre la calidad de vida, medicalización, teórico riesgo de efectos adversos, relación costebeneficio y controversia sobre aspectos éticos de su utilización. La solución estará en realizar un tratamiento individualizado que se mantendrá únicamente cuando se objetive un beneficio terapéutico.^{20,21,43,54}

2.1.9.1 Criterios para el tratamiento con hormona de crecimiento

Auxológicos

El criterio de la talla varía en función de parámetros clínicos y geográficos. En E.E.U.U. y otros siete países las autoridades reguladoras han aprobado el tratamiento con GH para los niños con una talla inferior a -2.25 SDS. En otros países se está estudiando la indicación pero con puntos de corte de talla inferiores. También se considera que la edad óptima para iniciar el tratamiento es desde los 5 años hasta el inicio de la pubertad. Por otra parte, algunos autores consideran que niños con talla inferiores a -2 SDS y con una diferencia de 2 SDS por debajo de la talla media parental y/o una predicción de talla adulta inferior a -2 SDS podrían ser también candidatos al tratamiento con hormona de crecimiento.^{16,40,54,55}

Bioquímicos

De acuerdo al último consenso para el tratamiento de la TBI no existen criterios bioquímicos para la indicación del tratamiento en la TBI.^{16,40}

Psicológicos

El tratamiento no se recomienda en el niño que a pesar de su estatura baja no presenta ningún conflicto psicológico al respecto. Por otra parte el médico podría valorar la utilidad del tratamiento farmacológico y/o psicológico en el niño que sí presenta problemas de adaptación derivados de la talla baja.^{16,40,54}

2.1.9.2 Definición de la respuesta al tratamiento.

Criterios auxológicos

A corto plazo (al año de tratamiento) la talla debe mostrar un cambio de 0.3 a 0.5 SDS con respecto al inicio. La velocidad de crecimiento debería incrementarse en más de 3 cm/año o mostrar un cambio de +1 SDS. La idea con el tratamiento es llevar a que el niño tenga una talla lo más cercana a los límites de la normalidad.^{16,40,54}

Características bioquímicas

Mediciones seriadas de IGF-I durante la terapia son útiles para evaluar la eficacia, seguridad y el cumplimiento y se ha propuesto como una herramienta para ajustar la dosis de GH. Aunque no recomiendan ninguna otra prueba bioquímica para valorar la eficacia del tratamiento, en los seguimientos podría ser útil vigilar los niveles de hormonas tiroideas, el metabolismo hidrocabonado y lipídico al igual que en otras indicaciones de tratamiento con hormona de crecimiento.^{16,40}

Aspectos psicológicos

Una de las razones importantes que justifican el tratamiento con GH es la presunción de que el mismo mejorará la calidad de vida del paciente. Instrumentos sensibles validados

para valorar este aspecto serían necesarios, aunque, en la actualidad, no se recomiendan como parte de practica clínica habitual en los niños en tratamiento.^{16,40,54,55}

Para evaluar el éxito del tratamiento con hormona de crecimiento a corto plazo (< de 2 años) debe tomarse en consideración la evolución de la talla, la edad y el desarrollo puberal. En la talla baja idiopática los mejores indicadores de respuesta terapéutica son el cambio en el SDS de la talla y la velocidad de crecimiento. A largo plazo, sin embargo, los parámetros que definen el éxito terapéutico son el SDS de talla adulta alcanzado, la variación del SDS de talla adulta con respecto al SDS de talla al inicio del tratamiento y la relación de la talla adulta respecto a la talla diana. A largo plazo también es necesario contar con registros de seguimiento de aspectos psicosociales y metabólicos.⁵⁴

2.1.9.3 Monitorización de la eficacia y seguridad.

Los niños en tratamiento con hormona de crecimiento deben seguir un control rutinario con un intervalo entre las visitas de 3-6 meses en los que se debe controlar la evolución de la talla, peso, desarrollo puberal y efectos adversos. La exploración debe evaluar la aparición o evolución de posibles efectos adversos: escoliosis, hipertrofia amígdala, edema de papila y epifisiolisis femoral, entre otros. Como prueba de eficacia debe evaluarse el cambio en el SDS tanto en la talla como en la velocidad de crecimiento. Asimismo se debe valorar la evolución de la maduración ósea y del desarrollo puberal. Se deben medir los niveles de IGF-I ya que pueden ayudar a ajustar la dosis de GH. La significación que puedan tener niveles elevados de IGF-I en estos pacientes se des-

conoce. Asimismo hay publicaciones que señalan que estos pacientes bajo tratamiento con GH podrían presentar alteraciones en el metabolismo de la glucosa.^{16,40,54}

2.1.9.3 Consideraciones generales sobre dosis, duración respuesta al tratamiento, posibles efectos adversos y análisis del coste beneficio

La dosis de tratamiento se ajusta al peso y si la respuesta de crecimiento es inadecuada, se podría incrementar. Actualmente no existen datos relativos a la seguridad a largo plazo de dosis superiores a 50 µg/kg/día en niños con talla baja idiopática. El límite superior utilizado en otras indicaciones en Pediatría es de 70 µg/kg/día, aunque la posibilidad de utilizar estas dosis también depende de las políticas económicas de salud de los diferentes países. En los E.E. U.U. la dosis aprobada por la FDA es de 0.3-0.37 mg/kg/semana.^{16,40,54}

Sobre la duración del tratamiento existen dos escuelas, una promulga que el tratamiento debe mantenerse hasta casi alcanzar la talla adulta: velocidad de crecimiento < 2cm/año y/o edad ósea >16 años en varones y >14 años en mujeres; la otra, considera que el tratamiento debe suspenderse cuando la talla está en el rango normal para el adulto (encima de -2 SDS) o se ha llegado a un corte de referencia para la población adulta (por ejemplo en Australia es el percentil 10 y en otros es el percentil 50). La decisión sobre la suspensión del tratamiento también está influenciada por el grado de satisfacción del paciente y la familia e incluso por análisis económicos sobre coste-beneficio de la terapia.^{16,40,54,55}

El incremento de la talla adulta en el paciente con Talla baja idiopática (TBI) atribuible al tratamiento durante 4 a 7 años con GH es de 3.5 a 7.5 cm La respuesta es muy variable y parece que es dosis dependiente, si bien en este sentido preocupa que altas dosis podrían acelerar el desarrollo puberal y la maduración ósea. Muchos de los factores que afectan la respuesta al tratamiento son desconocidos. En algunos estudios se observa que cuanto antes se inicie el tratamiento, con dosis altas y en niños que son más bajos en relación con la talla diana hay una mejor respuesta terapéutica. Además la talla adulta está influenciada negativamente por la edad de inicio del tratamiento y positivamente por la talla media parental, talla al inicio, retraso de la maduración ósea y la respuesta terapéutica en el primer año de tratamiento. Asimismo, hay estudios a corto plazo que sugieren que el incremento de los niveles de IGF-I correlaciona positivamente con la ganancia de talla.^{16,40,54,55}

En relación a los posibles efectos adversos de la utilización de la GH en la TBI, los resultados muestran que son similares a los observados en los pacientes que reciben GH por otras indicaciones, aunque con una frecuencia inferior.¹⁶ Evidentemente, dada la reciente indicación, no existen estudios a largo plazo por lo que sería interesante, a pesar de la dificultad para su realización, efectuar estudios de vigilancia pos tratamiento con especial atención en la incidencia de cáncer y efectos secundarios metabólicos^{54,55}.

Por último es necesario valorar en términos sanitarios el coste beneficio del tratamiento con GH. Aparte de la ganancia de talla atribuible al tratamiento debe valorarse el coste económico del mismo. Hay estudios que señalan que estaría alrededor de 10000-20000

\$/cm, y aún no se sabe con certeza el beneficio, ni a corto plazo ni a largo plazo, que tiene el tratamiento para el niño y futuro adulto en cuanto a su calidad de vida; por tanto mucho menos se conoce cuál es el beneficio para la sociedad. Por ello hay quienes consideran que la indicación de tratamiento con hormona de crecimiento en la TBI debe analizarse también en el contexto del presupuesto sanitario del país.¹⁶

2.1.9.4 Tablas y gráficas antropométricas neonatales

La catalogación de un neonato como “pequeño” implica compararlo con una población que haya tenido un crecimiento intrauterino normal. Diversos factores como las características raciales, la altitud, la situación socioeconómica y otros, como los metodológicos (certeza de la edad estacional, estándares antropométricos neonatales), influyen sobre los criterios para la definición de PEG.⁵⁶

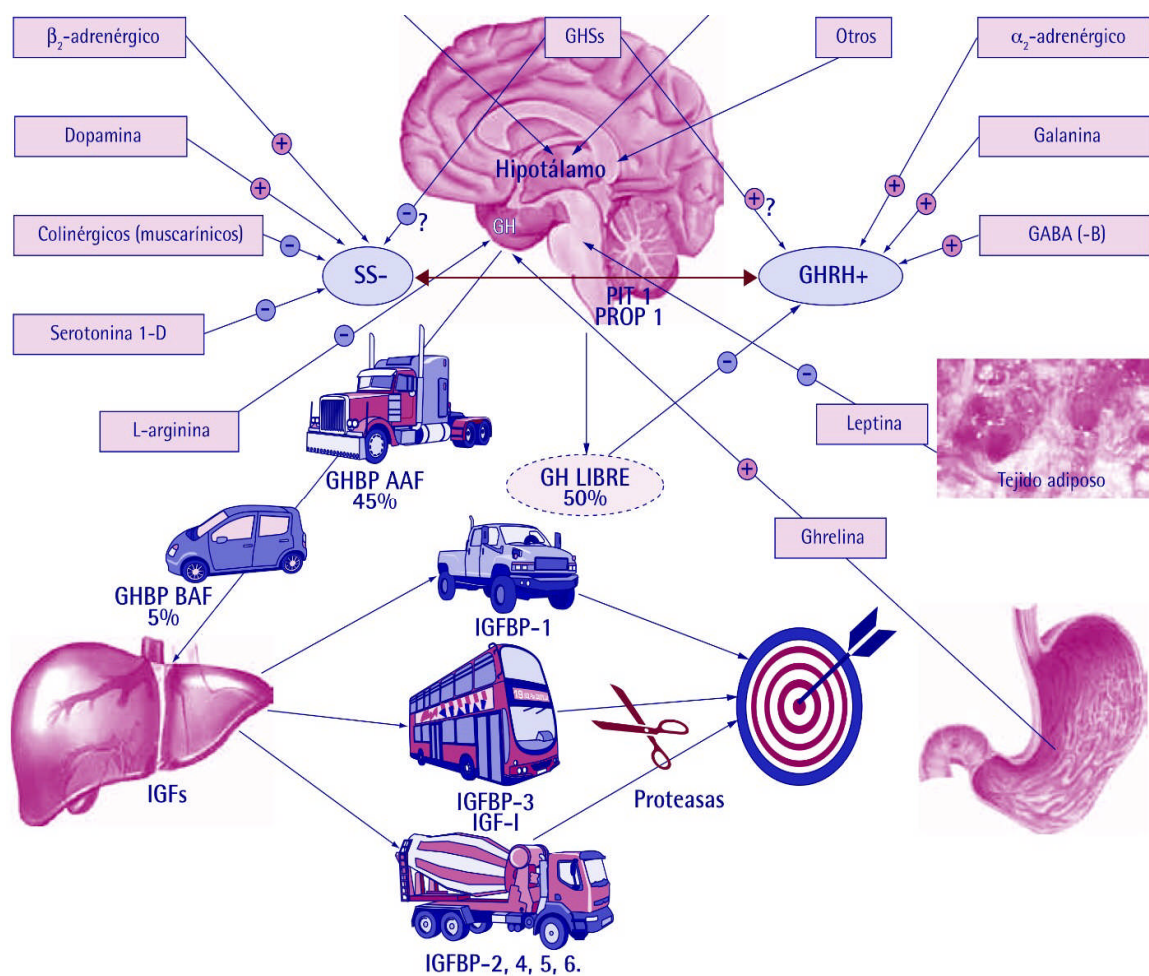
Las graficas antropométricas neonatales permiten clasificar el desarrollo del feto en relación con el peso al nacer y a su edad gestacional (EG) en tres grupos: 1) adecuado para su edad gestacional; 2) grande para su edad gestacional, y 3) pequeño para su edad gestacional. A su vez, estos grupos pueden pertenecer a tres categorías : a) pretermito: nacidos antes de la 37 semana de gestación; b) a término: nacidos entre las semanas 37 y 42, y c) postérmino: con más de 42 semanas de gestación Estos datos indican la necesidad de precisar la edad gestacional obtenida a partir de la historia obstétrica, y de los datos ecográficos. Todo ello puede refrendarse tras el nacimiento con el examen físico y neurológico del neonato, mediante el test de Dubowitz⁵⁶

Existen diversas curvas del desarrollo neonatal. Las de Lubchenco y cols.,²⁸ realizadas en los años sesenta, tienen el merito de haber sido las primeras curvas neonatales; obtenidas a partir de una población de 5 635 neonatos vivos de raza blanca, nacidos entre la 24 y la 42 semanas de gestación, permiten además distinguir los preterimos o prematuros de los PEG auténticos de entre el total de casos de BPN, La critica que suscitan las curvas de Lubchenco es que se realizaron en Denver, ciudad situada a más de 1 500 metros de altitud, dato que habitualmente se asocia con neonatos más pequeños que los nacidos en zonas situadas al nivel del mar.²⁸ En teoría, cada grupo debiera utilizar las curvas antropométricas más adecuadas para sus pacientes, teniendo en cuenta que es necesario un número estadísticamente significativo de su grupo racial, étnico y geográfico, lo que no es sencillo en la práctica habitual. En este sentido, existen grandes diferencias en el peso medio al nacer entre distintas poblaciones; así, por ejemplo, si en Nueva Guinea es de unos 2 400 gr, entre los indios norteamericanos es de 3 800 gr. Además, también hay discrepancias para considerar el percentil 10 de los estándares neonatales, no sólo según sea la población estudiada sino también la curva empleada. La comparación de diversos estándares de peso neonatal, provenientes de distintas poblaciones y áreas geográficas, permite observar diferencias de hasta 500 gr para la definición de bajo peso neonatal. Por ello, un neonato considerado normal para su peso podría clasificarse como de bajo peso para su edad gestacional con otro estándar neonatal.⁵⁷

También en este sentido, algunos trabajos muestran ciertas peculiaridades relacionadas con el empleo de las gráficas neonatales, como estándares de peso y perímetro cefálico para gemelos, curvas de “seguimiento ponderal”, métodos informatizados para

seguimiento individual y otras. Las curvas de Lubchenco son probablemente las más utilizadas^{28,58}

Ilustración 3. Representación esquemática de la secreción y el transporte de la hormona de crecimiento



La liberación de los IFG y el transporte de estos hasta las células diana. PACAP, TRH, Neuropeptido y Motilina, Esteroides sexuales, hormonas tiroideas, glucocorticoides, activina, inhibina. Ácidos grasos libres, aminoácidos, niveles de glucosa. Estrés, estado nutricional, ejercicio y sueño.⁵⁹

2.2 Deficiencia de Hormona de crecimiento

2.2.1 Definición

Es el desorden clínico resultante de la incapacidad en la secreción o acción de la hormona de crecimiento (GH) en un individuo, puede ser de naturaleza congénita o adquirida, y se caracteriza por la ausencia parcial o total de GH⁵⁹

Este síndrome se caracteriza por una combinación de anomalías auxológicas, clínicas, bioquímicas y metabólicas secundarias a la secreción anormal de GH con la consecuente reducción en la generación de las hormonas y los factores de crecimiento que dependen de ella.⁶⁰

2.2.2 Fisiopatología.

La producción y liberación de la GH está regulada por dos neurohormonas hipotalámicas: el factor estimulador de hormona de crecimiento (GHRH), que interviene en la síntesis y liberación de la GH y la somatostatina (SS o SRIF), que actúa como inhibidor.^{59,60}

El efecto estimulador de la secreción de GH producido por la GHRH es inhibido por la SS, por un mecanismo no competitivo.⁶⁰

La producción de GH tiene lugar en las células somatotropas, que representan el 50% de las células del lóbulo anterior de la hipófisis, donde se almacenan en gránulos de secreción, constituyendo el 25% de la producción total de la glándula.

Aproximadamente el 90% de la GH sintetizada es secretada en forma de un péptido de 191 amino ácidos, con un peso molecular de 22650 daltons, que se denomina GH-22KDa. Casi la totalidad del 10% restante lo constituye la forma llamada GH-20KDa, estructuralmente muy similar a la anterior cuyo peso molecular es menor.⁶⁰

Durante la ontogénesis, la diferenciación de los distintos tipos celulares hipofisarios se produce por la activación de diferentes factores de transcripción. Los dos más importantes en la diferenciación del linaje de las somatotropas, y también del de lactotropas y tireotropas, son el Pit-1 y el Prop-1. El factor de transcripción Pit-1 determina también la expresión de los genes de la GH, prolactina (PRL) y tirotropina (TSH) en las respectivas células. El factor de transcripción Prop-1 induce, el desarrollo hipofisario de las gonadotropas.⁶¹

La GH se secreta de forma pulsátil, con períodos de secreción más rápidos denominados pulsos, que se alternan con períodos más lentos o interpulsos.⁶¹

2.2.2.1 Neuropeptidos hipotalámicos

La GHRH y la SS segregadas en el hipotálamo interaccionan con diversos neurotransmisores y neuropeptidos que ejercen sus efectos sobre las células somatotropas o indirectamente, actúan en uno u otro sentido con los sistemas dopaminérgico, adrenérgico, colinérgico, histaminérgico y otros.⁶²

La TSH es otro neuropeptido que no estimula la secreción de GH en algunas situaciones patológicas como la acromegalia, el hipotiroidismo primario, la diabetes, la anorexia

nerviosa, la depresión, la esquizofrenia, la epilepsia, la insuficiencia renal o la cirrosis hepática.⁶²

En contraste, la administración de TRH disminuye la respuesta a la GH ante diferentes estímulos, aunque no a la GHRH.⁶²

2.2.2.2 Ghrelina

La ghrelina es un péptido de 28 aminoácidos producida mayoritariamente por las células oxínticas del fundus gástrico, aunque también se ha descrito su secreción en el intestino, la hipófisis, el hipotálamo, el riñón, la placenta y el pulmón.⁶³

Existen otras funciones que desempeña la ghrelina además de la secreción de hormona de crecimiento se pueden señalar⁶³ como la secreción de ACTH y prolactina que describiremos a continuación

La Ghrelina tiene un efecto liberador de GH^{64,65} más potente incluso que el ejercido por la GHRH; Esta hormona también estimula in vivo la secreción de prolactina y ACTH. El mecanismo por el cual la ghrelina es capaz de liberar GH puede deberse a la modulación de GHRH y SS en el hipotálamo⁶⁶, y a la estimulación directa que ejerce sobre la hipófisis a través del receptor 1, aunque poco se conoce acerca de la interacción ghrelina-SS⁶⁶

2.2.2.3 Secreción de ACTH y prolactina

La ghrelina también es capaz de estimular la secreción de ACTH y prolactina.

la liberación de ACTH y prolactina no se modifica con la edad. Por otro lado, en el déficit aislado de GH la respuesta liberadora de esta hormona a la ghrelina está disminuida⁶⁷

2.2.2.4 Metabolismo hidrocarbonado

La ghrelina actúa regulando la homeostasis energética a través de diferentes mecanismos, produciendo estimulación directa de la glucogenólisis, por su acción adipogénica, mediante efectos autócrinos en la secreción de insulina, influyendo sobre las vías metabólicas de la insulina y a través de los efectos somatotropos que tiene este péptido⁶⁷

2.2.2.5 Balance energético

El efecto adipogénico y estimulante del apetito es independiente de su capacidad para estimular la secreción de GH, y puede estar mediado por neuronas del sistema nervioso central, sobre las que interactúa también la leptina.^{67,68}

La regulación de la secreción de ghrelina, así como sus efectos, en cierta medida son opuestos a los de leptina⁶⁹; sin embargo, estos dos péptidos podrían ser factores complementarios de un conjunto que informase al sistema nervioso central del estado nutricional. Función cardiovascular disminuye la resistencia vascular periférica, aumentar el índice cardíaco e incrementar el volumen minuto.⁷⁰

Función tiroidea

El estado de hipofunción tiroidea se asocia a niveles elevados de ghrelina, mientras que en el estado de hiperfunción tiroidea se observan niveles bajos.⁷¹

Función gonadal

Existen receptores de ghrelina en el ovario, el testículo y la glándula suprarrenal; además, las células de Leydig son capaces de sintetizarla.^{72,73}

Otros Factores

El sueño, la hipoglucemia, la temperatura corporal, el ejercicio, los ácidos grasos libres (FFA) o los niveles de aminoácidos procedentes de la dieta pueden actuar sobre la secreción de GH.⁷²

El aumento de los niveles de glucosa produce una disminución de la secreción basal de GH y también a diferentes estímulos; por otra parte, algunos aminoácidos como la L-arginina y, en menor medida, la ornitina, son potentes estimuladores de la secreción de GH.⁴³

La GH se regula fundamentalmente por tres sistemas de autocontrol: a) De asa larga. En él participa la IGF-I, que inhibe la secreción de GH actuando sobre el hipotálamo y la hipófisis. b) De asa corta. Se ha observado un efecto inhibitorio de la GH exógena sobre la secreción endógena, y se relaciona con el estímulo de la liberación de somatostatina, la inhibición de la secreción de GHRH y el aumento de los niveles de ácidos grasos libres. c) De asa ultracorta. La GHRH puede estimular la secreción de somatostatina.

Este efecto se ha relacionado con las β -endorfinas, las cuales, a su vez, estimulan la secreción de GH.⁷⁴

Se estima que alrededor del 50% de toda la GH plasmática circulante se encuentra unida a proteínas transportadoras (GHBP), las cuales se unen a un receptor específico que se encuentran en las membranas de las células de todos los tejidos sensibles a la GH, a los que se une la hormona para ejercer su efecto.⁷⁴

La GH circulante se elimina de la sangre a través de una degradación mediada por receptores, principalmente en el hígado y en el riñón. La eliminación de las moléculas de GH que circulan en forma libre se produce fundamentalmente en el riñón.⁷⁴

2.2.2.6 Sistema IGF1

La GH promotora del crecimiento liberando diversos componentes en el hígado, cuyas células hepáticas poseen receptores específicos para aquéllos.^{74,75}

Estos mediadores están formados por un conjunto de proteínas estrechamente interrelacionadas, que se conoce como “sistema IGF” y que incluye cuatro tipos de proteínas:

A) factores de crecimiento tipo insulina (IGF), además de su mecanismo de acción autocrino y paracrino, ejercen una acción a distancia de tipo endocrino porque son vehiculados por proteínas transportadoras.⁷⁵

El hígado es la fuente principal de los IGF circulantes, pero también se secretan prácticamente en todos los tejidos y ejercen acciones sobre multitud de tipos celulares.

B) los receptores; Se ha identificado receptores en casi todos los tejidos, y existen

reacciones cruzadas entre la insulina y los IGF, lo que es debido a la similitud entre sus receptores.⁷⁵

C) las proteínas transportadoras de los IGF (IGFBP), Por consenso internacional deben ser designadas como IGFBP-1, IGFBP-2 y así hasta IGFBP-6.⁷⁵

De las proteínas transportadoras de los IGF, la que mayor relevancia posee en los seres humanos parece ser la IGFBP-3, abundante en el suero humano, no presenta ritmo circadiano y tiene gran relación con la edad, aumenta en la pubertad y posteriormente disminuye, es codificada por un gen en el brazo corto del cromosoma 7 (7p12-14).⁷⁵

El principal regulador de la IGFBP-3, y por tanto del complejo ternario, es la GH, aunque se ha postulado que el verdadero regulador sería el IGF-I y el segundo factor podría ser la malnutrición crónica.⁷⁵

D) las proteasas de las IGFBP, que facilitan la liberación del péptido al tejido diana.

Se sabe que la GH no necesita de receptores y ejerce efecto directo en el cartílago y los adipocitos.^{74,75}

2.2.2.7 Hormonas periféricas.

Las hormonas tiroideas actúan tanto sobre el crecimiento somático como en la secreción y síntesis de la GH, aunque los datos respecto a la producción y secreción hipotalámica de GHRH son confusos. Los esteroides gonadales desempeñan un papel muy importante en la regulación del crecimiento puberal, así como en el control de la secreción de GH, y

además se ha comprobado que tanto las activinas como las inhibinas influyen también en la secreción de GH y parece que lo hacen a través de GHRH.⁴²

La GH no actúa en un determinado órgano diana de forma específica, sino que sus acciones se ejercen sobre todo el organismo, no sólo de forma endocrina, sino también auto y paracrina.⁷⁶

Aunque su acción principal y más conocida es la relacionada con el crecimiento, interviene de forma endocrina en regulaciones metabólicas nutricionales y también de forma autocrina o paracrina, o ambas, en procesos de proliferación y diferenciación celular.⁷⁶

Para ejercer sus acciones biológicas, la GH se une a un receptor específico (GHR), el cual está presente en la mayoría de las células del organismo.⁷⁶

Las acciones biológicas de la GH pueden ser de tipo directo, que no necesitan mediadores, e indirectas, que necesitan la mediación de los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF).⁷⁶

En general, las acciones directas son las que ejerce sobre el metabolismo lipídico e hidrocarbonado. Su acción principal, la estimulación del crecimiento, la realiza fundamentalmente de forma indirecta, a través del IGF-I.⁷⁶

La GH tiene un papel decisivo en el crecimiento y el desarrollo posnatal. La acción fundamental de la GH consiste en estimular el crecimiento longitudinal del esqueleto y, en general, el crecimiento de los tejidos. Para ello, estimula la división celular y, por

tanto, la síntesis de ADN y de proteínas. Sin embargo, parece que no modifica el contenido de ADN cerebral.⁷⁶

Además de estimular el crecimiento de los huesos largos y de algunos tejidos blandos, la GH tiene una gran cantidad de efectos metabólicos que se mantienen durante toda la vida. Estos efectos están destinados a aportar energía a los tejidos durante el ayuno y el ejercicio, lo que favorece la utilización de ácidos grasos libres como combustible alternativo a la glucosa, disminuyendo la utilización de ésta. Además, estimula la síntesis proteica al incrementar la captación celular de aminoácidos y la transcripción genética, por último aumenta la síntesis de ADN estimulación de la replicación celular.⁷⁶

Tanto estas dos acciones como las ejercidas sobre el tejido óseo son mediadas por el IGF-I. La GH también tiene acciones propias ejercidas directamente sobre las células del cartílago de conjunción, en el cual estimula la multiplicación y la diferenciación de las células precursoras de los fibroblastos, para formar precondrocitos y condrocitos sobre los que actúa posteriormente el IGF-I.⁷⁶

2.2.3 Incidencia

Aunque no existe un dato definitivo, la incidencia del DGH en la población general se estima alrededor de 1/4 000-1/10000 individuos, aunque probablemente exista una sobrestimación en los datos, dado que esta patología es reversible en el 25-65% de los pacientes.⁷⁷

2.2.4 Etiología

El déficit de hormona de crecimiento puede ser, a su vez, hipofisario (primario), suprahipofisario (secundario) o bien debido a resistencia periférica a la GH, cuando la producción de GH es normal o está aumentada, pudiendo existir una resistencia periférica por alteración del receptor como es el caso del síndrome de Laron, o anomalías posreceptor como una señalización intracelular anómala o una resistencia periférica a los IGF-I.^{76,77}

Las anomalías de la síntesis, secreción y actividad de la GH habitualmente son esporádicas y heterogéneas, comprendiendo síndromes genéticos con base molecular, en unos casos conocida y en otros aún no, formas idiopáticas, malformativas, por alteraciones del desarrollo embrionario, traumatismos, procesos hipóxicos, infecciones, tumores de la región hipotálamo-hipofisaria, procesos transitorios y por insensibilidad periférica a la GH.^{76,77}

2.2.4.1 Hipopituitarismo idiopático

El hipopituitarismo idiopático es la forma más común de déficit de hormona de crecimiento, Puede tener carácter familiar o esporádico, y la deficiencia de secreción de GH puede oscilar entre moderada y grave.⁷⁶

El niño con esta patología presenta, característicamente, una serie de alteraciones que incluyen un retraso importante de la estatura, velocidad de crecimiento baja y retraso de la maduración ósea. La auxología sola no define este síndrome, pero guía al médico

hacia su diagnóstico. La magnitud de estas manifestaciones está determinada por la duración y la gravedad del proceso.⁷⁷

Existe, a menudo, una estrecha relación con antecedentes obstétricos de parto distócico con presentación de nalgas, sufrimiento fetal, sangrado vaginal en el embarazo o empleo de fórceps.⁷⁷

Las formas idiopáticas se pueden presentar aisladas o asociadas con déficits hormonales múltiples de hormonas hipofisarias.⁷⁷

2.2.4.2 Malformaciones del sistema nervioso central

Dentro de este grupo se encuentra la anencefalia, holoprocencefalia, displasia septo-óptica más conocida como síndrome de Morsier, anomalías de la línea media tales como anoftalmia, labio leporino con o sin paladar hendido, las Infecciones prenatales como la rubéola, la toxoplasmosis y en la infección por citomegalovirus se ha descrito déficit de GH.^{76,77}

2.2.4.3 Síndromes acompañados de amplias anomalías hipotalámico cerebrales

El síndrome de Prader-Willi es según algunos autores, normosecretor de GH, mientras que otros autores sugieren lo contrario.^{76,77}

En el 70% de estos pacientes existe una delección en la región q11-13 del cromosoma 15 de origen paterno, y en otros una disomía uniparental materna. Se ha descrito también translocación equilibrada de origen parental.⁷⁶

En el síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl existe una gran controversia sobre la posible afectación de la función hipofisaria. En este grupo se incluyen otros síndromes como los de Hall-Hallister o los de Kearns-Sayre. Entre los síndromes cromosómicos el síndrome de Down se ha observado mala respuesta a los test farmacológicos de secreción de GH, así como en la secreción espontánea.^{76,77}

2.2.4.4 Disgenesia hipofisaria (ausencia congénita de hipófisis)

Es un trastorno autosómico recesivo o esporádico. Produce panhipopituitarismo completo y grave que si no se tratan inmediatamente, los pacientes suelen fallecer durante el período neonatal. Aquí se incluyen también la hipófisis ectópica y la ausencia de tallo hipofisario.^{76,77}

El síndrome de silla turca vacía se caracteriza por la apariencia radiológica de una silla turca que a parece total o parcialmente llena de líquido. Se desconoce en gran medida cuál es la incidencia y la significación clínica de este proceso en los niños.⁷⁶

2.2.4.5 Disfunción neurosecretora de hormona de crecimiento

Los paciente portadores de disfunción neurosecretora de GH se caracterizan por presentar una talla inferior al primer percentil, edad ósea retrasada al menos dos años respecto a la edad cronológica, velocidad de crecimiento en pacientes prepuberales igual o menor a 4 cm/año, niveles bajos de IGF-I y respuesta normal a los test farmacológicos (GH > 10 ng/mL), pero con déficit secretorio de la hormona en 24 hora s (<3.2 ng/mL)

al ser medida su secreción de forma espontánea. estas observaciones han sido vistas en niños leucémicos que habían recibido irradiación del sistema nervioso central.⁷⁷

Parece que el tratamiento con GH exógena aumenta la velocidad de crecimiento y mejora el pronóstico de talla adulta, al menos en los primeros años, y no parece suprimirse la liberación de GH endógena tras la retirada de la medicación.⁷⁷

2.2.4.6 Insuficiencia funcional

En diversas situaciones se ha demostrado secreción reducida de GH: obesidad extrema, enfermedad de Cushing, tratamiento con corticoides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, insuficiencia renal, anorexia nerviosa, carencia afectiva, celiacía y retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad.^{76,77}

Se trata de un trastorno secundario y reversible, cuando desaparece el factor causal.

2.2.5 Deficiencia adquirida de hormona de crecimiento

2.2.5.1 Procesos expansivos intracraneales

El craneofaringioma es uno de los tumores del sistema nervioso, que con más frecuencia produce afectación del hipotálamo, la hipófisis o ambos.⁷⁶

El síndrome endocrinológico con panhipopituitarismo o déficit de alguna de las hormonas hipofisarias se suele iniciar después del tratamiento quirúrgico seguido o no de radioterapia.⁷⁶

Se suele asociar a diabetes insípida.

Otros tumores menos frecuentes son: los disgerminomas, los gliomas ópticos, los hamartomas y los astrocitomas, entre otros.⁷⁶

Las hidrocefalias congénitas o adquiridas y los quistes aracnoideos supraselares pueden causar una detención del crecimiento por déficit de GH.⁷⁶

2.2.5.2 Enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central

Las enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central como las meningitis, especialmente las tuberculosas, encefalitis o meningo encefalitis, pueden dejar secuelas de panhipopituitarismo o deficiencia selectiva de secreción de Los traumatismos craneales sobre todo los que provocan desconexión del tallo hipotálamo hipofisario.⁷⁶

Otros estudios revelan que la radiación craneal aplicada sobre el sistema nervioso central, para tratar o prevenir meningosis leucémica y tumores entre otros, origina anomalías de la función hipotálamohipofisaria.⁷⁶

La primera hormona que suele resultar afectada es la GH, seguida de las gonadotropinas hipofisarias, que manifestarán tardíamente hipogonadismos secundarios, la ACTH, y más raramente, la TSH y la TRH. La manifestación de este déficit está en relación con la dosis de radiación administrada.⁷⁶

Asimismo se han descrito trastornos hematológicos, los niños afectados de talasemia mayor cursan con talla baja, sin que se sepa exactamente a qué es debido. Secundariamente a la hemocromatosis se puede originar una endocrinopatía mixta, con hipotiroidismo y diabetes mellitus; posteriormente se ve afectado el hipotálamo-

hipófisis con déficit de gonadotrofinas, GH y ACTH. La IGF-I está baja para la edad y no parece producirse un aumento significativo después de la administración de GH.

Existe poca evidencia que la sarcoidosis y la histiocitosis son entidades cuya evolución puede alterar la función hipotálamo-hipofisaria, aunque son poco frecuentes en la infancia.⁷⁶

2.2.6 Características clínicas

2.2.6.1 Sintomatología

Las características clínicas del paciente con déficit de GH dependen del momento en que se instaura el déficit en relación con la edad y la fase de crecimiento^{39,40,58,76}

Periodo neonatal

Al nacer tienen un peso y longitud iguales a los de los recién nacidos normales, debido a la poca relevancia de la GH en el crecimiento longitudinal intrauterino; no obstante, estos datos antropométricos pueden estar disminuidos en la insensibilidad completa a la GH.⁷⁶

Es frecuente la ictericia neonatal prolongada. El riesgo obstétrico y perinatal se constata a menudo entre los antecedentes de estos pacientes.⁷⁶

Ciertos cambios en el crecimiento craneofacial son característicos de los pacientes con déficit de GH grave. En las formas congénitas se pueden producir hipoglucemias en los cuatro primeros años. Cuando el déficit de GH se asocia al de ACTH, la hipoglucemia

neonatal aparece siempre con cianosis, letargia, convulsiones y shock. Estas crisis pueden lesionar de forma temprana e irreversible el cerebro. Se observa a veces microgenitalia, que se manifestará en los varones por micropene.⁷⁶

escroto poco desarrollado, testículos pequeños y criptorquidia, y en las niñas por hipoplasia de clítoris y labios menores, como expresión del déficit de gonadotropinas hipofisarias; asimismo, pueden tener ausencia de TSH. La asociación de micropene y crisis de hipoglucemia sugiere de inmediato el diagnóstico de déficit múltiple anterohipofisario con disminución de GH, ACTH, FSH y LH1.⁷⁶

Lactancia

Después de los 3 meses, y sobre todo cuando han transcurrido 18 meses, en estos pacientes empieza a disminuir la velocidad de crecimiento, encontrándose a los dos años próximos al percentil 3 de talla o por debajo de él.⁷⁶

El desarrollo psicomotor, sino ha habido crisis de hipoglucemia con daño cerebral, es normal.⁷⁶

Infancia

algunos de estos pacientes pueden tener características fenotípicas comunes, lo que les da una apariencia similar.

Tienen medidas armónicas, con relación segmento superior/inferior parecida a la de otros niños de esa misma talla y no está afectada la envergadura. El perímetro cefálico es

adecuado para la edad cronológica, con retraso del cierre de las fontanelas; el cabello suele ser fino y de crecimiento lento.⁷⁶

La facies puede parecer pequeña, con frente abombada y la raíz nasal aplanada; la voz es aguda, de tono elevado y frecuentemente se produce retraso del brote de la dentición.⁷⁶

Se describe como cara de muñeca o de querubín. Hay sobrepeso moderado en relación con la talla y la edad, con acúmulo de grasa troncal, aumento de pliegues cutáneos, escaso desarrollo muscular y extremidades de aspecto grácil, con manos y pies pequeños (acromicria) y crecimiento escaso de las uñas.⁷⁶

La velocidad de crecimiento es lenta, inferior al percentil 25, con lo que la talla se desvía progresivamente de los canales de normalidad; la maduración ósea es inferior en más de un año respecto de la edad cronológica.⁷⁶

Pubertad

Si no se ha instaurado tratamiento, la pubertad se suele retrasar, principalmente si existe también un déficit de gonadotropinas.⁷⁶

Diagnóstico

El DGH puede ser total o parcial. En los casos de DGH totales, es decir, aquellos en el contexto de lesiones de la región sellar (irradiación, traumatismo, infección, cirugía,) que suelen venir acompañados de otros déficits hipofisarios, el diagnóstico es fácil de sospechar.⁷⁶

Lo mismo ocurre en los déficits congénitos que se expresan en el neonato como hipoglucemia persistente, ictericia prolongada, micropene y que a veces van asociados a parto traumático o malformaciones craneofaciales de la línea media (paladar hendido, incisivo central único, encefalocele nasal o frontal, displasia septo óptica etc).

Sin embargo, en los déficits parciales, que son los más comunes, que suelen ser aislados y no acompañarse de ninguna clínica, el diagnóstico es muy complejo.⁷⁶

Según el Consenso actual, los criterios auxológicos para iniciar investigación de un DGH en niños o adolescentes son los siguientes.^{60,61}

Talla baja, inferior a -2 SDS (o bien más de 1,5 SDS por debajo de la talla media parental), y velocidad de crecimiento medida en un año inferior a -1 SDS.⁶²

En ausencia de talla baja, una velocidad de crecimiento inferior a -2 SDS medida en un año o inferior a -1,5 SDS en dos años. Esto puede ocurrir en un déficit que se presente en la lactancia o en un déficit orgánico recién instaurado a cualquier edad.⁶²

la variable más importante en el diagnóstico es la velocidad de crecimiento.

La gran mayoría de los niños que consultan por talla baja mantienen una velocidad de crecimiento normal y un tiempo de maduración ósea y sexual atrasados, alcanzando una talla final normal. Son los llamados “retrasos constitucionales” en los que no hay ninguna patología ni déficit hormonal.^{60,61,62}

También es importante especificar que antes de iniciar la investigación de un DGH, deben quedar excluidas otras causas de talla baja: hipotiroidismo, hipercortisolismo (endógeno o farmacológico), cualquier enfermedad sistémica crónica, síndrome de Turner u otros síndromes dismórficos y desórdenes esqueléticos.^{60,61,62}

Exámenes complementarios

En el DGH la edad ósea está retrasada, salvo en el caso de un déficit adquirido orgánico de reciente instauración.⁶⁰

Si la historia y auxología sugieren DGH hay que medir IGF-1 (insulin growth factor 1) e IGFBP-3 (insulin growth factor protein binding-3) y hacer pruebas de provocación de GH.⁶⁰

La IGFBP-3 es la principal de las proteínas transportadoras de las IGFs como ya hemos mencionado, a su producción es dependiente de GH, no muestra ritmo circadiano y se encuentra muy baja en cuadros de déficit y resistencia de esta hormona.⁶¹

La IGF-1 también depende de GH y tiene las ventajas de no almacenarse y no tener tampoco ritmo circadiano. Valores por debajo de -2 SDS sugieren fuertemente una alteración en el eje de la GH, si otras causas han sido excluidas (malnutrición, hepatopatía e hipotiroidismo). No obstante, en el déficit de GH, pueden encontrarse valores normales.⁶¹

Al ser la secreción fisiológica de GH pulsátil, para su cuantificación se utiliza las pruebas de estímulo tales como clonidina, glucagón, insulina o ejercicio propanolol.

En el déficit aislado se requieren dos pruebas de provocación negativas en días separados.⁶²

Los niveles de GH en el recién nacido a término son altos (20 ng/mL o más), durante los cinco primeros días de vida y más todavía en prematuros. Una respuesta de GH inferior a 10 ng/mL en dos pruebas de secreción puede ser la base del diagnóstico de insuficiencia o déficit de GH. El test de estimulación de GH con respuesta superior a 10 ng/mL continúa siendo recomendado para excluir el diagnóstico de déficit de GH 26, Sin embargo, el que un valor de 11 ng/mL pueda servir como criterio de exclusión y, por tanto, eliminar las posibilidades de tratar con hGH, supone una restricción que hoy día sigue siendo controvertida. Para establecer el diagnóstico de DGH se postula que deben ser patológicas dos de estas pruebas, excepto en los recién nacidos, en los que una prueba es suficiente.^{61,62}

Estas pruebas tienen algunos inconvenientes (es crucial utilizarlas sólo cuando los criterios clínicos y auxológicos están presentes y nunca antes): la escasa especificidad (hasta un 60% de niños normales presentan respuestas de GH similares a las de los deficitarios), la escasa reproductibilidad (es extremadamente difícil reproducir el mismo resultado en el mismo paciente con el mismo test) y la gran variabilidad de los resultados en función del tipo de estímulo, tipo de ensayo, edad, factores psicosociales, índice de masa corporal y estadio puberal.⁶³

El diagnóstico del déficit total de GH no plantea problemas, pero el del parcial, puede ser difícil, por lo que es muy importante valorar con cuidado la respuesta en los primeros años al tratamiento y reevaluar el diagnóstico si no es buena.⁶¹

Estudios radiológicos

La valoración radiológica del déficit de GH se debe iniciar con una radiografía de mano y muñeca izquierda obtenida según la técnica de Tanner, para lo que hay diversos métodos de lectura de la maduración ósea, que suele estar retrasada un año o más respecto de la edad cronológica.⁶¹

La radiografía lateral de cráneo centrada en la silla turca o la tomografía selectiva de la misma, pueden informar sobre la hipófisis o sobre calcificaciones, entre otras.^{60,61}

Se debe hacer una resonancia magnética del área hipotálamo-hipofisaria en la insuficiencia de secreción de GH o en el déficit aislado (neurohipófisis ectópica, ausencia de tallo hipofisario, hipoplasia hipofisaria, ausencia de hipófisis, tumor intracraneal, displasia septo-óptica, posibles alteraciones embriológicas y genéticas), que pueden evolucionar a hipopituitarismo múltiple y precisan seguimiento periódico. Esta técnica, si bien no informa sobre la funcionalidad de la hipófisis, contribuye al diagnóstico topográfico.⁶²

Estudios moleculares

Las técnicas moleculares nos han permitido entender de otro modo los déficits genéticos de la GH, comprender mejor la heterogeneidad molecular de los síndromes de insensibilidad periférica a la GH y diagnosticar nuevas enfermedades endocrinológicas

como la que se deriva de la existencia de mutaciones o deleciones del factor de transcripción hipofisario número 1 (Pit-1).^{61,62,63}

En la actualidad puede procederse al diagnóstico de deleciones o mutaciones en los genes de la GH hipofisaria, del factor de transcripción hipofisario número 1 o de el receptor de GH (GHR), el receptor de GHRH (GHRHr) y los IGF.⁶⁰

Los recién nacidos con escasa longitud al nacer (<48 cm en niños y < 47 cm en niñas), si son obesos, tienen poco pelo y presentan hipoglucemia, deben ser estudiados con técnicas genéticas de biología molecular adecuadas, por si tienen un defecto de la GH o del gen del receptor.^{61,62}

Debe sospecharse un defecto molecular en los niños, cuando presentan marcado retraso de crecimiento (talla con menos de 4 desviaciones estándar para la edad y el sexo), facies característica, frente pronunciada, pelo escaso, voz aguda y retraso acusado de la maduración ósea, con ausencia de lesión hipotalámica, descartada mediante RM y sin aumento de la GH en suero después de la administración de GHRH. Es probable que exista un defecto del GHR cuando las concentraciones de IGF-I no aumentan después de la administración de GH.⁶³

Tratamiento con HG en niños

La GH debe administrarse subcutánea en la noche, de forma diaria, a una dosis entre 0,025 y 0,035 mg/kg/día, llamada “dosis sustitutiva”.⁶²

La velocidad de crecimiento es el parámetro más importante a monitorizar. En caso de mala respuesta hay que descartar mal cumplimiento o diagnóstico incorrecto^{78,79}

IGF-1 e IGFBP-3 deben monitorizarse anualmente para valorar el cumplimiento terapéutico y la seguridad (que estén en el rango normal), aunque no siempre se correlacionan bien con la respuesta al tratamiento.⁸⁰

Con respecto a la talla final, los resultados son ligeramente mejores en los déficits múltiples y totales sobre los aislados, lo cual podemos atribuir al hecho de que entre los aislados parciales puede haber errores en el diagnóstico.⁸¹

Los ensayos clínicos propugnan ganancias en talla final de 8 a 11 cm, quedando los pacientes en su mayoría dentro del rango normal. Los factores predictores de buena respuesta son el retardo de la edad ósea al inicio del tratamiento y la velocidad de crecimiento el primer año del mismo.^{78,79,80,81,82,83}

2.2.7 Transición de la infancia a la edad adulta

Datos recientes sugieren que la maduración del hueso y del músculo se interrumpe cuando termina el tratamiento con GH.⁸⁴ Estos pacientes también desarrollarán, incluso de forma precoz, los bien conocidos riesgos cardiovasculares asociados con el déficit de GH adquirido del adulto, que se asocia con consecuencias metabólicas.⁸⁵

En el período de la adolescencia se alcanza la madurez del pico de masa ósea. Para ello es fundamental la presencia de GH; su suspensión puede ser causa de que no se alcance o bien de que se produzca una pérdida importante en la misma.⁸⁵

El pico de masa ósea es un factor esencial a la hora de determinar la masa ósea final; asimismo la GH es fundamental para el desarrollo de la masa muscular y la resistencia, con un incremento en la masa grasa.⁸⁶

Las terapias sustitutivas con GH mejoran todos los parámetros anteriores, aunque no ha y evidencias respecto a resultados de mortalidad, especialmente en el perfil metabólico de estos pacientes.⁸⁶

2.2.7.1 Efectos de la suspensión de HC

Composición corporal. Diversos estudios sugieren que la retirada de la GH en adolescentes que han alcanzado la talla final está asociada con la disminución de la masa muscular y un aumento de la masa grasa. Otros estudios tras reevaluar la secreción de GH, encuentra picos de secreción normales.⁸⁷

Densidad mineral ósea. Parece que el 37 % de la masa del esqueleto se adquiere entre el estadio 2 y 5 de Tanner, que además coincide con el aumento de la secreción de e steroides gonadales que actúan de forma sinérgica con la GH; p or ello, se debería prolongar el tratamiento con GH hasta que se alcanzara el pico de masa ósea.⁸⁷

Marcadores de riesgo cardiovascular. No se ha demostrado que la suspensión de la GH en pacientes tratados altere el perfil lípido en pacientes con déficit de comienzo en la

infancia, pero los estudios disponibles sólo se han hecho al año, por lo que se necesitan estudios más amplios y a largo plazo para poder establecer conclusiones.⁸⁷

Calidad de vida. La puntuación alcanzada en los “scores” de calidad de vida en los adolescentes con DGH iniciado en la infancia es normal. La puntuación en los “scores”, sin embargo, puede ser ligeramente inferior en los DGH graves que continúan en la edad adulta, en términos de depresión, comparados con aquéllos que no tienen un déficit grave.⁸⁸ No se producen cambios importantes pasados los dos primeros años de finalizar el tratamiento en la adolescencia tardía, lo que demuestra que la interrupción del tratamiento no disminuye la puntuación de calidad de vida.⁸⁸

2.3 El niño pequeño para la edad gestacional (PEG)

2.3.1 Introducción

Pequeños para la edad gestacional (PEG) para los pediatras es definido como peso y/o talla bajo -2 DS al nacimiento, la definición puede variar y entre los factores más importantes que influyen las medidas del recién nacido están la talla de la madre, el peso de la madre al comienzo del embarazo, la paridad, orígenes étnicos como también el sexo del bebé como uno de los más importantes.⁸⁹

La etiología del PEG cubre un amplio espectro de factores maternos, medioambientales, y fetoplacentarios, pero todavía en una significativa proporción de casos, la reducción de las medidas al nacimiento no es clara.⁸⁹

Cuantitativamente la hipertensión arterial y el cigarrillo tienen especial importancia mientras otras etiologías causan un daño más severo al feto.⁸⁹

En el futuro los efectos específicos en las diferentes etiologías a largo plazo y necesitan ser estudiadas.⁸⁹

2.3.2 Epidemiología

El informe mundial de la UNICEF de 2003,^{89,90} reveló una prevalencia global mundial de 14% de nacimientos de bajo peso, siendo mayor en Asia del Sur (26%), del 14% en países en vía de desarrollo y 9% en Latinoamérica y el Caribe (tabla 1). Sin embargo, dos tercios de los nacimientos de algunas partes de Asia, África y Latinoamérica no son

registrados porque ocurren en clínicas pequeñas o en sus domicilios, es lógico suponer entonces que el número de nacimientos de bajo peso sea también sub registrado.^{89,90}

En niños de bajo peso al nacer o PEG, hay mayor probabilidad de morbilidad y mortalidad que en niños adecuados para la edad gestacional (AEG).⁹¹

Definición de pequeño para la edad gestacional

Para resultados del crecimiento a largo tiempo el consenso conferencia de pequeños para la edad de estacional recomendó para definir a un recién nacido como pequeños para la edad que gestacional si el peso y la talla al nacimiento es menos -2 desviaciones estándar para la edad gestacional y buscando estándares poblacionales específicos. básicamente esta definición no incluye a un recién nacido PEG con patología.^{92,93}

Para tener una definición exacta de pequeño para la edad gestacional El recién nacido debe cumplir con los siguientes prerequisites:⁹⁴ la edad gestacional debe ser conocida según la mejor base de datos eco gráficos desde la concepción durante el primer trimestre. El peso, la talla y perímetro cefálico al nacimiento deberán ser llevadas a cabo por personal entrenado, siguiendo los estándares conocidos, el resultado debe ser comparado con una población específica en una tabla de referencias apropiadas para cada edad gestacional de acuerdo a los estándares establecidos.⁹⁴

Durante el cuidado perinatal el percentil 10 para el peso corporal se usa más frecuentemente para definir un recién nacido o como pequeños para la edad gestacional.

Se debería poner énfasis en que todo niño nacido cuyas medidas al nacimiento están bajo el percentil 10 ya que puede significar que ha sufrido retardo del crecimiento intrauterino severo (RCIUS)⁹⁴

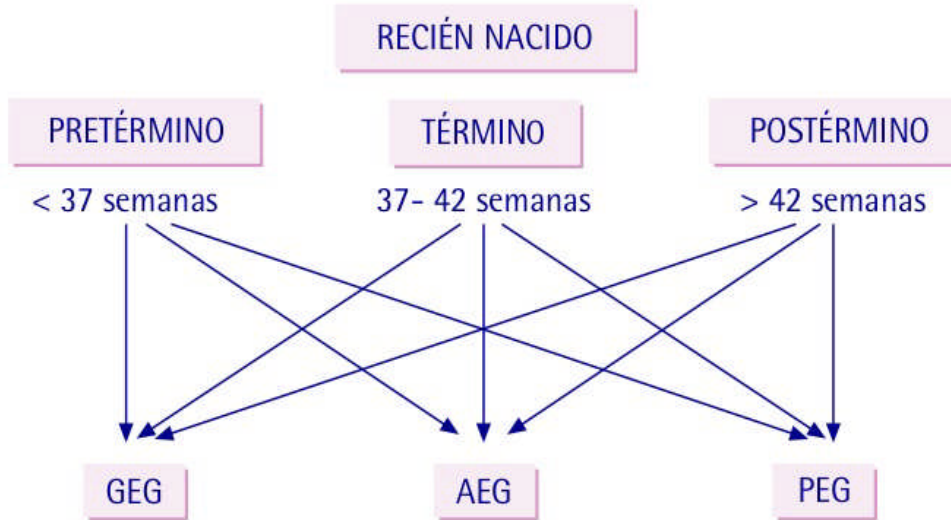
Basados en esta definición aproximadamente el 5% de todos los recién nacidos serán clasificados como pequeñas porque la gestacional y necesitarán específica atención y seguimiento, quizás la administración de hormona de crecimiento.⁹⁵

Más del 90% de ellos, presentarán un rápido y temprano catch up de crecimiento, con normalización del peso y la talla.⁹⁵

Los niños PEG pueden ser divididos dependiendo si son pequeños para la edad gestacional para el peso (PEGP), pequeños para la edad gestacional para la talla (PEGT), o dependiendo si ambas medidas están disminuidas pequeño para la edad gestacional para el peso y talla (PEGPT).⁹⁵

Esta sub clasificación tiene trascendencia para los resultados a largo plazo como por ejemplo un catch up pos natal podría ser alcanzado más temprano y relativamente más frecuente en PEGP, mientras que los niños con peso reducido y talla tienen un alto riesgo de terminar siendo pequeños.⁹⁵ cabe anotar que los PEG prematuros alcanzan el catch up a los 4 años y los niños que no alcanzan catch up antes de los dos años alcanzan tallas súper bajas al inicio de la pubertad.⁹⁵

Ilustración 4. Clasificación del pequeño para la edad gestacional.



El recién nacido, ya sea pretérmino, a término o postérmino, puede ser grande para su edad gestacional (GEG), adecuado (AEG) o pequeño (PEG).⁹⁵

2.3.3 Definición durante la infancia

Todos los niños pequeños PEG (aproximadamente el 10%) quienes no alcanzaron el Catch Up de crecimiento durante los dos primeros años de vida, permanecerán pequeños durante la infancia y tendrán un alto riesgo 10-12% de baja estatura cuando sean adultos. (7,8) mientras tanto el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (HCrh), es una opción terapéutica viable para estos niños.⁹⁵

Para los Estados Unidos el corte de la talla para empezar tratamiento con hormona de crecimiento no está especificada, por lo tanto el corte para definir talla baja (<-2 DS) frecuentemente es usada para niños PEG, mientras que en Europa un corte específico de

<-2DS (Percentil 0,6) así lo aprobado para el tratamiento con hormona de crecimiento, restringiendo el número potencial de pacientes que podría ser tratados.⁹⁶

Tabla 2. causas y consecuencias del nacimiento de PEG

| Países desarrollados | Países en vía de desarrollo |
|--|---|
| <p>Causas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabaco • Gemelos/fertilización in vitro. • madre joven • Edad materna avanzada (primigesta) • síndromes de disfunción placentaria Preeclampsia | <p>Causas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabaco • malnutrición materna • madre joven • Trabajo materno pesado • Talla baja materna Infección (malaria,VIH...) |
| <p>Consecuencias</p> <ul style="list-style-type: none"> • morbilidad y mortalidad neonatal • aumento del riesgo de obesidad • retraso del desarrollo cognitivo • retraso del crecimiento postnatal • maduración acelerada • prematuridad • aumento del riesgo de enfermedad • cardiovascular, diabetes tipo 2 osteoporosis. | <p>Consecuencias</p> <ul style="list-style-type: none"> • mortalidad neonatal • mortalidad infantil • Retraso del desarrollo cognitivo • ausencia de crecimiento • tolerancia baja transición nutricional • retraso del crecimiento post natal • aumento del riesgo de enfermedad • cardiovascular, diabetes tipo 2 osteoporosis |

Causas y consecuencias tanto en los países desarrollados como subdesarrollados relacionados con el nacimiento de los niños PEG.⁹⁶

2.3.4 Factores fisiológicos que influyen en el peso del nacimiento

Factores fisiológicos influyen en las medidas del nacimiento en general como también los factores patológicos directa o indirectamente restringen el crecimiento fetal.⁹⁶

Factores maternos

- Talla materna.
- Peso en el pre-embarazo
- Vivir en altura
- Paridad
- Baja ganancia de peso
- Edad del embarazo < 16 o > 35 años
- Etnia
- Historia previa de PEG

Factores paternos.

- Talla paterna

Factores fetales

- Sexo

La antropometría materna tiene una influencia supremamente importante antes y durante del embarazo se ilustra mediante una investigación prospectiva de 1104 mujeres

embarazadas cuyo seguimiento se hizo desde el tercero al quinto mes de embarazo hasta el parto.⁹⁷ en donde cada 1 kg de incremento en el peso corporal registrado, fue asociado con un incremento de peso nacimiento cerca de 260 g. Sin embargo, el impacto de la talla en el peso al nacimiento del recién nacido fue menos importante que el peso corporal.⁹⁷

En contraste, el sobre peso materno u obesidad antes del embarazo, está asociado con un incremento del riesgo de macrosomía fetal y mortalidad perinatal.⁹⁸ pero protege al niño de la pequeña edad gestacional al nacer, El niño cuya madre tiene sobrepeso o es madre obesa, ser más bien pesado siempre macrosómico.⁹⁸

Segun estudios longitudinales la talla paterna tenía un significante impacto en el peso del bebé al nacimiento: si la pareja de una mujer promedio es pequeña (<-2DS), entonces el promedio del bebé será 183 g más liviano que si él fuera alto.⁹⁸

Los efectos de la talla paterna son considerablemente más bajos que los de la talla materna, expresando un efecto mucho más fuerte de la talla materna y el soporte nutricional para mantener un adecuado medio intrauterino.⁹⁸

2.3.5 Etiología y patogenia del PEG

Dos factores determinantes del tamaño al nacer son la duración de la gestación y la adecuada función placentaria.⁹⁸

Un crecimiento intrauterino reducido se relaciona con un aumento de la morbilidad y mortalidad fetal y perinatal, tanto para la actual gestación como para las siguientes,⁹⁹ se conoce cada vez más que el escaso crecimiento intrauterino puede asociarse con diferentes enfermedades del adulto, como la enfermedad coronaria y la diabetes de tipo 2,¹⁰⁰ Han sido descritas también alteraciones en el rendimiento intelectual.¹⁰⁰

La regulación del crecimiento pos natal difiere sustancialmente de la del prenatal . El primero está determinado ante todo por el genotipo y los factores ambientales, así como por la hormona de crecimiento (GH) hipofisaria y sus factores dependientes.¹⁰⁰

El crecimiento intrauterino depende del período gestacional y está principalmente caracterizado por la disponibilidad de sustrato (reserva materna) para el feto, la unidad funcional fetoplacentaria, desarrollada como un heterotrasplante en el organismo materno, es muy sensible a las noxas que afectan a la madre, como el alcohol y el tabaco.¹⁰⁰

Por otra parte, el control hormonal del crecimiento fetal es complejo. Durante el primer trimestre de la gestación no existe una implicación hormonal estricta, y el crecimiento embrionario parece estar regulado individualmente en cada órgano, tanto por el suministro de nutrientes como por los factores activos de crecimiento local, posteriormente, el crecimiento fetal depende esencialmente de la cooperación maternoplacentaria, entendida como su capacidad de utilización del sustrato disponible, lo que condicionará la síntesis de nutrientes y hormonas placentarias relacionadas con el crecimiento fetal, como el factor de crecimiento epidérmico (FCE).¹⁰⁰

En general, se asume que aquellos fetos inmersos en un ambiente subóptimo, como el que puede darse por una limitación de nutrientes o por una disfunción placentaria durante el primer trimestre e incluso al comienzo del segundo, suelen ser proporcionalmente pequeños al nacer, tanto en peso como en longitud (es el denominado crecimiento restringido simétrico o armónico). Por el contrario, la restricción del crecimiento que comienza en la gestación tardía origina niños desproporcionadamente asimétricos o delgados.¹⁰⁰

Numerosos estudios sugieren que el crecimiento asimétrico fetal origina peores respuestas prenatales que el simétrico, y que ambas restricciones, simétricas y asimétricas, pueden iniciarse ya en el segundo trimestre.^{101,102}

Tabla 3. Causas maternas para determinar PEG

| Causas maternas para determinar PEG |
|--|
| Situaciones médicas <ul style="list-style-type: none">• hipertensión, preeclampsia• hipoxia (asma, fibrosis quística, cardiopatías cianógenas...)• infecciones crónicas graves (enfermedad de crohn, malaria...)• otras enfermedades crónicas severas (diabetes, malignopatías...)• malformaciones uterinas |
| Factores ambientales <ul style="list-style-type: none">• tabaco• alcohol• drogas (narcóticos)• ciertos fármacos (antimitóticos, anticoagulantes, antiepilépticos)• localización geográfica (gran altitud) |

Estatus socioeconómico bajo

Otras causas

- ciertas etnias
- Talla
- Peso pregestacional
- Ganancia ponderal escasa durante el embarazo
- madre nacida hipotrófica
- Hijos anteriores con BPN
- Embarazo antes de los 16 años o pasados los 35
- Embarazo mediante técnicas de fertilización

Causas maternas determinantes relacionadas con el nacimiento de los niños pequeños para la edad gestacional¹⁰⁰

2.3.5.1 Factores que determinan la restricción antenatal de peso y longitud

La influencia de factores ambientales y genéticos y de otros factores desconocidos sobre la curva de desarrollo antenatal viene a representar un tercio de las causas del PEG, no obstante, dado que el entorno fetal lo constituye la madre y los factores genéticos maternos son de cuantía similar a los fetales, se entiende que el conjunto de la influencia materna representa un 50% de los factores determinantes del desarrollo antenatal.¹⁰³

El tamaño al nacer es un claro determinante de la supervivencia perinatal, y ha estado sometido a una intensa presión genética selectiva durante la historia de la humanidad.¹⁰³

Factores genéticos fetales y tamaño neonatal

En los seres humanos, aunque el padre sea alto y pesado, en general el tamaño de su hijo o hija estará modificado por el tamaño materno.¹⁰³

diversas anomalías genéticas, como el síndrome de Turner y el síndrome de Down, van acompañadas de una reducción del tamaño neonatal, se sabe que tanto el mosaicismo placentario como la disomía uniparental influyen sobre el crecimiento fetal y el desarrollo ulterior.¹⁰⁴

El tamaño neonatal está claramente relacionado también con diversos factores maternos, como la paridad, la duración de la gestación, la talla adulta de la madre e incluso el peso de ésta al nacer.¹⁰⁴

los recién nacidos con defectos del desarrollo pancreático o de la activación de los receptores de insulina muestran un crecimiento fetal reducido, así como adiposidad. Los niños con defectos del gen de IGF-I son pequeños al nacer, y presentan reducción del tamaño cefálico.¹⁰⁵

Diversos polimorfismos comunes en los genes que codifican la expresión de IGF-I, IGF-II, insulina y sus respectivos receptores, podrían relacionarse con alteraciones del tamaño neonatal, como han puesto de manifiesto sus niveles en sangre de cordón. En cambio, los niveles de hormona de crecimiento (GH) tienden a estar elevados en niños PEG, lo que tal vez refleje el papel metabólico de la GH en el período perinatal.¹⁰⁶

El interés que presenta el estudio de los factores genéticos sobre el tamaño al nacer se suscitó al observarse la relación entre el tamaño neonatal y el riesgo de padecer ciertas enfermedades durante la vida adulta.¹⁰⁶

El desarrollo de resistencia a la insulina durante la infancia o en la vida adulta confirma la asociación entre el peso neonatal y el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes de tipo 2, y ello conduce a la hipótesis de que ciertos condicionantes del peso neonatal son también determinantes del riesgo de padecer enfermedad en la edad adulta.¹⁰⁷

Por el contrario, el niño nacido PEG que no presenta “crecimiento recuperador” y mantiene su hipoestatura durante la infancia es la manifestación de un defecto en el crecimiento prenatal y posnatal. Ello podría deberse a una restricción intrauterina grave y a cambios irreversibles en el metabolismo fetal, que impiden que se produzca un crecimiento recuperador posnatal; por ejemplo, un hecho llamativo en los niños nacidos PEG que no experimentan crecimiento recuperador es su precoz pérdida de apetito. Por otra parte, los genes candidatos pueden afectar no sólo al crecimiento fetal sino también al posnatal. Estos genes son los del IGF-I, IGF-II, IGF-IR y los genes que codifican los receptores de insulina y su cascada de pasos posreceptor.¹⁰⁷

Factores endocrinos

Aunque se han identificado diversas hormonas implicadas en el crecimiento intrauterino, las principales parecen ser las de la familia de factores de crecimiento IGF y la propia insulina. Los efectos de la insulina pueden apreciarse en la macrosomía de los neonatos

hijos de madre diabética, así como en el bajo peso de los niños con anomalías del receptor de insulina.¹⁰⁸

Factores maternos

Las causas médicas maternas asociadas con PEG al nacer son las que mejor se conocen. La hipertensión asociada al embarazo, ya sea aislada o en forma de preeclampsia, es cuantitativamente la causa médica materna más importante de repercusión negativa sobre el desarrollo fetal. Una hipertensión grave puede reducir un 10% del peso neonatal.¹⁰⁸

Un determinante esencial del crecimiento fetal es el ambiente intrauterino y, en particular, la nutrición y provisión de oxígeno al feto. El papel exacto de la nutrición de la madre es complejo, malnutrición materna explica la diferente incidencia de PEG en países desarrollados y subdesarrollados.¹⁰⁸

Por lo tanto se debería considerar la malnutrición como una causa remediable que reduciría dicha incidencia, sobre todo en el tercer trimestre de la gestación (entre las semanas 28 y 40) o período de crecimiento fetal geométrico, época en que el diagnóstico de PEG es más factible.¹⁰⁸

El consumo de cigarrillos por parte de la embarazada es la causa maternoambiental más importante de PEG. En los países desarrollados, el tabaquismo materno causa un 40% de los retrasos de crecimiento neonatal.¹⁰⁸

Aunque no existe una “cifra” conocida de consumo alcohólico de riesgo para el feto, debería recomendarse la abstinencia total durante la gestación. Asimismo, el consumo excesivo de café parece estar relacionado con un aumento de nacimientos PEG, aunque este extremo no está definitivamente aclarado.¹⁰⁸

Los hijos sucesivos suelen ser más grandes, si bien esta tendencia puede deberse al aumento de la edad materna. En el otro extremo, los embarazos de madres menores de 16 años suelen dar lugar a un bajo peso neonatal, además de estar influidos habitualmente por otras características sociales.¹⁰⁹

el tamaño fetal o neonatal resulta afectado por los niveles de glucemia materna. Esto se observa en los hijos de madres diabéticas, en que la transferencia incrementada de glucosa al feto origina una hiperplasia de células beta, que elevan la secreción de insulina y la adiposidad fetal. También se han observado alteraciones en el peso neonatal en un estudio de madres e hijos con defectos genéticos del gen de la glucoquinasa o de su promotor.¹¹⁰

Factores fetales

Los determinantes fetales que originan PEG son cuantitativamente escasos, pero a menudo se asocian a una restricción grave del crecimiento y desarrollo, así como a un mal pronóstico o evolución a largo plazo.¹¹⁰

Las infecciones fetales representan al menos el 10% de los factores etiológicos del PEG. Entre ellas cabe destacar el grupo TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes)¹¹⁰

El embarazo múltiple es bien conocido como factor causal del hipodesarrollo gemelar o de la desproporción de tamaño entre ambos gemelos. Esta desproporción entre gemelos, por probable alteración del débito transfusional, depende también de la estructura placentaria.¹¹⁰

Los factores genéticos son asimismo cruciales para determinar la tasa de crecimiento intrauterino. Un 40% de los niños nacidos con anomalías congénitas son PEG y, a su vez, el riesgo de que un feto con retraso de crecimiento intrauterino tenga anomalías congénitas aumenta al 8%. Así, hay que asumir que un porcentaje considerable de niños PEG considerados idiopáticos puedan tener, de hecho, una anomalía genética desconocida, por ejemplo es el síndrome de Silver-Russell, que es una forma extrema de PEG y talla baja posnatal asociada a ciertos rasgos dismórficos, en el que la uniformidad del cuadro clínico hace pensar en la existencia de uno o varios genes alterados.¹¹⁰

Tabla 4. Causas fetales que se asocian con nacimientos de PEG

| Causas fetales que se asocian con nacimientos de PEG | |
|---|--|
| Genéticas | <ul style="list-style-type: none">• anomalías cromosómicas (deleciones, trisomías, monosomías)• errores innatos del metabolismo |
| Malformaciones | <ul style="list-style-type: none">• defectos cardiovasculares, genitourinarios o gastrointestinales• osteocondrodisplasias |

Infecciones

- Grupo ToRCH
- Protozoos (toxoplasmosis, malaria...)
- otras (sífilis, sida...)

Trastornos genéticos, infecciones y malformativos relacionados con el nacimiento de los niños pequeños *para su edad gestacional*.^{100,110}

Factores placentarios

Existe una estrecha correlación entre la restricción del crecimiento fetal y la disfunción placentaria. La placenta regula el transporte de algunos metabolitos al feto por difusión pasiva (glucosa, ácidos grasos), mientras que otros son transportados activamente (aminoácidos). Además de esta capacidad de transporte, la placenta tiene una amplia variedad de enzimas capaces de metabolizar aminoácidos, sintetizar proteínas y poner en marcha la gluconeogénesis.¹¹⁰

Existe información sobre la influencia de los factores de crecimiento IGF-I, IGF-II y leptina en relación con la función y regulación de la gestante y el feto en crecimiento, como uno de los factores placentarios más importantes del crecimiento prenatal.¹¹⁰

Por ello, además de las anomalías estructurales (funiculoplacentarias), se considera que los trastornos metabólicos específicos de la placenta pueden causar también una alteración del crecimiento fetal.¹¹⁰

La preeclampsia y la diabetes materna mal controlada, pueden considerarse una causa local, vascular o no, de PEG. Obviamente, la placenta reacciona a las diversas noxas

externas (tabaco, hipertensión) con una secuencia más o menos uniforme de cambios metabólicos y circulatorios que afectan al feto.¹¹⁰

Alrededor de la 17a semana de gestación, el feto y la placenta tienen el mismo peso. A partir de la semana 32, la relación peso fetal/peso placentario aumenta, dado que el feto crece más rápidamente que la placenta. Para cualquier edad de gestación, existe una correlación entre el tamaño de la placenta y el peso neonatal.¹¹⁰

En estudios morfométricos se ha cuantificado que los neonatos pequeños tienen generalmente placentas pequeñas. Dado que la placenta puede funcionar con una inactivación del 40% de sus vellosidades sin que ello afecte al crecimiento fetal, y que posee potencial para un crecimiento compensatorio, es poco probable que la masa placentaria restrinja el crecimiento fetal. Además, la hipoxemia fetal, la hipercapnia, la acidosis y la baja concentración de glucosa y aminoácidos en el plasma umbilical asociados al PEG no se explican completamente por una reducción de la perfusión uteroplacentaria. Es más probable que una placenta pequeña sea el reflejo de un niño pequeño y haya alcanzado un tamaño totalmente adecuado para hacer frente a las demandas que se le solicitan.¹¹⁰

Tabla 5. Causas placentarias que pueden originar PEG

| Causas placentarias que pueden originar PEG |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• diabetes mal controlada• Inserción aberrante del cordón• Hemangioma• Trombosis vascular• abruptio placentae• anomalías cromosómicas (mosaicismos) |

Causas placentarias que pueden originar niños pequeños para su edad gestacional.^{100,110}

Factores determinantes del hipocrecimiento posnatal del PEG

Se ha sugerido que la programación del eje endocrino del crecimiento se produce durante el período crítico del desarrollo fetal, pudiendo estar afectado en caso de crecimiento intrauterino restringido.^{108,109}

La mayor parte (un 88%) de los nacidos “pequeños para su edad gestacional”, ya sea por bajo peso o por longitud corta, y tanto nacidos a término como pretérmino, muestran un notable crecimiento recuperador durante los dos primeros años de vida. En la mayoría de ellos el incremento en longitud se produce durante los dos primeros meses de vida. El resto (un 10%) de los PEG que se mantienen “cortos” a los dos años tienen un riesgo elevado de seguir evolucionando con hipocrecimiento, y aproximadamente la mitad de ellos tendrán una talla final corta.¹⁰⁹

El riesgo de hipoestatura (talla final inferior a -2 DE) es unas cinco veces mayor en los nacidos con bajo peso para su edad gestacional, y unas siete veces mayor para los nacidos con baja longitud neonatal. Así, los hipocrecimientos derivados de la situación tipificada como PEG vienen a representar un 22% de los adultos con talla baja.¹¹⁰

se sabe que aquellos recién nacidos PEG que siguen “cortos” a los dos años, alcanzarán una talla final (expresada en DE) idéntica a la que presentan antes de la pubertad. Esto último los diferencia de los niños nacidos “adecuados para su edad gestacional”, que manifiestan un hipocrecimiento posnatal y que, por contra, durante su pubertad tienen una ganancia de estatura de 0.6 DE (chicas) o 0.7 DE (chicos), con mejora de su talla final.¹¹¹

Hasta la fecha, no existen datos auxológicos, bioquímicos u hormonales al nacer o durante el primer año de vida que permitan predecir el crecimiento recuperador del niño nacido PEG.¹¹¹

No obstante, existe una proporción inversa entre la longitud al nacer (en DE) y el grado de crecimiento recuperador: cuanto más corto es el recién nacido, menor es su crecimiento recuperador. Asimismo, se ha reconocido una relación positiva entre la ganancia de peso durante los 3-6 primeros meses y la evolución estatural: cuanto mayor es la recuperación ponderal en ese tiempo, mayor es el crecimiento recuperador o la talla (superior al percentil 3), o ambos, a los dos años, por. Lo tanto la combinación de apetito, cantidad ingerida y ganancia ponderal desempeña un papel positivo en el proceso de crecimiento recuperador de los niños PEG.¹¹¹

Los PEG desarrollan resistencia a la insulina, con capacidad normal de secreción de la misma, produciendo insulina en cantidad normal, pero la insulina no le resulta suficiente para el metabolismo de los carbohidratos haciendo con más facilidad Diabetes tipo II.

estos niños siendo de talla baja aumentan con más facilidad el índice de masa corporal y ganan peso más rápidamente que los niños normales, entonces son pequeños y obesos; por su parte los adultos que tienen talla baja y tienen diabetes, probablemente fueron PEG.¹¹¹

La lipolectina es secretada por el tejido adiposo, y tiene un rol importante en la inflamación, teniendo como consecuencia la obesidad.¹¹¹

Los niveles de lipolectina son bajos en los PEG y también es baja en los niños obesos, lo que predispone a los PEG a contraer DMII, dislipidemias e hipertensión arterial, por lo tanto juega un papel importante en el tamaño del recién nacido; se han observado niveles reducidos en el niño PEG; la concentración de leptina se relaciona con el contenido total de grasa del organismo, estos niveles bajos de leptina en el PEG pueden indicar una reducción de la cantidad y actividad del metabolismo graso, que clínicamente se manifiestan por la delgadez de estos pacientes en comparación con los de peso adecuado para su edad gestacional.¹¹²

2.3.6 Diagnóstico del niño pequeño para la edad gestacional

La mayoría de los PEG pueden considerarse de tipo “inespecífico”, si bien no deberían ser llamados idiopáticos, dado que siempre existe una causa prenatal determinante de su hipodesarrollo (prematuridad, causas maternas, placentarias u otras).¹¹²

Tanto la simetría o asimetría pondoestatural, la exploración física del PEG permitirá establecer si su hábito externo es proporcionado o desproporcionado, para así orientar distintas posibilidades causales fetales.¹¹²

En general, los PEG con hipocrecimiento desproporcionado tienen una displasia ósea, mientras que aquellos con hipocrecimiento proporcionado pueden pertenecer a distintos tipos, como el PEG inespecífico, enfermedades sistémicas crónicas (maternas o fetales), privación social (materna, ambiental), anomalías endocrinas, desórdenes sindrómicos, cromosomopatías u otras causas.¹¹²

2.3.6.1 Hipocrecimientos desproporcionados de origen intrauterino

El hallazgo de un fenotipo corto y desproporcionado hace pensar que el paciente es portador de una displasia ósea. Este es un heterogéneo grupo de alteraciones hereditarias del tejido conectivo, donde el rasgo clínico dominante es el enanismo. Actualmente se conocen más de 300 tipos de estos trastornos, asociados a distintas manifestaciones esqueléticas e incluso no esqueléticas.¹¹²

Su evolución se caracteriza por un hipocrecimiento persistente, asociado a frecuentes complicaciones ortopédicas.¹¹²

2.3.6.2 Hipocrecimientos proporcionados de origen prenatal

Los PEG proporcionados, considerando aquellos que no presentan una marcada asimetría de sus segmentos corporales, pueden tener múltiples causas, unas adquiridas y otras genéticas.¹¹²

La causa adquirida más frecuente del hipocrecimiento prenatal está relacionada con mecanismos restrictivos en la gestación tardía (malnutrición, preeclampsia, insuficiencia placentaria). Habitualmente, estos PEG de origen extrínseco suelen experimentar un crecimiento recuperador posnatal.¹¹²

existe otro grupo de causas adquiridas (infecciones intrauterinas, teratógenos) y una amplia variedad de procesos genéticos (síndromes malformativos secundarios a defectos génicos y cromosopatías)¹¹²

2.3.7 Trastornos sindrómicos

En un contexto amplio, los PEG sindrómicos tienen una longitud acortada sin desproporción de segmentos, si bien presentan distintos rasgos clínicos mal formativos que permiten distinguir unos de otros (p. ej., las anomalías digitales del síndrome de Rubinstein-Taybi o los rasgos faciales del síndrome de Seckel).^{110,112}

Muchas de las alteraciones cromosómicas, presentan un cierto grado de hipodesarrollo prenatal, cuando son compatibles con la vida (como algunos síndromes de Turner y varias cromosopatías o duplicaciones autosómicas parciales), existe además un pobre crecimiento durante la infancia y un fallo del estirón puberal. Dado que la progresión en

las técnicas de identificación mediante bandas cromosómicas ha permitido ampliar los conocimientos sobre algunas asociaciones dismórficas, todo PEG con rasgos displásicos que no pueda ser catalogado inicialmente, requiere un estudio de su cariotipo.¹¹²

Los genes que codifican la síntesis de HC se han localizado en el brazo largo del cromosoma 17, y los genes que codifican la síntesis del factor liberador de GH(GHRH), en el brazo corto del cromosoma 20. De ahí que algunos déficit congénitos de GH, que se manifiestan como PEG, se asocian a deleciones de dichos cromosomas, pudiendo diagnosticarse en el período neonatal.¹¹²

2.3.7.1 Cambios puberales en los niños nacidos PEG

Diversos estudios en seres humanos y en animales de experimentación han mostrado que los daños producidos en el período prenatal ejercen efectos a largo plazo sobre el aparato genital y reproductor; así, se ha comprobado que la malnutrición temprana durante los períodos críticos del desarrollo puede originar diversos efectos a largo plazo sobre el desarrollo puberal¹¹³.

Los datos sobre el inicio de la pubertad en los niños nacidos PEG son contradictorios, lo que corrobora la heterogeneidad de los PEG.¹¹³

En los varones nacidos PEG se han observado niveles elevados de dihidroepiandrosterona, lo que indica hiperactividad adrenal, aunque la cronología puberal de estos niños se considera normal, en general su talla adulta es inferior a su talla diana.¹¹³

En las niñas nacidas PEG, tanto la edad del comienzo puberal como la de la menarquia están adelantadas 5-10 meses. No obstante, la secuencia y momento de los cambios puberales son similares a los de las niñas nacidas con peso adecuado, sin embargo, la talla media adulta es inferior a la talla diana, lo que se ha atribuido a una restricción mayor del crecimiento prepuberal que del puberal.¹¹³

Las niñas nacidas PEG tienen unos genitales internos más pequeños y una menor tasa de ovulación, con adelanto de la menarquia, tanto las que presentan pubarquia precoz como aquellas con inicio puberal normal o temprano.¹¹⁴

En los varones, el bajo peso neonatal es un factor de riesgo para la presentación de hipospadias, criptorquidia y cáncer de testículo. Se ha sugerido que dichos datos, junto con la reducción de la calidad del semen, forman parte del síndrome de disgenesia testicular (SDT). se sabe que el retraso del crecimiento intrauterino puede afectar también a la maduración y función de las células de Leydig y de Sertoli y, por ello, originar varios síntomas del SDT.¹¹⁴

2.3.7.2 PEG y crecimiento seguimiento

la mayoría de los niños nacidos PEG recuperan el déficit de peso y talla. Los RN a término PEG generalmente completan el “catch up” alrededor de los 2 años de edad.^{115,116,117} mientras que los RN prematuros pueden tardar más en completar dicho “catch up” que los RN a término. la recuperación se completa cuando ellos alcanzan su potencial genético que está determinado por la estatura parental.¹¹⁸ Sin embargo, entre el

10 y el 15% de esos RN PEG continuará presentando una talla significativamente menor (≤ -2 DE) durante la infancia y la vida adulta ^{115,119,120}

Aproximadamente el 90% de los niños nacidos PEG a término y sanos, experimentarán recuperación del retardo del crecimiento durante sus primeros 2 años de vida,¹¹⁵ lo cual puede ocurrir a una edad tan temprana como a las 12 semanas de edad postnatal³⁴. Por lo tanto, los niños nacidos PEG debieran ser evaluados cada 3 meses durante el primer año de vida y cada 6 meses durante el segundo, en cada cita se debería medir peso, talla y circunferencia cefálica. un niño que no presente recuperación del crecimiento durante los 6 primeros meses de vida se debería evaluar por más tiempo; la misma recomendación es válida para un niño cuyo peso es ≤ -2 DE a la edad de 2 años. En estos casos, se deberían descartar las enfermedades pediátricas comunes, los trastornos genéticos y las disfunciones hipotalámicas y/o de la pituitaria.^{119,120}

los niños PEG que no recuperan la talla generalmente tienen una secreción endógena de hormona de crecimiento adecuada en respuesta a las pruebas farmacológicas.¹²¹ Sin embargo, a menudo tienen niveles séricos bajos de IgF-1 y una alteración en los patrones de secreción fisiológica de hormona de crecimiento^{116,122}

Idealmente, el diagnóstico PEG implica datos de referencia de talla y peso en una población geográfica cuya etnicidad se conoce. Si los gráficos aprobados por las Asociaciones Pediátricas locales no están disponibles, desde el nacimiento hasta la edad de 5 años, se podrían utilizar los gráficos de crecimiento de la OMS (www.who.int/childgrowth)¹²³

2.3.8 Criterios para el inicio del tratamiento con hormona de crecimiento

2.3.8.1 Edad

En julio de 2001, la Agencia Federal para el control de Alimentos y Fármacos (FDA) aprobó el tratamiento con la hormona de crecimiento (HC) (inyección de HC [de origen ADNr]) para el tratamiento prolongado del déficit de crecimiento en niños nacidos PEG, que no experimentaron catch-up del crecimiento a la edad de 2 años.^{124,125,126} Esto se refiere a los niños mayores de 2 años de edad con talla baja (< -2 DE), que presentaron un bajo peso al nacer $< 2\ 500$ g a una edad gestacional de ≥ 37 semanas,¹²⁵ o bien, un peso o talla al nacer menor al percentil 3 para la edad gestacional, o un índice de peso ponderado ($100 \times [\text{peso en g}]/[\text{talla en cm}]^3$) < -2 DE.¹²⁵

En Europa, en junio de 2003 fue aprobado el tratamiento con hormona de crecimiento por el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) para niños nacidos PEG (peso y talla al nacer < -2 DE) con talla baja ($< -2,5$ DE y/o talla $< -1,0$ DE del potencial genético) y para aquellos que no completen el catch-up del crecimiento a la edad de 4 años o más.¹²⁷ Se reportó un mayor aumento en la velocidad de crecimiento en el grupo de niños menores de 4 años de edad. Por lo tanto, se debería considerar iniciar el tratamiento poco después de los 2 años de edad, particularmente cuando la velocidad de crecimiento está por debajo del percentil 25 para la edad.^{125,126}

2.3.8.2 Recomendaciones para la dosificación con la hormona de crecimiento

Se ha observado un aumento notorio en la velocidad de crecimiento dependiente de la dosis durante el primer año de tratamiento en los niños nacidos PEG.^{128,129}

La talla óptima se obtiene con un tratamiento prolongado con gH antes de comenzar la pubertad.¹³⁰ Además, la ganancia de talla obtenida con el tratamiento durante los años previos a la pubertad se mantiene hasta la talla final.¹³⁰ las recomendaciones de las dosis de GH para niños PEG difieren en los Estados Unidos y Europa: la dosis recomendada en los Estados Unidos es hasta 0,48 mg/kg/semana (68,5 µg/kg/día) dividida en dosis diarias⁴¹, y la dosificación correspondiente en Europa es de 0,035 mg/kg/día hasta que se alcance la talla definitiva.¹³¹ El consenso latinoamericano niños pequeños para la edad gestacional, recomienda una dosis inicial de gH de 0,33 mg/kg/semana ($\approx 47 \mu\text{g/kg/día}$ o 0,15 UI/ kg/día) con ajustes de dosis basados en la ganancia de peso para aquellos niños con talla < -2 y > -3 DE. Sin embargo, para aquellos niños con talla < -3 DE, cuando se desea la recuperación rápida del crecimiento, se podría indicar una dosis más alta (0,48 mg/kg/semana) sin ajuste de dosis basado en el peso, hasta que alcancen la dosis regular de 0,33 mg/kg/ semana y niveles de IgF-1 dentro del rango superior normal. una dosis mayor de gH al inicio del tratamiento, logrará un catch-up del crecimiento más rápido en aquellos niños que están más seriamente comprometidos.^{131,132}

Evaluación inicial y seguimiento durante el tratamiento con hormona de crecimiento.

los estudios iniciales incluyendo las determinaciones hormonales (tiroides, IgF-1) y metabólicas (glucemia, insulina y perfil lipídico) son obligatorios antes de iniciar el tratamiento con HC. Se recomienda el seguimiento cuidadoso durante el tratamiento con esta hormona. un médico experimentado en el uso de la HC debería evaluar al niño cada 3 a 6 meses (examen físico y evaluación de laboratorio) con el fin de determinar si se

debe o no ajustar la dosis.^{133,134} Se debería monitorear glucemia, función tiroidea, HbA1c e IgF-1 una vez al año, excepto en casos que muestren clara evidencia clínica de resistencia a la insulina o una HbA1C de 6% al inicio del tratamiento. Aunque es necesario medir los niveles de IgF-1 una vez al año, es preferible hacerlo dos veces al año. El monitoreo de los cambios en los niveles basales de insulina y de los sustitutos de la sensibilidad a la insulina también son útiles en el seguimiento de estos niños⁴⁸. Particularmente, los efectos adversos relacionados con la HC no son más comunes en los niños PEG que en otras condiciones tratadas con dicha hormona. los pacientes con una fuerte carga de historia familiar de diabetes tipo 2, se deben evaluar con una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) al inicio y luego cuando sea apropiado; continuar con valores de laboratorio cada 3 a 6 meses.¹³¹

2.3.8.3 Criterios para interrumpir el tratamiento con hormona de crecimiento

Se debe continuar el tratamiento con HC si durante el primer año se observa una respuesta positiva del crecimiento (velocidad de crecimiento $> + 0,5$ DE).¹³⁵ Se interrumpe el tratamiento en la adolescencia si la velocidad de crecimiento es inferior a 2 cm/año y la edad óseas >14 años para las niñas y >16 años para los niños, lo cual corresponde al cierre de las placas de crecimiento epifisiario.^{131,132}

2.3.8.4 Efectos adversos

la terapia continua con HC no está relacionada con efectos adversos graves en niños de talla baja nacidos PEG.^{136,137,138} No obstante, debido al aumento de la prevalencia de trastornos metabólicos e hipertensión arterial en adultos nacidos PEG se debe prestar

atención específica al metabolismo de la glucosa y la ganancia de peso en estos niños.^{139,140,141} Estudios previos han demostrado que con la interrupción de un tratamiento a largo plazo con HC en adolescentes PEG, se normalizaron los niveles de insulina (tanto en ayunas como estimulada) después de haber presentado un aumento significativo durante la terapia con esta hormona.^{139,140}

El tratamiento con HC no parece estar relacionado con un incremento del riesgo de malignidad⁵⁴. Se recomienda medir las concentraciones de IgF-1, y reducir la dosis de HC cuando la IgF-1 plasmática se encuentre por encima de +2 DE.¹⁴² En un estudio de seguimiento a largo plazo de la terapia con HC en niños de talla baja nacidos PEG, los niveles altos de IgF-1 fueron completamente revertidos luego de la interrupción del tratamiento.¹⁴³

2.4 Síndrome de Prader Willi

2.4.1 Introducción

El síndrome fue descrito inicialmente por J.L. Down, en 1887, en una paciente a la que diagnosticó de “polisarcia”. Posteriormente, Prader, Labhart y Willi, en 1956, describieron otros 9 casos y dieron nombre al síndrome.^{144,145}

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es una alteración genética no hereditaria poco frecuente, con una incidencia aproximada de entre 1:15.000 y 1:25.000 recién nacidos vivos, que ocasiona una afección multisistémica, con manifestaciones físicas y mentales,

caracterizadas por disminución de la actividad fetal, obesidad, hipotonía muscular, talla baja, manos y pies pequeños,¹⁴⁶ hipogonadismo hipogonadotropo, retraso mental y alteraciones del comportamiento.^{147,148}

En los últimos años se ha reconocido el amplio espectro de sus manifestaciones clínicas y de su historia natural, se han establecido y validado sus criterios diagnósticos, se han desarrollado tratamientos, como la hormona de crecimiento (GH) y psicofármacos, que han mejorado la calidad de vida de los pacientes con SPW, y se han identificado las bases genéticas del síndrome.¹⁴⁹

2.4.2 Epidemiología

El SPW tiene una incidencia estimada en 1/10.000 a 1/15.000 nacidos vivos, afecta a ambos sexos por igual y en todas las razas. El riesgo de repetición en una familia es bajo, se estima que es menor del 0,1 %.¹⁵⁰

2.4.3 Genética

El síndrome de Prader Willi es consecuencia de la pérdida de expresión de la parte paterna del cromosoma 15q11-q13, causada por delección paterna, disomía uniparental materna, alteración del imprinting o por translocación balanceada.^{146,151}

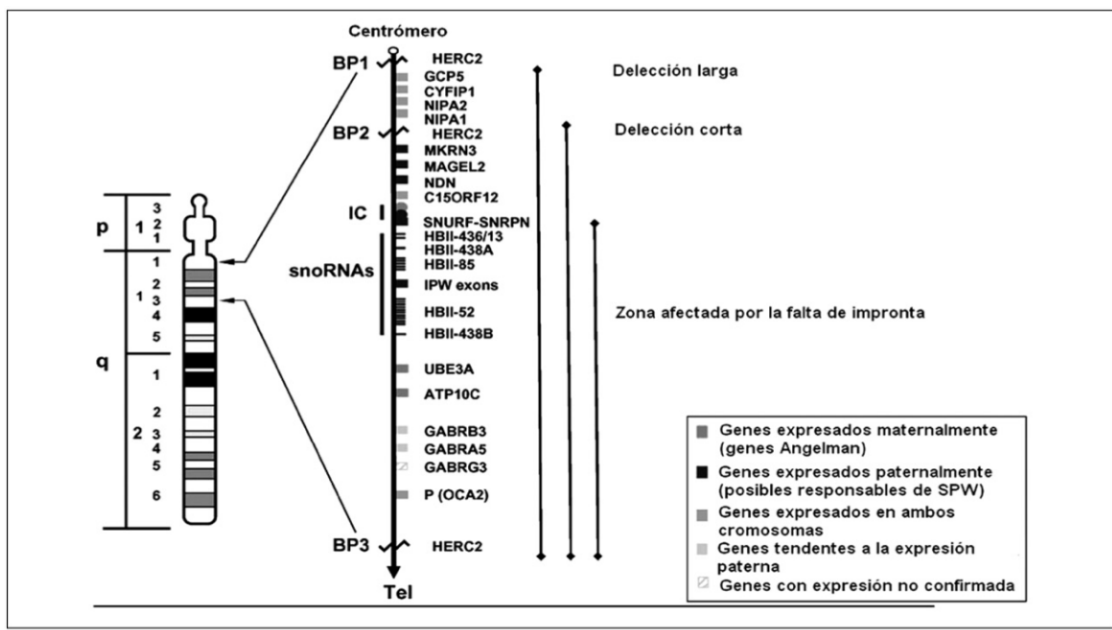
La ausencia de estos obedece a una delección de esta región crítica del cromosoma 15 paterno, lo que ocurre en el 70% de los casos o a disomía uniparental materna (ambos cromosomas 15 son de origen materno), la que se observa en 25% de los casos.^{146,147}

Entre los genes más importantes están el gen SNRPN y el gen P.¹⁴⁶

El gen SNRPN se estima sería el responsable de la mayoría de las características fenotípicas del SPW, codifica para una ribonucleoproteína pequeña, que cumple un rol en el procesamiento del ARN, específicamente en el splicing génico, para que posteriormente ocurra la síntesis de proteínas.¹⁴⁶

Se ha demostrado que SNRPN está “imprimado” en el cerebro, que es el foco de la mayoría de las manifestaciones de la afección. Por otra parte, se sabe que el gen P es un gen no “imprimado” y cuya delección se ha asociado con la hipopigmentación que se ve en alrededor de 30% de los individuos con SPW¹⁵²

Ilustración 5. Límites más comunes de las lesiones en el cromosoma del niño con SPW



Los límites más comunes de las deleciones (BP1- BP2 y BP3) se muestran con líneas en zigzag. Las

flechas verticales señalan las regiones comprometidas en las deleciones y en la impronta. Traducido de Bittel, Kibiryeva, Butler (2007). Región afectada por la impronta tomada de Kokkonen (2003)

2.4.4 Fisiopatología

La alteración genética condiciona una disfunción hipotalámica que es la responsable del complejo cuadro clínico que caracteriza a este síndrome.¹⁵³

La obesidad, se debe a dos factores: una disfunción hipotalámica que ocasiona una ausencia de sensación de saciedad, y una ingesta desaforada de alimentos y por otro lado, un metabolismo basal anómalo con unas necesidades energéticas muy bajas para su edad y estatura (aproximadamente 7-8 Kcal./cm. de estatura)¹⁴⁹

En la actualidad, hay estudios que muestran un aumento de los niveles de ghrelina circulante, hormona orexígena, y que estos niveles no disminuyen adecuadamente tras la ingesta. También se ha observado un retraso significativo en la activación del hipotálamo tras la ingesta de glucosa en los pacientes con SPW respecto a obesos voluntarios en imágenes de resonancia magnética funcional, confirmando la probable disfunción de la saciedad a nivel hipotalámico en los pacientes con SPW.¹⁴⁹

El SPW se acompaña de alteraciones típicas de la composición corporal, característicamente presentan una masa magra reducida y un aumento del porcentaje de grasa corporal respecto a poblaciones control con peso normal u obesidad.¹⁴⁹

Estas alteraciones estarían en parte relacionadas con un déficit de hormona de crecimiento (GH) y de hecho, diversos estudios han mostrado el beneficio de tratar a los

niños con SPW con GH, lográndose una mejoría en la composición corporal, la utilización de la grasa, la agilidad y potencia física y mejoría en el crecimiento.¹⁴⁹

Por otro lado, estudios preliminares que muestran que los adultos con SPW pueden presentar un déficit parcial de GH, y que el tratamiento con GH logra un descenso significativo de la grasa corporal y un incremento de la masa muscular sin efectos secundarios adversos, así como efectos beneficiosos en la velocidad y flexibilidad mental y la motricidad.¹⁵⁴

En pacientes con SPW existe disminución de la capacidad secretora de insulina y una conservación relativa de la sensibilidad a la insulina respecto a pacientes con obesidad no sindrómica.^{150,155}

El hipogonadismo hipogonadotrofo en el SPW se cree podría ser debido a lesiones a nivel hipotalámico, centros superiores del SNC e incluso a factores periféricos.¹⁵⁰

La causa de la criptorquidia en varones se asocia a un déficit en la secreción de gonadotropinas por parte de la hipófisis fetal: hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH). Las niñas también suelen presentar un hipogonadismo hipogonadotrofo y amenorrea primaria, aunque han sido descritos casos de retraso puberal, desarrollo puberal normal e incluso menarquía precoz en estas pacientes.¹⁵⁰

2.4.5 Manifestaciones clínicas

2.4.5.1 Primera Etapa – Falta de Desarrollo e Hipotonía

En esta etapa El Niño con SPW presenta poca fuerza al succionar y letargo, que por lo general dura los primeros meses de vida, presenta además problemas de alimentación, se fatiga con facilidad y algunas veces dificultad de expectorar secreciones.¹⁵⁰

Progresos como el levantar la cabeza, sentarse, gatear, caminar y hablar tienden a realizarse con retraso. Así mismo, se sientan por si solos a los 12 a 13 meses, caminan entre los 24 y 30 meses, andan en triciclo a los 4 años, dicen su primera palabra alrededor de los 21 meses y su primera frase a los 3 años y medio.¹⁵⁶

Hipogonadismo

El inadecuado desarrollo de los genitales está presente durante toda su vida. En los varones hay criptorquidia, escroto hipoplásico y hernias inguinales. En las mujeres puede presentarse hipoplásia de los labios menores y del clítoris, La pubertad puede adelantarse o atrasarse y es generalmente incompleta.¹⁵⁷

Problemas dentales

Son comunes e incluyen, debilidad de la superficie dental, saliva densa y pegajosa, higiene dental pobre, chirriar de dientes e infrecuentemente rumiación, la ortodoncia debe tener en cuenta el retraso en el desarrollo óseo y la pubertad anómala.¹⁵²

Coficiente intelectual medio

Presenta dificultad para pensamientos y conceptos abstractos incluso en los casos de C.I. bajo, la habilidad para buscar y conseguir comida puede ser extraordinaria.¹⁵²

2.4.5.2 Segunda Etapa – Desarrollarse Demasiado Bien

Comer compulsivamente y la obesidad

La compulsión de comer se hace patente cuando empieza a caminar, aproximadamente entre los 2 y 4 años de edad, aunque puede empezar más tarde.¹⁵²

A pesar de que pueden aprender a comer en un horario fijo y rechazar ciertos alimentos persiste el apetito insaciable.¹⁴⁹

Se a visto que el niño con SPW puede aumentar rápidamente de peso aun con pocas calorías.

La obesidad se presenta en el 95 % de los casos si no existe control de la dieta, cuando esta obesidad se presenta en forma desenfrenada puede llevar a enfermedades metabólicas.¹⁵²

Conducta y problemas emocionales

En los primeros años de vida son contentos, tienden a ser cariñosos y obedientes, luego presentan un cambio sutil y comienzan a presentar terquedad, rabietas y depresión que aumentan con la edad. Aún así su carácter es amigable y sociable. Generalmente aparecen en edad preescolar, se ha informado de depresiones verdaderas y episodios psicóticos.^{149,150,151}

Condiciones asociadas al Síndrome de Prader Willi

Problemas de dicción y lenguaje, probablemente se debe a la hipotonía que afecta a los músculos de la boca o a la producción reducida de saliva.¹⁵²

Hay retraso en el desarrollo del lenguaje, la habilidad verbal suele ser buena y la articulación puede mantenerse pobre.¹⁵²

Las lesiones en las articulaciones debido a la hipotonía y coordinación pobre, también se incrementa el número de fracturas debido a la osteoporosis y la poca masa muscular.¹⁵¹

Los trastornos respiratorios como apnea en el sueño debido a la obesidad masiva y al síndrome de hiperventilación; son comunes otras alteraciones como estrabismo, miopía, dolicocefalia, diámetro bifrontal un poco más estrecho, ojos almendrados, boca pequeña, labio superior más pequeño, pies pequeños, estatura baja y escoliosis¹⁵¹

2.4.5.3 Diagnóstico

Características clínicas

En la actualidad, el diagnóstico genético es ampliamente accesible, lo que ha modificado el valor de los criterios clínicos en el diagnóstico del SPW, y se han establecido unos criterios de sospecha que obligan al cribado del SPW mediante estudio citogenético, con bandeo de alta resolución, estudio de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) (confirma el diagnóstico en 70-75% de los casos) y la prueba de metilación (positiva en 99% de los casos).¹⁵¹ Esto se complementa con los criterios de consenso (Holm) para el diagnóstico clínico de esta afección.

Tabla 6. Criterios diagnósticos para el síndrome de Prader-Willi según Hotman

| Criterios diagnósticos para el síndrome de Prader-Willi según Hotman |
|---|
| <p>Criterios mayores</p> <ul style="list-style-type: none">• Hipotonía central neonatal e infantil• Problemas de alimentación en la infancia con dificultad paraganar peso• Obesidad después de los 12 meses y antes de los 6 años Fenotipo facial característico, con dolicocefalia, diámetro bifrontal disminuido, ojos en forma de almendra, boca pequeña Hipogonadismo: hipoplasia genital, con maduración gonadal incompleta a los 16 años• Retraso global del desarrollo en menores de 6 años. Retraso mental moderado a partir de los 6 años• Hiperfagia, obsesión por la comida• Deleción 5q11-13 u otros defectos citogenéticos que incluyen disomía materna. |
| <p>Criterios menores</p> <ul style="list-style-type: none">• Movimientos fetales disminuidos. Letargia infantil, llanto débil Problemas característicos de comportamiento (rabietas, arranques violentos y comportamiento obsesivo-compulsivo, tendencia a discutir, disconforme, inflexible, manipulador, posesivo y terco; tenaz, ladrón y mentiroso... (son necesarios 5 o más de estos síntomas)• Trastorno del sueño o síndrome de apnea del sueño Talla baja (en ausencia de tratamiento con hormona del crecimiento)• Hipopigmentación• Manos y/o pies pequeños para su edad y talla Manos estrechas• Anomalías oculares (estrabismo, miopía)• Saliva viscosa, con costras en los bordes de la boca Defectos en la articulación de las palabras Hurgarse la piel |

Criterios mayores y menores para el diagnóstico de niños pequeños para la edad gestacional, según Hotman.¹⁵¹

Pruebas complementarias

Déficit de hormona de crecimiento: test de provocación de la secreción de GH.

Secreción nocturna de GH. Niveles séricos de IGF-1 e IGFBP-3.

Intolerancia a la glucosa DM tipo I: niveles séricos de glucosa en ayunas. Test de tolerancia oral a la glucosa. Niveles séricos de hemoglobina glicosilada.¹⁴⁹

Criptorquidia: localización de testículos no palpables: ecografía abdominal, resonancia magnética abdominal. Valoración de la función testicular: niveles séricos de testosterona. Test de gonadotropina coriónica (HCG).¹⁵⁰

Hipogonadismo: niveles séricos de testosterona en niños, niveles séricos de estrógenos en niñas, respuestas de LH/ FSH. Osteoporosis: densitometría. Trastornos respiratorios del sueño: estudio del sueño: monitorización de parámetros cardiorrespiratorios.¹⁵⁸

Tabla 7. Criterios clínicos para la realización del estudio genético de síndrome de Prader-Willi

| Criterios clínicos para la realización del estudio genético de síndrome de Prader-Willi | |
|--|--|
| Edad de evaluación | Características suficientes para solicitar el estudio genético |
| Hasta los 2 años. | <ul style="list-style-type: none">• Hipotonía con succión débil |
| 2-6 años. | <ul style="list-style-type: none">• Hipotonía con succión débil Retraso global del desarrollo |
| | <ul style="list-style-type: none">• Historia de hipotonía con succión débil (la hipotonía suele persistir) |

| | |
|---------------------|---|
| 6-12 años. | <ul style="list-style-type: none"> • retraso global del desarrollo • ingesta excesiva (hiperfagia, obsesión por la comida) con obesidad central si no se controla |
| Mayores de 12 años. | <ul style="list-style-type: none"> • Hipogonadismo hipotalámico y/o problemas típicos de comportamiento (que incluyen rabietas y características obsesivo-compulsivas) |

Criterios clínicos distribuidos por la edad para llevar a cabo la realización de un estudio genético en el SPW.¹⁵⁶

2.4.5.4 Efectos del tratamiento con hormona de crecimiento en niños con SPW

Numerosos estudios indican que la deficiencia de hormona de crecimiento ocurre con frecuencia en los niños con SPW y que el tratamiento con hormona de crecimiento mejora el crecimiento y composición corporal¹⁻⁴. Sin embargo, no debe ser utilizada como un sustituto de la ingesta nutricional adecuada y actividad física necesaria para estos niños.¹⁵³

El tratamiento con HC está aprobado por la FDA para las personas con SPW. La deficiencia de HC forma parte de SPW y por lo tanto, las pruebas de estimulación para demostrar deficiencia, no son necesarias debido a que: 1) Los resultados pueden ser influenciados por la obesidad, 2) Resultados pueden variar dependiendo del laboratorio, 3) El límite de los valores bajos para diagnosticar deficiencia todavía es controversial y 4) No existe un protocolo ideal para la prueba de estimulación.¹⁵³

2.4.5.5 Hormona del Crecimiento en Infantes y niños

Múltiples estudios han documentado los beneficios de la hormona de crecimiento en los individuos con SPW, incluyendo la masa muscular, disminución de la grasa corporal,

aumento de la densidad mineral ósea, y la normalización de la estatura adulta.^{159,160,161}

Además se ha comprobado un mejoramiento de la fuerza, agilidad y desarrollo motor en los infantes.^{162,163}

El tratamiento con HC también se ha demostrado que afecta positivamente el balance de nitrógeno y aumenta el gasto de energía en las personas con SPW. Además, el tratamiento de HC puede ayudar a preservar la masa muscular durante la restricción calórica. Existe evidencia de los beneficios de la hormona utilizada antes de la edad de 2 años en el desarrollo físico y mental.^{164,165,166}

El tratamiento con hormona de crecimiento ofrece muchos beneficios a los niños con SPW. Además no parece haber un aumento significativo en el riesgo de sufrir los efectos secundarios del tratamiento con GH en las personas con SPW.^{158,159,167}

Cambios físicos han sido documentados en varios estudios de investigación en Suecia y Estados Unidos, y los resultados más importantes aparecieron en el primer año de tratamiento con hormona de crecimiento.^{158,168}

La dosis inicial de la HC es estándar (0.18 - .3 mg/kg/semana) y se administra diariamente vía subcutánea. La dosis debe ser ajustada periódicamente en base al peso y la respuesta. Se ha demostrado que la masa muscular es mejor indicador para los requerimientos de la HC, sin embargo evaluación clínica del crecimiento y niveles en sangre de IGF-1 pueden ser suficientes para ajustar la dosis. Sin embargo, se deberá evaluar la dosis según el caso en particular en lugar de criterios específicos.¹⁶⁹

Los niños con SPW tienen una mayor riesgo de curvatura de la columna, incluyendo escoliosis y cifosis. Los problemas de la columna pueden ser congénitos y presentes en los infantes pero en general se manifiestan o progresan rápidamente durante los periodos de crecimiento avanzado de los niños. No existe evidencia de que la HC sea la causa de estas anomalías.¹⁷⁰

Los niños con SPW por lo tanto deben evaluados por anomalías de la columna por lo menos una vez por año aun si reciben o no HC. La decisión de iniciar o continuar el tratamiento con HC en un niño con escoliosis o cifosis, debe ser ampliamente discutido con los padres (o tutores) en consulta con un endocrinólogo y un cirujano ortopédico con experiencia en SPW.^{161,171}

Los niños con SPW, son propensos a la obesidad y complicaciones secundarias como son intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2. La hormona del crecimiento puede antagonizar el efecto de la insulina. Por lo tanto, estos niños deben ser monitorizados por signos clínicos o químicos de intolerancia a la glucosa, sobre todo en presencia de obesidad.^{161,172,173}

Seguimiento

El seguimiento clínico debe incluir el estado nutricional, talla, peso, circunferencia cefálica, velocidad del crecimiento, edad ósea y pruebas de laboratorio tales como IGF-1, glucosa y función tiroidea. Cuando es disponible, la determinación de la composición corporal puede ser de mucha utilidad para el seguimiento.¹⁷⁴

Los riesgos y beneficios de la HC, deben ser discutidos en detalle con los padres o tutores del niño antes iniciar tratamiento. Al mismo tiempo, se debe reiterar que la HC es solamente parte del tratamiento y debe ser usada en conjunto con ingesta calórica restringida y un aumento de la actividad física.¹⁶²

El tratamiento con la HC no debe visto como sustituto de la dieta y el ejercicio.¹⁶²

2.4.6 Síndrome de Turner

2.4.6.1 Definición

El síndrome de Turner (ST) es un trastorno cromosómico que se caracteriza por: talla corta, disgenesia gonadal con infantilismo sexual, pterigium colli, disminución del ángulo cubital, implantación baja del cabello y monosomía parcial o total del cromosoma X.^{175,176}

Gracias a los últimos avances las mujeres con síndrome de Turner pueden quedar embarazadas, tener hijos tras la implantación de óvulos fecundados donados, así como un tratamiento precoz de la talla baja, por lo que se puede afirmar que las posibilidades de estas niñas han mejorado radicalmente.^{163,177}

La respuesta a la terapia de hormona de crecimiento (GH) en el síndrome de Turner puede variar entre cada individuo, por lo tanto el uso de GH en niños debe ser estrechamente vigilado para evitar regímenes de tratamiento ineficaces.^{163,178}

La frecuencia del síndrome de Turner y sus repercusiones, evitables con un buen diagnóstico y tratamiento precoces, hacen que se le deba prestar a dicha patología la máxima atención.¹⁶³

2.4.6.2 Etiopatogenia

El síndrome de Turner (ST) es causada por la anomalía estructural o ausencia de un cromosoma X.¹⁶³

Cariotipos típicos son 45, X (aprox. 50%), 46, X, i (Xq), y 46, X, rX.¹⁷⁷

El mosaicismo ocurre cuando se combinan las líneas celulares normales y anormales (por ejemplo, 45, X / 46, XX). La aneuploidía 45,X se produce por la no disyunción de los cromosomas sexuales en la meiosis paterna o materna o por pérdida cromosómica en la gametogénesis o en las primeras divisiones mitóticas del embrión.¹⁷⁹

La monosomía parcial o total del cromosoma X sucede por una incompleta disyunción en la gametogénesis, o pérdida cromosómica en las mitosis iniciales del feto.¹⁶⁴

Generalmente, el cromosoma X materno es el que permanece íntegro en dos tercios de los casos.¹⁸⁰ Se desconocen los factores de riesgo para su aparición, pero se estima que la edad materna un factor independiente.¹⁶⁵

En el 80-90% de los casos el cromosoma ausente es el paterno, habiéndose comprobado que no existe ninguna relación entre la no disyunción y la edad paterna.¹⁶⁵

El ST es un trastorno bastante frecuente (aproximadamente 1: 2500 nacidos vivos hembras típicos fenotipos.) que se caracteriza por tres características clínicas principales: anomalías en apariencia externa y de algunos órganos internos; la malformación de los ovarios, dando lugar a hipogonadismo primario en la mayoría de casos (80% -90%) y la talla baja, siendo el hallazgo más constante en el síndrome de Turner y no atribuible a trastornos de secreción de la hormona del crecimiento (GH)¹⁶²

El ST clásico presentan fenotipos más notorios desde el nacimiento, lo que supone su diagnóstico habitualmente en el periodo neonatal. Los mosaicos pueden pasar desapercibidos. Se sabe que la ausencia de los brazos cortos del cromosoma X se asocia

a talla baja y fenotipo turneriano notable, por el contrario, la falta de brazos largos se relaciona con más incidencia de disgenesia gonadal y menos estigmas físicos, incluyendo la talla baja.^{181,182}

Los mecanismos implicados en el hipocrecimiento del síndrome de Turner no son bien conocidos. La haploinsuficiencia del gen SHOX (short stature homeobox gen) es uno de los mecanismos etiopatogénicos involucrados y determina en parte la talla baja de las pacientes con síndrome de Turner así como también explicaría algunas de las manifestaciones esqueléticas como cúbito valgo, micrognatia, mesomelia, acortamiento de los metacarpianos, paladar ojival y la deformidad de Madelung^{183,184}

Sin embargo, la talla baja del ST no se debe a una mera deficiencia del gen SHOX; más bien ha de ser incluida en una constelación de manifestaciones derivadas de un estado de haploinsuficiencia de un número variable de genes localizados en Xp que escapan a la inactivación, y también debe atribuirse a los efectos derivados de la aneuploidía celular.

En conclusión, la haploinsuficiencia de determinados genes parece constituir la base de la talla baja y de las anomalías somáticas, mientras que la disgenesia gonadal podría estar más relacionada con el desequilibrio cromosómico, y las alteraciones del comportamiento y el retraso mental se relacionarían más con una inadecuada inactivación del X o con fenómenos de impronta.¹⁸³

2.4.6.3 Diagnóstico prenatal

La mayoría de los casos de ST diagnosticados antes del nacimiento se descubren casualmente en estudios de vellosidades coriales o amniocentesis, siguiendo indicaciones muy variables, de las cuales la más común es la edad materna avanzada que, sin embargo, no está asociada a riesgo de ST.¹⁷⁷

También existe una serie de hallazgos ecográficos que llevan a la sospecha de ST. El pliegue engrosado nucal y el higroma quístico del cuello del feto sugieren la existencia de síndrome de Turner, aunque también estos signos se observan en el síndrome de Down y en el de Edwards.¹⁷⁶

Según Fernández y colaboradores un 5-10% de los fetos con pliegue nucal engrosado presenta síndrome de Turner¹ y el 60.3% de los fetos con higroma quístico en el primer trimestre del embarazo tienen un cariotipo anormal, de ellos, el 13.2% corresponde a un ST.¹⁷⁶

El crecimiento intrauterino retardado, malformaciones cardíacas izquierdas, renales y aquellas debidas a malformación de los vasos linfáticos nos pueden llevar a un diagnóstico cercano a ST.³, sin embargo ni la ecografía ni el estudio bioquímico son suficientes para establecer el diagnóstico, y siempre es necesario realizar el estudio citogenético.¹⁷⁸

2.4.6.4 Diagnóstico pos natal cuadro clínico

Desde el momento del nacimiento hasta la adolescencia, el cuadro clínico del síndrome de Turner presenta unos síntomas «de base» comunes a los que se van añadiendo otras características que facilitan el diagnóstico, En la evolución cronológica de los pacientes con ST cabe seguir una especie de «calendario diagnóstico» que pone el acento en determinados síntomas o signos en distintos segmentos de edad.¹⁷⁸

Periodo neonatal

Una recién nacida (RN) con síndrome de Turner lo más notorio es ver la talla ligeramente inferior a la esperada. El síntoma que prácticamente siempre está presente es la talla baja, la talla neonatal suele ser unos 2.5-3 cm inferior a lo normal, tanto si se trata de una monosomía X como si se trata de un mosaicismo.¹⁷⁸

También el peso, unos 500 g menos, el paladar, ya es más arqueado de lo normal, y el labio superior parece una V invertida.¹⁶⁸

Rara vez hay ptosis unilateral, pero si la hay, debe alertar sobre el síndrome. A veces existe un cuello algo ancho, que puede ser un auténtico pterigium colli; los pabellones auriculares son grandes, con pliegues y surcos gruesos, y de implantación baja. Las mamilas se presentan lateralizadas e hipoplásicas y el tronco es ancho y fuerte, a menudo con el esternón hendido. El pelo suele estar implantado bajo en la parte posterior del cuello, existe también un claro linfógena del dorso de las manos y pies. Las uñas suelen ser bicóncavas y estrechas. En un porcentaje alto de los casos las pacientes

presentan malformaciones cardiovasculares o renales, o ambas, que hay que descartar ya en el estudio neonatal.¹⁷⁷

Infancia

Tras el periodo de lactante los edemas de las manos y los pies tienden a desaparecer la piel va haciéndose más firme y tensa, los cuádriceps se marcan similares a los de una niña atlética, aparecen pecas en el tronco, El epicanto se hace más manifiesto, podría existir oblicuidad anti mongoloide de los ojos, el cubito valgo se hace constante y la retrognatia es evidente en la mayoría de los casos; la mayoría de las veces el segmento corporal distal es más corto en relación al proximal y clínicamente se puede apreciar una acortamiento del cuarto dedo, las manos tienden a ser relativamente largas con uñas cortas y bicóncavas las niñas pueden padecer otitis a repetición, suele detectarse una dificultad para la percepción espacial que, unida a la hipoacusia, suele dificultar el aprendizaje escolar.¹⁷⁷

La pubertad

La pubertad en niñas normales se inicia a los 10.7 ± 1.03 años con el estadio puberal de telarquia II. El botón mamario claramente visible, o al menos palpable, va seguido unos 3 meses después por el estadio II de la pubarquia (PII) a los 10.9 ± 0.98 años, y de la axilarquia a los 11.6 ± 1.54 años.¹⁸⁸

Llegada esta edad, prácticamente ninguna niña con ST presenta telarquia, aunque puede y suele existir una pubarquia suprarrenal desde 2-3 años antes.¹⁸⁸

Sólo a partir de los 11.5-12 años, un 25% de las niñas con ST presenta una telarquia II, excepcionalmente III.

Menos de un 10% de las niñas presentarán una menarquia transitoria y fugaz, con el paso de los años la intensa pubarquia contrasta con la ausencia de la telarquia, y los genitales permanecen infantiles sin signos de impregnación estrogénica.¹⁸⁸

Crecimiento

No existe ningún período de crecimiento normal en una niña con síndrome de Turner. Las niñas con este síndrome más altas evolucionan entre el percentil 3 y el 10 de las normales, en otras palabras las niñas con síndrome de Turner más altas tendrán la talla de las niñas normales más bajas, el resultado final se comprobó en 41 pacientes controlados transversalmente en las que se analizó distintos periodos de crecimiento de una niña con síndrome de Turner, el resultado final fue una talla unos 20 cm inferior a la media normal que en la área geográfica estudiada sería de 162,5 centímetros a los 17 años. La talla media final de 58 niñas españolas con síndrome de Turner no tratadas fue 142.9 cm lo que significaría 20 cm menos de lo normal.¹⁸⁸

La maduración ósea se halla levemente retrasada en la primera infancia y experimenta una pequeña aceleración entre los 8 y 10 años, a partir de los 10-11 años se produce una fuerte desaceleración.¹⁷⁷

2.4.6.5 Signos radiológicos

Se considera el síndrome de Turner como una verdadera displasia osea, se han descrito las siguientes anomalías morfológicas: paladar ojival y micrognatia, hipoplasia de una o más vértebras cervicales, escoliosis, acortamiento del 4o metacarpiano, disminución del ángulo carpiano, ensanchamiento de las falanges distales, aplanamiento e irregularidad de múltiples epífisis, cúbito valgo, deformidad de Madelung con acortamiento, hipoplasia e incurvación hacia el cúbito de la extremidad distal del radio (similar a la observada en la discondrosteosis de Leri Weill), agrandamiento y lateralización asimétrica de los cóndilos femorales y rodilla valga, Desde el punto de vista estructural, el cartílago de crecimiento es más reducido, la altura de las columnas de condrocitos de las áreas proliferativa e hipertrófica es menor y su distribución, irregular.¹⁷⁷

Tabla 8. Características clínicas del síndrome de Turner

| Características clínicas del síndrome de Turner | Frecuencia (%) |
|--|----------------|
| Musculoesquelética | |
| Talla corta | 100 |
| Cuello corto | 40 |
| Proporción anormal de segmento superior/inferior | 97 |
| Cubitus valgus | 47 |
| Metacarpianos cortos | 37 |
| Escoliosis | 35 |
| Genu valgo | 35 |
| Micrognatia y paladar ojival | 38 |
| Mamilas hipoplásicas y muy separadas | 80 |
| Obstrucción linfática | |
| Pterigium colli | 25 |
| Implantación baja de cabello | 42 |

| | |
|---------------------------------------|----|
| Edema de manos y pies | 80 |
| Displasia de las uñas | 13 |
| Dermatoglifos característicos | 35 |
| Defectos de células germinales | |
| Fallo gonadal | 96 |
| Infertilidad | 99 |
| Otras anomalías | |
| Cardiovasculares Renales | 55 |
| Nevus pigmentados | 39 |
| Estrabismo | 50 |
| Defectos de audición | 18 |
| | 50 |
| Anomalías asociadas | |
| Tiroiditis de Hashimoto | 34 |
| Hipotiroidismo | 10 |
| Intolerancia a hidratos de carbono | 40 |

Tabla que muestra las características clínicas asociadas con el diagnóstico de Turner. Anomalías como las cardiovasculares, renales, y defectos de la visión están presentes.¹⁸⁰

2.4.6.6 Características Clínicas Efecto del ST en el infante

Talla final espontánea

Conocer la talla final espontánea es de gran importancia para conocer la eficacia de los medicamentos promotores de crecimiento. Según los estudios observacionales la talla final espontánea de estas pacientes, oscila entre 136.4 cm en la serie japonesa y 146.8 cm en la serie alemana o danesa. Un estudio multicéntrico español llevado a cabo en 1994 se analizaron las tallas finales de las niñas con síndrome de Turner y crecimiento espontáneo. La talla final media de 58 casos fue de 142.9 ± 5.8 cm a una edad media de 21 años, y se sitúa a -3.6 SD de la media de población normal (20-21 cm por debajo).¹⁸⁰

Desarrollo psicointelectual

el desarrollo intelectual de estas pacientes suele ser normal salvo en aquéllas con un cromosoma X en anillo, que tienen un mayor riesgo de presentar un déficit variable intelectual ^{185,186}

Es habitual encontrar un perfil neurocognitivo específico con defectos en diferentes áreas del desarrollo relacionadas con la percepción visual y espacial, la comunicación no verbal, la coordinación motora, las habilidades perceptivas y la memoria, sobre todo la memoria visual; todo ello se traduce en pobre rendimiento aritmético, dificultades para aprender a conducir y orientarse y para relacionarse a nivel social. ¹⁸⁰

los valores medios del coeficiente intelectual se sitúan en la normalidad, pero en el intervalo medio bajo. ¹⁸⁰

El diagnóstico precoz y la ayuda psicopedagógica dirigida puede ser muy beneficiosa para estas pacientes.

Tabla 9. Comorbilidades en el síndrome de Turner.

| Comorbilidades del síndrome de Turner | Frecuencia % |
|--|---------------------|
| Hipotiroidismo | 5,8 |
| Diabetes mellitus tipo 1 | 11,6 |
| Diabetes mellitus tipo 2 | 4,4 |
| Cardiopatía isquémica, arterioesclerosis | 2,1 |
| Hipertensión arterial | 2,9 |
| Accidente cerebrovascular agudo | 2,7 |
| Cirrosis | 5,7 |
| Osteoporosis | 10,1 |

Comorbilidades asociadas al síndrome de Turner distribuidas por frecuencia. ¹⁶⁷⁻¹⁸⁰

Trastorno endocrino metabólicos

El trastorno endocrino propio del síndrome de Turner es el hipogonadismo hipergonadotropo por insuficiencia ovárica primaria. La insuficiencia ovárica determina ausencia de pubertad, amenorrea e infertilidad, sin embargo, hasta un 15-20% de las pacientes conserva cierta función ovárica residual, suficiente para provocar desarrollo mamario y, a veces, menstruaciones. Menos de un 1% de estos casos ovulan, habiéndose descrito embarazos, con un alto riesgo de de malformaciones cromosómicas, especialmente trisomías.¹⁹⁰

La adrenergia aparece con normalidad en las niñas con síndrome de Turner.

La aparición de vello pubiano es más tardía que en las niñas normales, no sólo en relación con la edad ósea, sino también para la edad cronológica.¹⁹⁰

La talla baja de las niñas con ST, se debe principalmente a factores secundarios a la aneuploidía cromosómica y a otros relacionados con el órgano diana y, en menor medida, a trastornos de la secreción de GH, que sería más un fenómeno epigenético que causal.¹⁶⁵

Estudios observaciones concluyen que la secreción espontánea de GH se encuentra en niveles normales entre los 8 y 12 años de edad, mientras que a partir de esa edad existe una disminución tanto en el valor medio como en la amplitud de los pulsos, lo cual estaría relacionado con el hipoestrogenismo y con el sobrepeso.¹⁶⁵

En el ST no existe correlación entre los niveles de GH y la velocidad de crecimiento, por lo que la menor secreción de GH durante la adolescencia no sería el único factor responsable del retraso de crecimiento, sino que los niveles de la proteína transportadora de la GH se encuentran también dentro de la normalidad.¹⁶⁶

El comportamiento de los niveles de IGF-I es similar al de los de GH, siendo normales en las edades prepuberales y bajos posteriormente, sin que se observe incremento durante la adolescencia en relación con el hipoestrogenismo, pues la administración de estrógenos en dosis bajas los aumentan significativamente.^{165,166}

Además de la insuficiencia ovárica, las pacientes con ST pueden presentar otras endocrinopatías asociadas, la más frecuente de ellas es la tiroiditis linfocitaria de Hashimoto.^{166,167}

También se han descritos casos de hipertiroidismo por enfermedad de Graves, más frecuentemente en mujeres con isocromosoma X, así mismo las pacientes con ST tienen mayor incidencia de trastornos autoinmunitarios, como vitíligo o alopecia; sin embargo, otras asociaciones del síndrome pluriglandular autoinmunitario como enfermedad de Addison, la anemia perniciosa o el hipoparatiroidismo no se han descrito.¹⁶⁷

En relación con trastornos metabólicos, se ha observado una mayor incidencia de obesidad, intolerancia a los hidratos de carbono, con una frecuencia variable del 25-60% en función de la edad, y diabetes de tipo 2, con una frecuencia aproximada del 5%.¹⁶⁶

la intolerancia oral a los hidratos de carbono está más en relación con una menor secreción de insulina, lo que sugiere que la haploinsuficiencia de determinados genes del cromosoma X podría afectar a la función pancreática y predisponer a la diabetes.^{185,186}

En la actualidad, la etiopatogenia de la intolerancia a los hidratos de carbono en el ST permanece desconocida^{187,188}

Se ha documentado un mayor riesgo de enfermedad coronaria en las pacientes adultas con ST, y en este sentido se ha descrito un perfil lipídico de riesgo con concentraciones más altas de LDL y triglicéridos que la de pacientes adultas con fallo ovárico prematuro y cariotipo normal.¹⁸⁹

2.4.6.7 Otras patologías asociadas

La consecuencia más importante de la haploinsuficiencia de un cromosoma X son las anomalías cardiovasculares. La prevalencia de malformaciones cardíacas, en ST, se encuentra entre un 22 y un 50%, y son más frecuentes en pacientes 45,X.

La anomalía más frecuente es la válvula aórtica bicúspide en un 13-34% de las niñas con ST, y la coartación de aorta, en el 4-14%.^{187,188}

las pacientes con síndrome de Turner tienen una tensión arterial significativamente más alta y hasta un 50% de ellas pueden presentar hipertensión clínica, la hipertensión se hace evidente en la adolescencia.¹⁸⁷

En el síndrome de Turner se ha descrito la dilatación de la raíz aórtica asintomática hasta en el 42% de las pacientes, y aunque no todas acaban en disección aórtica, la asociación con factores de riesgo como HTA, valvulopatía aórtica, malformaciones de las cavidades izquierdas y cariotipo 45,X incrementa el riesgo hasta un 60%.¹⁹⁰

Las anomalías estructurales renales son frecuentes en las niñas con ST, con una prevalencia cercana al 30-40%¹², entre ellas se incluyen el riñón en herradura, la duplicidad del sistema excretor, la obstrucción de la unión pieloureteral, la malposición o malrotación renal, la hidronefrosis e incluso agenesia renal.¹⁹⁰

El 50-85% de las pacientes tienen enfermedad del oído medio, que habitualmente comienza en la infancia y es una causa de frecuente morbilidad.¹⁹⁰

Los principales problemas son las otitis medias supurativas recurrentes, la otitis media serosa, otitis supurativa crónica con perforación, la hipoacusia de transmisión y la predisposición para la formación de colesteatomas.^{188,190}

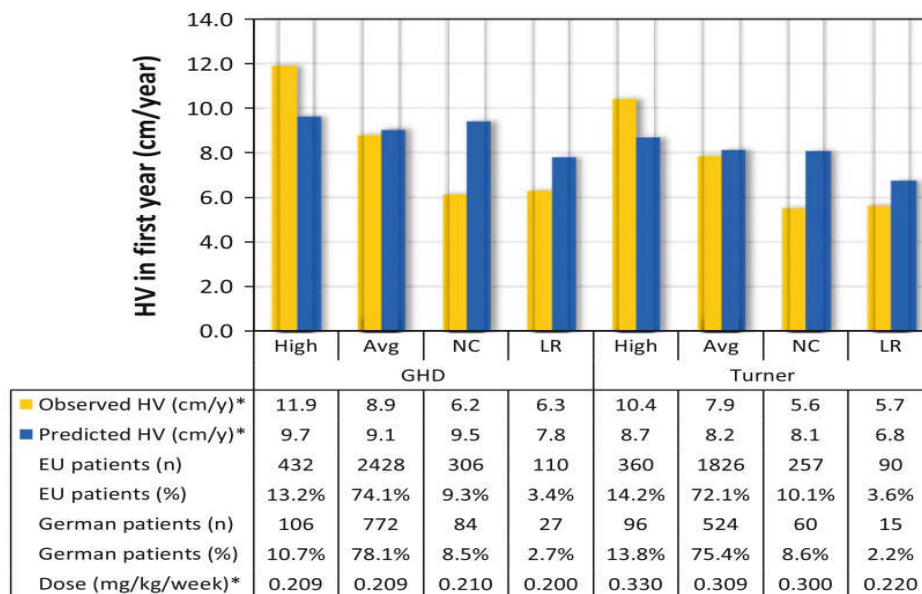
A nivel ocular estas pacientes presentan mayor prevalencia de epicanthus, hipertelorismo y ptosis. Es frecuente el estrabismo y la hiperopía, que se dan en un 25-35% de los casos, lo que hace que tengan un riesgo elevado de ambliopía. Las cataratas y el nistagmo también son frecuentes.¹⁹⁰

En la piel presentan con frecuencia nevus melanocíticos, aunque no tienen un riesgo incrementado de desarrollar un melanoma, y con facilidad hacen cicatrices queloides.¹⁸⁹

A nivel ortopédico padecen con más frecuencia displasia congénita de cadera (5%), cifoesciosis (10%), dislocación de la rótula y rodilla crónica dolorosa. El trastorno en el desarrollo linfático se manifiesta en las recién nacidas por linfedema periférico (dorso de manos y pies) y cuello alado.¹⁸⁵

El síndrome de Turner se asocia con una mayor frecuencia de enfermedad inflamatoria intestinal tipo colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn que, a su vez, se relaciona con un mayor riesgo de cáncer de colon y de recto. Es más frecuente la hemorragia gastrointestinal por telangiectasias intestinales^{187,188}

Ilustración 6. Respuesta de la la velocidad de crecimiento después del primer año de la administración de GH



Respuesta de la la velocidad de crecimiento después del primer año de la administración de hormona de crecimiento en síndrome de Turner y deficiencia de hormona de crecimiento high Alta respuesta, Avg respuesta promedio, LR respuesta baja, HV velocidad de crecimiento. La respuesta a la hormona de crecimiento presenta la mayor efectividad al final del año de tratamiento.¹⁹¹

2.4.6.8 Hormona de crecimiento en el síndrome de Turner

Existen numerosos estudios que demuestran que la GH es el tratamiento fundamental para mejorar la talla baja en el ST, no sólo por su acción sobre la velocidad de crecimiento sino porque mejora la talla adulta.¹⁹⁰

se han llevado a cabo distintos estudios multicéntricos a partir de los cuales se han podido conocer los resultados del tratamiento con GH, sola o en combinación con oxandrolona.¹⁹¹ No obstante no todos los estudios obtienen los mismos resultados lo cual puede deberse a los diferentes criterios de inclusión utilizados, y múltiples factores tales como diferencias raciales y características auxológicas, endocrinas, socioambientales y genéticas de las pacientes.¹⁹¹

El estudio aleatorizado de mayor relevancia con casos control que se ha mantenido hasta la talla adulta es el estudio canadiense,¹⁹² que al comparar la talla adulta de las pacientes tratadas (edad media de inicio de 10.3 años) frente a las pacientes no tratadas, se observa una diferencia significativa en la talla adulta (149.0 frente a 142.2 cm) y una ganancia de talla de 7.3 cm, este estudio demuestra claramente el beneficio del tratamiento con GH.¹⁹³

La edad de inicio del tratamiento es el factor que más influencia tiene en la ganancia de talla como lo demuestra el estudio multicéntrico norteamericano;¹⁹⁴ este trabajo demuestra el beneficio de iniciar precozmente el tratamiento (edad media de inicio de 9.3 años de edad cronológica y 8.0 años de edad ósea), de la duración prolongada del mismo (7.6 y 6.1 años de tratamiento en los grupos de GH y combinado,

respectivamente) y de utilizar unas dosis adecuadas (1 UI/kg/semana de GH y 0.06 mg/kg/día de oxandrolona), El estudio concluye que el 94% de las pacientes consiguió una talla final superior a la talla proyectada, los resultados del grupo de tratamiento combinado son mejores que los del grupo tratado con GH sola, y se sugiere que la modalidad combinada ofrece algunas ventajas, como una normalización más rápida de la talla durante la infancia y la posibilidad de iniciar antes el tratamiento con estrógenos al haber alcanzado durante la infancia una talla más semejante a la población normal.¹⁹⁵

El estudio con resultados más llamativos en cuanto a talla final es el holandés de Van Pareren y colaboradores,¹⁹⁶ quienes comparan tres grupos de tratamiento con diferentes dosis de GH (grupo I: 0.045 mg/kg/día; grupo II: 0.045 mg/kg/día el primer año y después 0.0675 mg/kg/día; grupo III: 0.045 mg/kg/día el primer año, 0.0675 mg/kg/día el segundo y 0.09 mg/kg/día posteriormente) a una edad media de inicio de 6.6 años.¹⁹⁵

Los resultados finales demuestran una ganancia muy importante de talla adulta, mostrando un efecto dosis respuesta.¹⁹⁵

El 83% de las pacientes consiguieron una talla adulta por encima de -2 SDS de la población normal, y un 63% alcanzaron una talla adulta dentro del rango genético familiar.^{194,195}

Al revisar la bibliografía se observa que en casi todos los trabajos se encuentra el mismo grado de beneficio de la GH sobre la talla final.^{188,189}

Para concluir y basados en los resultados del estudio KIGS¹⁹⁷ se podría decir que la talla adulta de las niñas con ST depende, por orden de importancia y de manera significativa, de los siguientes factores: talla al inicio del tratamiento, respuesta en el primer año, talla genética, edad al inicio del tratamiento, y dosis media semanal de GH. Otras variables que han mostrado tener efecto sobre la talla adulta han sido la frecuencia de las inyecciones, la duración del tratamiento, la edad al finalizar el tratamiento y el empleo de oxandrolona.¹⁹⁷

Existe acuerdo en que el tratamiento con GH mejora tanto el crecimiento a corto plazo como la talla final de estas pacientes, pero no hay una única pauta de tratamiento, por lo que éste debe ser siempre individualizado y manejado por especialistas.¹⁹⁷

En la actualidad parece existir un consenso en relación con los siguientes puntos relativos al tratamiento con GH.^{198,199,200,201}

- a) es necesario un diagnóstico lo más temprano posible que permita iniciar un seguimiento ya en la primera infancia;
- b) el tratamiento con GH debe iniciarse cuando la talla se sitúe por debajo de -1.5 SDS con relación a la población general o cuando la velocidad de crecimiento esté por debajo del percentil 25 hacia los 6-7 años de edad, y no antes de los 2 años de edad.
- c) la dosis inicial recomendada es de 0.045 mg/kg/día, que deberá ser ajustada según la respuesta hasta una dosis de 0.067 mg/kg/día; las razones para aumentar la dosis serían

una baja talla importante al inicio, una respuesta limitada en el primer año de tratamiento y una edad cronológica avanzada al comenzar el tratamiento.

d) se deben monitorizar los niveles de IGF-I y mantenerlos dentro de los intervalos de normalidad (± 2 SDS), siendo ello especialmente necesario cuando se administren dosis altas.

e) la pubertad se debe inducir a una edad que permita a la niña desarrollar los caracteres sexuales secundarios de manera semejante al resto de la población, consensuando siempre los pros y contras con la niña y su familia, y generalmente no antes de los 12 años ni después de los 15 años.

f) el inicio precoz del tratamiento con GH permitirá comenzar la estrogeneroterapia a una edad lo más cercana posible a la normalidad, siempre y cuando se haya conseguido una normalización de la talla.

g) la oxandrolona en dosis de 0.05 mg/kg/día es una opción para las niñas diagnosticadas tarde y con retraso importante del crecimiento; siempre a una edad cronológica superior a 9 años y con un control de la maduración ósea y de los signos de virilización.

h) el tratamiento se mantendrá hasta alcanzar una talla satisfactoria o hasta que la edad ósea sea superior a 14 años y la velocidad de crecimiento en el último año sea inferior a 2 cm/año.

3. Metodología de la investigación

0.1 Problema de investigación

¿El uso de hormona de crecimiento recombinante en niños entre 1 y 13 años con talla baja por déficit de hormona de crecimiento, síndrome de Turner, Pequeños para la edad Gestacional y síndrome de Prader Willi acelera la velocidad de crecimiento en forma significativa con probable mejoría de la talla final en la ciudad de Quito entre marzo del 2013 y marzo del 2014 en el instituto de Endocrinología, metabolismo y reproducción humana?

0.2 Hipotesis

La hormona de crecimiento recombinante utilizada en niños entre 1 y 13 años con talla baja por déficit de hormona de crecimiento, síndrome de Turner, Pequeños para la Edad Gestacional y síndrome de Prader Willi acelera la velocidad de crecimiento en forma significativa con probable mejoría de la talla final, en la ciudad de Quito entre marzo del 2013 y marzo del 2014 del instituto de endocrinología metabolismo y reproducción humana

0.3 Objetivo general.

Determinar si la hormona de crecimiento recombinante utilizada en niños entre 1 y 13 años con talla baja por déficit de hormona de crecimiento, síndrome de Turner, Pequeños para la Edad Gestacional y síndrome de Prader Willi acelera la velocidad de

crecimiento en forma significativa con probable mejoría de la talla final, en la ciudad de Quito entre marzo del 2013 y marzo del 2014 del instituto de endocrinología metabolismo y reproducción humana.

0.4 Objetivos específicos.

- Determinar los efectos de la hormona de crecimiento a corto plazo en la velocidad de crecimiento y la talla definitiva en los niños tratados
- Comparar la velocidad de crecimiento después del tratamiento en los niños con déficit de hormona de crecimiento, niños con Prader Willi, síndrome de Turner y Pequeños para la edad gestacional
- Establecer la ganancia de la estatura final después de la administración de hormona de crecimiento y compararlos entre la estatura entre los niños con las diferentes patologías estudiadas

0.5 Diseño de estudio.

Estudio transversal analítico.

Lugar: Instituto de endocrinología, metabolismo y reproducción (IEMYR) de la ciudad de Quito, entre marzo del 2013 y junio del 2014.

0.6 Criterios de inclusión.

Niños/as entre los tres y los doce años con diagnóstico confirmado por laboratorio de déficit de hormona de crecimiento, Pequeños para la edad gestacional, síndrome de

Turner, o Prader Willi,

0.7 Criterios de exclusión.

- Niños/as menores de tres años que acudan con diagnóstico de talla baja nutricional
- Niños que ya hayan alcanzado la estatura definitiva
- Niños con talla baja secundaria a otras patologías que no sean las mencionadas.

0.8 Definición de variables

Tabla 10. Definición de variables

| Variable | Definición conceptual |
|---------------------------------|--|
| Edad | Grupo etario al cual pertenece el niño estudiado según la etapa del desarrollo en la que se encuentre: |
| Sexo | Características fenotípicas que definen al género. |
| Talla inicial | El promedio de la talla de la población normal es 0 y las puntuaciones de DE normales se encuentran entre -2 y +2 DE |
| Talla final | El valor de la talla de referencia para medir el efecto de la hormona de crecimiento; es la altura final (en cm o DS en relación con la población normal) |
| Talla baja | Valor de la talla por debajo del percentil 3 o inferior a la talla promedio menos dos desviaciones estándar (DE), para una edad, sexo y grupo de población determinados. |
| Velocidad de crecimiento | Cambio de la talla calculada en centímetros por año |

| | |
|------------------|--|
| Edad osea | Medida de la madurez esquelética, determinada con una radiografía para examinar la posición relativa de los huesos de la muñeca y la mano izquierda. Establecer cuándo se han cerrado las epífisis y se ha completado el crecimiento |
|------------------|--|

| Variable | Tipo | Categoría | Indicador |
|----------|------|-----------|-----------|
|----------|------|-----------|-----------|

| | |
|-----------------------------|---|
| Edad decimal | sistema en el cual el año se divide en diez partes y no en doce, y cada día del año se convierte en milésimas de año. |
| Crecimiento adecuado | ganancia ideal de talla en el último año de crecimiento, se considera adecuada >9cm |
| Talla materna | talla final alcanzada por la madre al final del crecimiento |
| Talla paterna | talla final alcanzada por el padre al final del crecimiento |
| Talla diana | a la suma de la talla del padre con la talla de la madre, se la divide sobre dos y a ese resultado se le suma 6,5 cm si es hombre o se le resta 6,5 cm si es mujer. |

0.9 Operacionalización de variables

Tabla 11. Operacionalización de variables

| | | | |
|--|--------------|---|------------|
| Sexo | Cualitativa | 1= hombre 2= mujer | Porcentaje |
| Talla inicial | Cuantitativa | Centímetros 1= 50-75 2= 76-100 3= 101- 125 4= 126-150 5= 151-175 | Porcentaje |
| Talla final (Talla Diana) | Cuantitativa | Centímetros 1= 150-159 2= 160-169 3= 170-179 4= >180 | Porcentaje |
| Crecimiento adecuado | Cuantitativa | Centímetros 1= 8-10 2= 11-15 3= 15-20 4= >20 | Porcentaje |
| Dosis de hormona de crecimiento | Cuantitativa | Miligramos 1 = 5.3 mg 2 = 12 mg | Porcentaje |
| Velocidad de crecimiento | Cuantitativa | Centímetros 1 = 4-8 2 = 9-12 3= 13-16 4= >16 | Porcentaje |
| Edad ósea | Cuantitativa | Años 1= 3-5 años 2= 5.1-8 años 3= 8.1-12 años >12 años | Porcentaje |
| Talla padre | Cuantitativa | Metros 1 = 154-160 2= 161-170 3= 171-180 4= 180 | Porcentaje |

| Talla madre | Cuantitativa | Metros | Porcentaje |
|-------------|--------------|----------------|------------|
| | | 1 = <145 | |
| | | 2= 146-155 | |
| | | 3= 1,56 - 1,65 | |
| | | 4= 1,66-169 | |

0.10 Cálculo del tamaño y muestra

Es difícil obtener estimaciones precisas de la incidencia y la prevalencia de niños con baja talla patológica como no es una enfermedad, no está determinada por criterios diagnósticos, por lo que se define generalmente por una combinación de ciertos factores.

Los niños a los que se les puede recetar hormona de crecimiento por la BT generalmente satisfacen al menos dos criterios:

Primero, deben encontrarse por debajo del tercer percentil de la talla y además, deben estar creciendo lentamente, es difícil estimar a cuántos, de los niños que pertenecen al 3% de las tallas más bajas, se les podría recetar realmente hormona de crecimiento, sin embargo existen dos estudios en los cuales podríamos basarnos, el estudio de Ranke 1995 evaluó niños con estatura inferior al tercer percentil y encontró que solamente el 5% no alcanzó una talla de adulto superior a dos DE por debajo de la media, mientras que el estudio de Finkelstein 1998 encontró que al 9% de los niños con muy baja estatura se les debe recetar hormona de crecimiento (Por lo tanto, al 0,2 % de la población total infantil, que constituye entre el 5% y el 9% del 3% de la población más baja, se le puede tomar como parte del tratamiento

El tamaño de la muestra estará conformada por 87 niños/as entre 1 y 13 años con diagnóstico confirmado por laboratorio de déficit de hormona de crecimiento, y pequeños para la edad gestacional, síndrome de Turner, Prader Willi, que acudan a la consulta endocrinológica del IEMYR.

El método de muestreo empleado será no probabilístico. La determinación del tamaño de la muestra, se realizará en base al cálculo para estimar una proporción, los criterios fijados son:

El nivel de confianza: para una seguridad del 95%=1.96

Precisión: 5%

Prevalencia: 6% de niños con talla baja por déficit de HC en niños/as entre 3 y 12 años.

(2)

$$n = \frac{z^2 p \cdot q}{d^2} = \frac{(1.96)^2 \times 0.06 \times (1-0.06)}{(0.05)^2} = 87$$

Los sujetos estudiados son todos los niños entre 1 y 13 años atendidos en la consulta externa del IEMYR durante doce meses consecutivos desde marzo del 2013 hasta marzo del 2014, con diagnóstico definitivo de baja estatura por déficit de hormona de crecimiento, síndrome de prader willi, síndrome de Turner, Pequeños para la Edad Gestacional.

0.11 Procesamiento de la recolección de la información

Se solicitará previa autorización del director del IEMYR, la lista de los niños entre 1 y

los trece años de edad, que consultaron por talla baja, para su tratamiento con hormona de crecimiento, después de un diagnóstico definitivo de talla baja por déficit de hormona de crecimiento, síndrome de Prader Willy, síndrome de Turner y Pequeño para la edad gestacional.

Se seleccionará los expedientes clínicos en fisco del archivo de historias clínicas, en las cuales serán registradas en una plantilla diseñada mediante la utilización de una tabla en Excel todos los datos correspondientes a:

Datos de los padres

- Padre: Talla actual
- Madre: Talla actual

Datos del niño/a

- Diagnóstico del paciente
- Talla inicial al momento de la consulta
- Talla final al final del tratamiento
- Sexo
- Dosis de hormona de crecimiento empleada.

Parametros endocrinologicos obtenidos por laboratorio en muestra de sangre venosa

- Hormona de crecimiento basal

- Hormona de crecimiento 60 minutos
- Hormona de crecimiento 90 minutos
- IGF 1
- IGF BP3
- TSH
- T4
- Edad ósea

Plan de análisis de los datos

Los datos obtenidos para ser analizados serán ingresados en una tabla Excel 2010, La base de datos y el análisis se realizará mediante el Paquete Estadístico SPSS, en la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

El análisis univariado de variables cuantitativas será descrito en media y error estándar de la media, el análisis univariado de variables cualitativas será descrito con frecuencias absolutas y relativas.

En el estudio de comparación se aplicara la prueba de ANOVA con la finalidad de evaluar el tratamiento entre los grupos de talla corta (déficit hormonal, síndrome de Turner, Prader Wili y pequeño para la edad gestacional). Consideremos como resultado significativo una $p < 0.05$.

Para medir el grado de relación de las variables cuantitativas usaremos el coeficiente de correlación de Pearson.

3.12 Resultados

3.12.1 Análisis descriptivo

En el análisis de datos se realizó una muestra de 87 pacientes con diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento, pequeños para la edad gestacional, síndrome de Prader Willi y síndrome de Turner, todos ellos con talla baja, y tratados con hormona de crecimiento recombinante humana en el Instituto de Endocrinología, Metabolismo y Reproducción Humana de la ciudad de Quito que cumplieron con todos los criterios de inclusión, encontrándose los siguientes resultados.

3.12.1.1 Edad

El estudio comprendió una edad media de los niños con DHC de 7.07 años (EEM=0.447) con una edad mínima de 1 año y la edad máxima de 13 años.

La edad media de los niños PEG fue 3.75 años (EEM=1.436) la edad mínima fue 1 y la máxima de 12 años, en tanto que los niños con SPW y ST las edades medias fueron 10 con una mínima de 8 y un máximo de 11 años y 3.75 años con un mínimo de 1 y un máximo de 9 años respectivamente. (Ilustración 7)

Ilustración 7. Distribución de la edad de acuerdo al diagnóstico

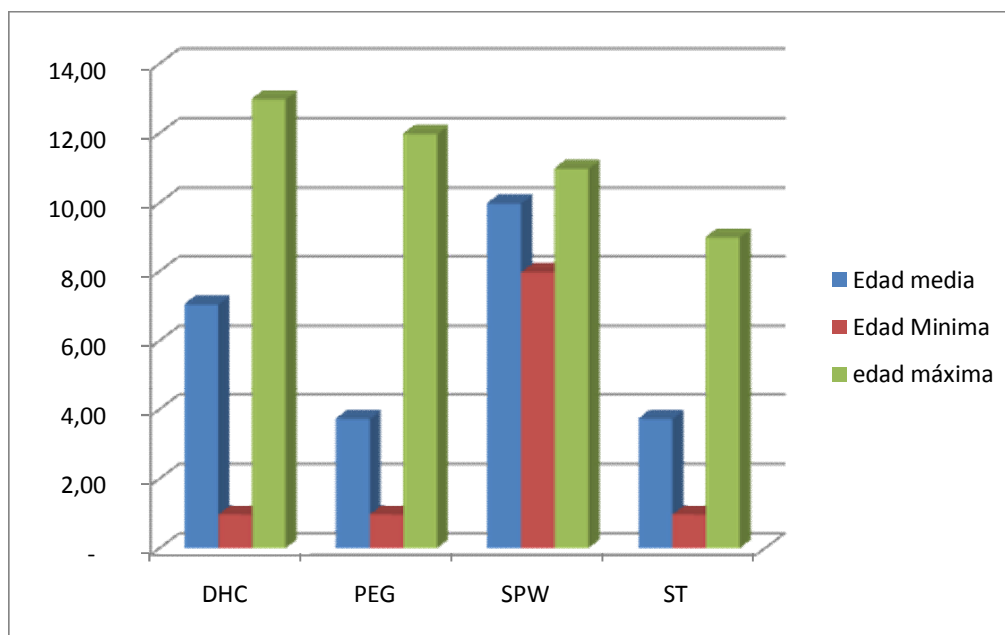


Ilustración 7. Distribución de la edad de acuerdo al diagnóstico. elaborado por Arciniegas Vallejo Larry. Velocidad de crecimiento en niños de 1 a 13 años con DHC, PEG, SPW ST tratados con hormona de crecimiento recombinante humana en Quito Ecuador entre marzo del 2013 hasta marzo del 2014.

3.12.1.2 Sexo

En relación al género, de los 65 pacientes DHC estudiados, el 38,4% (n= 254) fueron niñas de con respecto al 63% (n=41) hombres.

De un total de 14 pacientes con diagnostico de PEG, el 57,1% (n=8) son mujeres en relación a la mínima inferencia de 42,8 (n=6) que son varones.

En cuanto al género de los pacientes con diagnóstico de SPW, 2 de los 3 pacientes son mujeres mientras que debido al mosaicismo de las pacientes con síndrome de Turner el 100% (n=5) son mujeres. (Ilustración 8)

Ilustración 8. diagnóstico según el género

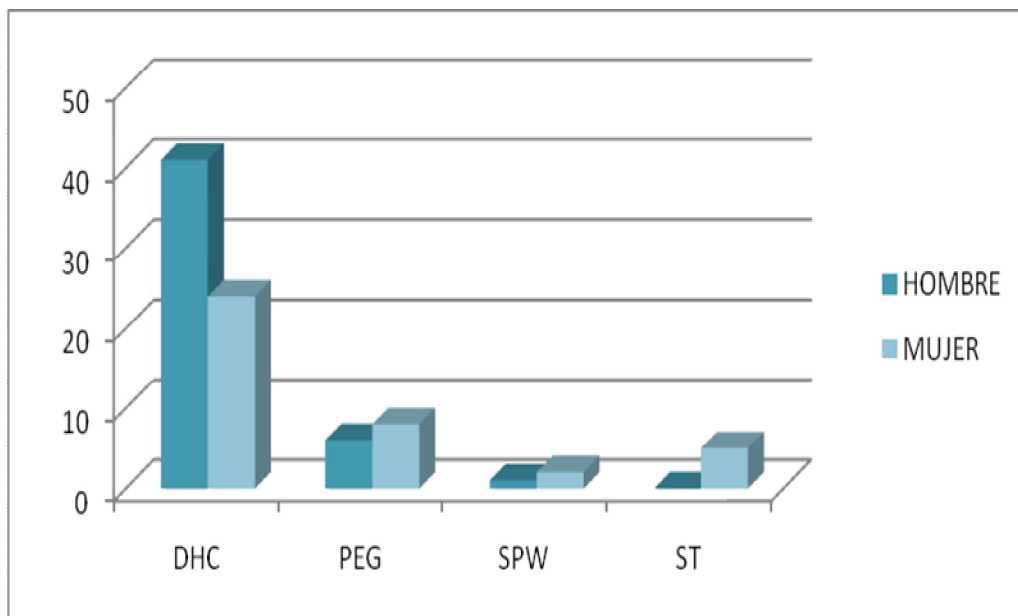


Ilustración 8. diagnóstico según el género. elaborado por Arciniegas Vallejo Larry. Velocidad de crecimiento en niños de 1 a 13 años con DHC, PEG, SPW ST tratados con hormona de crecimiento recombinante humana en Quito Ecuador entre marzo del 2013 hasta marzo del 2014.

3.12.1.3 Talla inicial del tratamiento

La talla media de inicio de tratamiento en el niño DHC fue 107,6 cm con una mínima de 58 cm y un valor máximo de 149 cm, en el niño PEG la media de la talla inicial del tratamiento fue 91,6 cm, la mínima fue de 68 cm y la máxima fue de 133 cm.

En el SPW los niños mantuvieron una talla media de 129,5 cm, con un mínimo de 123 cm y un máximo de 137 cm, y en el ST la talla media fue 102 cm de con una mínima 81 cm y una talla máxima de 126 cm respectivamente. (Ilustración 9)

Ilustración 9. distribución de la talla mínima, máxima y media según el diagnóstico

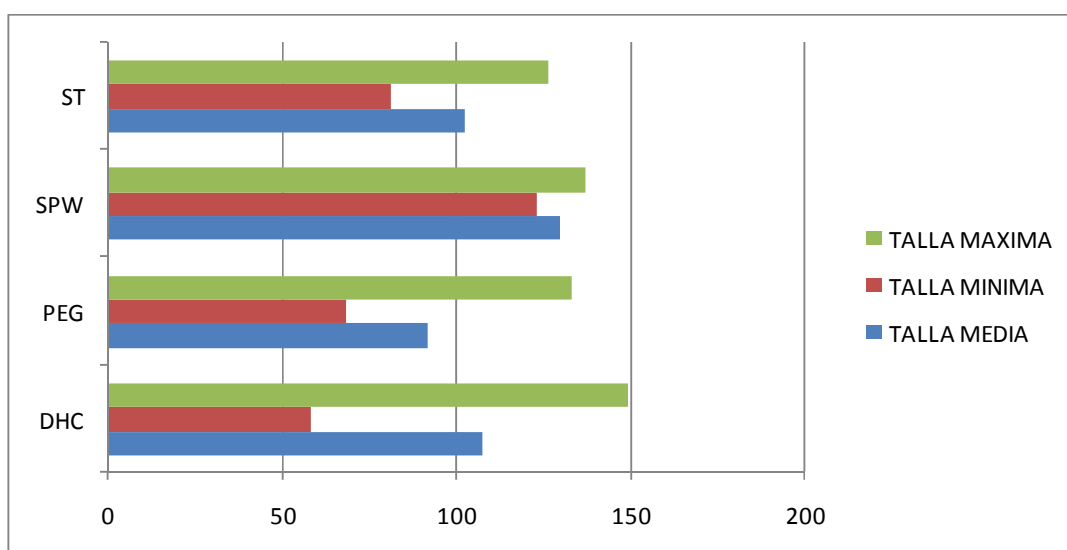


Ilustración 9. distribución de la talla mínima, máxima y media según el diagnóstico elaborado por Arciniegas Vallejo Larry. Velocidad de crecimiento en niños de 1 a 13 años con DHC, PEG, SPW ST tratados con hormona de crecimiento recombinante humana en Quito Ecuador entre marzo del 2013 hasta marzo del 2014.

3.12.1.4 Talla final del tratamiento

La talla media al final de tratamiento en el niño DHC fue 117 cm con una mínima de 66 cm y un valor máximo de 143 cm, en el niño PEG la media de la talla inicial del tratamiento fue 101.4 cm, la mínima fue de 78 cm y la máxima fue de 143 cm.

En el SPW los niños mantuvieron una talla media de 143.3 cm, con un mínimo de 135 cm y un máximo de 155 cm, y en el ST la talla media fue 110.8 cm de con una mínima 87 cm y una talla máxima de 132 cm respectivamente. (Ilustración 10)

Ilustración 10. Talla media después de un año de tratamiento con HC

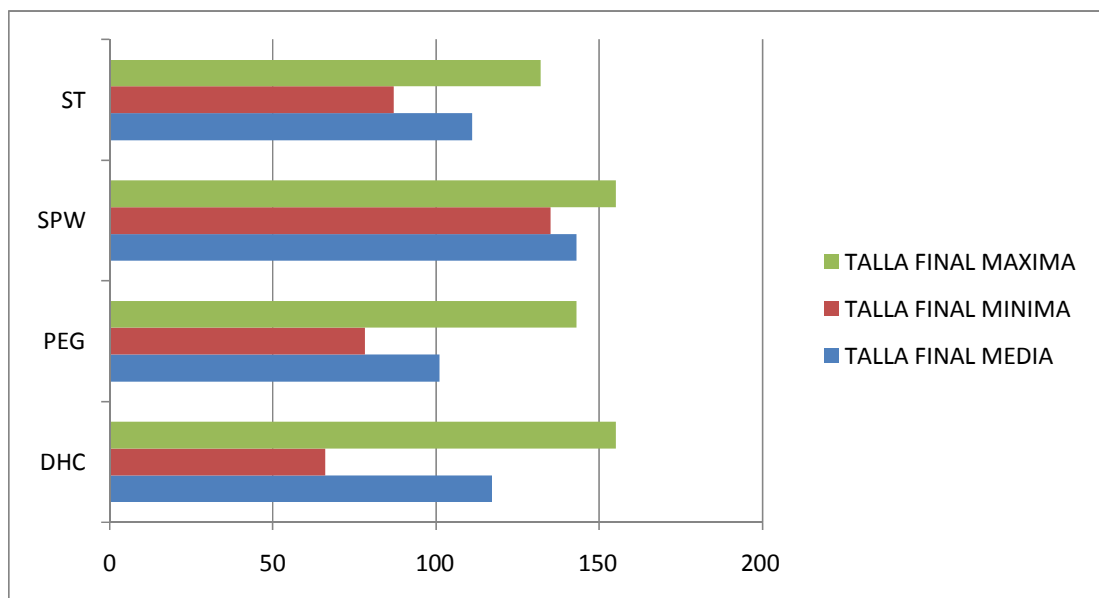


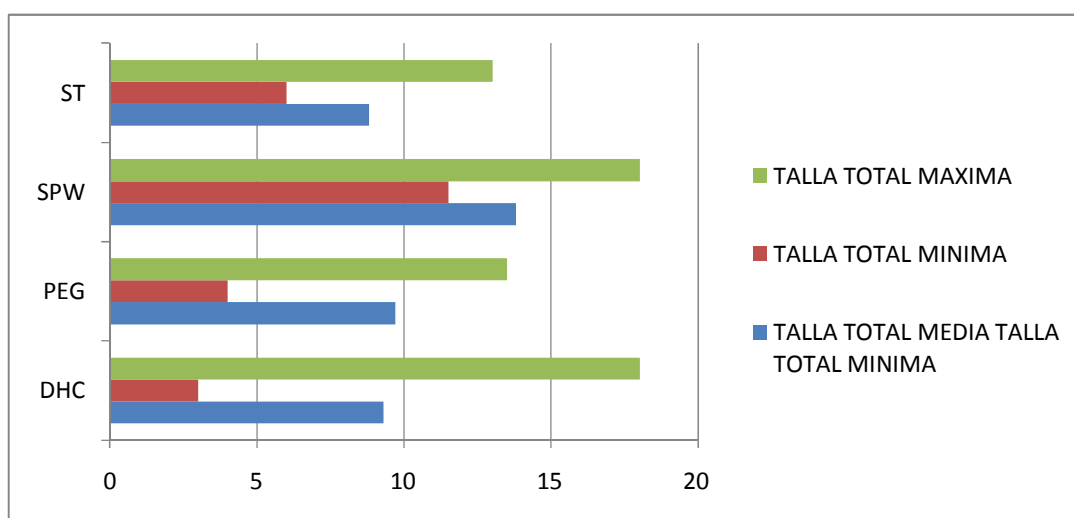
Ilustración 10. Talla media después de un año de tratamiento con HC. elaborado por Arciniegas Vallejo Larry. Velocidad de crecimiento en niños de 1 a 13 años con DHC, PEG, SPW ST tratados con hormona de crecimiento recombinante humana en Quito Ecuador entre marzo del 2013 hasta marzo del 2014.

3.12.1.5 Talla total al final del tratamiento

La talla media total al final de tratamiento en el niño DHC fue 9.3 cm con una mínima de 3 cm y un valor máximo de 18 cm, en el niño PEG la media de la talla total del tratamiento fue 9.7 cm, la mínima fue de 4 cm y la máxima fue de 13.5 cm.

En el SPW los niños tuvieron una talla total media de 13.8 cm, con un mínimo de 11.5 cm y un máximo de 18 cm, y en el ST la talla media fue 8.8 cm de con una mínima 6 cm y una talla máxima de 13 cm respectivamente. (Ilustración 11)

Ilustración 11. talla media total al final de tratamiento con HC en el niño DHC, PEG, SPW y ST.



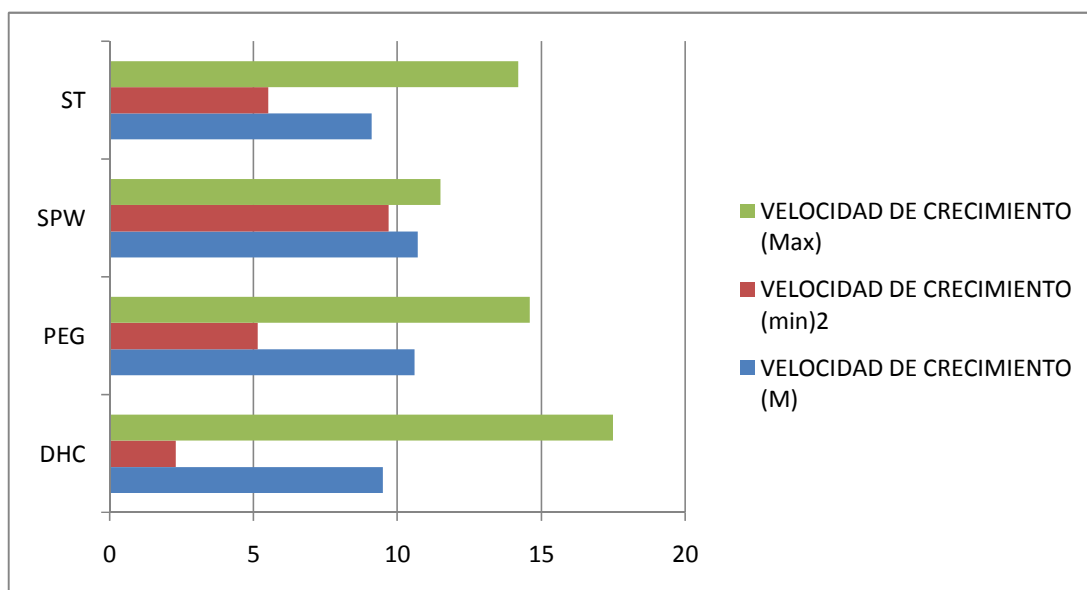
Arciniegas Vallejo Larry. Velocidad de crecimiento en niños de 1 a 13 años con DHC, PEG, SPW ST tratados con hormona de crecimiento recombinante humana en Quito Ecuador entre marzo del 2013 hasta marzo del 2014.

3.12.1.6 Velocidad de crecimiento

La media de la velocidad de crecimiento en los niños con DHC fue de 9.5 cm/año con un mínimo de 2.3 cm/año y un máximo de cm/año, mientras que la media de la velocidad de crecimiento en los niños con PEG fue 10.6 cm/año con un mínimo de 5.15 cm/año y un máximo de 14.6 cm/año, así mismo la media de la velocidad de crecimiento en los niños con SPW fue 10.7 cm/año con un mínimo de 9.7 cm/año y un máximo de

11.5 cm/año, mientras que la media de la velocidad de crecimiento en los niños con ST fue 9.1 cm/año con un mínimo de y un máximo de 14.2 cm/año. (Ilustración 12)

Ilustración 12. La media de la velocidad de crecimiento después de un año de tratamiento con HC en los niños con DHC, PEG, SPW y ST

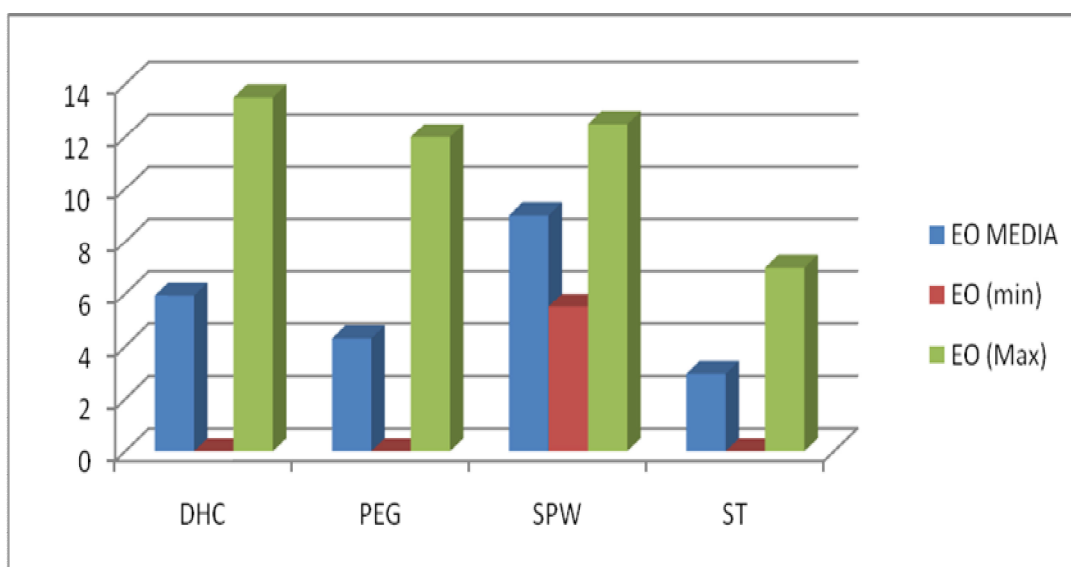


Arciniegas Vallejo Larry. Velocidad de crecimiento en niños de 1 a 13 años con DHC, PEG, SPW ST tratados con hormona de crecimiento recombinante humana en Quito Ecuador entre marzo del 2013 hasta marzo del 2014.

3.12.1.7 Edad ósea

La media de la edad ósea en los niños con DHC fue de 5.9 años con un mínimo de 1 años y un máximo de 13,5 años, mientras que la media de la EO en los niños con PEG fue 4.3 años con un mínimo de 1 años y un máximo de 12 años, así mismo la media de la EO en los niños con SPW fue 9 años con un mínimo de 5.5 años y un máximo de 12.5 años, mientras que la media de la EO en los niños con ST fue 2.94 años con un mínimo de 1 y un máximo de 7 años. (Ilustración 13)

Ilustración 13. Media de la edad ósea en los niños con diagnóstico de DHC, PEG, SPW y ST



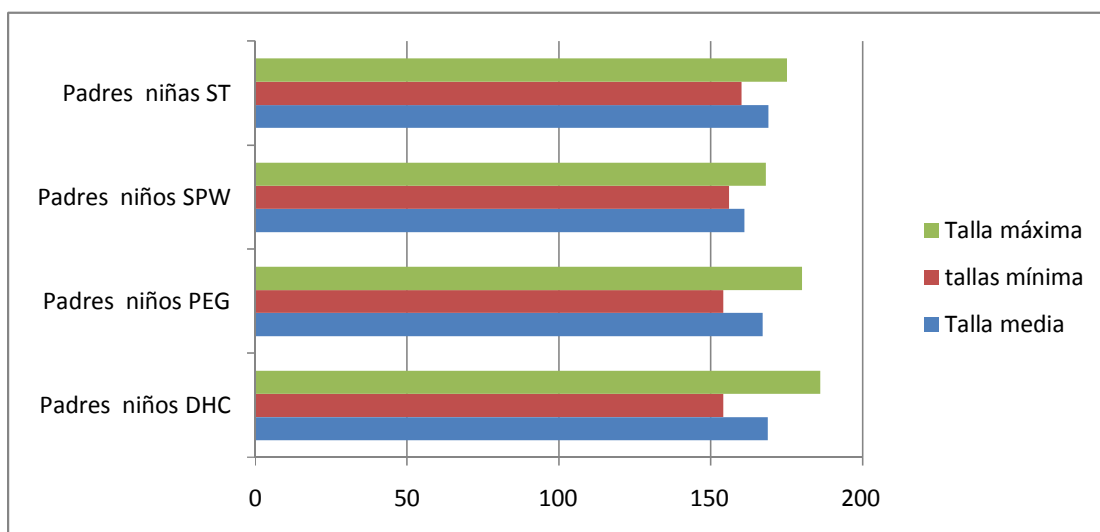
Arciniegas Vallejo Larry. Velocidad de crecimiento en niños de 1 a 13 años con DHC, PEG, SPW ST tratados con hormona de crecimiento recombinante humana en Quito Ecuador entre marzo del 2013 hasta marzo del 2014.

3.12.1.8 Talla paterna

La talla paterna de los niños con DHC fue 168.8 cm con una mínima 154 cm y un valor máximo de 186 cm, en el niño PEG la media de la talla paterna fue 167 cm, la mínima fue de 154 cm y la máxima fue de 180 cm.

En los niños SPW los padres mantuvieron una talla media de 161 cm, con un mínimo de 156 cm y un máximo de 168 cm, y en el ST la talla media de los padres fue 169 cm de con una mínima 160 cm y una talla máxima de 175 cm respectivamente. (Ilustración 14)

Ilustración 14. Talla media paterna de los niños con DHC, PEG, SPW y ST



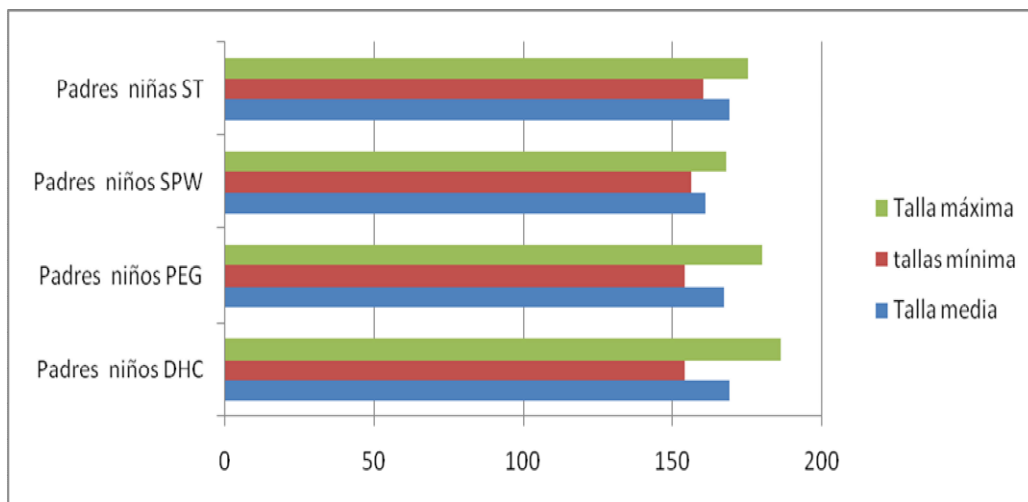
Arciniegas Vallejo Larry. Velocidad de crecimiento en niños de 1 a 13 años con DHC, PEG, SPW ST tratados con hormona de crecimiento recombinante humana en Quito Ecuador entre marzo del 2013 hasta marzo del 2014.

3.12.1.9 Talla materna

La talla materna de los niños con DHC fue 154 cm con una mínima de 138 cm y un valor máximo de 169 cm, en el niño PEG la media de la talla de la madre fue 153.2 cm, la mínima fue de 142 cm y la máxima fue de 166 cm.

En los niños SPW las madres mantuvieron una talla media de 154.6 cm, con un mínimo de 149 cm y un máximo de 160 cm, y en el ST la talla media de las madres fue 149 cm de con una mínima 144 cm y una talla máxima de 155 cm respectivamente. (Ilustr. 15)

Ilustración 15. Talla media materna de los niños con DHC, PEG, SPW y ST



Arciniegas Vallejo Larry. Velocidad de crecimiento en niños de 1 a 13 años con DHC, PEG, SPW ST tratados con hormona de crecimiento recombinante humana en Quito Ecuador entre marzo del 2013 hasta marzo del 2014.

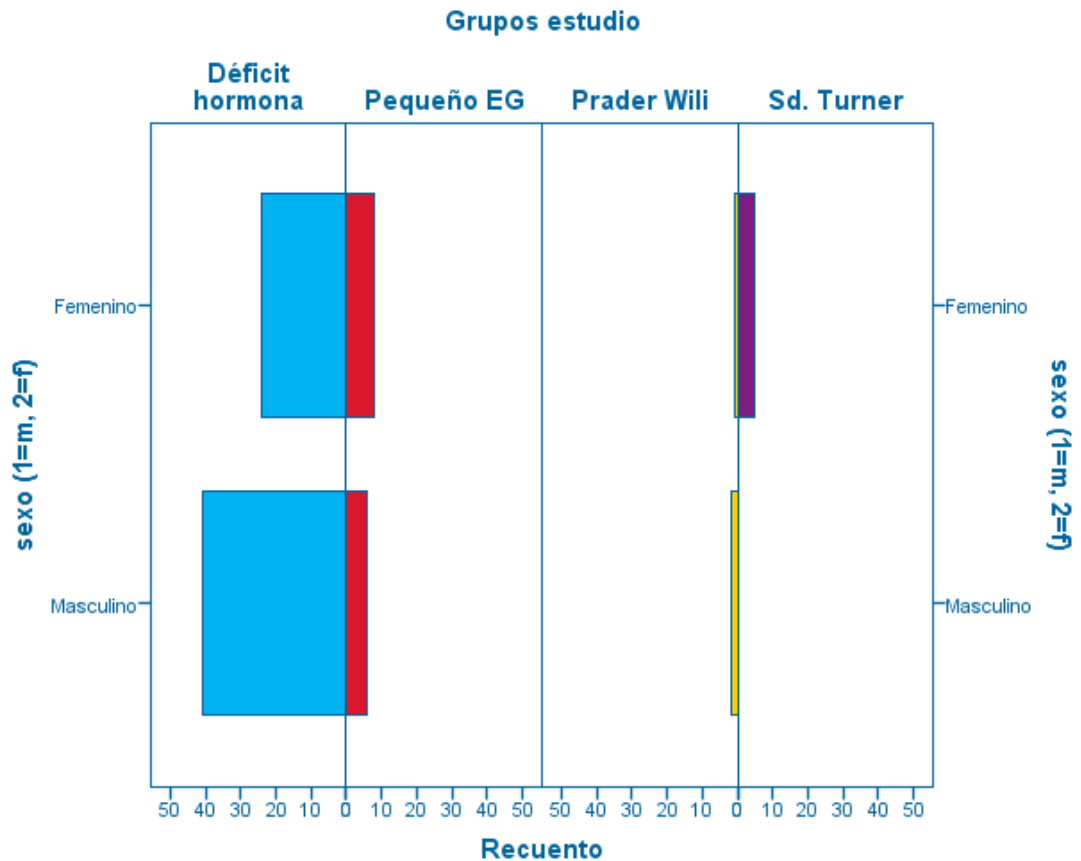
3.12.2 Anova de un factor.

Para estudiar la varianza que existe en el factor niños con talla baja (DHC; PEG; SPW Y ST) con respecto a las variables cuantitativas mencionadas utilizaremos Anova de un factor, mientras que para establecer las comparaciones múltiples de cada grupo de niños emplearemos la prueba post hoc de Bonferroni ya que este grupo de comparación es pequeño.

3.12.2.1 Sexo.

En cuanto a la variable sexo, existe una diferencia estadísticamente significativa entre el sexo del paciente y el diagnóstico DHC, PEG y SPW ($p < 0.05$) mientras que en el ST no existe diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$) (Ilustración 16)

Ilustración 16. distribución del sexo de acuerdo a los grupos de estudio, diagrama en caja



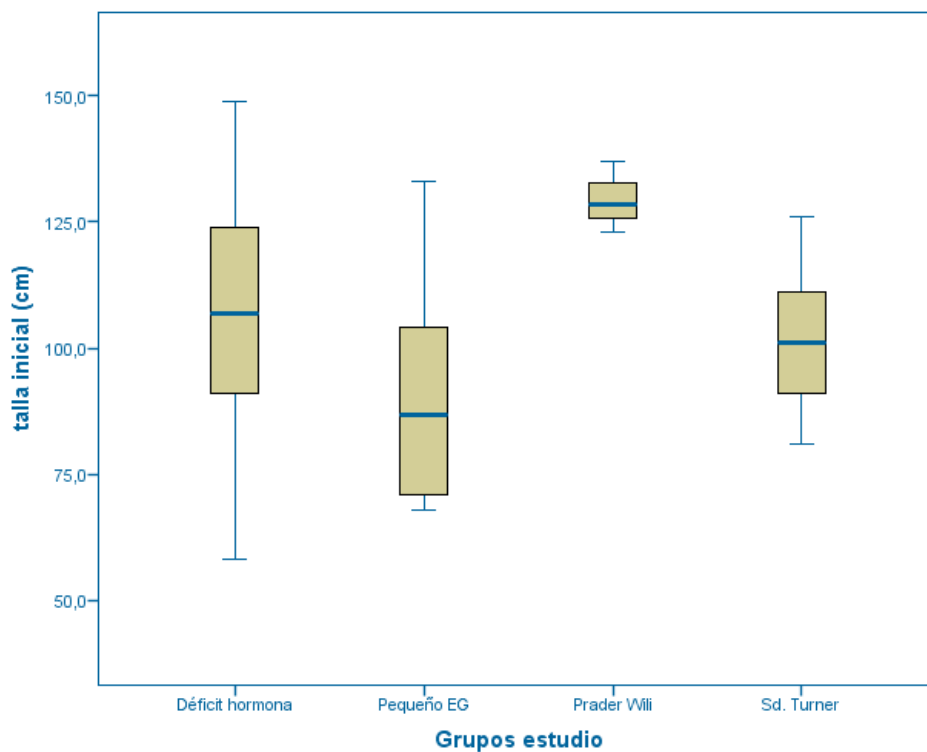
Arciniegas Vallejo Larry. Velocidad de crecimiento en niños de 1 a 13 años con DHC, PEG, SPW ST tratados con hormona de crecimiento recombinante humana en Quito Ecuador entre marzo del 2013 hasta marzo del 2014.

3.12.2.2 Talla Inicial en cm

En el grupo estudiado, los niños con diagnóstico de DHC y ST presentan una talla inicial estadísticamente significativa en comparación a los niños PEG y SPW ($p < 0.05$).

(Ilustración 16)

Ilustración 17. Talla inicial en centímetros diagrama de caja.

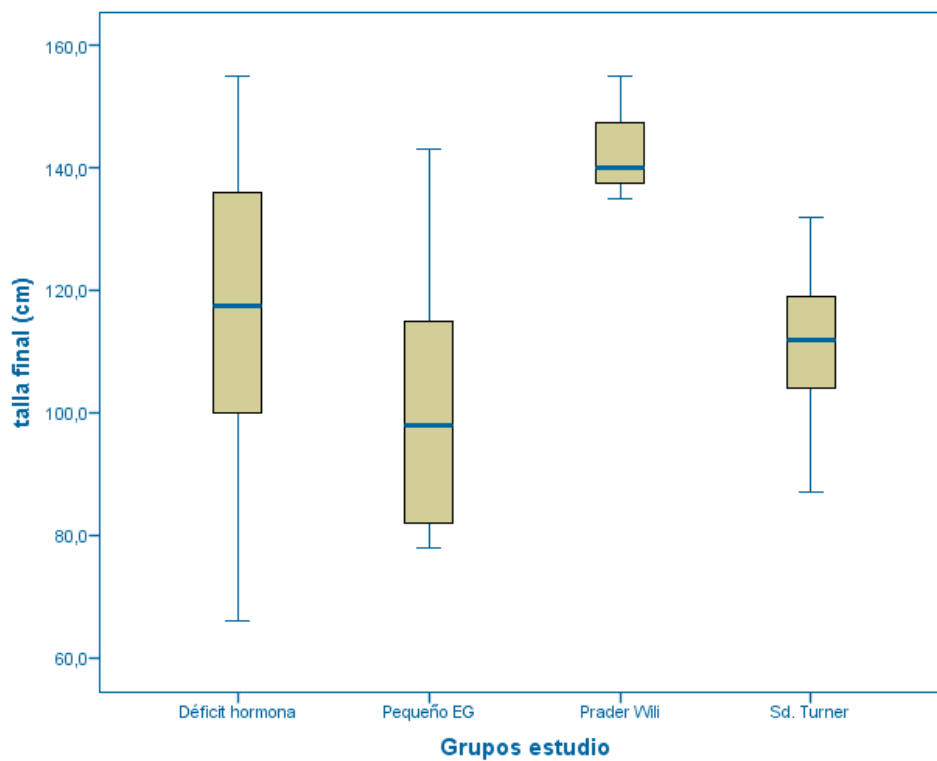


Arciniegas Vallejo Larry. Velocidad de crecimiento en niños de 1 a 13 años con DHC, PEG, SPW ST tratados con hormona de crecimiento recombinante humana en Quito Ecuador entre marzo del 2013 hasta marzo del 2014.

3.12.2.3 Talla Final

Los niños con diagnóstico de DHC y ST presentan una talla inicial estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en comparación a los niños PEG y SPW. (Ilustración 17)

Ilustración 18. Talla final en centímetros diagrama de caja.



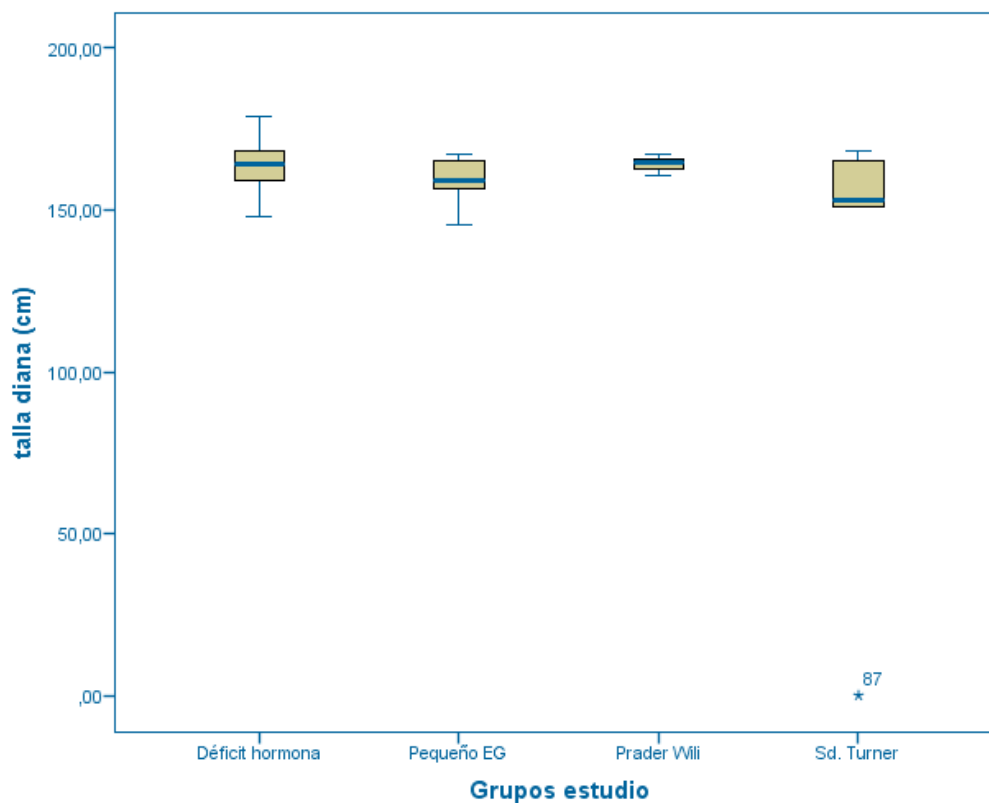
Arciniegas Vallejo Larry. Velocidad de crecimiento en niños de 1 a 13 años con DHC, PEG, SPW ST tratados con hormona de crecimiento recombinante humana en Quito Ecuador entre marzo del 2013 hasta marzo del 2014.

3.12.2.4 Talla diana

Existe diferencia estadísticamente significativa la talla diana en los niños con déficit de hormona de crecimiento, pequeños para la edad gestacional y síndrome de Prader Willi,

($p < 0,05$) mientras que no existe diferencia estadísticamente significativa en los niños con síndrome de Turner ($p > 0,05$). (Ilustración 18)

Ilustración 19. Talla diana en cm diagrama de caja

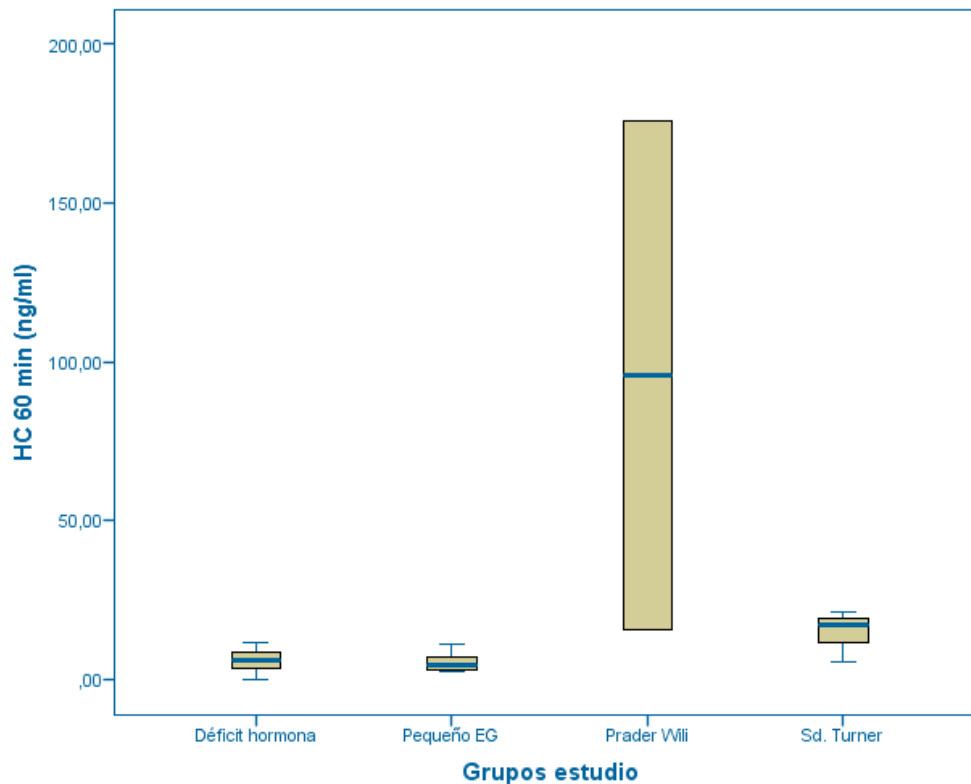


Arciniegas Vallejo Larry. Velocidad de crecimiento en niños de 1 a 13 años con DHC, PEG, SPW ST tratados con hormona de crecimiento recombinante humana en Quito Ecuador entre marzo del 2013 hasta marzo del 2014.

3.12.2.5 Estimulo de HC a los 60 minutos con clonidina.

Existe diferencia estadísticamente significativa entre los niños con DHC, PEG, SPW y ST al estimulo de HC a los 60 minutos con clonidina ($p < 0,05$) (Ilustración 19)

Ilustración 20. Hormona de crecimiento a los 60 minutos tras el estímulo de clonidina en nuestro grupo de estudio



Arciniegas Vallejo Larry. Velocidad de crecimiento en niños de 1 a 13 años con DHC, PEG, SPW ST tratados con hormona de crecimiento recombinante humana en Quito Ecuador entre marzo del 2013 hasta marzo del 2014.

3.12.2.6 Talla total

La ganancia en la talla final presentó una diferencia estadísticamente significativa de los niños PEG ($p < 0.05$) versus los niños con diagnóstico de DHC, SPW y ST, después de un año de tratamiento con HC.

3.12.2.7 Talla de los padres

No existe diferencia estadísticamente significativa en la talla de los padres de los niños con DHC, PEG, SPW y ST. ($p > 0,05$)

3.12.2.8 Velocidad de crecimiento

No existe diferencia estadísticamente significativa en la velocidad de crecimiento de los niños con DHC, PEG, SPW y ST. ($p > 0,05$)

3.12.3 Prueba post hoc de Bonferroni.

3.12.3.1 Sexo

Existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de la variable sexo de los niños DHC con los niños ST ($p < 0,05$ IC -1.23, -0.3) mientras que no existe una diferencia estadísticamente en dicha variable entre el grupo de niños con DHC y el grupo de los niños PEG y SPW.

3.12.3.2 Talla inicial

Existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de la variable talla inicial de los niños PEG con los niños SPW ($p < 0,05$ IC -74.709 -0.934) mientras que no existe una diferencia estadísticamente en dicha variable entre el grupo de niños PEG y el grupo de los niños DHC y ST.

3.12.3.3 Talla final

Existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de la variable talla final de los niños con SPW con los niños PEG ($p < 0.05$ IC 5.529 78.2) mientras que no existe una diferencia estadísticamente en dicha variable entre el grupo de niños PEG y el grupo de los niños DHC y ST

3.12.3.4 Talla diana.

Existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de la variable talla diana de los niños con ST con las niños con DHC ($p < 0.05$ IC -57.3 -14.6) asimismo con el niño PEG y SPW ($p < 0.05$ IC -55.9 y -7.9) ($p < 0.05$ IC -70.2 y -2.9) respectivamente.

3.12.3.5 Estimulo de HC a los 60 minutos

Existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de la variable HC a los 60 minutos de los niños con SPW con las niños con DHC ($p < 0.05$ IC 60.8- 118.8) asimismo con el niño PEG ($p < 0.05$ IC 59.1 y 121.5) como también con el grupo de ST ($p < 0.05$ IC 44.3 y -117).

3.12.4 Valoración de la consistencia de pruebas diagnosticas cuantitativas

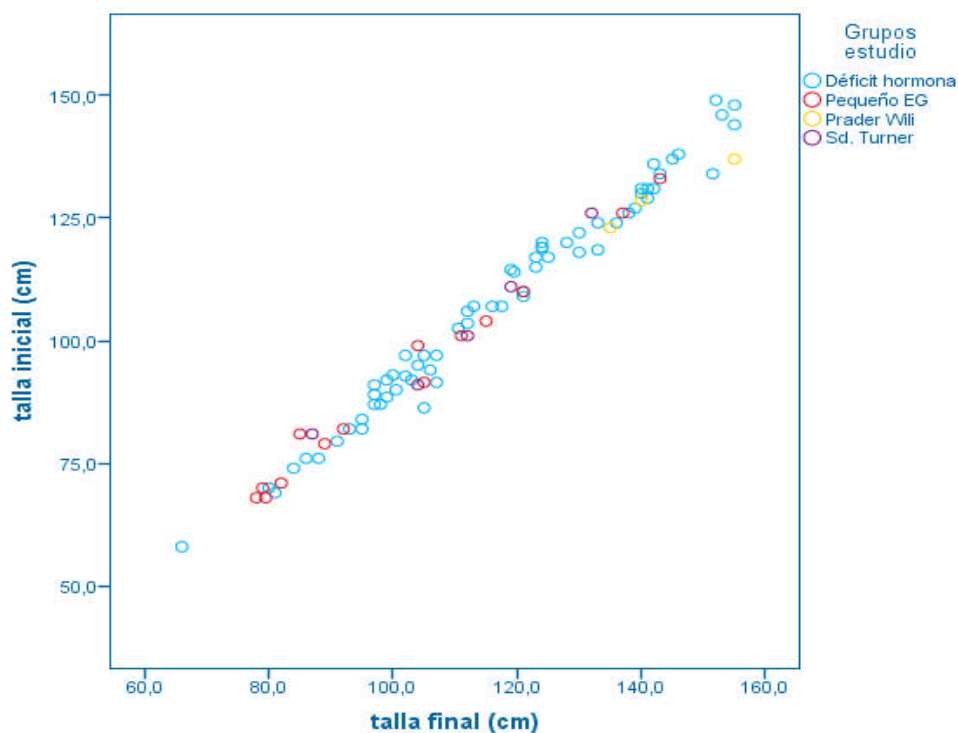
Al formular como hipótesis

H0: la talla inicial de los pacientes al inicio de tratamiento no tiene relación con la talla al final del tratamiento después de un año de usos de HC

H1: la talla inicial de los pacientes al inicio de tratamiento tiene relación con la talla al final del tratamiento después de un año de usos de HC

Encontramos una correlación directa fuerte estadísticamente significativa ($p < 0.01$) entre la talla inicial, con la talla final después de un año de tratamiento con HC, con lo cual aceptamos la H1 y rechazamos la hipótesis nula H0

Ilustración 21. Ilustración Dispersión de talla inicial en centímetros, talla final en centímetros por diagnóstico.



Arciniegas Vallejo Larry. Velocidad de crecimiento en niños de 1 a 13 años con DHC, PEG, SPW y ST tratados con hormona de crecimiento recombinante humana en Quito Ecuador entre marzo del 2013 hasta marzo del 2014.

3.13 Discusión

La talla es un parámetro muy útil para valorar el estado de salud de un niño. Por este motivo, una desviación significativa del patrón de crecimiento respecto a lo normal para su edad y sexo puede ser la primera manifestación de una patología.¹⁰

Asociada a la talla como valor absoluto, es importante evaluar la velocidad de crecimiento, que es un parámetro más sensible, porque permite detectar cambios en el patrón de crecimiento, que habitualmente preceden a los cambios en la talla absoluta.¹³

El objetivo del tratamiento con hormona de crecimiento en un niño con diagnóstico de talla baja, es lograr una rápida recuperación del crecimiento hacia la altura objetivo (talla diana) seguida de una fase de mantenimiento, una ganancia en la pubertad y una altura adulta final adecuada para el promedio de la población.^{110,121,}

Según fuentes del INEC 2012, la prevalencia de niños con baja talla es del 25.3%.

No todos los niños con baja talla son tratados con hormona de crecimiento y la mayoría de ellos no la ameritan sin embargo, la mayoría son subdiagnosticados, asumiendo la baja talla a problemas nutricionales.⁶

La frecuencia de niños con diagnóstico de talla baja que son tratados con hormona de crecimiento en Ecuador es alta, sin embargo no existen datos en una revisión, que evalúe de manera verás y efectiva el uso de hormona de crecimiento recombinante en niños después de un año de tratamiento^{6,7,8} y es aquí donde vimos la relevancia de la realización de nuestro estudio.

87 pacientes entre el 1 y 13 años de edad con diagnóstico de talla baja, cumplieron con los criterios de inclusión que requería nuestro estudio, el 75% (n=65) de ellos con diagnóstico de déficit de secreción de hormona de crecimiento, 16% (n=14) son pequeños para la edad gestacional, 6% (n=5) con síndrome de Turner y 3% (n=3) con

diagnóstico de síndrome de Prader Willi, todos ellos bajo tratamiento con hormona de crecimiento en el instituto de endocrinología, metabolismo y reproducción humana (IEMYR) registrados entre marzo del 2013 y marzo del 2014.

De las patologías estudiadas, la más común fue DHC, en el 75% de los casos existió una diferencia significativa en cuanto al sexo de los pacientes, siendo más común en varones; mientras que no existió diferencia significativa en el género entre los PEG y SPW, pero si en el ST debido al mosaicismo 45X0 por lo tanto en cuanto a la variable sexo, existe una diferencia estadísticamente significativa entre el sexo de los pacientes con DHC, PEG y SPW. del mismo modo entre los niños DHC con los niños ST.

Los niños con diagnóstico de DHC y ST presentaron una talla inicial estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en comparación a los niños PEG y SPW., resultados similares se observaron en el resultado una serie de casos realizada por Ranke, Albertsson y colaboradores.^{1,2}

La ganancia de talla es muy buena, con medias de 9.3 cm en el DHC, hasta de 13.5 cm en ST, la mejor respuesta de tratamiento a la HC después de un año de uso la tuvieron el grupo de los niños con SPW con una ganancia total de 18 cm, no existió una ganancia significativa en la talla media total entre PEG, SPW y ST, pero si una ligera diferencia de estos grupos con el niño con DHC.

Dahlgren J y Wikland KA, en su estudio: Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone,⁶ encontraron que existía una diferencia significativa en la talla inicial entre los PEG comparada con otros síndromes de talla

baja, en este estudio se pudo observar que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de la variable talla inicial de los niños PEG con los niños SPW.

No existe diferencia, estadísticamente, significativa en la velocidad de crecimiento entre los niños con DHC, PEG, SPW y ST. Las velocidades de crecimiento en el estudio tuvieron una media entre 9.1 cm y 10.7 cm/año lo que significa que aunque es una ganancia significativa, en relación a la comparada con la velocidad de crecimiento estudiada en otros serie de casos como los estudios llevados a cabo por Ranke.¹⁸

El promedio general de la talla materna fue de 153 ± 2.4 cm; el 64% (n=9) se encuentra bajo el percentil 10 de las curvas de la OMS, (<155 cm) se concluye que la madre de talla baja trae como consecuencia niños de talla baja también, así como lo demostró Clayton PE et al.⁸⁹

El promedio de la talla Paterna es de $167 \text{ cm} \pm 8,2$ cm, normal para la población ecuatoriana pero de ellos solo 1 de los padres tiene talla baja definitiva (bajo el percentil 10 de la curva de crecimiento de la OMS)

La talla definitiva tanto del padre como de la madre en los pacientes de SPW es baja según los patrones de crecimiento de la OMS, las tallas medias fueron de 161 cm y 154 cm respectivamente.

El 100% (n=5) de las madres de las niñas diagnosticadas con síndrome de Turner tenían una talla materna baja adulta definitiva según las tablas de OMS, con una media de 149cm, en tanto que la talla de los padres es normal media 169 ± 6 cm.

Existe una asociación directa en la talla baja de las madres con relación a las talla baja de los niños.⁸⁹El grupo estudiado, los niños con diagnóstico de DHC y ST presentan una talla inicial estadísticamente significativa en comparación a los niños PEG y SPW, mientras que los niños con diagnóstico de DHC y ST presentan una talla inicial estadísticamente significativa en comparación a los niños PEG y SPW

Encontramos que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los niños con DHC, PEG, SPW y ST al estímulo de HC a los 60 minutos. Sin embargo los resultados en cuanto al estímulo con clonidina a los 60 minutos de HC observados en el estudio más importante de Ranke, A. Lindberg,⁹¹ los datos no son concluyentes.

Otro resultado significativo en nuestro estudio en cuanto a la ganancia de la talla final lo encontramos similar al de los autores Argente J, Gracia R, Ibáñez L, en el estudio “Improvement in growth after two years of growth hormone therapy in very young children born small for gestational age” publicado en el 2007.⁷⁵ En los resultados que se obtuvo en el estudio realizado en el IEMYR Quito en cuanto a la ganancia en la talla final en los niños se observó una diferencia estadísticamente significativa de los niños PEG ($p < 0.05$) versus los niños con diagnóstico de DHC, SPW y ST, después de un año de tratamiento con HC.

Existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de la variable talla final de los niños con SPW con los niños PEG, así mismo se encontró en nuestro estudio una diferencia estadísticamente significativa entre la media de la variable HC a los 60 minutos de los niños con SPW con las niños con DHC, PEG y ST

Encontramos una correlación directa fuerte y estadísticamente significativa ($p < 0.01$) entre la talla inicial, con la talla final después de un año de tratamiento con HC, con lo cual aceptamos la H1, determinando que existe una fuerte y directa correlación entre la talla inicial y final de estos niños.

Como primer punto la hormona de crecimiento recombinante utilizada en niños entre 1 y 13 años con talla baja por déficit de hormona de crecimiento, síndrome de Turner, Pequeños para la Edad Gestacional y síndrome de Prader Willi acelera la velocidad de crecimiento en forma significativa con una mejoría significativa de la talla final, en la ciudad de Quito entre marzo del 2013 y marzo del 2014 en el Instituto de endocrinología, metabolismo y reproducción humana.

los efectos de la hormona de crecimiento a corto plazo en la velocidad de crecimiento y la talla definitiva en los niños tratados con su uso es beneficiosa mostrando elevada significancia en la talla final.

Dentro de los resultados no significativos obtenidos en nuestra investigación así como demuestran los autores Ranke MB,⁴⁸ Ibañez y colaboradores,⁷⁸ y Wilson et al⁸³ no existe diferencia estadísticamente significativa en la velocidad de crecimiento entre los niños

con DHC, PEG, SPW y ST. ($p>0,05$) sin embargo la velocidad de crecimiento tiene una elevada significancia a pesar de la edad del paciente trazando una media de 10,7 cm/año. la ganancia de la estatura final es significativa en toda la población sin embargo existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de la variable talla final de los niños con SPW con los niños PEG

Cabe recalcar que nuestra investigación presenta algunos sesgos que creemos prioritario mencionar, desafortunadamente no tenemos un record de talla registrado al nacimiento puesto que nacen en unidades operativas u otros hospitales antes de ser referidos a un instituto de especialidades.

Debido al hecho que la mayoría de las historias obstétricas/neonatales han sido obtenidas de las madres no tienen la precisión detallada como se quisiera, como por ejemplo ninguna de las madres reporto labor de parto prolongado o problemas neonatales como parto traumático, por lo que esta información podría ser sujeto de sesgo.

No se realizo valoración radiológica de edad ósea después del primer año de tratamiento con hormona de crecimiento, lo cual pudo ser muy importante para controlar el grado de crecimiento y correlacionarlo con la edad cronológica de los pacientes, así como lo sugiere el consenso de la sociedad de endocrinología pediatra publicado el 2007.³²

A pesar que no se encontró un registro de efectos adversos en las historias clínicas de los pacientes, no disponemos de información cierta después del primer año de tratamiento, muchos de los pacientes abandonan el tratamiento después del primer año.

El efecto positivo de la GH debe valorarse, por tanto, comparativamente con un grupo control cuando se introduce esta terapéutica en épocas tempranas de la vida.

El efecto positivo de la GH debe valorarse, por tanto, comparativamente con un grupo control cuando se introduce esta terapéutica en épocas tempranas de la vida.^{18,91}

La evolución paralela de la edad ósea a este brote de crecimiento durante el primer año de tratamiento con HC, ha centrado el interés de la mayoría de autores, tratando de conocer si esta terapéutica mejoraría el pronóstico de la talla final, lastimosamente no existe un seguimiento a largo plazo del tratamiento y debido al costo, es probable que la mayoría de los pacientes abandone el tratamiento luego del primer año, lo que dificulta la comparación de la talla adulta final en estos niños.¹⁹⁹

El estudio demuestra que los niños tratados con hormona de crecimiento, crecen significativamente teniendo en cuenta que edad ósea, persiste inferior a la edad cronológica,³⁶ sin embargo sería muy importante obtener una EO control si se quisiera conocer el efecto de la hormona de crecimiento en la talla adulta.³⁶

Entre las variables predictoras a corto plazo de la respuesta al tratamiento, otros autores^{28,31,36} destacan sólo la edad cronológica cuanto más jóvenes más crecen, como ocurre en nuestro estudio, y Karlberg et al¹¹⁵, en un estudio prospectivo, hallan una correlación negativa entre la velocidad de crecimiento inicial y la secreción integrada de GH, los valores basales de HG y la situación en DE de velocidad de crecimiento previo al tratamiento¹⁰⁰.

Los trastornos del PEG no se limitan al déficit ponderal que puede existir de forma permanente. Desde los trabajos de Ibañez et al³¹ y los recientes de Barker et al¹³⁹, se conoce que existe una relación entre el PEG y la incidencia de enfermedades cardiovasculares, hipertensión y diabetes tipo 2 en la edad adulta. La programación para el resto de la vida puede variar debido a la hipótesis de fenotipo económico que adopta el feto ante circunstancias adversas: crear una resistencia a la insulina en los tejidos periféricos para derivar la glucosa al cerebro. La GH es una hormona hiperglucemiante por crear una cierta resistencia a la insulina. Pocos autores comentan estos hallazgos, que conviene tener prolongado con hormona de crecimiento ante un tratamiento de crecimiento en estos niños, para no incrementar las posibilidades posteriores de intolerancia a la glucosa.^{31,139}

En definitiva, el tratamiento con hormona de crecimiento es eficaz a corto y posiblemente largo plazo, pero conviene monitorizar cualquier efecto adverso, especialmente en lo concerniente al metabolismo de los hidratos de carbono.^{31,139}

3.14 Conclusiones

La hormona de crecimiento recombinante utilizada en niños entre 1 y 13 años con talla baja por déficit de hormona de crecimiento, síndrome de Turner, Pequeños para la Edad

Gestacional y síndrome de Prader Willi acelera la velocidad de crecimiento en forma significativa con una mejoría significativa de la talla final.

Los resultados de este estudio proporcionan evidencia de la eficacia de la hormona de crecimiento después del primer año de tratamiento en niños con diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento, pequeños para la edad gestacional, síndrome de Prader Willi y síndrome de Turner e incrementa la velocidad de crecimiento a un promedio de 9,8 cm/año, así mismo la talla final.

No existe diferencia estadísticamente significativa en la velocidad de crecimiento comparada entre los niños con déficit de hormona de crecimiento, síndrome de Turner, Pequeños para la Edad Gestacional y síndrome de Prader Willi.

La ganancia de la estatura final es significativa en los cuatro grupos de niños con talla baja estudiada, la estatura final alcanzada tuvo un promedio de 10,4 cm, después del primer año de tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana.

3.15 Recomendaciones

Los resultados obtenidos son fundamentales para decidir el uso de hormona de crecimiento en los niños con diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento, síndrome de Turner, Pequeños para la Edad gestacional y síndrome de Prader Willi, y por lo tanto la hormona de crecimiento humana, debería hacer parte del cuadro de medicamentos básicos.

El déficit de hormona del crecimiento (GH) debería constituir la principal indicación de tratamiento de esta hormona, como terapia sustitutiva.

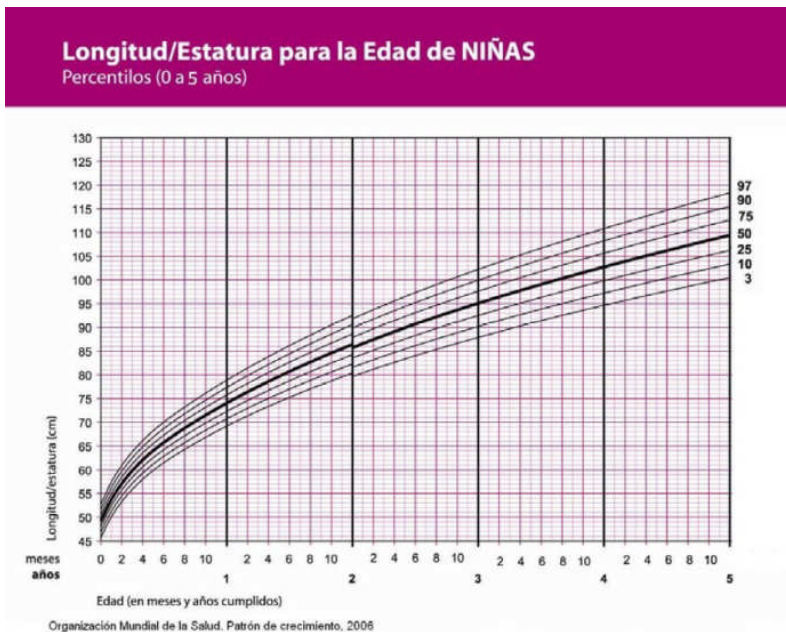
Se requieren ensayos controlados y aleatorizados que demuestren con mayor grado de evidencia los efectos de la GH sobre la talla final y que evalúen otras variables cruciales en los niños con talla baja, tales como calidad de vida y factores psicológicos y así poder valorar la relación costo beneficio de este tratamiento.

El tratamiento, a las dosis utilizadas, es bien tolerado, pero es necesario un seguimiento a largo plazo de los niños tratados para vigilar los posibles efectos secundarios tardíos que aún no conocemos.

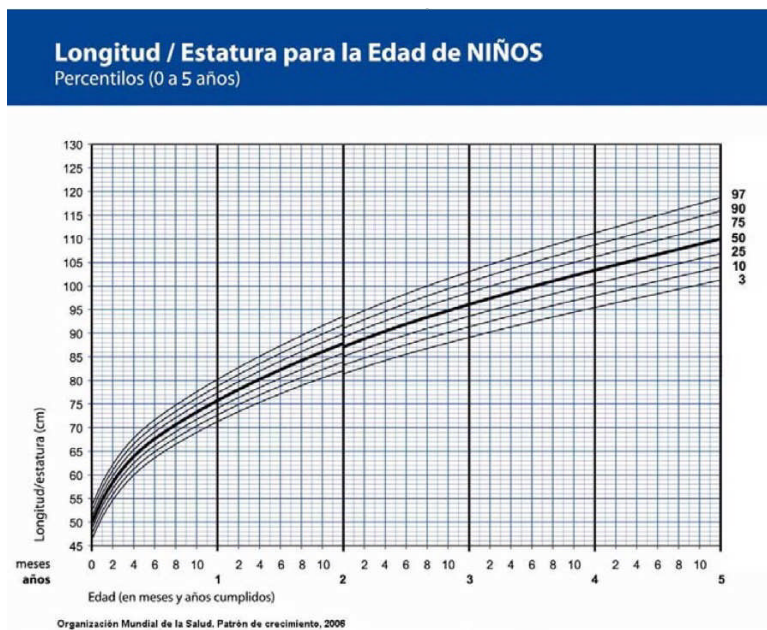
Las pacientes con síndrome de Turner lo que más condiciona su vida es la talla baja, la inexistencia de caracteres sexuales secundarios y la infertilidad; en estudios de calidad de vida realizados, se objetivan puntuaciones bajas en el funcionamiento social y altas en escalas de depresión, hechos a tener en cuenta en su tratamiento con hormona de crecimiento.

3.16 Anexos

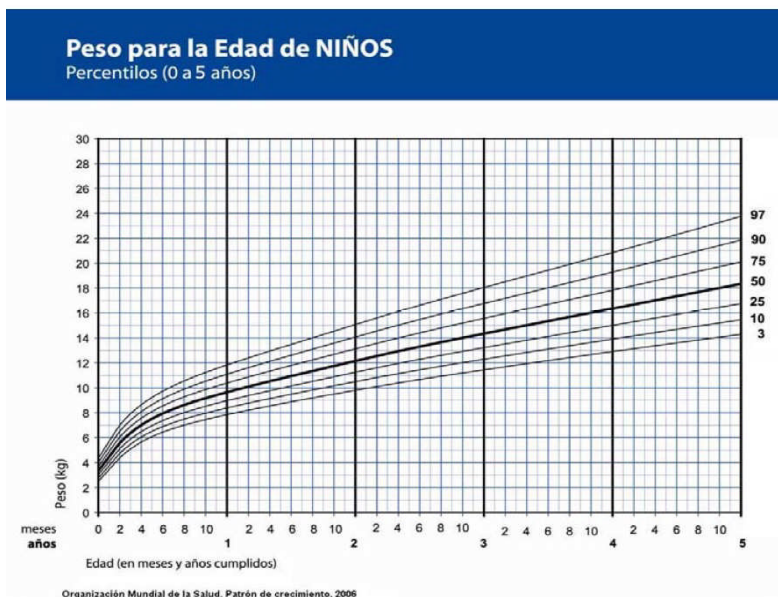
Anexo 1. Longitud /estatura para la edad niñas de 0 a 5 años



Anexo 2. Longitud/estatura para la edad de niños de 0 a 5 años

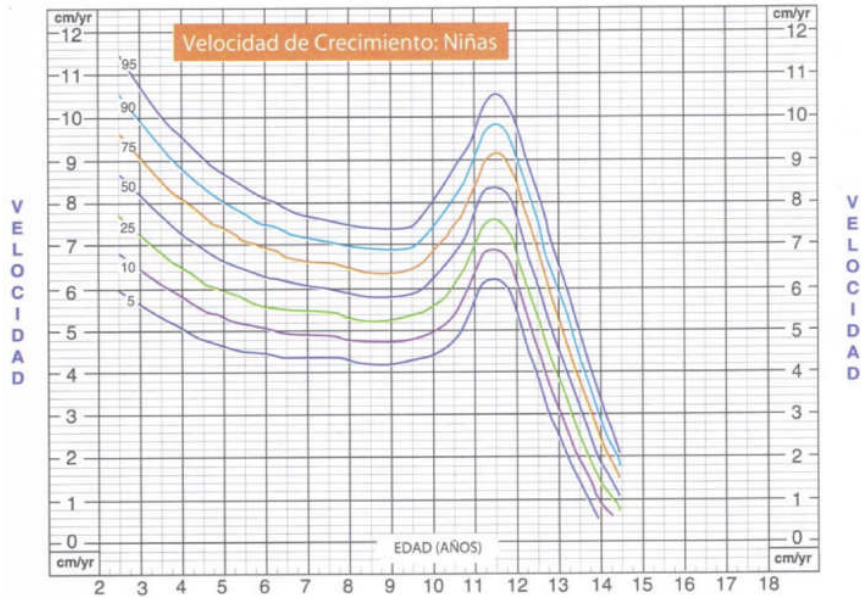


Anexo 3. Peso para la edad en niños entre 0 y 5 años



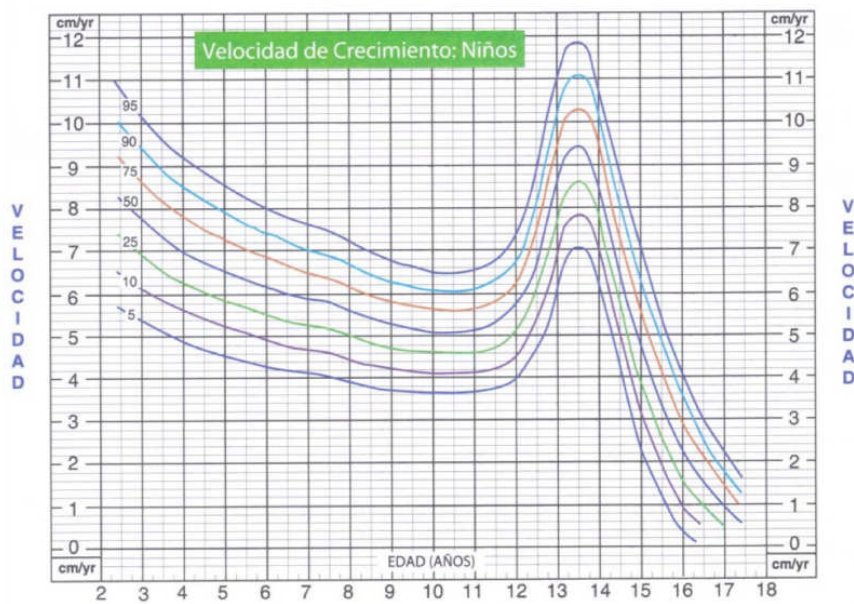
Anexo 7. Velocidad de crecimiento por percentiles en niñas

Nombre: _____ Fecha de Nacimiento: _____

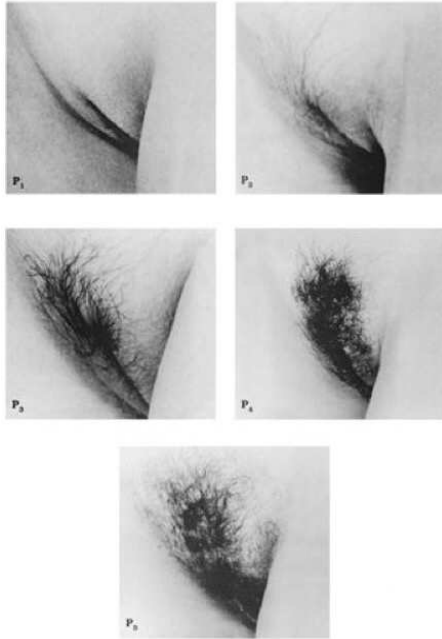


Anexo 8. Velocidad de crecimiento por percentiles en niños

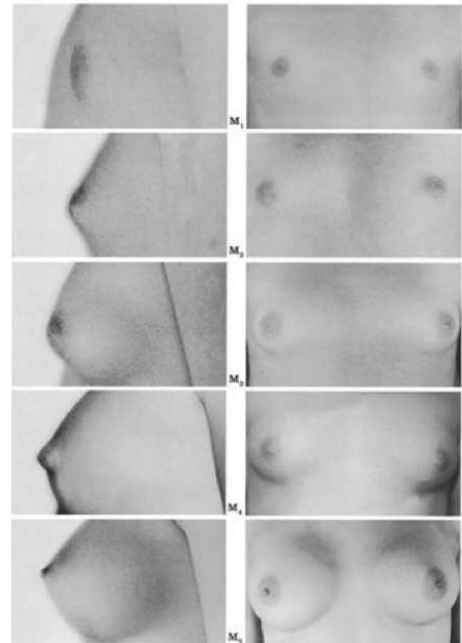
Nombre: _____ Fecha de Nacimiento: _____



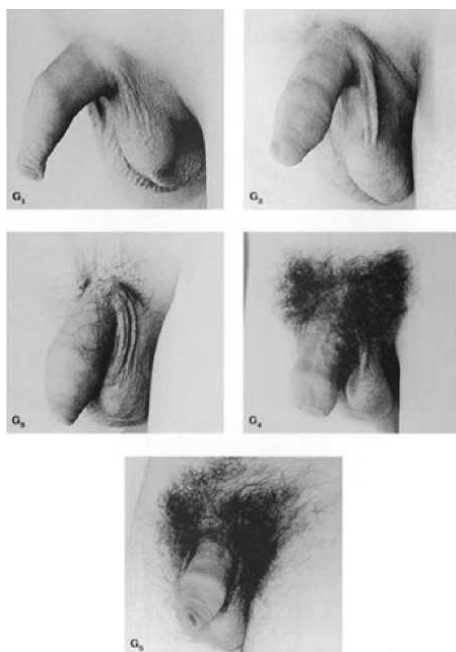
Anexo 10. Tanner púbico femenino



Anexo 9. Tanner mamario



Anexo 11. Estadios de Tanner. Tanner testicular y púbico masculino



Anexo 12. Formulas para calcular la talla diana, la edad postnatal, velocidad de crecimiento

| | |
|---|--|
| Edad postnatal real | Se calcula restando de las 40 semanas de un nacimiento a término, la edad gestacional real. El valor obtenido se resta a la edad postnatal actual. Ejemplo niño que nace a las 30 semanas de gestación y es valorado a los 9 meses de edad: $9 \text{ meses} - (40 \text{ semanas} - 30 \text{ semanas}) = 9 \text{ meses} - 10 \text{ semanas} = 9 \text{ meses} - 2.5 \text{ meses} = 6.5 \text{ meses}$ |
| Fórmula para la talla blanco familiar (talla diana) | Niños: $[(\text{talla paterna} + \text{talla materna})/2] + 6.5 \text{ cm}$ Niñas: $[(\text{talla paterna} + \text{talla materna})/2] - 6.5 \text{ cm}$ |
| Velocidad de crecimiento (cm/año): | $[\text{Talla actual} - \text{talla previa}]/\text{Número de meses}] \times 12$ |

Anexo 13. Relación de segmentos de acuerdo a las distintas edades pediátricas.

| Edad (años) | SS/SI |
|---|-------|
| Recién nacido | 1.7 |
| 1 | 1.5 |
| 2 | 1.4 |
| 4 | 1.2 |
| 6 | 1.2 |
| 10 | 1.0 |
| >10 | 0.97 |
| SS=segmento superior SI= segmento inferior | |

De Paz MS. Qué hacer ante un niño con talla baja. Form Act Pediatr Aten Prim 2009;2(2):89-94, Rojas GM. Aspectos prácticos de la antropometría en pediatría. Pediatría 2000; 3

Anexo 14. Puntos especiales del interrogatorio y examen físico para el diagnóstico clínico del niño con talla baja

| PUNTO | INTERPRETACIÓN |
|--|---|
| HISTORIA MÉDICA | |
| Talla, peso, perímetro cefálico al nacimiento y edad gestacional | Compararlo con estándares de crecimiento intrauterino (¿adecuado o pequeño para la edad gestacional? ¿Armonía o desarmonía?) |
| Hallazgos especiales relacionados con el embarazo (retardo en el crecimiento intrauterino, intoxicación con drogas, consumo de alcohol, infecciones) y el nacimiento (nacimiento pélvico, asfixia, ictericia) | El retardo en el crecimiento intrauterino puede ocasionar un niño pequeño para la edad gestacional y el 15% de los niños pequeños para la edad gestacional no alcanzan la talla. Las intoxicaciones e infecciones intrauterinas pueden ocasionar disminución del crecimiento fetal. } Las disfunciones primarias están asociadas con nacimientos pélvicos e ictericia prolongada. |
| Datos previos del crecimiento | Una curva de crecimiento completa es esencial para una adecuada evaluación del crecimiento. |
| Edad de inicio de los signos puberales (desarrollo mamario en niñas y vello púbico y crecimiento testicular en niños) | Inicio temprano, normal o tardío |
| Enfermedades, cirugías o ingestión de medicamentos | Causas orgánicas o iatrogénicas |
| Historial médico de diferentes órganos y sistemas, ejemplo, síntomas cardíacos, pulmonares, intestinales (dolor abdominal, distensión, diarrea, constipación) renales, endocrinológicos (fatiga), sistema nervioso central (dolor de cabeza, disturbios visuales, vómito). | Causas orgánicas (enfermedad celiaca), síntomas del sistema nervioso central sugestivos de tumoraciones, la fatiga puede ser un síntoma de anemia o enfermedad celiaca, alteraciones renales, hipocortisolismo |
| Hipotonía, ronquidos | Síndrome de Prader-Willi |
| Historia de alimentación del primer año (si la nutrición es mala, habitualmente se afecta más el peso que la talla) | En los niños pequeños para la edad gestacional y en el síndrome de Prader-Willi ocurren con frecuencia dificultades para la alimentación. En casos de falla para crecer, detallar el patrón de la alimentación. En adolescentes investigar síntomas de privación emocional o anorexia nerviosa |
| Consanguinidad | Incrementa fuertemente la posibilidad de desórdenes genéticos recesivos |
| Talla de los padres (es preferible medirla que solo señalar el dato) | Se requiere para el cálculo de la talla blanco familiar del paciente |
| Impresión general de los padres | Hallazgos dismórficos (especialmente faciales y de manos), proporciones corporales |
| Tiempo de la pubertad materna (edad de inicio de menarca) | Para evaluar la posibilidad de retardo familiar de la pubertad |
| Tiempo de la pubertad materna (edad de inicio de vello púbico,) | Para evaluar la posibilidad de retardo familiar de la pubertad |
| Historia familiar (enfermedades autoinmunes, alteraciones del crecimiento, esqueléticas o endocrinológicas) | Para evaluar la posibilidad de una causa genética |
| Manifestaciones de retardo intelectual | Asociación con síndromes, alteraciones cromosómicas |
| EXPLORACIÓN FÍSICA | |
| Talla o longitud, peso, perímetro cefálico, índice de masa corporal, brazada, edad para la talla | Para evaluar la posibilidad de displasias esqueléticas |
| Desnutrición | Desórdenes intestinales, hipocortisolismo, alteraciones metabólicas. |

Anexo 15. Causas de talla baja de acuerdo a la clasificación a la sociedad europea de endocrinología pediátrica

| | |
|--|--|
| A. Alteraciones primarias del crecimiento | |
| A.1 Síndromes clínicamente definidos | B.4 Otras alteraciones de la hormona de crecimiento |
| Síndrome de Turner | Bioinactividad de la hormona del crecimiento (HC) |
| Síndrome de Cornelia de Lange | Anormalidades del receptor de la hormona de crecimiento |
| Síndrome de DiGeroge | Anormalidades de la señal de traducción de la HC |
| Síndrome de Down | Deficiencia de IGF 1 |
| Síndrome de Noonan | Resistencia de IGF 1 |
| Síndrome de Prader-Willi | B.5 Otras alteraciones endócrinas |
| Síndrome de Silver-Russell | Síndrome de Cushing |
| A.2 Pequeños para la edad gestacional con falla para crecer | Hipotiroidismo |
| Deficiencia de IGF 1, resistencia de IGF | Diabetes mellitus (mal controlada) |
| Causas conocidas: infecciones prenatales, drogas, alcohol | B.6 Desórdenes metabólicos |
| Idiopáticas | Alteraciones del metabolismo del calcio y del fósforo |
| A.3 Displasias esqueléticas | Alteraciones del metabolismo de los carbohidratos |
| Acondroplasia | Alteraciones del metabolismo de los lípidos |
| Hipocondroplasia | Alteraciones del metabolismo de las proteínas |
| Osteogenesis imperfecta I-VI | B.7 Psicosocial |
| Mucopolisacaridosis I-VII | Deprivación emocional |
| Mucopolisacaridosis (tipos II y III) | Anorexia nerviosa |
| B. Alteraciones secundarias del crecimiento | Depresión |
| B.1 Nutrición deficiente | B.8 Iatrogénica |
| B.2 Alteraciones de órganos y sistemas | Terapia sistémica con glucocorticoides |
| Alteraciones cardíacas | Terapia local con glucocorticoides |
| Alteraciones pulmonares (fibrosis quística) | Otros medicamentos |
| Alteraciones hepáticas | Tratamiento de las neoplasias de la infancia |
| Alteraciones intestinales (enfermedad celíaca) | Irradiación corporal total |
| Síndrome de intestino corto | Quimioterapia |
| Alteraciones renales | Otras causas iatrogénicas específicas |
| B.3 Deficiencia de hormona de crecimiento | C. Talla baja idiopática |
| Idiopática | C.1 Talla baja familiar |
| Genética | C.2 Talla baja no familiar |
| Asociada con síndromes o malformaciones cerebrales o faciales | |
| Asociada con infecciones prenatales (rubeola) | |
| Adquiridas (craneofaringioma, tumores pituitarios) | |
| Traumatismo de cráneo | |
| Infecciones del sistema nervioso central | |
| Enfermedades granulomatosas | |

Oostdijk W, Grote FK, Muinck S. Diagnostic Approach in Children with a Short Stature. Hormone Res 2009; 72:206-217

Anexo 16. Métodos de estudio de la placa ósea

| | |
|---|--|
| Atlas de Greulich y Pyle para la mano y muñeca. | Se basa en la comparación de una radiografía problema con una serie de radiografías estándares, tomadas de una muestra de la población general. Se adscribe la edad ósea que corresponda al estándar más parecido o una edad intermedia entre dos estándares sucesivos. |
| Método de Tanner y Whitehouse | Tanner y colaboradores describieron tres métodos de maduración ósea, utilizando la mano y muñeca: carpo (emplea solamente los 7 núcleos del carpo), RUS (13 núcleos: radio, cúbito y los huesos cortos de la mano) y 20 huesos (los 7 del carpo más los 13 del RUS). Es un método numérico que describe una serie de indicadores de maduración para cada núcleo de osificación y asignan una puntuación a cada uno de los estadios evolutivos según el sexo. Una vez obtenida la suma de las puntuaciones el resultado se traslada a una tabla que nos da la edad ósea. |
| Método SHS. | En los primeros dos años de vida no son valorables los métodos anteriores, ya que al nacimiento no existe ningún núcleo de osificación en la radiografía de la mano y estos van apareciendo a lo largo del primer año. El método SHS, se basa en una radiografía lateral del pie y tobillo izquierdos. Es un método numérico y valora cinco núcleos de osificación (calcáneo, cuboides, tercera cuña y las epífisis distales de tibia y peroné) a los que se les da una determinada puntuación dependiendo de los criterios madurativos que cumplan. |

Datos obtenidos de: Ceñal GF. Dilemas diagnósticos y terapéuticos en talla baja. Rev Pediatr Aten Primaria 2009; 11 (S16):s155-s172

Anexo 17. Calculo de la edad decimal

| CUADRO DE DECIMALES DEL AÑO | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | ENE | FEB | MAR | ABR | MAY | JUN | JUL | AGO | SEP | OCT | NOV | DIC |
| 1 | 000 | 085 | 162 | 247 | 329 | 414 | 496 | 581 | 666 | 748 | 833 | 915 |
| 2 | 003 | 088 | 164 | 249 | 332 | 416 | 499 | 584 | 668 | 751 | 836 | 918 |
| 3 | 005 | 090 | 167 | 252 | 334 | 419 | 501 | 586 | 671 | 753 | 838 | 921 |
| 4 | 008 | 093 | 170 | 255 | 337 | 422 | 504 | 589 | 674 | 756 | 841 | 923 |
| 5 | 011 | 096 | 173 | 258 | 340 | 425 | 507 | 592 | 677 | 759 | 844 | 926 |
| 6 | 014 | 099 | 175 | 260 | 342 | 427 | 510 | 595 | 679 | 762 | 847 | 929 |
| 7 | 016 | 101 | 178 | 263 | 345 | 430 | 512 | 597 | 682 | 764 | 849 | 932 |
| 8 | 019 | 104 | 181 | 266 | 348 | 433 | 515 | 600 | 685 | 767 | 852 | 934 |
| 9 | 022 | 107 | 184 | 268 | 351 | 436 | 518 | 603 | 688 | 770 | 855 | 937 |
| 10 | 025 | 110 | 186 | 271 | 353 | 438 | 521 | 605 | 690 | 773 | 858 | 940 |
| 11 | 027 | 112 | 189 | 274 | 356 | 441 | 523 | 608 | 693 | 775 | 860 | 942 |
| 12 | 030 | 115 | 192 | 277 | 359 | 444 | 526 | 611 | 696 | 778 | 863 | 945 |
| 13 | 033 | 118 | 195 | 279 | 362 | 447 | 529 | 614 | 699 | 781 | 866 | 948 |
| 14 | 036 | 121 | 197 | 282 | 364 | 449 | 532 | 616 | 701 | 784 | 868 | 951 |
| 15 | 038 | 123 | 200 | 285 | 367 | 452 | 534 | 619 | 704 | 786 | 871 | 953 |
| 16 | 041 | 126 | 203 | 288 | 370 | 455 | 537 | 622 | 707 | 789 | 874 | 956 |
| 17 | 044 | 129 | 205 | 290 | 373 | 458 | 540 | 625 | 710 | 792 | 877 | 959 |
| 18 | 047 | 132 | 208 | 293 | 375 | 460 | 542 | 627 | 712 | 795 | 879 | 962 |
| 19 | 049 | 134 | 211 | 296 | 378 | 463 | 545 | 630 | 715 | 797 | 882 | 964 |
| 20 | 052 | 137 | 214 | 299 | 381 | 466 | 548 | 633 | 718 | 800 | 885 | 967 |
| 21 | 055 | 140 | 216 | 301 | 384 | 468 | 551 | 636 | 721 | 803 | 888 | 970 |
| 22 | 058 | 142 | 219 | 304 | 386 | 471 | 553 | 638 | 723 | 805 | 890 | 973 |
| 23 | 060 | 145 | 222 | 307 | 389 | 474 | 556 | 641 | 726 | 808 | 893 | 975 |
| 24 | 063 | 148 | 225 | 310 | 392 | 477 | 559 | 644 | 729 | 811 | 896 | 978 |
| 25 | 066 | 151 | 227 | 312 | 395 | 479 | 562 | 647 | 731 | 814 | 899 | 981 |
| 26 | 068 | 153 | 230 | 315 | 397 | 482 | 564 | 649 | 734 | 816 | 901 | 984 |
| 27 | 071 | 156 | 233 | 318 | 400 | 485 | 567 | 652 | 737 | 819 | 904 | 986 |
| 28 | 074 | 159 | 236 | 321 | 403 | 488 | 570 | 655 | 740 | 822 | 907 | 989 |
| 29 | 077 | | 238 | 323 | 405 | 490 | 573 | 658 | 742 | 825 | 910 | 992 |
| 30 | 079 | | 241 | 326 | 408 | 493 | 575 | 660 | 745 | 827 | 912 | 995 |
| 31 | 082 | | 244 | | 411 | | 578 | 663 | | 830 | | 997 |
| | ENE | FEB | MAR | ABR | MAY | JUN | JUL | AGO | SEP | OCT | NOV | DIC |

Calculo de la edad decimal: en este sistema el año se divide en 10 partes y no en 12. Cada día del año se convierte en milésima de año, así el 7 de enero de 1962 es 62.016. de forma similar se anota la fecha de nacimiento de la niña, por ejemplo un niña nacida el 23 de junio de 1959, tendría una fecha de nacimiento 59.474. entonces se obtiene la edad y el día de exploración mediante una simple resta por ejemplo $62.016 - 59.474 = 2.542$

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1 J.M. Wita M.B. Rankeb K. Albertsson-Wiklandc A. Carrascosad, R.G. Rosenfelde S. Van Buurenf, g B. Kristromh E. Schoenau L. Audid, Personalized Approach to Growth Hormone Treatment: Clinical Use of Growth Prediction Models Hormone Research in Pediatrics Dec, 2012.

2Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. Arch Pediatr adolesc Med 2002,156:230-240.

3 Gracia Bouthelier Ricardo, Portellano Perez Jose, Mateos Mateos Rocio, Asencio Monge Isabel, Avances en el déficit de hormona de crecimiento aspectos clínicos evolutivo y psicológico1998. Editorial : ediciones días de santos pág. 76,77, 78. Madrid España.

4 Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board 2003 International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. Pediatrics 2003, 111:1253-1261.

5 Gharib H, Cook DM, Saenger PH, Bengtsson BA, Feld S, Nippoldt TB, Rodbard HW, Seibel JA, Vance ML, Zimmerman D; American Association of Clinical Endocrinologists Growth Hormone Task Force 2003. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children—2003 update. EndocrPract 2003, 9:64-73.

6 Dahlgren J, Wikland KA; Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone.Pediatr Res 2005, 57:216-222.

7Brown JL, Pollit E. short stature and intellectual development. Scientific American 1996; 274:38.

8 Sandberg DE, Michael P. Psychosocial stress related to short stature: does their presence imply psychological dysfunction? In: Drotar D, ed. Measuring health-related quality of life in children and adolescents; implications for research and practice. Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 1998: 287-312.

9 Sandberg DE, Brook AE, Campos SP. Short stature: a psychosocial burden requiring growth hormone therapy? *Pediatrics*. 1994;94:832-840.

10 van Gool SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, Mul D, Waelkens JJ. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty.

11 Growth Hormone Research Society. Consensus critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: Statement from the Growth Hormone Research Society. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;86(5):1868-70.

12 Frindik J.P, Kemp S.F, Sy J.P. Effects of Recombinant Human Growth Hormone on Height and Skeletal Maturation in Growth Hormone-Deficient Children with and without Severe Pretreatment Bone Age Delay. *Hormone research in paediatrics* Vol. 51, No. 1, 1999

13 Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Target height as predicted by parental heights in a population-based study. *Pediatr Res* 1998; 44:563-571.

14 Mahoney P. Evaluating the child with short stature. *Pediatr Clin North Am*, 1987; 34:825-849.

15 Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Target height as predicted by parental heights in a population-based study. *Pediatr Res* 1998; 44:563-571.

16 Albertsson-Wikland K: Growth hormone in children with idiopathic short stature. *Br Med J* 2011;342:607–608.

17 Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB: Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1,258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 2047–2054.

18 Ranke MB, Lindberg A, Price DA, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Reiter EO: Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res* 2007;68: 53–62.

-
- 19 Vaquero-Solans C, Lifshitz F. Body weight progression and nutritional status of patients with familial short stature with and without constitutional delay in growth. *Am J Dis Chil* 1991; 146:296-302.
- 20 Kulin H. Delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81:3460-3464.
- 21 Hael B. Approach to skeletal dysplasia. *Pediatr Clin North Am* 1992;39:279- 305.
- 22 Shiang R, Thompson L, ZhenZhuYetal. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism achondroplasia. *Cell* 1994; 78:335-342.
- 23 Bondy CA. Care of girls and women with Turner's syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:10-25.
- 24 Ferreira LV, Souza SA, Arnold IJ et al. PTPN11 (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11) mutations and response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90:5156-5160.
- 25 Musebeck J, Mohnike K, Beye P et al. Short stature homeobox-containing gene deletion screening by fluorescence in situ hybridisation in patients with short stature. *J Pediatr* 2001; 160:561-565.
- 26 Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet*. 2007; 44:306-313.
- 27 Ranke MB, Preece MA. 2nd Kigs Expert Meeting on Growth and Growth Disorders. Growth and GH treatment of children born small for gestational age, body composition. *Horm Res* 1997;48.
- 28 Lubchenco O, Hansman CH, Dressler M et al. Intrauterine growth as estimated from live born birth weight dated at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32:793-800.
- 29 Vicens-Calvet E, Espadero RM, Carrascosa A. Spanish SGA Collaborative Group. Small for Gestational Age. Longitudinal study of the pubertal growth spurt in children born small for gestational age without postnatal catch-up growth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15:381-388.
- 30 De Zegher F, Ong KK, Ibanez L et al. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age. *Horm Res* 2006; 65 Suppl 3:145-152.

-
- 31 Ibáñez L, Potau N, Ferrer A. et al. Anovulation in eumenorheic, non-obese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5702-5705
- 32 Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P et al. Management of the Child Born Small for Gestational Age Child (SGA) through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Paediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:804-810.
- 33 Branski D, Lerner A, Lebenthal E. Chronic diarrhea and malabsorption. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43:307-327.
- 34 Mahan JD, Warady BA. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:917-930.
- 35 Di Battista E, Naselli A, Queirolo S et al. Endocrine and growth features in childhood craniopharyngioma: a mono-institutional study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19:431-437.
- 36 Gleeson HK, Darzy K, Shalet SM. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16:335-348.
- 37 Dickerman JD. The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics* 2007; 119:554-568.
- 38 Schnabel D, Grasemann C, Staab D et al. German Cystic Fibrosis Growth Hormone Study Group. A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial to evaluate the metabolic and respiratory effects of growth hormone in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2007; 119:1230-1238.
- 39 Gluckman PD, Gunn AJ, Wray A et al. Congenital idiopathic growth hormone deficiency associated with prenatal and early postnatal growth failure. *J Pediatr* 1992; 121:920-923.
- 40 Rosenfeld R, Albertsson-Wikland K, Cassorla F et al. Diagnostic controversy: The diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1532-1537.

-
- 41 Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C et al. Hashimoto's Tiroiditis. *Pediatr Endocrinol Ver* 2003; 1:205-211.
- 42 Savage MO, Scommegna S, Carroll PV et al. Growth in disorders of adrenal hyperfunction. *Horm Res* 2002; 58:39-43.
- 43 Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*, 2nd ed. Stanford, CA., Stanford University Press, 1975.
- 44 Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron RH et al. *Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method)*. 2nd ed. Academic Press Limited, 1983.
- 45 Albertsson-Wikland K: Growth hormone in children with idiopathic short stature. *Br Med J* 2011;342:607-608.
- 46 Oerter K, Baron J, Colli Metal. Estrogen level sin childhood determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J Clin Invest* 1994; 94:2475-2480.
- 47 Tanner JM: Catch-up growth in man. *Br Med Bull* 1981;37:233-238.
- 48 Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y et al. Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr* 2007; 150:370-375.
- 49 Hilli D, Dirks MH, Liptak G Setal. Guide line for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:1-19.
- 50 Laing CM, Unwin RJ. Renal tubular acidosis. *J Nephrol* 2006; 19:S46-52.
- 51 J.M. Wita M.B. Rankeb K. Albertsson-Wiklandc A. Carrascosad, R.G. Rosenfelde S. Van Buurenf, g B. Kristromh E. Schoenauil L. Audid, *Personalized Approach to Growth Hormone Treatment: Clinical Use of Growth Prediction Models Hormone Research in Pediatrics Dec, 2012*
- 52 Westphal O, Lindberg A: Final height in Swedish children with idiopathic growth hormone deficiency enrolled in KIGS treated op- timally with growth hormone. *Acta Paediatr* 2008;97:1698-1706.
- 53 Sas TC, de Ridder MA, Wit JM, Rotteveel J, Oostdijk W, Reeser HM, Otten BJ, De Muinck Keizer-Schrama SM: Adult height in children with growth hormone deficiency:

a randomized, controlled, growth hormone dose response trial. *Horm Res Paediatr* 2010;74:172–181.

54 J.M. Wita M.B. Ranke K. Albertsson-Wikland A. Carrascosa R.G. Rosenfeld S. Van Buuren B. Kristrom E. Schoenau L. Audid, Personalized Approach to Growth Hormone Treatment: Clinical Use of Growth Prediction Models *Hormone Research in Pediatrics* Dec, 2012

55 Kristrom B, Dahlgren J, Niklasson A, Nierop AF, Albertsson-Wikland K: The first-year growth response to growth hormone treatment predicts the long-term prepubertal growth response in children. *BMC Med Inform Decis Mak* 2009;9:1.

56 Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:230-240

57 Gharib H, Cook DM, Saenger PH, Bengtsson BA, Feld S, Nippoldt TB, Rodbard HW, Seibel JA, Vance ML, Zimmerman D; American Association of Clinical Endocrinologists Growth Hormone Task Force 2003.

58 American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children 2003 update. *Endocr Pract* 2003, 9:64-73

59 Cañete E, Estrada R. Déficit de hormona de crecimiento en Endocrinología Pediátrica. Pombo M (3a edición) Interamericana, 2002; 410-431.

60 Argente J, Abusrewil SA, Bona G et al. Isolet growth hormone deficiency in children and adolescents *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14:1003-1008.

61 Couce M, Diéguez C, Casanueva FF. Pituitary anatomy and physiology. En: *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. Was JAH, Shalton S (eds). Oxford University Press, 2002.

62 Peñalva A, Mallo F, Casanueva FF et al. Bases neurofisiológicas de la secreción de hormona de crecimiento. En: *Crecimiento. Actualizaciones en Endocrinología*. 2a ed. Diéguez C, Yturriaga R (eds). Madrid. McGraw-Hill Interamericana, 2005; 119-143.

63 Ghigo E, Broglio F, Arvat E et al. Ghrelin: more than a natural GH secretagogue and/or an orexigenic factor. *Clin Endocrinol* 2005; 62:1-17.

-
- 64 Pombo M, Pombo C M, García A et al. Hormonal control of growth hormone secretion. *Horm Res* 2001; 55:11-16.
- 65 Casanueva FF, Diéguez C. Leptin and Ghrelin: what is the impact in the pituitary function? *Rev Endocr Metab Disord* 2005; 6:39-45.
- 66 Tannenbaum GS, Epelbaum Jowers CY. Inter relationship between the novel peptide Ghrelin and somatostatin/growth hormone-releasing hormone in regulation of pulsatile growth hormone secretion. *Endocrinology* 2003; 144:967-974.
- 67 Gil-Campos M, Aguilera C , Cañete R et al A . Ghrelin: a hormone regulating energy homeostasis. *Br J Nutr* 2006; 96:1-2.
- 68 Gil-Campos M, Cañete R , Gil A . Hormones regulating lipid metabolism and plasma lipids in childhood obesity. *Int J Obes* 2004; 28:S75-S80.
- 69 Gil-Campos M, Linde Gutiérrez J, Ramírez-Tortosa C et al A. Changes in postprandial Ghrelin levels in obese prepuberal children. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2005; 18:1327.
- 70 Nagaya N , Kojima M, Uematsu M et al. Hemodynamic and hormonal effects of human Ghrelin in healthy volunteers. *Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280:1483-1487.
- 71 Riis AL , Hansen TK, Moller N et al. Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating Ghrelin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:853-857.
- 72 Gil Campos M. Relaciones entre parámetros antropométricos, ingesta de nutrientes, hormonas y lípidos plasmáticos en niños obesos. Tesis Doctoral. Universidad de Córdoba. 2004.
- 73 Tena-Sempere M, Barreiro ML , González LC et al. Novel expression and functional role of Ghrelin in rat testis. *Endocrinology* 2002; 143:717-725.
- 74 Jiménez-Reina L, Cañete R, Cepeda Ma T et al. Morphological changes to somatotroph cells and in vitro individual GH release in male rats treated with recombinant human GH. *Histol Histopathol* 2000; 15:375-383.
- 75 Ferry RJ, Cerri RW, Cohen P. Insulin-like growth factor binding proteins: New proteins, new functions. *Horm Res* 1999; 51:53-67.

76 Pombo M, Castro-Feijóo L. Déficit de hormona de crecimiento en la infancia: etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento. En: Diéguez C, Yturriaga R (eds.). Actualizaciones en endocrinología pediátrica. Crecimiento. 2a ed. Madrid, McGraw-Hill Interamericana 2005; 145-170.

77 Mullis PE. Congenital growth hormone deficiency En: Growth Hormone Therapy in Pediatrics. 20 years of KIGS. Ranke MB, Price DA, Reiter EO (eds). 2007; 189-201.

78 Wetterau L, Cohen P. New paradigms for GH therapy in children. Horm Res. 2000;53 Suppl 3:S31-6.

79 Sandberg DE, MacGillivray MH. Growth hormone therapy in childhood onset growth hormone deficiency: adult anthropometric and psychological outcomes. Endocrine. 2000;12:173-82.

80 Wetterau L, Cohen P. Role of insulin-like growth factor monitoring in optimizing growth hormone therapy. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13:1371-6.

81 Saenger P. A lifetime of growth hormone deficiency: a US pediatric perspective. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13:1337-42.

82 Bernasconi S, Arrigo T, Wasniewski M, Ghizzoni L, Ruggeri C, di Pascuale G, et al. Longterm results with growth hormone therapy in idiopathic hypopituitarism. Horm Res. 2000;53 Suppl 1:S55-9.

83 Ranke MB. New paradigms for growth hormone treatment in the 21st century: prediction models. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13:1365-69.

84 Shalet SM, Toogood A, Rahin A et al. The diagnosis of growth deficiency in children and adults. Endocrine Reviews, 1998; 19:203-223.

85 Shalet S. Stepping in to adulthood: The transition period. Horm Res 2004; 62(Suppl 4):15-22.

86 Attanasio AF, Shalet SM. Growth hormone and the transition from puberty into adulthood. Endocrinol Metab Clin North Am 2007 Mar; 36:187-201.

87 Savage MO, Drake WM, Carroll PV et al Transitional care of GH deficiency: when to stop GH therapy. Eur J Endocrinol 2004; 151:S61-S65.

88 Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S et al. Diagnosis of GH deficiency in the

transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor measurement. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:589-596.

89 Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A: Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 804-10.

90 Hardin DS: Treatment of short stature and growth hormone deficiency in children with somatotropin (rDNA origin). *Biologics* 2008; 2: 655-61.

91 M. Ranke, A. Lindberg. Prediction models for short children born small for gestational age (SGA) covering the total growth phase. Analyses based on data from KIGS (Pfizer International Growth Database) *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2011, 11:38.

92 Albertsson-Wikland K, Karlberg J: Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 1997, 423(Suppl):193-195.

93 Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Wikland KA, Reiter EO, Wilton P, Price DA, KIGS International Board: Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:125-131.

94 Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G: Management of the child Born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the international Societies of pediatric endocrinology and the growth hormone research society. *J. Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 804-810.

95 Boguszewski M, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, Gustafsson J, Hagenas L, Westgren U, Westphal O, Lipsanen-Nyman M, Sipila I, Gellert P, Muller J, Madsen B: Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr* 1998, 87:257-263

96 Schönau E, Westermann F, Rauch F, Stabrey A, Wassmer G, Keller E, Brämwig J, Blum WF, German Lilly Growth Response Study Group: A new and accurate prediction model for growth response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 2001, 144:13-20.

97 Nahar S, Mascie Taylor CG, Begum HA: Maternal Anthropometry as a predictor of birth Weight. *Publ Healt Nutr* 2007;10:965-970

98 Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson- Wikland K, Price DA: Derivation and validation of A mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:1174-1183.

99 Ounsted M, Moar V, Scott WA. Perinatal morbidity and mortality in small For dates babies: the relative importance of some maternal factors. *Early Hum Dev* 1981; 5:367-375.

100 Barker DJ. *The Fetal and Infant Origins of Adult Disease*. London, BMJ Books, 1990.

101 Vik T, Markestad T, Ahlsten G et al. Body proportions and early neonatal morbidity in small-for-gestational-age infants of successive births. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1997; 165:76-81.

102 Hindmarsh PC, Geary MP, Rodeck CH et al Intrauterine growth and its relationship to size and shape at birth. *Pediatr Res* 2002; 52:263-268.

103 Reik W, Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet* 2001; 2:21-32.

104 KalousekDK, Dill FJ. Chromosomal mosaicism confined to the placental human conceptions. *Science* 1983; 221:665-667.

105 Bonopace G, Concolino D, Formicola Setal. A novel mutation in a patient with insulin-like growth factor I (IGF1) deficiency. *J Med Genet* 2003; 40:913-917.

106 Ong K, Kratzsch J, Kiess W et al. Size at birth and cord blood levels of insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and the soluble IGF-II/ mannose-6- phosphate receptor in term human infants. The ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4266-4269.

107 Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis, an alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999; 81:F71-F73.

108 Maassen JA, Tobias ES, Kayserilli H et al. Identification and functional assessment of novel and known insulin receptor mutations in five patients with syndromes of severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4251-4257.

109 Ong KK, Preece MA, Emmett PM et al. Size at birth and early childhood growth in relation to maternal smoking, parity and infant breast-feeding: longitudinal birth cohort study and analysis. *Pediatr Res* 2002; 52:863-867.

110 Weedon MN, Frayling TM, Shields B et al. Genetic regulation of birth weight and fasting glucose by a common polymorphism in the islet cell promoter of the glucokinase gene. *Diabetes* 2005; 54:576-581.

111 Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small- for-gestational age: Postnatal growth and hormonal status. *Horm Res* 1998; 49:7-13.

112 Klebanoff MA, Meirik O, Berendes HW: Second-generation consequences of small-for-dates birth. *Pediatrics*, 1989; 84:343-347.

113 Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van de Waal HA. Early influences on the tempo of puberty. *Horm Res* 2006; 65:105-111.

114 IbáñezL, DeZegherF. Puberty alter Prenatal Growth Restraint. *HormRes* 2006; 65:112-115.

115 Karlberg J, Albertsson-Wikland K: growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995; 38: 733-9.

116 Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J: Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res* 1995; 49: 7-13.

117 Albertsson-Wikland K, Karlberg J: Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr*.

118 Finken MJ, Dekker FW, de Zegher F, Wit JM: Dutch Project on Preterm and Small-for-gestational-Age-19 Collaborative Study group 2006. long-term height gain of prematurely born children with neonatal growth restraint: parallelism with the growth pattern of short children born small for gestational age. *Pediatrics* 2006; 118: 640-3.

119 Leger J, Garel C, Fjellestad-Paulsen A, Hassan M, Czernichow P: Human growth with hormone treatment of short-stature children born small for gestational age: effect on

muscle and adipose tissue mass during a 3-year treatment period and after 1 year's withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 83: 3512-6.

120 Leger J, Levy-Marchal C, Bloch J, et al: Reduced final height and indications for early development of insulin resistance in a 20 year old population born with intra uterine growth retardation. *BMJ* 1997; 315: 341-7.

121 Karlberg JP, Albertsson-Wikland K, Lam BC, Low BC: The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age. *Horm Res* 1997; 48 (Suppl 1): 17-24.

122 de Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL: Endogenous and stimulated gH secretion, urinary gH excretion, and plasma IgF-I and IgF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch working group on growth Hormone. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 621-30.

123 The WHO child growth standards [<http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>]. Accessed July 1, 2010.

124 growth reference data for 5-19 years [<http://www.who.int/growthref/en/>]. Accessed July 1, 2010.

125 Gharib H, Cook DM, Saenger PH, et al; American Association of Clinical Endocrinologists Growth Hormone Task Force 2003: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children-2003 update. *Endocr Pract* 2003, 9: 64-73.

126 genotropin (somatropin) injection Centerwatch web site [<http://www.centerwatch.com/drug-information/fdaapprovals/drugdetails.aspx?DrugID=712>].

127 European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) 2003 Norditropin. [<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/norditropin/347803en.pdf>]. Published June 26, 2003. Accessed May 12, 2010.

128 Argente J, Gracia R, Ibáñez L, et al; Spanish SGA Volumen 83 - Número 6

Working Group: Improvement in growth after two years of growth hormone therapy in very young children born small for gestational age and without spontaneous catch-up

growth: results of a multicenter, controlled, randomized, open clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3095-101.

129 Lanes R, Plotnick LP, Lee PA: Sustained effect of human growth hormone therapy on children with intrauterine growth retardation. *Pediatrics* 1979; 63: 731-5.

130 van Dijk M, Bannink EM, van Pareren YK, Mulder PG, Hokken-Koelega AC: Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone-treated young adults born small for gestational age (SgA) and untreated short SgA controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 160-5.

131 Dahlgren J, Wikland KA; Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment: Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res* 2005; 57: 216-22.

132 Fillion M, Deal C, Van Vliet G. Retrospective study of the potential benefits and adverse events during growth hormone treatment in children with Prader-Willis syndrome. *J Pediatr*. 2009;154:230–233.

133 Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al; Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee: update of guidelines for the use of growth hormone in children: the lawson wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 2003; 143: 415-21.

134 Willemsen RH, van Dijk M, de Rijke YB, van Toorenbergen AW, Mulder PG, Hokken-Koelega AC: Effect of growth hormone therapy on serum adiponectin and resistin levels in short, small-for-gestational-age children and associations with cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 117-23.

135 Bergada I, Blanco M, Keselman A, Domene HM, Bergada C: growth hormone treatment in younger than six years of age short children born small for gestational age. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107: 410-6.

136 Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, Wajnrajch MP, Saenger P: Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the uS trial and kIGS analysis. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl 3): 153-9.

137 Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al: Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019-22.

138 Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME: growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298: 564-7.

139 Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ: weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *lancet* 1989; 2: 577-80

140 Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C: Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1401-6.

141 Chatelain P, Carrascosa A, Bona G, Ferrandez-Longas A, Sippell W: growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *Horm Res* 2007; 68: 300-9.

142 Simon D, Leger J, Carel JC: Optimal use of growth hormone therapy for maximizing adult height in children born small for gestational age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 525-37

143 Bannink EM, van Doorn J, Mulder PG, Hokken-Koelega AC: Free/dissociable insulinlike growth factor (IgF)-I, not total IgF-I, correlates with growth response during growth hormone treatment in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 76. 2007; 92: 2992-3000

144 Prader A, Labhart A, Willi H. Ein syndrom von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myatonie-artigem zustand im neugeborenenalter. *Schweiz Med Wschr.* 1956;86:1260-1.

145 Driscoll D. J., Miller J. L., Schwartz S., Cassidy S. B. *GeneReviews*. Seattle, Wash, USA: University of Washington; 1998. Prader-Willi syndrome.

146 West L. A., Ballock R. T. High incidence of hip dysplasia but not slipped capital femoral epiphysis in patients with Prader-Willi syndrome. *Journal of Pediatric Orthopaedics.* 2004;24(5):565-567.

147 Burd L, Vesely B, Martsof J, Kerbeshian J. Prevalence study of Prader-Willi syndrome in North Dakota. *Am J Med Genet.* 1990;37:97-9.

148 Butler MG. Prader-Willi syndrome: current understanding of cause and diagnosis. *Am J Med Genet.* 1990;35:319-32.

149 Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O’Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics*. 2001; 108:E92.

150 Poyatos D., Guitart M., Coll D. Aspectos genéticos del síndrome de Prader Willi En: García Ma El síndrome de Prader-willi: guía para familias y profesionales. Barcelona España: Instituto de Migraciones y Servicios Sociales; 1999. p.29-43

151 Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012;14:10–26.

152 Zapico M. Aspectos endocrinológicos del síndrome de Prader – Willi. *Revista Médica de Chile*. Santiago, Chile. 2005;132(4):427-431.

153 Braghetto M. I., Rodríguez N. A., Debandi L. et al. Síndrome Prader - Willi asociado a obesidad mórbida: tratamiento quirúrgico. *Revista Médica de Chile*. Santiago – Chile. 2003;131(4):427- 431.

154 Giménez P.O. Síndrome Prader –Willi como modelo de obesidad: ghrelina, péptido y adiponectina y parámetros inflamatorios. [Tesis Doctoral]. Barcelona, España: Universitat de Barcelona; 2007.

155 Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013;2013:14–14.

156 Núñez A., Aránguiz J., Kattan J., Escobar R. (2008) “Síndrome hipotónico del recién nacido”. *Revista chilena pediatría*. 2008; 79(2):146-151.

157 Santa María L., Curotto B., Cortés F., Rojas C., Alliende A. Diagnóstico molecular de los síndromes de Prader - Willi y de Angelman: análisis de metilación, citogenética y fish. *Revista Médica de Chile*. Santiago, Chile.2001; 129(4):367-374.

158 Hernández J.M. (2007). “Citogenética clínica”. Centro de investigación del cáncer. Salamanca, España: Universidad de Salamanca; 2007.

159 Lee, PDK: Endocrinos y aspectos metabólicos del síndrome PraderWilli. En Greenswag, LR, Alexander, RC (editores): *Gestión de PraderWilli síndrome*, segunda edición. SpringerVerlag, Nueva York, para la Asociación Síndrome de PraderWilli (EE.UU.), pp. 3260, 1995.

160 AL Carrel, Myers SE, Whitman POR, DB Allen. Beneficios de la terapia con HC a largo plazo en el síndrome de PraderWilli: Un estudio de cuatro años. *J Clin Metab Endo* 87: 15815, 2002.

161 Haqq AM, Stadler DD, RH Jackson, Rosenfeld RG, Purnell JQ, SH LaFranchi. Efectos de la hormona del crecimiento sobre la función pulmonar, la calidad del sueño, la conducta, la cognición, la velocidad de crecimiento, composición corporal y gasto energético en reposo en el síndrome de PraderWilli. *J Clin Endo Metab* 88: 220612, 2003.

162 Angulo MA, M CastroMagana, M Lamerson, R Arguello, S Accacha, Khan estatura adulta final A. en los niños con síndrome de PraderWilli con y sin tratamiento hormonal de crecimiento humano. *Am J Med Genet* 143:145661 A., 2007.

163 Donald G Goranson. *Growth Hormone and Prader Willi Syndrome*. 2011.

164 Festen DA, M Wevers, AC Lindgren, B Böhm, Otten BJ, JM Wit, HJ Duivenvoorden, AC HokkenKoelega. Desarrollo mental y motor antes y durante el tratamiento hormonal de crecimiento en los lactantes y niños pequeños con síndrome de PraderWilli. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 68:91925 de 2008.

165 SE, Whitman Myers POR, AL Carrel, V Moerchen, MT Bekx, DB Allen. Dos años de terapia hormonal de crecimiento en los niños pequeños con síndrome de PraderWilli: desarrollo neurológico y beneficios físicos. *Am J Med Genet A*. 143:4438, 2007

166 Feigerlová E, Diene G, Oliver I, Gennero I, Salles JP, Arnaud C, Tauber M. Elevated insulin-like growth factor-I values in children with Prader-Willi syndrome compared with growth hormone (GH) deficiency children over two years of GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4600–4608.

167 Myers SE, Whitman BY, Carrel AL, Moerchen V, Bekx MT, Allen DB. Two years of growth hormone therapy in young children with Prader-Willi syndrome: physical and neurodevelopmental benefits. *Am J Med Genet A*. 2007;143:443–448

168 Angulo MA, Castro-Magana M, Lamerson M, Arguello R, Accacha S, Khan A. Final adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment. *Am J Med Genet A*. 2007;143:1456–1461.

169 Chacko EM, Rapaport R. Short stature and its treatment in Turner and Noonan syndromes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19:40–6.

170 de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, DA Festen, HJ Duivenvoorden, Otten BJ, AC HokkenKoelega. Ensayo clínico aleatorizado para investigar los efectos de la hormona del crecimiento en el tratamiento de la escoliosis en niños con síndrome de PraderWilli. *J Clin Endocrinol Metab.* 94:127480, 2009.

171Donald G Goranson. *Growth Hormone and Prader Willi Syndrome.*2011.

172Höybye C, Hilding A, Jacobsson H, Thorén M. Growth hormone treatment improves body composition in adults with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:653–661.

173Noonan JA, Kappelgaard AM. The efficacy and safety of growth hormone therapy in children with noonan syndrome: a review of the evidence. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:157–66.

174 Miller JL, J Silverstein, J Shuster, DJ Driscoll, M. Wagner Corto efectos de la hormona del crecimiento sobre alteraciones en el sueño en el síndrome de PraderWilli. *J Clin Endo Metab* 91:4137, 2006.

175 Ferrández A, Labarta JI, Calvo M et al. Síndrome de Turner. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica.* 3a ed. Pombo M (ed). Madrid, McGraw Hill- Interamericana, 2002; 780-803.

176Chacko E, Graber E, Regelman MO, Wallach E, Costin G, Rapaport R. Update on Turner and Noonan syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41:713–34.

177Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:10–25.

178Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD003887.

179Ranke MB & Rosenfeld RG (eds). *Turner Syndrome: Growth Promoting Therapies.* Excerpta Medica International Congress Series 924. Amsterdam: Excerpta Medica, 1991.

180 Morgan T. Turner Syndrome: Diagnosis and Management. *American Family Physician.* 2007; 76(3):403-10.

181anke MB, Lindberg A, Brosz M, Kaspers S, Loftus J, Wollmann H, et al. Accurate long-term prediction of height during the first four years of growth hormone treatment in

prepubertal children with growth hormone deficiency or Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2012;78:8–17.

182 Oliver A, González Casado I. Tratamiento y seguimiento en niñas con Síndrome de Turner. Actualizaciones terapéuticas en endocrinología. *Revista de Hormona y factores de crecimiento.* 2009;XII(1):12-9.

183 Rappold G, Blum W, Shavrikova EP et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007; 44:306-313.

184 Ezquieta Zubicaray B. Genética molecular del síndrome de Turner: gen SHOX y su papel en el fenotipo del síndrome de Turner. En: Síndrome de Turner. 9o Curso de Formación de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. JM Garagorri (ed). Barcelona, Ediciones Médicas, 2004; 25-32.

185 Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ et al. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3516-3520.

186 Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guide line of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:10-25.

187 Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:657-687.

188 Labarta JI, Alpera R, Borrás V et al. Síndrome de Turner. En: Guías Diagnóstico-Terapéuticas en Endocrinología Pediátrica. Valencia, Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, 2002. DL: V-1675-2002.

189 Van PL, Bakalov VK, Bondy CA. Monosomy for the X-chromosome is associated with an atherogenic lipid profile. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2867-2870.

190 Ho VB, Bakalov VK, Cooley M et al. Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation* 2004; 110:1694-1700.

191 Rosenfeld RG. Turner syndrome-growth hormone treatment. En: Ranke MB, Price DA, Reiter EO (eds.). *Growth Hormone Therapy in Pediatrics:20 years of KIGS.* Basel, Karger, 2007; 326-331.

192 The Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3360-3366.

193 Pasquino AM, Passeri F, Municchi G, Segni M, Pucarelli I, Larizza D, et al. Final height in Turner syndrome patients treated with growth hormone. *Horm Res.* 1996;46:269-72.

194 Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J et al. Growth hormone therapy of Turner syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998; 132:319-324.

195 Ross J, Lee PA, Gut R, Germak J. Impact of age and duration of growth hormone therapy in children with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2011;76:392-9.

196 Van Pareren YK, Muinck Keizer-Schrama S, Stijnen T et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1119-1125.

197 Ranke MB, Lindberg A. Turner syndrome within KIGS including an analysis of 1146 patients grown to near adult height. En: *Growth Hormone Therapy in Pediatrics: 20 years of KIGS.* Ranke MB, Price DA, Reiter EO (eds). Basel, Karger, 2007; 332-339.

198 Carel JC. Growth hormone in Turner syndrome: twenty years after, what can we tell our patients? *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3793-3794.

199 Pasquino AM. Turner syndrome and GH treatment: the state of the art. *J Endocrinol Invest* 2004; 27:1072-1075.

200 Sanger P, Wikland KA, Conway GS et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3061-3069.

201 Riedl S. Management of Turner's syndrome. *J Ped Endocrinol Metab* 2004; 17:257-261.