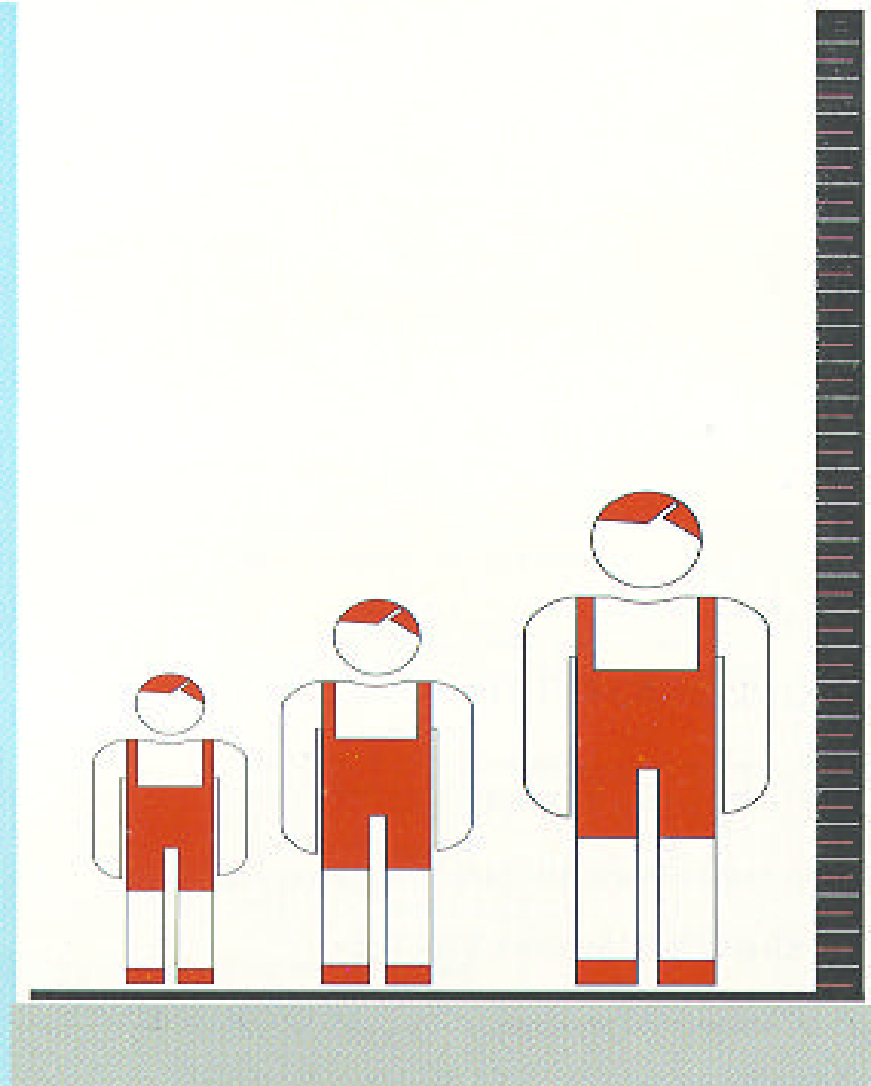


RETARDO PONDOESTATURAL

Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia

PROYECTO ISS-ASCOFAME



Dra. Leticia Martínez Ariza.
Dr. Ignacio Palacio Palacio.
Dra. María Consuelo De La Cruz P.



AUTORES

Dra. LETICIA MARTÍNEZ ARIZA.
Médico Pediatra y Endocrinóloga Pediatra
Docente Endocrinología Pediátrica Universidad Metropolitana
Endocrinóloga Pediatra ISS
Coordinadora Guía de Práctica Clínica

Dr. IGNACIO PALACIO PALACIO.
Médico Pediatra
Coordinador Auxiliar, Post grado de Pediatría, Docente Cátedra de
Pediatría. Universidad Metropolitana

Dra. CONSUELO DE LA CRUZ PINZÓN.
Médico Pediatra
Docente, Cátedra Pediatría. Universidad Metropolitana

COORDINACIÓN Y ASESORÍA

Dr. FERNANDO VÁSQUEZ OJEDA
Decano Facultad de Medicina
Universidad Metropolitana
Decano Coordinador

Dr. MARCO DANON
Director de Educación Médica
Miami Children's Hospital, USA.
Asesor Internacional

Dr. LUIS ALFONSO VARGAS DEL VALLE
Hospital de New Orleans
University of Tulane, USA.
Asesor Internacional

Indice

TABLA DE SIGLAS.....	14
1. RETARDO PONDOESTATURAL	15
1.1 DEFINICIÓN	15
2. NORMALIDAD	15
2.1 Evaluación del Crecimiento	16
2.1.1. Evaluación antropométrica	16
2.1.2 Edad ósea	20
2.1.3 Desarrollo genital	21
2.1.4 Estatura parenteral	21
3. FALLA EN EL CRECIMIENTO	25
3.1 DEFINICIÓN	25
3.2 INCIDENCIA Y ETIOLOGÍA	25
3.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	25
3.4 EVALUACIÓN CLÍNICA	26
3.5 HISTORIA CLÍNICA	27
3.5.1 Examen físico	27
3.6 ESTUDIOS DE LABORATORIO	28
3.7 TRATAMIENTO	28
3.8 PRONÓSTICO	28
4. DESNUTRICIÓN INFANTIL	29
4.1 DEFINICIÓN	29
4.2 ETIOLOGÍA	29
4.2.1 Desnutrición primaria	29
4.2.2. Desnutrición secundaria	29
4.2.2 Desnutrición mixta	29
4.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	29
4.4 EPIDEMIOLOGÍA	30
4.5 ETIOPATOGENIA	31
4.6 DIAGNÓSTICO	31
4.7 TRATAMIENTO	32
4.8 RECOMENDACIONES SOBRE UNA GUÍA	33
5. TRASTORNOS ALIMENTARIOS EN LA ADOLESCENCIA.....	36
5.1 ANOREXIA NERVIOSA Y BULIMIA	36
5.2 EPIDEMIOLOGÍA	36
5.3 ASPECTOS CLÍNICOS	36
5.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	36
5.5 DIAGNÓSTICO	37
5.6 ENFOQUE TERAPÉUTICO	37
5.7 PREVENCIÓN	37
6. DEPRIVACIÓN EMOCIONAL	37

7. TALLA BAJA	38
7.1 DEFINICIÓN	38
7.2 CLASIFICACIÓN	38
7.2.1 Talla baja intrínseca	38
7.2.2 Crecimiento retardado	39
7.2.3 Crecimiento atenuado	39
7.3 EVALUACIÓN DE UN NIÑO CON TALLA BAJA	40
7.4 DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO (HC)	43
7.4.1 Forma Clásica	43
7.4.2 Etiología	43
7.4.3 Características clínicas	43
7.4.4 Diagnóstico bioquímico	44
7.4.5 RMN proyección de silla turca con contraste	44
7.5 DEFICIENCIA PARCIAL DE HORMONA DE CRECIMIENTO	45
7.6 DEFICIENCIA TRANSITORIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO	45
7.7 INSUFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO	45
7.7.1 Disfunción neurosecretora de HC	45
7.7.2 Talla baja idiopática	46
7.8.1 Síndrome de Laron	46
7.9 TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO	48
7.10 COMPLICACIONES DE LA TERAPIA CON HORMONA DE CRECIMIENTO	50
7.11 TRATAMIENTO EN RETARDO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO DEL ADOLESCENTE (RCCD)	51
8. SÍNDROME DE TURNER	53
8.1 DIAGNÓSTICO	53
8.2 EPIDEMIOLOGÍA	53
8.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	53
8.4 TRATAMIENTO	55
9. TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN TALLA BAJA IDIOPÁTICA	58
10. TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN NIÑOS CON SÍNDROMES DISMÓRFICOS	60
10.1 ACONDROPLASIA E HIPOCONDROPLASIA	60
10.2 SÍNDROME DE NOONAN	60
10.3 SÍNDROME DE RUSSELL SILVER	61
10.4 TERAPIA CON HC EN NIÑOS CON RETARDO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU)	62
11. TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA	64
BIBLIOGRAFÍA	67

TABLA DE SIGLAS

FSH:	Hormona folículo estimulante
GHBP:	Proteína transportadora de hormona de crecimiento
GH-RH:	Hormona liberadora de hormona de crecimiento
GH-RP:	Péptido liberador de hormona de crecimiento
GnRH:	Factor liberador de gonadotrofinas
HC:	Hormona de Crecimiento
IGF-I:	Factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I C)
IGF-II:	Factor de crecimiento semejante a la insulina tipo II
IGF-BP3:	Proteína transportadora 3 de factor de crecimiento semejante a la insulina
LH:	Hormona luteinizante
NCHS:	Centro Nacional Estadístico en Salud (EE.UU)
RCCD:	Retardo constitucional del crecimiento y desarrollo del adolescente
RCIU:	Retardo de crecimiento intrauterino
RMN:	Resonancia magnética nuclear
SMS:	Somastotatina
TSH:	Hormona estimulante de tiroides
T4:	Tiroxina.
1U HC=	2-3 mg (dependiendo del fabricante)

1. RETARDO PONDOESTATURAL

1.1 DEFINICIÓN

Retardo ponderoestatural es una expresión que se utiliza para clasificar los niños cuyo peso y talla se encuentra por debajo de los estándares que corresponden a su edad.

Es una manifestación común de diversas patologías subyacentes; con frecuencia han sido necesarios otros términos para comprender mejor los trastornos médicos que engloban esta definición, por ejemplo: Falla en el crecimiento.

Falla en el crecimiento se refiere más al niño que no gana peso; es un término que se utiliza para describir lactantes y niños pequeños con una tasa de crecimiento inferior a la de los niños de su misma edad, debido a diversas condiciones médicas y sociales.

Talla baja es un término que se utiliza más en relación con estatura por debajo del percentil apropiado para su edad cronológica; puede ir o no acompañado de déficit de peso y puede asociarse o no a enfermedad subyacente.

2. NORMALIDAD

El crecimiento y el desarrollo del ser humano son las respuestas adaptadas y organizadas frente a experiencias de interacción con el medio, el tiempo y el potencial genético. El crecimiento es un proceso dinámico, cuantitativo, derivado de la multiplicación celular que determina un aumento de las dimensiones corporales, susceptibles de ser evaluadas numéricamente, reflejadas en la ganancia de peso, talla y perímetros. ^(8, 67)

El desarrollo es un proceso cualitativo de las funciones de maduración de órganos y sistemas que van haciéndose cada vez más complejos y perfectos.

Las etapas que conforman el proceso de crecimiento son continuas, armónicas y predecibles.

Retardo pondoestatural

2.1 Evaluación del Crecimiento

Cada individuo crece con su propio ritmo; el crecimiento lineal concluye en promedio a los 16 años en las mujeres y a los 18 años en los varones.

La evaluación del crecimiento se hace mediante:

1. Indicadores directos:
 - Medidas antropométricas
 - Desarrollo dental
 - Desarrollo genital
 - Edad ósea
2. Indicadores Indirectos:
 - Historia personal, social y familiar.

2.1.1. Evaluación antropométrica

Toma de medidas del cuerpo: Son los indicadores más difundidos para la vigilancia del crecimiento por la información que proporcionan y por la relativa facilidad para obtenerlos. Los más usados son el peso, talla, perímetro cefálico, perímetro torácico y grosor del pliegue cutáneo, perímetro braquial; el diámetro biacromial y diámetro bi-iliaco tienen poco uso clínico. ^(35, 36, 67, 71)

Peso: Indica la masa corporal total del individuo. El instrumento para obtener el peso es la balanza o báscula prefiriéndose la de brazo de palanca a la de resorte. Debe ubicarse en una superficie sólida, lisa, horizontal y firme; debe ser calibrada periódicamente.

El niño de menos de 16 Kg. se pesa semidesnudo, sin pañal, acostado o sentado. En la balanza de pie el niño se para en el centro de la plataforma con un mínimo de ropa. El dato obtenido se grafica en la curva correspondiente (*Recomendación Grado C*).

Talla: Longitud total del cuerpo desde el vértice del cráneo hasta la planta de los pies, representa el crecimiento del esqueleto.

Talla acostada o longitud debe medirse en decúbito dorsal; recordar que la talla acostada es ligeramente superior a la de pie. La estatura es algo mayor en la mañana que en las horas de la tarde.

Recomendación Grado C:

El instrumento que se utiliza es el antropómetro de longitud o

infantómetro con el cual se deben medir los menores de 2 años; debe tener una pieza fija donde se apoya la cabeza del niño y una móvil que se ajusta a las plantas de los pies.

La talla de pie o estatura se utiliza para medir a niños mayores de 2 años; el instrumento que se utiliza es el tallímetro o estadiómetro; debe estar perfectamente vertical, fijo al muro y debe ser calibrado periódicamente.

El niño debe estar con los talones juntos, apoyado firmemente contra el instrumento tratando de corregir al máximo la ensilladura lumbar; los ángulos rectos entre la barra medidora y la tabla de la cabeza son de fundamental importancia: sostener la cabeza con el meato auricular externo y ángulo externo del ojo en un plano horizontal. Aplicar presión hacia arriba en el proceso mastoide de forma que el niño permanezca estirado y elimine los cambios en la postura y la variación intradiaria de la estatura.^(8, 10, 35, 67) El dato se grafica en la curva correspondiente.

Perímetro cefálico: Representa en forma indirecta el crecimiento del cerebro. El instrumento utilizado es la cinta métrica que debe amoldarse a la forma del cráneo. Para que no permita elongaciones no debe tener más de 0.5 cm de ancho. Se precisa la protuberancia occipital y se circunda hasta las protuberancias frontales (*Recomendación Grado C*).

Perímetro del brazo izquierdo (por convención): Se fleja el codo; se marca el punto medio entre el acromión y el olécranon por la región tricipital, ajustando suavemente la cinta métrica, tomándose en este sitio la medida (*Recomendación Grado C*).

Grosor del pliegue cutáneo: Esta medición se hace mediante el calibrador de espesor del pliegue cutáneo; se hace en milímetros. En las niñas es ligeramente mayor que en los niños; en ambos sexos los valores del grosor del pliegue cutáneo aumentan hasta los seis meses de edad.

Las medidas antropométricas se relacionan con la edad del individuo y entre si y se comparan con valores de referencia.^(71, 88, 89, 96)

Peso / Edad (P/E): Es un valor comparativo. Evalúa el crecimiento general del niño; en la medida en que aumenta la edad debe ganar peso.

Retardo pondoestatural

Talla para edad: (T/E): Evalúa crecimiento longitudinal del niño. La talla es la medida más estable del crecimiento; es la última en afectarse.

Relación Peso-Talla (P/T): Evalúa la armonía en el crecimiento; corresponde a la edad estatural de la talla encontrada, referida al peso para esa edad. Se recomienda relacionar los parámetros de peso y talla para determinar si esta relación es adecuada o no. Si la relación es talla baja con sobrepeso puede orientar hacia patología endocrina; talla baja con peso bajo orienta a patología orgánica no hormonal (*Recomendación Grado C*).

Curva de crecimiento o somatograma: es otro elemento fundamental en la evaluación del crecimiento. Permite relacionar las medidas del niño con la normalidad para su edad; no interesa un valor aislado o absoluto sino un seguimiento longitudinal que permite determinar que canal de crecimiento sigue el niño, la velocidad de crecimiento y la relación peso-talla. Si hay una lentificación o aceleración en el ritmo de crecimiento se va a observar un cambio en el canal de crecimiento y si se producen estos cambios, si es de forma brusca o paulatina (*Recomendación Grado C*).

Las curvas de crecimiento que se aconseja utilizar son las tablas americanas del Centro Nacional de Estadísticas de Salud (NCHS); fáciles de conseguir o las tablas inglesas de Tanner (con velocidad de crecimiento); que fueron construídas a través de seguimiento longitudinal de un número importante de individuos y de un nivel socioeconómico adecuado. Su utilización con la población colombiana no producirá errores graves; además de no contar con curvas propias que cumplan con los requisitos para ser adecuadas. Ver anexo (*Recomendación Grado B y C*).

El patrón de normalidad de estas curvas, excluyen los datos más alejados tanto por encima como por debajo de la mediana. Cuando estos datos se distribuyen en percentiles, el patrón de normalidad estará comprendido entre el percentil 3 y el percentil 97. Cuando se trabaja con desviaciones estándar el patrón de normalidad esta comprendido entre $-2(DE)$ y $+ 2(DE)$ a partir de la mediana. ^(96, 41, 92, 60)

El crecimiento es un atributo predecible de los niños sanos y debe ser mirado desde el punto de vista funcional y no estático, evaluándose la velocidad de crecimiento mediante una serie de medidas a través del tiempo.

La velocidad de crecimiento: es otro parámetro importante en la evolución del crecimiento y desarrollo. Es la expresión del incremento registrado en peso o talla, en una unidad de tiempo. Es un proceso dinámico que permite determinar si el niño mantiene un ritmo de crecimiento adecuado y sigue un determinado canal de crecimiento. Ver anexo 1.

Las tasas de crecimiento suelen seguir un patrón predecible durante la niñez y la adolescencia. Ver Tabla 1.

TABLA 1. Talla y Peso

Talla		
1° año	2cm x mes	= 74 cm
2° año	1cm x mes	= 86 cm
3° año	0.5cm x mes	= 92 cm
4° año		= 100 cm
Fórmula en mayor de 4 años: (edad x 5) + 80 en cm<(válido hasta la pubertad)		
Peso		
1° trimestre	800 g x mes	
2° trimestre	600 g x mes	
3° trimestre	500 g x mes	
4° trimestre	300 g x mes	
duplica su peso de nacimiento a los 6 meses		
triplica a los 12 meses		
Fórmula en mayor de 4 años: (edad x 2) + 8 en Kg (válido hasta la pubertad)		

Para determinar la edad de crecimiento debe existir un lapso de tiempo prudente para las mediciones. Ver Tabla 2. (*Recomendación Grado C*).

TABLA 2. Velocidad de crecimiento y recomendaciones de medición

Velocidad de crecimiento		
0-1 años:		= 24 cm por año
1-2 años:		= 12 cm por año
2-3 años:		= 8 cm por año
3-4 años:		= 7 cm por año
4-9 años:		= 5-6 cm por año
Preadolescente:		= 4 cm por año

Recomendaciones de medición	
Menores de 1 año	= cada 3 meses
Entre 1-3 años	= cada 4 meses
Entre 3-5 años	= cada 6 meses
Mayores de 5 años	= cada 6-9 meses

2.1.2 Edad ósea

La maduración de los centros epifisarios en el esqueleto se suceden en un orden, definiendo patrones radiográficos para diferentes edades y para los sexos. La edad ósea puede ser estimada por el tiempo de aparición de los diferentes centros epifisarios y la correspondiente maduración ósea. Convencionalmente se utiliza la radiografía de mano y muñeca, usualmente izquierda, para la estimación de la madurez ósea. En los recién nacidos los núcleos de osificación que están presentes son los de las rodillas, por eso se recomienda que en estos la edad ósea se determine con la radiografía de la rodilla y después de los tres meses con radiografía del carpo. Los patrones radiográficos más utilizados son los de Greulich y Pyle. La edad ósea permite evaluar el potencial de crecimiento, comparándose con la edad cronológica y la edad estatural. ^(11, 19, 35, 36, 67, 71)

Es fundamental tener en cuenta la extrema variabilidad de la maduración ósea en niños CLÍNICAMENTE normales, por lo que la información obtenida del estudio radiológico debe siempre ser correlacionada con los hallazgos clínicos para así tratar de establecer la diferencia entre maduración ósea normal y anormal.⁽⁹⁾ Las indicaciones de determinación radiológica de maduración ósea son:

- Diagnóstico y tratamiento de endocrinopatías con compromiso de tiroides, hipófisis y gónadas.

- Estudio de talla alta o baja.
 - Estudio de pubertad precoz.
 - Estudio de variedad de síndromes, malformaciones o displasias óseas que se acompañan de maduración ósea avanzada o retardada.
 - Predicción de talla final.
 - Determinación del momento apropiado para cirugía en asimetría de longitud de extremidades inferiores.
 - Control de tratamiento en raquitismo.
- (Recomendación Grado C).

2.1.3 Desarrollo genital

La maduración sexual se expresa en grados (la clasificación de Tanner es una de las más usadas) para el vello pubiano y para las mamas; el volumen testicular se expresa en mililitros mediante el orquidómetro de Prader para los genitales masculinos (Tabla 1).

El primer signo de desarrollo puberal en las niñas corresponde a la aparición del botón mamario seguido por la aparición del vello pubiano y del vello axilar, por último la menarquia. El rango de edades de inicio del desarrollo puberal en las niñas oscila entre 8-14 años; por tanto el comienzo del desarrollo puberal antes de los 8 años en las niñas constituye pubertad precoz y el inicio más allá de los 14 años se considera pubertad retrazada. En el varón el primer signo de desarrollo puberal es el crecimiento testicular seguido de la aparición del vello pubiano y aumento en la velocidad de crecimiento; el rango de desarrollo puberal en el varón oscila entre 9 a 14 años.

Teniendo en cuenta las variaciones que se pueden presentar en el desarrollo puberal debido a patrones familiares, factores geográficos, nutricionales; es muy importante que el pediatra reconozca en forma oportuna cuando estas variaciones se salen de la normalidad para que el endocrinólogo pueda intervenir en el momento oportuno (Recomendación Grado C).

2.1.4 Estatura parenteral

Indica el potencial biológico basado en la estatura de los padres.

Para niños:
$$\frac{\text{Talla madre (cm)} + \text{Talla padre (cm)} + 13}{2}$$

Para niñas:
$$\frac{\text{Talla madre (cm)} + \text{Talla padre (cm)} - 13}{2}$$

EVALUACIÓN DEL DESARROLLO PUBERAL

DESARROLLO GENITAL (Tanner 1962)

Estadio 1 (S1)

Mamas infantiles. Solo el pezón está ligeramente sobrelevado.



Estadio 2 (S2)

Brote mamario. Las aréolas y pezones sobresalen como un cono. Esto indica la existencia de tejido glandular subyacente. Aumento del diámetro de la aréola.



Estadio 3 (S3)

Continuación del crecimiento con elevación de mama y aréola en un mismo plano.



Estadio 4 (G4)

La aréola y el pezón pueden distinguirse como una elevación, por encima del contorno de la mama.



Estadio 5 (G5)

Desarrollo mamario total. La aréola se encuentra a nivel de la piel, y sólo sobresale el pezón (¡Nota! en ciertos casos, la mujer adulta puede mantenerse en estadio 4)



*Los signos de pubertad observados en el examen se marcan con +
Los signos de pubertad relatados durante el examen se marcan con R*

DESARROLLO DEL VELLO PUBIANO (Tanner 1962)

Estadio 1 (P1)

Ligera vellosidad infantil.



Estadio 2 (P2)

Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, usualmente arraigado a lo largo de los labios (dificultad para apreciar en la figura)



Estadio 3 (P3)

Vello rizado, aún escasamente desarrollado, pero oscuro, claramente pigmentado sobre los labios



Estadio 4 (P4)

Vello pubiano de tipo adulto, pero no con respecto a la distribución (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos).



Estadio 5 (P5)

Desarrollo de la vellosidad adulta con respecto a tipo y cantidad; el vello se extiende en forma de un patrón horizontal, el llamado femenino (el vello crece también en la cara interna de los muslos).



En el 10% de los casos se extiende por fuera del triángulo pubiano (estadio 6).

EVALUACIÓN DEL DESARROLLO PUBERAL

DESARROLLO GENITAL (Tanner 1962)

Estadio 1 (G1)

Pene, escroto y testículos infantiles, es decir de aproximadamente el mismo tamaño y forma que en la infancia

Estadio 2 (G2)

Agrandamiento del escroto y testículos. La piel escrotal se vuelve más roja, delgada y arrugada.

El pene no tiene ningún agrandamiento o muy insignificante.

Estadio 3 (G3)

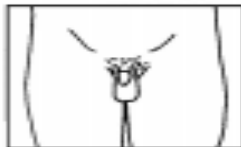
Agrandamiento del pene, especialmente en longitud. Continuación del desarrollo testicular y escrotal.

Estadio 4 (G4)

Aumento del tamaño del pene, con crecimiento del diámetro y desarrollo del glándula. Continuación del agrandamiento de testículos y escroto. Aumento de la pigmentación de la piel escrotal.

Estadio 5 (G5)

Genitales de tipo y tamaño adulto.



DESARROLLO DEL VELLO PUBIANO (Tanner 1962)

Estadio 1 (P1)

Ligera vellosidad infantil.



Estadio 2 (P2)

Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, usualmente arraigado al pene (dificultad para apreciar en la figura)



Estadio 3 (P3)

Vello rizado, aún escasamente desarrollado, pero oscuro, claramente pigmentado, arraigado al pene.



Estadio 4 (P4)

Vello pubiano de tipo adulto, pero no con respecto a la distribución (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos).



Estadio 5 (P5)

Desarrollo de la vellosidad adulta con respecto a tipo y cantidad; el vello se extiende en forma de un patrón horizontal, el llamado

femenino (el vello crece también en la cara interna de los muslos).

En el 80% de los casos, el crecimiento de los vellos continúa hacia arriba, a lo largo de la línea alba (estadio 6).

Los signos de pubertad observados en el examen se marcan con +
Los signos de pubertad relatados durante el examen se marcan con R

**Tabla 1. Grados para maduración sexual
(Clasificación según Tanner)**

Mamas	
I	Infantil. Sólo mamila (tetilla).
II	Botón mamario uni o bilateral. Bordes precisos.
III	Mayor cantidad de glándula. Bordes difusos.
IV	Desarrollo de la aréola mamaria. Sobrepasa 2 cm. de diámetro.
V	Desarrollo del pezón. Contorno de la aréola se confunde con el de la mama. Adulta.
	Vello pubiano
I	Infantil
II	Uno que otro vello más largo, grueso y pigmentado.
III	Vello más abundante pigmentado y rizado, cubre del pubis.
IV	Cubre triángulo pubiano.
V	Compromete cara interna de la raíz de los muslos, adulto.
	Genitales masculinos
I	Infantiles.
II	Mayor longitud del pene, aumento volumen testicular, pigmentación del escroto.
III	Mayor longitud y diámetro del pene.
IV	Desarrollo del glande.
V	Genitales adultos.

La combinación de los datos obtenidos del interrogatorio, el análisis de la constitución de los padres y hermanos, el examen físico, las mediciones antropométricas, la evaluación nutricional, estado general de salud, parámetros de laboratorio dará base para el diagnóstico correcto y la toma de decisiones.

3. FALLA EN EL CRECIMIENTO

3.1 DEFINICIÓN

El término " falla en el crecimiento " o "detención del crecimiento" se refiere a un síntoma común en que los niños no ganan peso ni talla y se encuentra afectado el crecimiento longitudinal y el perímetro cefálico. Se define como una desproporción en la ganancia de peso en comparación con el crecimiento.⁽⁵⁷⁾

Tradicionalmente es definido como aquel que se encuentra en los estándares de crecimiento por debajo del percentil 3.

3.2 INCIDENCIA Y ETIOLOGÍA

Aunque la incidencia exacta de "falla de crecimiento" no se conoce, un 10 por ciento corresponde a niños de familias con problemas psicosociales y de bajo nivel económico. Del 1 al 5 por ciento de niños afectados se encuentran por debajo de los 2 años. Ocupan el primer lugar los niños con falla de crecimiento orgánica.⁽⁵⁷⁾ Las causas de estos síntomas pueden ser:

FÍSICAS U ORGÁNICAS: Baja ingesta de calorías, paladar hendido, trastornos en la absorción o asimilación; desórdenes celíacos, giardiasis, deficiencias nutricionales de proteínas, grasas, carbohidratos, tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, biotina, cianocobalamina, folatos, vitamina A^(99,52,44), vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K, calcio, cromo, yodo, hierro, magnesio, fósforo⁽⁵²⁾, selenio, zinc⁽²³⁾; pérdida excesiva de calorías como resultado de una diarrea crónica; reflujo gastroesofágico; infecciones crónicas como el SIDA; insuficiencia cardíaca congestiva, infección renal, falla orgánica por factores prenatales; infecciones intrauterinas, malnutrición materna, madres fumadoras, ingesta de alcohol, fenilhidantoína, desórdenes cromosómicos y síndromes dismórficos.

NO ORGÁNICAS: Accidentales como errores en la preparación de las fórmulas, mala técnica de alimentación, privación económica, privación emocional, maltrato infantil.⁽⁹⁴⁾

3.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la estatura de un niño tienen influencia la estatura de los padres y factores genéticos.^(57,51) Entre el nacimiento y los 2 años de

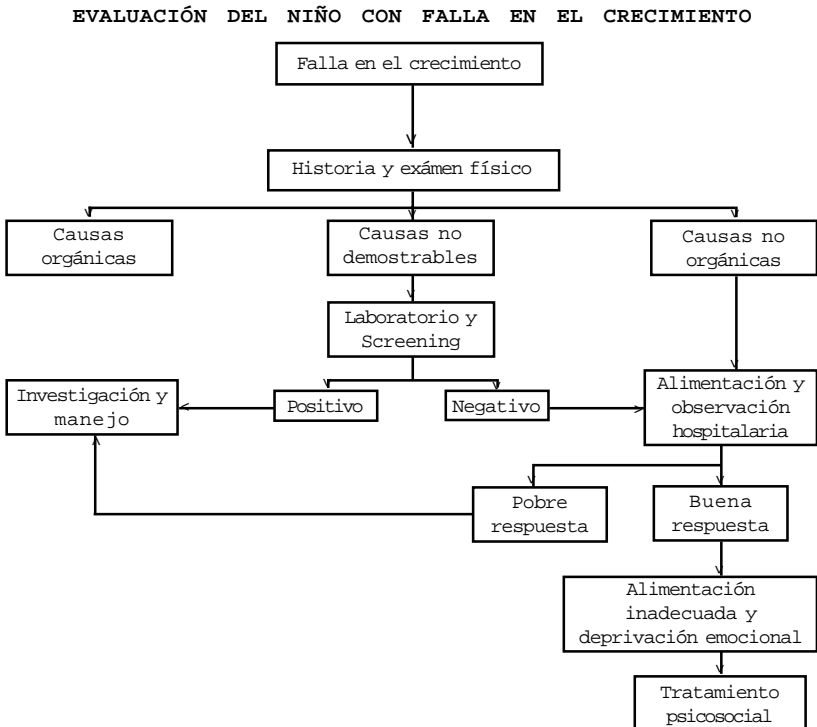
Retardo pondoestatural

edad los niños demuestran aumento o disminución en la velocidad de crecimiento de acuerdo con el potencial genético.

En los dos primeros años de vida al menos el 50% de los niños demuestran una desviación en su peso o talla y pueden cruzar incluso 2 líneas mayores de percentil. Un cambio en el aumento o disminución del peso puede deberse también a trastornos psicológicos. Algunos niños con una buena tasa de crecimiento, buen desarrollo psicosocial, sin signos de malnutrición, pueden presentar una "delgadez" que puede confundirse con una falla del crecimiento. Existe en estos casos una disminución de la masa muscular y el tejido adiposo y es la historia familiar la que lo demuestra.^(51,12, 14)

3.4 EVALUACIÓN CLÍNICA

El siguiente flujograma ilustra de forma práctica, cómo evaluar a este tipo de pacientes.⁽⁵⁷⁾ (Recomendación Grado B).



3.5 HISTORIA CLÍNICA

Una detallada historia clínica es necesaria para determinar los mecanismos de una falla en el crecimiento y el peso. Iniciando desde el embarazo y periodos neonatales tempranos, la historia prenatal incluye la salud de la madre, la ganancia de peso durante el embarazo, además de infecciones durante el embarazo, el uso de cigarrillos, alcohol, drogas. Si el niño fue pequeño para la edad gestacional, retardo intrauterino, insuficiencia placentaria, anomalías cromosómicas como también síndromes dismórficos. La historia debe incluir la dieta, absorción, eventos psicosociales, accidentes y errores en la preparación de las fórmulas, técnica de alimentación, cantidad y calidad de la ingesta.

La verificación de 1 a 3 días sobre la dieta recibida, permite calcular las calorías ingeridas; los cuidados maternos influyen en el aumento del peso. Las causas potenciales del éxito o fracaso en la lactancia dependen de la ingesta de supresores de la leche (alcohol, cigarrillos, drogas), suplementos inadecuados, pobre succión, problemas con el pezón, al igual que problemas psicosociales familiares, incluyendo problemas maritales, dificultades financieras, aislamiento social.

Historia médica que incluya hospitalizaciones previas, procedimientos quirúrgicos, accidentes, enfermedades y medicamentos suministrados al niño.^(57, 51, 99)

3.5.1 Examen físico

Un completo examen físico nos puede ayudar a confirmar la información obtenida por la historia clínica y puede dirigirnos a detectar la causa del retraso. La medida de talla y peso, con la del perímetro cefálico son esenciales para los niños de bajo peso ya que estos parámetros nos determinan comúnmente la anormalidad. Un perímetro cefálico pequeño es sugestivo de una malnutrición severa o una falla en el desarrollo craneal o cerebral.^(12, 57, 51) Una disminución en la tersura de la piel es otra evidencia de malnutrición. Otro punto importante que hay que tener en cuenta es la falta de higiene, apatía marcada, mirada perdida, irritabilidad, poca sonrisa, no juega ni responde a los llamados, no se relaciona con otros niños, disminución marcada del apetito.

En los niños con transtornos orgánicos hay presencia de retraso, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, candidiasis oral, otitis

Retardo pondoestatural

media, diarrea crónica recurrente y neumonías, además del retraso pondoestatural⁽⁵⁷⁾ (*Recomendación Grado A*).

3.6 ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los estudios iniciales se limitan a una biometría hemática, examen de orina y heces. Se deben evitar estudios más invasivos mientras se observa al niño y se documenta la respuesta a una adecuada alimentación. Cuando estos se requieren debe incluirse una química sanguínea completa, determinación de la edad ósea, estudios hormonales incluyendo tiroxina, hormona del crecimiento y los que estén indicados por los resultados de la química sanguínea, además de pruebas del sudor. Pueden requerirse estudios inmunológicos, suprarrenales y cromosómicos.⁽⁴⁴⁾

Para la evaluación de la falla en el crecimiento y sus clasificaciones se siguen los principios básicos y las publicaciones encontradas (*Recomendación Grado C*).

3.7 TRATAMIENTO

En la mayoría de los casos la falla del crecimiento es debida a un aporte inadecuado de calorías.⁽²³⁾ Cuando se sospecha que es por privación del medio ambiente o el diagnóstico no está bien establecido, se debe hospitalizar para determinar cuál es la causa y hacer un manejo adecuado. El mínimo de calorías requerido se estima a 120 calorías por kilo de peso. Se debe enseñar a los padres o el cuidador cuál es la alimentación adecuada de acuerdo a la edad. Si en un período de 10 a 14 días de observación notamos que el niño ha mejorado con las calorías adecuadas, lo más probable es que la causa no sea orgánica. Se debe hacer interconsulta con psicología, trabajo social y debe ser extensivo a los padres⁽⁵⁷⁾ (*Recomendación Grado A*).

3.8 PRONÓSTICO

Dependerá de la causa. Si no es orgánica el pronóstico dependerá de la habilidad en el diagnóstico, la duración e intensidad de la nutrición adecuada. De ser orgánica el pronóstico dependerá de la enfermedad subsecuente. La gran mayoría de estos niños tienen trastornos en el aprendizaje.^(51, 63)

4. DESNUTRICIÓN INFANTIL

4.1 DEFINICIÓN

Habitualmente al hablar de desnutrición en niños nos referimos a la malnutrición protéico-energética, ya que está con frecuencia implicada en su desarrollo una carencia de energía y en menor cuantía, de proteínas. Es una situación causada por deficiente suministro de alimentos en calorías y/o proteínas, cuando los nutrientes no se ingieren en cantidad suficiente o cuando enfermedades que afectan la digestión, la absorción o el apetito interfieren con la asimilación de los alimentos. Las fuentes inadecuadas de alimentos, las alteraciones en los patrones de conducta y diversas enfermedades ocasionan también alteraciones en el aporte que conllevan a una desnutrición.⁽⁹⁴⁾

4.2 ETIOLOGÍA

4.2.1 Desnutrición primaria

Es la que depende de la inadecuada ingestión cuantitativa o cualitativa de nutrientes.

4.2.2. Desnutrición secundaria

Es la que obedece a pérdidas calóricas aumentadas o a defectos en la absorción o asimilación, de lo que resulta una desproporción metabólica con catabolismo exagerado o un anabolismo deficiente, no obstante que la ingestión de nutrientes sea satisfactoria.

4.2.2 Desnutrición mixta

La más frecuente ocurre cuando además de la insuficiente ingestión de alimentos existen al mismo tiempo condiciones patológicas (fiebre, diarrea, hipertiroidismo) que aumentan el desgaste calórico, las excreciones o el catabolismo.^(94, 98, 63)

4.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El signo más evidente de la desnutrición es un peso anormalmente bajo para la talla. En malnutriciones prolongadas, la talla puede ser también anómala en relación con la edad.

La clasificación propuesta por Waterlow de la gravedad de la malnutrición ha sido ampliamente adoptada. Un peso de un 90% o más del esperado para una estatura determinada se considera normal. La malnutrición leve se define como un peso de un 80% a

Retardo pondoestatural

un 89% del esperado para la estatura; la moderada como un peso de un 70 a un 79% del esperado y la intensa como un peso menor del 70% del esperado.

Independientemente de la relación peso/estatura, la malnutrición con edema se clasifica como intensa. La malnutrición intensa puede manifestarse como marasmo, kwashiorkor o con más frecuencia, como una combinación de marasmo y kwashiorkor. ^(94, 17, 98, 96)

El marasmo consiste en una pérdida extrema de la masa corporal debida a una inanición prolongada. Aunque la relación entre el peso y la estatura es inferior al 70% de lo normal, también lo es la relación entre la estatura y la edad. Las concentraciones séricas de proteínas son normales o están ligeramente disminuídas y no existe edema.

Las manifestaciones clínicas del kwashiorkor son el resultado de una dieta que sustancialmente es más deficiente en proteínas que en energía. La ingesta energética se obtiene en forma de carbohidratos; las manifestaciones clínicas incluyen hepatomegalia (que refleja un hígado graso), anomalías cutáneas, del pelo y edema (que refleja hipoalbuminemia); los valores del peso en relación con la estatura por lo general son sólo ligeramente inferiores al rango normal y la estatura es generalmente algo baja para la edad ^(17, 98) (Ver tabla 2).

4.4 EPIDEMIOLOGÍA

La evaluación del crecimiento por medio de las simples medidas del peso y de la talla es el método más práctico y ostensible para juzgar el valor nutricional y el aprovechamiento de la alimentación a que ha estado sujeto el niño.

La desnutrición se puede observar en todas las etapas de la edad infantil. En el grupo de recién nacidos se ha encontrado importante porcentaje de prematuros con desnutrición de primer grado, productos de madres mal alimentadas y desnutridas a su vez; en el lactante menor, alimentados por madres en buenas condiciones de salud, las proporciones de eutróficos son prevalentes, pero cuando se inicia el destete y particularmente después del sexto mes, la ablactación precaria y la insuficiente o nula administración de leche y las frecuentes diarreas o infecciones participan en el desplome nutricional. Entre los preescolares las situaciones desfavorables de deficiencia alimenticia se acentúan por lo que

contribuyen a elevar los índices de morbimortalidad. Los escolares que superan con dificultad esta etapa y aun los adolescentes llegan con una somatometría deficiente.^(69, 21, 86)

4.5 ETIOPATOGENIA

Como se ha dicho la desnutrición primaria es la resultante de una deficiente ingestión, absorción o utilización de los nutrientes. Estas reservas al agotarse traen el empobrecimiento de los tejidos que van sufriendo trastornos bioquímicos, funcionales y finalmente alteraciones anatómicas. Hay baja ingestión de proteínas, vitaminas y en general todos los nutrientes.

Cuando es secundaria, el balance nutricional negativo se produce por estados patológicos que interfieren la digestión, absorción y asimilación o almacenamiento de los elementos nutricionales que favorecen los procesos catabólicos sobre el anabolismo fisiológico del niño (estenosis pilórica, síndrome de mala absorción intestinal, enfermedades celíacas).^(94, 17, 96)

4.6 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es bien sencillo de comprobar con la báscula, la cinta métrica y la inspección general del niño, en la inmensa mayoría de los casos.

Por el interrogatorio se puede valorar si no es suficiente y equilibrado el aporte alimenticio y por consiguiente si es primaria o bien si coexisten alteraciones patológicas.

En la sintomatología y signología se consideran tres tipos de datos:

- Signos Universales: Dilución, hipofunción y atrofia.
- Signos circunstanciales: No se encuentran siempre, sino que están condicionados a razones específicas tales como edema, alteraciones vasculares y cutáneas.
- Signos agregados: se registran en condiciones avanzadas de desnutrición; dependen del desequilibrio hidroelectrolítico y las infecciones.⁽⁹⁴⁾

Con un sentido clínico se considera la desnutrición según el grado, la edad y el predominio del trastorno metabólico (calorías, proteínas, sales minerales o vitaminas).

Retardo pondoestatural

La dilución se caracteriza por un aumento relativo en los líquidos extra e intracelulares, es decir aumento del volumen sanguíneo, del líquido intersticial y relativamente del agua intracelular, dilución de las proteínas plasmáticas, anemia, hipervolemia y edema.

La hipofunción se revela por disminución de la capacidad amilolítica y lipolítica de los jugos pancreáticos e intestinales, deficiencia de disacaridasas, así como de pH acidez libre y acidez total menos acentuada del jugo gástrico.

La atrofia se manifiesta por la detención del crecimiento, baja del peso y de la estatura, alteraciones tróficas de la piel y cabellos, hipotrofia muscular.

Aunque el diagnóstico de la desnutrición se hace en presencia de un cuadro clínico característico, tablas de peso y talla, historia familiar, ciertos datos de laboratorio son importantes:

- La anemia del marasmático, cuando se presenta es normocítica, normocrómica, la eritropoyetina se encuentra disminuida y es responsable de la disminución muscular y otros niveles metabólicos de oxígeno. Hay ligera tendencia a la hipoplasia medular.
- La anemia del kwashiorkor es muy similar, normocrómica y normocítica.
- Alteraciones en el equilibrio hidroiónico, hay disminución de la osmolaridad sérica, cifras bajas de potasio, de CO_2 y límites inferiores de pH sanguíneo, así como hemodilución y aumento del líquido intracelular.
- Hay granulocitopenia, trombastenia así como deficiencia de los factores de coagulación favorecidos por las infecciones severas.
- Es casi constante la inversión de la relación albumino globulina de las proteínas del plasma ya que el niño consume primero las seroalbúminas y hay aumento relativo y paradójico de las seroglobulinas. ^(17, 22, 98)

4.7 TRATAMIENTO

El manejo del paciente desnutrido de primer grado es básicamente nutricional y consiste en corregir errores nutricionales y debe cumplir los postulados de las leyes de la alimentación (completa, equilibrada, suficiente, adecuada y bacteriológicamente pura).

En la desnutrición de segundo grado se deben administrar

generosos alimentos con altos valores energéticos y elevados porcentajes de proteínas. En caso de que coexistan procesos infecciosos se requerirán medicamentos específicos.⁽⁵²⁾

En la desnutrición de tercer grado el tratamiento es prolongado, se deben dar alimentos ricos en proteínas de origen animal o enriquecidos con proteínas de origen vegetal. Transfusiones de sangre y plasma y cuidados extremos en la protección contra las infecciones.^(95, 96)

Estudios demuestran que los suplementos orales de zinc están asociados significativamente a un crecimiento lineal y aumento de peso.⁽²²⁾

Se suma al tratamiento el apoyo psicológico a las madres y los niños; resalta las medidas preventivas, la higiene, la superación económica y cultural de la población, en términos generales la erradicación de la pobreza absoluta.⁽⁹⁷⁾

Todos los artículos revisados con relación al tratamiento están basados en evidencia que produce una *Recomendación Grado C*.

4.8 RECOMENDACIONES SOBRE UNA GUÍA

Se recomienda hacer una guía más completa sobre desnutrición ya que es un tema muy extenso y complejo que amerita su realización.

Retardo pondoestatural

Tabla 2. SIGNOS CLÍNICOS RELACIONADOS CON INSUFICIENCIAS NUTRICIONALES

SIGNOS CLÍNICOS	INSUFICIENCIA NUTRICIONAL INDICADA
Cabello Deslucido, fino o ralo, liso, descolorido, decaído, fácil de arrancar.	Protéico-calórico
Rostro Pigmentación difusa Cara de luna Seborrea nasolabial	Protéico-calórica Protéica Riboflavina, niacina o piridoxina
Ojos Palidez de la conjuntiva Manchas de Bitot (conjuntival) Xerosis de la cornea (sequedad) Dacriomalasia Palpebritis angular	Hierro, folato o vitamina B12 Vitamina A Riboflavina, niacina
Labios Estomatitis angular, cicatrices angulares, queilosis.	Riboflavina, niacina, hierro Piridoxina, riboflavina, niacina
Boca Agueusia, disgueusia	Zinc
Lengua Lengua roja magenta. Papila atrófica filiforme Glositis	Riboflavina Folato, niacina, riboflavina, hierro Vitamina B12 Niacina, folato, riboflavina, hierro Vitamina B12, piridoxina Triptófano
Dientes Caries	Fluor
Encías Inflamadas, sangrantes	Vitamina C
Glándulas Tiroides agrandadas Parótida agrandada	Yodo Protéico calórico

SIGNOS CLÍNICOS	INSUFICIENCIA NUTRICIONAL INDICADA
<p>Piel Xerosis, Hiperqueratosis folicular. Perifoliculosis con sangre o pigmentos Petequias, equimosis Dermatitis escrotal o vulvar</p>	<p>Vitamina A o ácidos grasos esenciales Vitamina C Vitamina C, K Niacina, triptófano Riboflavina</p>
<p>Uñas Coiloniquia</p>	<p>Hierro</p>
<p>Tejidos Subcutáneos Edema Reducción de la grasa subcutánea</p>	<p>Protéica, tiamina Protéico-calórica</p>
<p>Sistema muscular y esquelético Devastación muscular Craneotabas, protuberancia parietal y frontal, apertura permanente de la fontanela anterior, pecho de paloma, Surcos de Harrison Rosario costal (rosario raquíptico) Rodillas juntas o piernas en arco Dilatación epifisial Hemorragias</p>	<p>Protéico-calórica Vitamina D Vitamina D, vitamina C Vitamina C</p>
<p>Sistema gastrointestinal Hepatomegalia (infiltración grasa)</p>	<p>Protéica: malnutrición crónica</p>
<p>Sistema nervioso Cambio sicomotor, confusión mental e irritabilidad, Pérdida sensorial, debilidad motriz Sensibilidad de las pantorrillas Pérdida del sentido vibratorio Pérdida de los movimientos bruscos de la rodilla y del tobillo</p>	<p>Protéica Tiamina Tiamina, vitamina B12</p>
<p>Signos cardiovasculares Dilatación cardíaca Taquicardia</p>	<p>Tiamina</p>

5. TRASTORNOS ALIMENTARIOS EN LA ADOLESCENCIA

5.1 ANOREXIA NERVIOSA Y BULIMIA

La Anorexia Nerviosa se define con un criterio físico de rechazo a la comida con pérdida de peso o imposibilidad de incrementarlo y peso con el 15% por debajo de lo normal para la estatura; un criterio afectivo es temor a la obesidad; y un criterio cognoscitivo con una percepción distorsionada del tamaño corporal. ^(40, 19, 67, 60)

La bulimia corresponde a episodios de comer compulsivo y actividades destinadas a contrarrestar esta acción (laxantes, vómitos o ejercicios violentos) con pérdida del control durante los episodios y excesiva preocupación por la forma y el peso corporal. ^(40, 67)

5.2 EPIDEMIOLOGÍA

Se presenta en las sociedades modernas generalmente en los grupos de ingresos altos y en comunidades que han adoptado valores culturales en lo que respecta a la belleza. La edad de comienzo para la anorexia nerviosa es entre 12 a 16 años y para la bulimia de 15 a 20 años. En cuanto al sexo en la anorexia nerviosa la relación mujeres - hombres es de 9 a 1 y de 5 a 1 para la bulimia. Muchos de estos pacientes tienen trastornos anímicos, especialmente depresión mayor; en la bulimia hay comportamientos adictivos.

5.3 ASPECTOS CLÍNICOS

Generalmente el signo de presentación es una pérdida de peso que los padres no habían notado; son pacientes cuyo peso anterior era normal o excesivo con ocultamiento del problema, antecedentes de dietas drásticas. En los casos más severos el motivo de consulta es la amenorrea; pueden aparecer cambios mediados por esteroides como el lanugo, además de taquicardia e hipotermia; pueden encontrarse laceraciones en el paladar blando por la provocación de vómitos; las manifestaciones esqueléticas son osteopenia, fracturas especialmente de la columna lumbar. ^(40, 67, 19)

5.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Incluye otros trastornos gastrointestinales como: acalasia,

enfermedad endocrina primaria de tiroides o suprarrenal; también depresión mayor o esquizofrenia.

5.5 DIAGNÓSTICO

Además de los antecedentes clínicos los estudios complementarios son: hemograma completo, eritrosedimentación, electrolitos, glicemia, urea, proteínas y pruebas de función tiroidea, concentración baja de vitaminas A y carotenos séricos elevados. Dentro de la evaluación de estos pacientes debe estar el cálculo de la velocidad de la pérdida de peso.

5.6 ENFOQUE TERAPÉUTICO

Establecer programas en que el tratamiento sea en equipo (trabajadores sociales, médicos, psiquiatras, pediatras, nutricionistas, endocrinólogo) (*Recomendación Grado C*).

5.7 PREVENCIÓN

En las primeras etapas de la anorexia nerviosa y la bulimia cuando aún no hay criterios diagnósticos el médico debe alertar al paciente y a sus padres de la posibilidad de aparición de este trastorno, detectar cuáles son los pacientes a riesgo (falta de crecimiento de origen psicosocial, maltrato, abuso sexual); consulta nutricional, asesoramiento a los padres y un psicodiagnóstico^(40, 68, 67, 96) (*Recomendación Grado C*).

6. DEPRIVACIÓN EMOCIONAL

Es una causa importante de retardo del crecimiento; puede simular un hipopituitarismo. Es conocida también como enanismo psicosocial, enanismo por privación o hiposomatotropismo reversible.

Los niños presentan talla baja, disminución de la velocidad de crecimiento. Es frecuente que tengan un apetito voraz o una perversión del apetito, enuresis, encopresis, insomnio, rabietas y crisis de llanto. Su aspecto es el de pasividad o agresividad excesiva y su inteligencia está en el límite de la normalidad. Al evaluar la secreción de hormona de crecimiento (HC) hay una respuesta pobre a las pruebas de estimulación farmacológicas. La edad ósea está retardada. Con una historia clínica correcta y observaciones cuidadosas se descubrirá un trastorno familiar o

Retardo pondoestatural

en la relación madre-hijo que hacen sospechar el diagnóstico.

Cuando el niño es retirado del domicilio donde sufre malos tratos o se modifican las pautas de su crianza, la velocidad de crecimiento se modifica considerablemente y las alteraciones en la producción de HC se normalizan⁽¹¹⁾ (*Recomendación Grado C*).

Si estas alteraciones no se han corregido en forma apropiada podría haber una recaída.

7. TALLA BAJA

7.1 DEFINICIÓN

Se define como talla baja aquella que se encuentra más de 2.5 DE por debajo de la estatura promedio para el sexo y la edad cronológica del niño o la que se encuentra por debajo del tercer percentil según los estándares de su comunidad. Esta definición evidencia la ausencia de estándares de crecimiento en la comunidad colombiana; sin embargo las tablas de crecimiento de Tanner son aceptadas mundialmente como patrón ya que son curvas obtenidas por observación del crecimiento longitudinal, lo que permite definir más claramente el patrón de crecimiento individual. Estas tablas diagraman curvas 2.5 DE a cada lado del promedio, demarcando el percentil 3° y el 97° en el rango "normal"⁽⁶⁸⁾ (*Recomendación Grado C*).

7.2 CLASIFICACIÓN

La edad cronológica, edad ósea, edad estatural y la velocidad de crecimiento, analizadas en conjunto permiten la clasificación del crecimiento en 3 patrones diferentes: **talla baja intrínseca, crecimiento retardado y crecimiento atenuado.** (Tabla 3).

7.2.1 Talla baja intrínseca

Se caracteriza por talla baja, velocidad de crecimiento normal y edad esquelética apropiada para la edad cronológica. El tiempo para la pubertad y fusión esquelética es normal, así que el potencial adulto final está por debajo del percentil 3. Este tipo de patrón de crecimiento es la expresión de un rasgo genético resultando de una variante familiar normal, llamada comúnmente TALLA BAJA FAMILIAR. Sin embargo, también puede ocurrir como retardo del crecimiento intrauterino severo, anomalías cromosómicas: Turner, displasias óseas y una variedad de

síndromes dismórficos (Noonan, Prader Willy, Russell Silver).⁽³²⁾

7.2.2 Crecimiento retardado

Se caracteriza por retardo en la maduración ósea, que se manifiesta por una edad ósea que está más de 2DE por debajo del promedio para la edad y la aparición relativamente tardía del desarrollo puberal adolescente. Debido a que la edad esquelética y la pubertad están retardadas, la fusión epifisiaria ocurre tardíamente y el crecimiento puede continuar. Por esta razón el potencial genético se preserva generalmente y la mayoría de los individuos alcanzan una estatura adulta normal. Sin embargo la estatura adulta final puede estar comprometida si el patrón de crecimiento está muy severamente retardado. Este patrón de crecimiento retardado es el resultado de una variante de crecimiento normal, con velocidad de crecimiento anual normal, conocida como retardo constitucional del crecimiento y desarrollo adolescente, menos comúnmente puede ser una manifestación de enfermedad crónica o sistémica leve a moderada, tales como anemia de células falciformes, asma y enfermedad intestinal inflamatoria. Si la condición subyacente es suficientemente severa, el resultado es crecimiento atenuado.^(33, 101)

7.2.3 Crecimiento atenuado

Caracterizado por una tasa de crecimiento subnormal. El déficit de talla resultante es del mismo grado que el retardo presentado en la maduración esquelética. El patrón de crecimiento atenuado es invariablemente el resultado de una injuria física o emocional de la salud del niño. Los desórdenes más comúnmente asociados con crecimiento atenuado son hipotiroidismo, deficiencia de hormona de crecimiento, exceso de glucocorticoides y durante los años adolescentes el hipogonadismo.^(32, 87, 101)

Las condiciones por las que con mayor frecuencia se consultan son la talla baja familiar y retardo constitucional en el desarrollo del adolescente. Los niños con estas características son referidos colectivamente como niños con **estatura baja aislada**, debido a que su estatura baja es una variante de lo normal y su pequeñez no se asocia con patología subyacente.⁽¹⁰⁰⁾

Aunque los tres patrones de crecimiento descritos son con frecuencia diferentes, en ocasiones hay sobreposición de ellos resultando en dilemas clínicos, tales como el observado cuando se mezclan talla baja familiar y retardo constitucional del desarrollo adolescente, donde la talla baja resultante es muy severa,

Retardo pondoestatural

pudiendo confundirse con deficiencia de hormona de crecimiento o hipogonadismo.⁽¹⁰¹⁾

Antes del inicio puberal las edades óseas están retardadas y los valores de gonadotrofinas y testosterona bajos. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con otras causas de pubertad retardada y evaluar la función de la hormona de crecimiento (HC) y la función tiroidea⁽⁵⁴⁾ (*Recomendación Grado C*).

7.3 EVALUACIÓN DE UN NIÑO CON TALLA BAJA

Historia Clínica (*Recomendación Grado C*):

- Antecedentes.
- Enfermedades previas o presentes.
- Registro de crecimiento.
- Historia familiar (especial referencia a las tallas de la familia: papás, hermanos, abuelos, tíos, etc., edad de menarquia o pubertad en los padres, estatura parental media).
- Revisión por sistemas.
- Examen físico.

La talla baja severa (>2 DE por debajo del percentil 3) especialmente cuando se acompaña de un retardo de la edad ósea significativa; cuando la estatura del niño no está acorde con la estatura parental media o cuando hay desviación de un percentil a otro inferior después de los 2 años de edad, merece una evaluación mayor:

- Hemograma, V.S.G
- Parcial de orina.
- Coprológico (investigación de Giardias).
- Química sanguínea (N. Ureico, Creatinina, ionograma, glicemia)
- TSH, T4 libre.
- Edad ósea.
- Cariotipo en niñas con talla baja intrínseca. (Descartar Turner).
- Anticuerpos antigliadina, beta carotenos, folato (si se sospecha malabsorción intestinal).
- TAC y/o RMN de cráneo proyección de silla turca con contraste (especialmente si hay disminución de la velocidad de crecimiento).
- IGF-I e IGFBP-3.
- Evaluación de la secreción de HC. Incluye pruebas fisiológicas y farmacológicas. (Ver tabla 4)
- Exámenes especializados dirigidos al diagnóstico presuntivo.

Aun cuando la evaluación inicial sea normal, un seguimiento estrecho con documentación de la velocidad de crecimiento a intervalos de 3-6 meses es necesario para excluir anomalías significativas (Recomendación Grado C).

Tabla 3. CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE TALLA BAJA

Patrones de crecimiento	Relación entre EO, EE, EC	Velocidad de crecimiento	Diagnóstico Diferencial
Talla baja intrínseca	EE < EO = EC	Normal o Normal baja	Variante normal familiar. Síndromes genéticos. Cromosomopatías. Displasias óseas. Síndromes dismórficos. Retardo del crecimiento intrauterino.
Crecimiento retardado	EO = EE < EC	Generalmente normal o Normal baja	Variante normal. Malnutrición leve. Enfermedad crónica leve.
Crecimiento atenuado	EO » EE < EC	Subnormal o anormal	Enfermedad crónica severa. Malnutrición severa. Malabsorción severa. Desórdenes metabólicos. Desórdenes endocrinos. Deprivación emocional.
EO: Edad Ósea EE: Edad estatural EC: Edad Cronológica.			

(Recomendación Grado C)

Retardo pondoestatural

Tabla 4. EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD SECRETORA DE HORMONA DE CRECIMIENTO (uso privativo del endocrinólogo pediatra)

Pruebas Fisiológicas	Condiciones	Efectos Secundarios
Ejercicio	15' de ejercicio moderado seguido de 5' de ejercicio vigoroso	Hallazgo frecuente de falsos negativos en normales.
Sueño	Sueño Profundo (EEG 3-4)	Mejor utilizado en asociación con EEG
Secreción espontánea de 12-24 horas	Determinación pulsos de HC, c/30' durante 12-24 H	Carencia de datos confiables Alta variabilidad.
Pruebas farmacológicas		
Pruebas de tolerancia a la Insulina	Insulina regular IV 0.1 U/kg Medir HC a 0, 30, 60, 90'	Hipoglicemia severa Convulsiones
Arginina	0.5 g/kg IV en 30'	Náusea, vómito, irritación local, hipoglicemia.
Levodopa	0.5 g/m ² v.o	Náusea, vómito, cambios cardíacos y de TA
Glucagón	0.03 mg/k IM	Nausea, vómito.
Propranolol	1 mg/k hasta 40 mg (aumenta la respuesta a pruebas de estimulación primario: ej. Glucagón, ejercicio, suministrar 2 horas antes del estímulo)	Cambios en FC, TA e hipoglicemia. No utilizar en niños asmáticos.
Clonidina	150 mcg / m ² vo	Somnolencia severa, cambios cardíacos y en TA.
GH-RH	1 mcg/k IV	Respuesta pobre, diferencia lesión hipotalámica de hipofisaria
En todas las pruebas se determinan las concentraciones basales, las curvas de respuesta y el pico de HC sérico.		

7.4 DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO (HC)

7.4.1 Forma Clásica

Se caracteriza por retardo del crecimiento que ocasiona talla baja. Estatura < percentil 3. Estatura final por debajo de la estatura parental media. Velocidad de crecimiento lenta < 4cm/año (<5 al 25 percentil para velocidad de crecimiento, en 1 año de observación). Retardo en la edad ósea (generalmente mayor de 2 años en relación con la edad cronológica).⁽⁷⁰⁾

7.4.2 Etiología

En la población general uno de cada 4000-10000 individuos padece una deficiencia de la secreción de HC, aislada o asociada a insuficiencia de otras hormonas hipofisiarias. En la mayoría de los pacientes no existe una causa que explique la deficiencia (idiopática). En 1981 Phillips y cols. identificaron mutaciones en el gen GH1 que codifica la hormona de crecimiento (GHN) en pacientes con retardo grave del crecimiento; de igual forma se sospechan alteraciones en otros genes:

- Gen que codifica la proteína Pit-1, la cual promueve el desarrollo de las células somatotropas e induce la transcripción de los genes de HC y prolactina. El gen que codifica esta proteína se encuentra en el brazo corto del cromosoma 3.
- Gen que codifica al Factor Liberador de HC (GHRH), que se ubica en el cromosoma 20 o de su receptor (cromosoma 7p).
- Deficiencia de HC asociada a síndromes genéticos.⁽³⁹⁾

Los estudios genéticos requieren laboratorios altamente especializados.

Existe el antecedente frecuente de trauma, presentación de pelvis, hipoxia perinatal o infección viral (rubeola) en la madre. Lesiones que afectan el área hipotálamohipofisiaria: malformaciones, tumores, infiltración por histiocitosis y exposición a radiaciones o trauma^(9, 75) (Ver tabla 5).

7.4.3 Características clínicas

Talla baja, que se presenta desde el nacimiento en las formas congénitas. En los neonatos la presencia de hipoglicemias frecuentes puede manifestarse como crisis de apnea, cianosis o francas convulsiones. Los varones presentan micropene y criptorquidia. Puede haber hiperbilirrubinemia directa prolongada asociada o no con hepatitis de células gigantes y elevación de

Retardo pondoestatural

las transaminasas. En caso de deficiencias hormonales múltiples, se asocian manifestaciones de insuficiencia adrenal y/o hipotiroidismo. En los niños mayores las manifestaciones se refieren principalmente a talla baja y disminución de la velocidad de crecimiento. Clásicamente hay aumento de la grasa corporal a nivel del tronco, facies inmadura (puente nasal poco definido, hueso frontal prominente), piel suave, manos y pies pequeños, voz aflautada, ausencia de vello facial, axilar o pubiano y retardo en la maduración esquelética. ^(39, 70, 85)

7.4.4 Diagnóstico bioquímico

Para el estudio de la función del eje hipotálamo hipofisiario en relación con HC y de su secreción se han utilizado pruebas de estimulación fisiológicas y farmacológicas. ^(29, 39, 93, 74, 75, 87, 94, 61) (Ver tabla 4). Se considera diagnóstica de deficiencia de HC a una respuesta pobre a dos estímulos farmacológicos para detección de HC o a dos estímulos farmacológicos y uno fisiológico. La mayoría de los países han establecido como normal una respuesta pico de HC de 8-10 mcg/l. o 7 - 10 ng/ml. ⁽³⁹⁾ (Recomendación Grado C). Los niños con deficiencia clásica de HC cumplen los criterios auxológicos (talla baja y rata de crecimiento subnormal) y la producción pico de HC no excede un valor de 5 ng/ml.

IGF-1 e IGFBP 3: Aunque estas determinaciones no son completamente discriminatorias (IGF-I puede estar bajo en hipotiroidismo, hipopituitarismo, malnutrición, enfermedad renal, etc.) hacen el diagnóstico de la forma completa o clásica menos probable. Las disminuciones en ambos valores, relacionadas a controles para la edad o sexo son sugestivas de deficiencia de HC. En estos casos, debe llevarse a cabo una evaluación del estado secretorio de la HC. (Ver Tabla 4). Algunos autores sugieren que si ambos valores están significativamente reducidos (-3DS), las pruebas para hormona de crecimiento pueden inclusive no ser requeridas. ⁽³⁹⁾ (Recomendación Grado C).

7.4.5 RMN proyección de silla turca con contraste

Se consideran marcadores diagnósticos asociados con frecuencia a hipopituitarismo: Ausencia o interrupción del tallo pituitario, hipoplasia pituitaria anterior, carencia de la hiperseñal normal en el lóbulo posterior de la silla turca con una pituitaria ectópica posterior hiperintensa. En la mayoría de los pacientes con estos hallazgos se encuentran deficiencias hormonales pituitarias múltiples y hay presencia frecuente de lesiones perinatales con manifestaciones clínicas típicas para hipopituitarismo congénito. ⁽³⁹⁾

7.5 DEFICIENCIA PARCIAL DE HORMONA DE CRECIMIENTO

Se relaciona con pacientes que cumplen con los criterios auxológicos para diagnóstico de deficiencia de HC y tienen una respuesta pico de HC entre 5-10 ng/ml. IGF-I y IGFB-3 están disminuidos⁽⁹⁾ (*Recomendación Grado C*).

7.6 DEFICIENCIA TRANSITORIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO

Algunos niños con retardo constitucional del crecimiento y desarrollo del adolescente presentan una deficiencia transitoria de HC con valores en las pruebas de estimulación menores de 7 ng/ml; la respuesta de HC en estos casos se normaliza al practicar las pruebas funcionales después de un curso corto de esteroides sexuales (40 mcg/m² por 2 días o testosterona 50mg IM por 2 días) estos niños no requieren tratamiento con HC exceptuando algunos casos individuales. Los pacientes responden a tratamiento con esteroides sexuales a dosis bajas⁽⁵⁴⁾ *Recomendación Grado C*.

7.7 INSUFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO

7.7.1 Disfunción neurosecretora de HC

La disfunción hipotalámica puede ser debida a interrupción o función anormal de varias vías neuronales neurotransmisoras que facilitan o inhiben la producción de las hormonas que regulan la secreción pituitaria. En el control neuroendocrino de la HC monoaminas biogénicas y otros moduladores (ej :galanina) funcionan probablemente como neuromoduladores. Galanina, un péptido encontrado en la eminencia media, puede regular la secreción pulsátil de HC al disminuir el tono inhibitorio de somatostatina. Algunas monoaminas (dopamina, norepinefrina y epinefrina) actúan directamente sobre los somatotropos. Los agonistas alfa adrenérgicos estimulan la liberación de HC vía GHRH, mientras que los beta adrenérgicos inhiben su secreción. La liberación de somatostatina que como se sabe inhibe la producción de HC, es estimulada principalmente a través de las vías colinérgicas. Serotonina y sus precursores estimulan la liberación de HC in vivo. La disfunción de los neurotransmisores que influyen sobre HC, afecta la actividad dual entre somatostatina y GHRH; esto se traduce en una alteración en la amplitud y frecuencia de los picos de HC, así como en concentraciones anormales de la secreción de 24 horas de hormona de crecimiento. (concentración de HC de 24 hras < 1.7mcg/l o de 12 horas secreción

Retardo pondoestatural

nocturna: < 2.2microg/l). Característicamente, los pacientes con disfunción neurosecretora presentan una respuesta normal de HC a las pruebas de estimulación farmacológicas, y un patrón anormal de la secreción espontánea de HC de 12-24 horas. Cumplen también los criterios auxológicos de talla baja (estatura igual ó <3^{er} percentil), velocidad de crecimiento lenta y retardo de la edad ósea.^(2, 9, 24) Estos pacientes responden al tratamiento con HC⁽²⁾ (*Recomendación Grado B*).

7.7.2 Talla baja idiopática

Dentro del grupo de Insuficiencia de la hormona de crecimiento estarían incluidos algunos niños con talla baja idiopática y Turner, condiciones en las que la secreción espontánea de HC podría estar disminuida.⁽²⁴⁾

7.8.1 Síndrome de Laron

Desorden autosómico recesivo, localizado a nivel del receptor de HC. Fenotipo característico asociado con falla del crecimiento pre y post-natal severa y marcada reducción de la estatura adulta. Presencia de hipoglicemia y micropene. Presentan niveles normales o elevados de HC sérica, combinado con la incapacidad para generar cantidades normales de IGF-I. Las concentraciones de IGF-1, IGFII e IGFBP-3 están reducidas. El IGF-1 humano, sintético recombinante es la única forma de tratamiento actualmente disponible.⁽⁸²⁾ (*Recomendación Grado B*). La respuesta alterada de IGF-1 en pruebas de generación de IGF es un signo importante distinguiendo IGH de deficiencia de HC. Ausencia de GH-BP sérica la cual es idéntica al dominio extracelular del receptor de HC, ha sido reportado en esta condición. Se han encontrado recientemente anomalías diferentes para el receptor de HC, con presencia de actividad de GHBP en mujeres; es probable que ellas tengan una mutación ligada al sexo que se traduce en un defecto de una proteína que carece de la función de la señal de transducción pero retiene la actividad de la proteína transportadora de HC., o alternativamente una modificación en el evento post-receptor que llevaría a resistencia de HC.

Sólo dos series grandes de pacientes comprendiendo grupos étnicos específicos han sido reportados, judíos orientales y sujetos ecuatorianos descendientes de judíos españoles.⁽⁸²⁾

Con mayor frecuencia que los síntomas primarios de insensibilidad de HC, se encuentran los síndromes secundarios de insensibilidad a HC como los que aparecen en diabetes, malnutrición e insuficiencia renal crónica.

Tabla 5. ETIOLOGÍA DE DEFICIENCIA DE HORMONAS DE CRECIMIENTOS E HIPOPITUITARISMO

CONGENITA	ADQUIRIDA
Malformación	Perinatal
<p>Anencefalia Holoprosencefalia Displasia septo-óptica Síndrome de silla turca vacía Hipoplasia nervio óptico Hipoplasia, aplasia o ectopia pituitaria Incisivo central superior Labio leporino, paladar hendido</p>	<p>Presentación de pelvis. Asfixia Hemorragia intracraneana. Trombosis Post -parto Trauma. Bacteriana Enfermedades Infiltrativas Infecciosas (granulomasas) Neoplásicas (germinomas, gliomas) Secundaria a cirugía, radiación, quimioterapia. Aneurisma de carótida interna Deprivación emocional</p>
Deficiencia hereditaria de HC	
Deficiencia aislada de HC (Idiopática)	
<p>Tipo IA, AR Tipo IB, AR Tipo II, AD Tipo III. Ligada a X Deficiencia de HC ligada a otros síndromes genéticos. Tumores congénitos Craneofaringioma S. diencefálico Defectos en la estructura, metabolismo o secreción de HC o IGF-I HC biológicamente inactiva Disfunción neurosecretora de HC</p>	

7.9 TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO

En general, la terapia con hormona de crecimiento debería iniciarse en los niños con deficiencia, una vez el diagnóstico haya sido establecido con seguridad, la causa de la deficiencia halla sido evaluada y la posibilidad de otras disfunciones investigadas. Debido a que el hipotiroidismo puede resultar tanto en pobre respuesta al tratamiento como a falsos negativos en las pruebas de estimulación de HC, los niveles de pruebas tiroideas deben ser evaluados antes de comenzar terapia con HC y periódicamente durante su administración.^(37,56)

Determinación de la rata de crecimiento pretratamiento, al menos en los 6 meses previos es esencial para determinar cuán exitosa es la terapia con HC y para decidir si una dosis mayor de HC es necesaria.⁽¹⁰⁰⁾

Aunque no hay evidencia convincente de que el tratamiento con HC promueve recaídas en niños después del tratamiento para cáncer, es mejor evitar la terapia en pacientes con enfermedades malignas activas. En los casos de craneofaringiomas se sugiere iniciar el tratamiento 1 año después del tratamiento quirúrgico y radioterapia⁽⁶⁴⁾ (*Recomendación Grado B*). Debido a que la HC es una proteína grande, debe ser administrada parenteralmente, aunque puede ser administrada IM la ruta de elección es subcutánea, siendo encontrada segura y eficaz, además preferida por los pacientes⁽¹⁰⁰⁾ (*Recomendación Grado C*). Esta ruta permite además el uso de jeringas como aquellas empleadas para terapia insulínica, en la cual el espacio muerto ha sido eliminado. La utilización de esas jeringas evita cualquier desperdicio de una medicación que es costosa. La mayoría de los pacientes tratados anteriormente utilizaban una dosis inicial de 0.05mg/kg, 3 veces por semana. Actualmente existe evidencia de que con la misma dosis semanal total de HC, la aplicación diaria de inyecciones es más efectiva⁽¹⁰¹⁾ (*Recomendación Grado B*).

Otros factores que mejoran la respuesta al tratamiento son la edad de inicio y la dosis utilizada. Es claro que no habrá una respuesta significativa a la terapia con HC si la edad ósea es mayor de 14 años en mujeres o de 15 en varones debido a la fusión epifisiaria. Una dosis de HC de 0.15 a 0.3 mg/kg /semana, aumenta la velocidad de crecimiento de 2 a 4 veces por encima de la rata pretratamiento, durante el primer año de tratamiento; en

los años subsecuentes la velocidad de crecimiento declina típicamente pero permanece por encima de la rata pretratamiento⁽¹⁰⁰⁾ (*Recomendación Grado C*).

La terapia debería ser continuada hasta que una talla aceptable sea alcanzada o hasta que se obtenga una velocidad de crecimiento menor de 2.5 cm/año. Consideraciones fisiológicas sugieren que la terapia de por vida es beneficiosa, especialmente con la evidencia reciente de deficiencia de HC del adulto, en que se demuestra cómo la terapia con HC reduce la grasa corporal, aumenta la masa muscular y la densidad ósea, mejora la función y estructura cardíaca, ejecución física, función cognoscitiva y disminuye LDL colesterol en pacientes con estas cifras elevadas⁽⁴⁸⁾ (*Recomendación Grado B*).

Todo paciente con deficiencia de HC debe ser reevaluado al finalizar su crecimiento con el fin de establecer si la deficiencia de HC persiste⁽¹⁵⁾ (*Recomendación Grado B*). Una normalización de la secreción de HC ha sido observada en 35% de los pacientes con deficiencia de HC aislada.

Aunque un consenso del diagnóstico de deficiencia de HC en el adulto no ha sido alcanzado, la mayoría está de acuerdo en que un pico < 5 mcg/l es diagnóstica. La consecuencia práctica de utilizar 5mcgrs/l como límite es que sólo una proporción de los adolescentes quienes ahora reciben tratamiento con HC para talla baja serán elegibles para continuar con éste en la vida adulta.^(13, 15)

La deficiencia de hormona de crecimiento puede ser aislada o múltiple. Debe considerarse una deficiencia de TSH y cualquier grado de hipotiroidismo tratado previa valoración de la función adrenal. En caso de existir deficiencia de ACTH los niños deben recibir terapia de suplencia con glucocorticoides a dosis bajas (5 - 10 mg/m²/día de hidrocortisona), ya que incluso pequeños excesos en la dosis de corticoides podrían alterar la respuesta a la terapia con hormona de crecimiento. Las dosis de glucocorticoides deben ser aumentadas de 2 - 3 veces durante situaciones de estrés.⁽⁹⁾

La terapia de reemplazo con esteroides sexuales debería iniciarse en niños con hipogonadismo con enantato de testosterona en dosis bajas de 50 -100 mg por mes IM, a los 14 años. En las niñas mayores de 13 años considerar el reemplazo con dosis bajas de estrógenos (estrógenos conjugados 0.3 mg/día). Como los

Retardo pondoestatural

estrógenos parecen promover la maduración ósea más que el crecimiento lineal es razonable demorar su uso en niñas demasiado pequeñas⁽¹⁰⁰⁾ (*Recomendación Grado C*).

De todos los grupos que actualmente reciben tratamiento con hormona de crecimiento los que tienen deficiencia de hormona de crecimiento son los que mejor responden. Muchos de ellos sin embargo no alcanzan la talla objetivo. Diferencias en la respuesta parecen depender del tiempo de iniciación del tratamiento, del número de dosis suministradas, cantidad total de HC suministrada por semana y acumulada en períodos de dos años.^(13, 37, 65, 108) Ajuste de la dosis en relación con el peso, velocidad de crecimiento pretratamiento y presencia de otras deficiencias hormonales asociadas⁽¹⁴⁾ (*Recomendación Grado C*). Los niños menores y delgados responden con una velocidad de crecimiento menor a la terapia con HC.

7.10 COMPLICACIONES DE LA TERAPIA CON HORMONA DE CRECIMIENTO

Cualquier paciente que reciba HC está en riesgo de las complicaciones adscritas al exceso de HC visto en pacientes con acromegalia y este riesgo se eleva cuando la dosis es mayor. A las dosis recomendadas la HC es segura.

Algunas de las principales complicaciones son:^(4, 37, 101)

- Insuficiencia Tiroidea. La terapia con HC desenmascara y/o se asocia con frecuencia a una función tiroidea inadecuada en pacientes con deficiencia de HC. Es recomendable una valoración frecuente de la función tiroidea.
- Metabolismo de Carbohidratos. La HC afecta el metabolismo de la glucosa. A pesar de que las pruebas de tolerancia a la glucosa no demuestran mayores cambios en las concentraciones de glucosa, las concentraciones de insulina son con frecuencia significativamente mayores. Poco se sabe acerca de las consecuencias a largo plazo de esta resistencia a la insulina.
- Deslizamiento epifisiario de la cabeza femoral: El deslizamiento epifisiario ocurre durante la adolescencia normal y se asocia también con hipotiroidismo, una condición concomitante frecuente con la deficiencia de HC. Cualquier queja de dolor significativo en cadera, muslo, rodilla o cojera en un paciente que recibe HC debe ser investigada rápidamente.

- Retención de sodio y líquidos: la HC induce retención de sodio e hipervolemia significativa. Pudiendo afectar pacientes con enfermedad cardiopulmonar.
- Cáncer: No hay datos hasta el momento de que la terapia con HC aumente la incidencia de cáncer en pacientes con deficiencia de HC. Datos de pacientes acromegálicos sugieren una posible relación entre terapia con HC y el desarrollo de tumores. El riesgo de leucemia en pacientes deficientes de HC sin otros factores de riesgo es 1 en 24000 casos. El riesgo entre niños normales es de 1 en 42000. La deficiencia de HC, independientemente de la terapia puede ser un factor de riesgo para leucemia.
- Recurrencia de Tumores: No está aumentada después de la terapia con HC en niños con meduloblastoma, glioma o craneofaringioma; de hecho la rata de recurrencia especialmente en craneofaringiomas (6%) parece ser menor que en niños no tratados con HC. Esto puede ser resultado de una selección producida al tratar únicamente a los niños sin enfermedad tumoral activa.
- Anticuerpos anti HC: Su frecuencia ha disminuido a medida que mejoran las preparaciones. Esto no parece ser un problema de importancia.
- Escoliosis. No parece ser debida directamente a la HC, la prevalencia en niños tratados con HC es menor del 1% (prevalencia en la población normal 1.5-3%) sin embargo la escoliosis progresa frecuentemente en niños con crecimiento rápido y los pacientes con escoliosis que son tratados con HC deben ser vigilados cuidadosamente por su progresión.
- Nevus Pigmentario: El tratamiento con HC puede aumentar el número, tamaño y grado de pigmentación de un nevus; sin embargo las biopsias no han detectado neoplasias o transformaciones premalignas.
- Ginecomastia prepuberal : Generalmente inicia en los primeros 6 meses de comenzar el tratamiento con HC y desaparece al terminar éste.
- Pseudotumor cerebral: usualmente transitorio, desaparece con la suspensión temporal del tratamiento, el cual se reinicia paulatinamente una vez los síntomas desaparecen.

7.11 TRATAMIENTO EN RETARDO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO DEL ADOLESCENTE (RCCD)

Generalmente los niños con RCCD no requieren tratamiento alguno aparte de apoyo psicológico y una explicación clara de cuál es su

Retardo pondoestatural

patrón de crecimiento y de que alcanzarán una estatura final normal. Algunos de estos niños llegan a la edad de la pubertad con estaturas realmente bajas, que son acentuadas por el retardo en el inicio puberal, lo cual les ocasiona dificultades psicosociales relacionadas con su inmadurez sexual y talla baja.⁽⁵⁴⁾

Existen diversas formas de tratamiento; uno de los más utilizados es la aplicación de dosis bajas de Testosterona de 25-50 mg/mes por un período de 6 meses, con el fin de mejorar el peso y la velocidad de crecimiento e inducir los cambios iniciales de la pubertad. El tratamiento se suspende generalmente cuando el niño alcanza un volumen testicular de 12 mm. Se inicia con edades óseas de 11.5 años. Hay mejoría psicológica en relación con su imagen corporal y disminución de las diferencias con sus compañeros pero no se induce aumento de la estatura final, lo cual debe ser explicado al niño y a sus padres⁽⁵⁴⁾ (*Recomendación Grado C*).

Otras opciones utilizadas por el grupo de Wilson son el uso de dosis bajas de oxandrolona (0.06-0.1 mg/kg/día durante 1 año) alcanzando un aumento de la velocidad de crecimiento de 2.6 cm./año mayor que en el grupo placebo, sin efectos secundarios importantes⁽⁹⁹⁾ (*Recomendación Grado C*). La oxandrolona no se consigue fácilmente en Colombia y los costos son elevados, lo que hace más accesible el tratamiento con testosterona. La oxandrolona induce crecimiento lineal más no ejerce cambios sobre las características sexuales secundarias.

Wilson y Rosenfeld utilizan un curso corto de 4 semanas de testosterona a dosis de 200 mg IM cada 4 semanas para inducir características sexuales secundarias, en niños a los 14 años o más; sin efectos secundarios importantes, no afecta la estatura final, mejora el bienestar físico y psicológico de los pacientes⁽¹⁰⁰⁾ (*Recomendación Grado C*).

La consulta en las niñas con pubertad retardada es menos frecuente; el protocolo para las adolescentes emplea estrógenos conjugados en secuencias intermitentes de cada tres meses a 0.15 mg, 0.3 mg, y 0.6 mg/día. Las niñas no experimentan sangrado vaginal y posteriormente son pasadas a terapia contraceptiva oral combinada si persiste el hipogonadismo. Debe descartarse entidades orgánicas que ocasionen el retardo de la pubertad⁽⁵⁴⁾ (*Recomendación Grado C*).

8. SÍNDROME DE TURNER

Descrito por Henry Turner en 1938, (Infantilismo sexual, cuello alado congénito cubitus valgus y talla baja en 7 mujeres adultas), es la anomalía cromosómica sexual más frecuentemente encontrada en mujeres. La base genética del desorden: monosomía del cromosoma X, se estableció en 1959 por Ford. El paciente típico con Turner carece de uno de los cromosomas sexuales arrojando el cariotipo 45X0. En aproximadamente 80% de casos, el cromosoma X retenido deriva de la madre. El 50-60% de los pacientes con Turner tienen un cariotipo 45X; el grupo restante presenta mosaicismo de los cromosomas sexuales o anomalías estructurales de uno de los cromosomas X. Estas anomalías incluyen isocromosomas, deleciones, anillos o translocaciones.

8.1 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace por determinación del cariotipo en un paciente con cuadro clínico sugestivo, que incluye toda niña con talla baja intrínseca en ausencia de otros síntomas. La rata de mosaicismo detectado depende del tipo y número de tejidos examinados (ej. : sangre periférica, fibroblastos de piel, biopsia gonadal), del número de células estudiadas y de la sensibilidad de las técnicas. El diagnóstico de Turner puede hacerse también sobre la base de diagnóstico prenatal, en la mayoría coincidencialmente al momento de amniocentesis, biopsia de vellosidades o ultrasonido fetal (pliegues gruesos en la nuca, anomalías renales congénitas o anomalías cardíacas), por razones no relacionadas⁽⁸³⁾.

8.2 EPIDEMIOLOGÍA

La monosomía del cromosoma sexual se encuentra en aproximadamente 1 a 2% de los embarazos clínicamente reconocidos. Sin embargo, más del 95% de los fetos con este cariotipo se pierden a través de abortos espontáneos y la frecuencia entre recién nacidas vivas es de 1 :1850.^(83, 81)

8.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pueden ocurrir en el período neonatal o en la niñez temprana. Manifestaciones características de la piel incluyen Pterigium Coli, baja implantación del cabello, orejas prominentes, pezones invertidos hipoplásicos, ampliamente distanciados, nevus

Retardo pondoestatural

múltiples pigmentados, linfedema de las manos y pies, displasia de las uñas y tendencia a la formación de queloides. Anomalías esqueléticas: paladar alto arqueado, micrognatia, mala oclusión dental cubitus valgus, metacarpianos y metatarsianos pequeños, escoliosis, genu valgus, exostosis de tibia y rótula luxable. Defectos cardíacos congénitos tales como válvula aórtica bicúspide o coartación de la aorta (65%). Anomalías congénitas renales, riñón en herradura o riñón ectópico, duplicación del sistema colector o anomalías vasculares. Otitis media asociada a disfunción del oído medio y colesteatoma. Pérdida sensorioneural de la audición.

TALLA BAJA: Es un hallazgo consistente en pacientes con Turner. La talla final de las adultas con Turner (142-146.8cm) parece ser debida a un retardo leve del crecimiento intrauterino, disminución gradual de la velocidad de crecimiento en la niñez (a partir de los 6 años); ausencia del pico de crecimiento de la pubertad, resistencia del órgano blanco debido a displasia esquelética. Tanto el crecimiento como la maduración ósea se hacen lentamente, por lo que el cese del crecimiento es demorado. La estatura final de las niñas no tratadas se correlaciona bien y proporcionalmente con la estatura parental media.

Existen tablas de crecimiento específicas para Turner y es allí donde debe seguirse el crecimiento de estos pacientes. En los niños cuya velocidad de crecimiento se desvía de las esperadas para Turner se requiere una investigación mayor para excluir fallas de crecimiento asociadas como hipotiroidismo, escoliosis o enfermedad crónica. El hipotiroidismo primario, secundario a tiroiditis linfocítica crónica o tiroiditis autoinmune de Hashimoto, se presenta en 10 a 30% de los pacientes.

No existe deficiencia de HC en el sentido clásico pero con frecuencia la respuesta a los tests de estimulación es pobre y la cantidad de HC secretada espontáneamente es generalmente subnormal. Particularmente durante la pubertad los niveles de HC y de IGF1 están por debajo de los normales en relación con pares de su edad. Esto ha sido atribuido a la ausencia de estrógenos y obesidad leve ya que la condición puede ser revertida por estrógenos y/o reducción en peso.

Los niveles séricos de IGFBP-3 que se relacionan directamente con la secreción de hormona de crecimiento, se han encontrado siempre dentro del rango normal. Falla ovárica primaria con pubertad retardada, amenorrea primaria e infertilidad es otra

característica del Turner. Los niveles de FSH séricos están elevados entre el periodo neonatal y los 4 años de edad; se normalizan entre los 5-10 años; posteriormente existe una marcada elevación de la FSH sérica que es indicativa de hipogonadismo primario.

Aproximadamente 20% tienen función ovárica suficiente para telarquia espontánea. Obesidad e intolerancia a la glucosa son frecuentes. ^(83, 101)

8.4 TRATAMIENTO

El tratamiento está dirigido a proporcionar un crecimiento normal durante la niñez y adolescencia y a alcanzar una talla adulta dentro del rango normal para la población general.

Se recomienda iniciar tratamiento con HC sólo a dosis de 0.375 mg/klo/semana como dosis total, fraccionada en los 7 días de la semana o en combinación con Oxandrolona [0.0625 mg/día], una vez las niñas con Turner comiencen a disminuir la velocidad de crecimiento⁽⁷⁸⁾ (*Recomendación Grado A*). Rosenfeld y cols han utilizado tratamiento en Turner, con HC [0.375 mg/klo o 1.2 U/Klo/semana] sola o en combinación con Oxandrolona [0.0625mgs/día] con una ganancia neta de 8.4 cm para el grupo de HC sólo y de 10.3cm para el grupo con la combinación. (Oxandrolona-HC). ^(78,90)

La magnitud del crecimiento a largo plazo es función de la dosis de HC y la frecuencia y la edad temprana de iniciación se relacionan con la respuesta. (Ver Tabla 6). Existe un efecto de disminución de actividad de la hormona de crecimiento, después de los 2 primeros años de tratamiento. ^(78, 79, 80, 83)

La respuesta a la terapia con HC es evaluada utilizando velocidad de crecimiento ya sea expresada en cm/año o en DE basadas en estándares específicos para Turner. En la práctica se asume que la estatura expresada en DE utilizando estándares específicos para Turner durante la niñez refleja la estatura en DE durante la vida adulta (Estatura Adulta Proyectada). La validez de esta aproximación para predecir estatura adulta es soportada por evidencia empírica⁽⁹⁰⁾ (*Recomendación Grado C*).

Métodos para determinar la predicción de estatura en pacientes con Turner: El que da mayor precisión es el determinado por el método de Bayley y Pinneau el cual utiliza las lecturas de edades

Retardo pondoestatural

óseas por el método de Greulich y Pyle.⁽⁹⁰⁾ (*Recomendación Grado C*). La precisión es relativa debido a que el desarrollo espontáneo de la edad ósea en niñas con Turner es diferente al de las niñas normales.

La edad a la cual el reemplazo con esteroides sexuales es introducido tiene que ser individualizado de acuerdo con las necesidades y deseos de cada paciente. La administración de estrógenos resultará en feminización pero puede acelerar la rata de maduración esquelética y compromete la estatura final. Generalmente se sugiere iniciar el reemplazo en estrógenos aproximadamente a los 13-14 años de edad⁽⁸⁰⁾ (*Recomendación Grado C*). Un régimen típico consiste de estrógenos conjugados 0.3mg/día por un año y 0.625mg en el segundo año. En el año siguiente la terapia cíclica se provee en forma de estrógenos conjugados. 1.25mg por los primeros 24 días de cada mes y acetato de medroxiprogesterona 5-10mg de los días 15 a 24. La menstruación sigue a la finalización del tratamiento en la última semana de cada mes.

Medidas de prevención de osteoporosis incluyen terapia de reemplazo con estrógenos, ingesta adecuada de calcio y ejercicio regular. El tratamiento con HCrecrecimiento proveería un beneficio adicional al aumentar la remodelación ósea^(80, 83) (*Recomendación Grado C*).

Manejo médico a largo plazo^(80, 83) (*Recomendación Grado C*):

- Terapia cíclica con estrógenos y progesterona hasta la sexta década.
- Evaluación de la función tiroidea 1-2 veces x año
- Ecocardiograma, al diagnóstico, en la adolescencia y posteriormente cada 5 años.
- Evaluación auditiva.
- Restricción dietética en caso necesario para evitar obesidad e intolerancia a los carbohidratos.

Tabla 6. TRATAMIENTO PARA SÍNDROME DE TURNER

. Talla más reciente de los pacientes comparados con estatura final proyectada pre-tratamiento.					
Tratamiento	N	Edad Actual	Ultima Talla	Est,Final proyectada	
HCr.	8	17.8 ^a	151.7+4.6	144+7.6	7.7+3.7
Cont-Comb	10	17.4	150.8+4.8	141.4+8	9.4+5.4
Comb	12	16.4	152.4+7.4	142.7+4.3	9.7+5.5
Ox- Comb	12	16.1	151.7+5.3	143.4+5.2	8.3+5.1
Total	42	16.8	151.7+5.3	142.8+6.1	8.9+5
Cont (control), Comb (combinación HC + oxandrolona) Ox (Oxandrolona) Rosenfeldf RG Growth hormone therapy in Turner's syndrome: An update on final height. Acta paediatr Scand Suppl 1992; 338: 3-6.					

Usos alternativos de Hormona de Crecimiento

- A. Síndrome de Turner
- B. Variante normal de talla baja (talla baja idiopática)
 - Aceleración de crecimiento a corto plazo
 - Efecto de la HC sobre pubertad
 - Efecto de la terapia con HC sobre estatura final
- C Retardo del crecimiento intrauterino
- D. Displasias Esqueléticas
- E Desórdenes misceláneos
 1. Raquitismo hipofosfatémico familiar
 2. Prader Willi
 3. Insuficiencia renal crónica

9. TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN TALLA BAJA IDIOPÁTICA

Talla baja idiopática es aquella que incluye niños normales con talla baja, en ausencia de enfermedad sistémica asociada, con velocidad de crecimiento lento, <4cm/año, edad ósea retardada, y predicción de estatura menor del 3^{er} percentil, cuya respuesta a los estímulos farmacológicos para HC y secreción espontánea de HC de 24 horas es normal. IGF-I es normal, aunque en algunos estudios se han encontrado valores IGF-I bajos para la edad y normales para la edad ósea.

Los niños con retardo constitucional del crecimiento y los niños con talla baja intrínseca variante normal, se consideran como niños con talla baja idiopática ya que tienen estatura corta con secreción espontánea y estimulada a la HC normal.⁽³⁴⁾ Un grupo de ellos se ha caracterizado por presentar una disminución de la secreción espontánea de HC, por lo que se considera que en estos casos se trata de disfunción neurosecretora de HC.⁽⁹⁾

Con el advenimiento de cantidades ilimitadas de HC se ha utilizado el tratamiento con HC en niños con talla baja idiopática.^(38, 45, 56, 103, 104, 105) Aunque existe una aceleración de la velocidad de crecimiento especialmente notoria en el primero y segundo año post-tratamiento en el tercer año se recupera la velocidad pre-tratamiento.⁽³⁷⁾ El aumento en la predicción de estatura de los primeros años no permanece y la estatura final es casi igual a la predicción de estatura inicial.^(37, 73)

Existe un incremento mayor de la velocidad de maduración ósea, con relación a la velocidad de crecimiento lineal, lo que influye sobre los resultados en la estatura final.⁽⁷³⁾ La respuesta es dependiente de la dosis, aunque la utilización de dosis mayores diariamente, no disminuye el efecto de "desvanecimiento" de la respuesta a HC que aparece después del segundo año.⁽⁷³⁾

Existen además variaciones individuales y la respuesta no puede predecirse por datos auxológicos o bioquímicos. Hay evidencia sin embargo de que la respuesta a HC sería mayor en niños con velocidad de crecimiento más lenta.^(33, 34, 45)

Los resultados en general, no muestran un aumento en la estatura final mayor de 0.4-3 cm, promedio 1 cm/año. La diferencia con los niños no tratados es que algunos de ellos no alcanzan la estatura final predicha.^(102, 103)

La mayoría de los niños con talla baja idiopática alcanzan una estatura adulta dentro del rango normal⁽⁷¹⁾; teniendo en cuenta los costos y los resultados obtenidos con HC (aumento de la velocidad de crecimiento con modesto beneficio sobre la estatura final) no debería recomendarse este tratamiento en niños bajos normales, excepto en condiciones auxológicas especiales⁽⁷³⁾ (*Recomendación Grado E*).

Aunque los niños con talla baja generalmente, se sienten afectados psicológicamente, reciben apodos de sus compañeros, y en algunos casos son tratados por los adultos como si fueran de menor edad, parece ser que el efecto psicosocial de la talla baja en la vida adulta (evaluando capacidad para obtener un trabajo y un compañero) se relaciona más, con los problemas asociados a las enfermedades subyacentes (Infertilidad en Turner, diálisis en IRC) que con la talla baja en sí misma.^(48, 72)

La evidencia obtenida no recomienda la asociación de análogos de GNRH y HC utilizada en niños con talla baja idiopática y cambios iniciales de pubertad, con el fin de mejorar la estatura final, basados en que la HC produce un tiempo de pubertad más corto y que por tanto el detener la pubertad disminuiría la maduración ósea, ya que no tiene beneficio alguno sobre la estatura adulta.^(6, 47) (*Recomendación Grado D*). Los pacientes que frenan la velocidad de crecimiento con el acetato de leuprolide no recuperan el pico puberal de crecimiento. En el grupo de Job los niños tratados únicamente con HC, tienen una mejor respuesta que el grupo con la terapia combinada.⁽⁴⁷⁾

10. TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN NIÑOS CON SÍNDROMES DISMÓRFICOS

10.1 ACONDROPLASIA E HIPOCONDROPLASIA

Ambas entidades forman parte de las llamadas displasias esqueléticas que implican una afectación generalizada de epífisis, metáfisis o diáfisis que se acompañan habitualmente de una estatura corta y desproporcionada.

La acondroplasia tiene una incidencia de 1:15000 hasta 1:27000 y se hereda con carácter autosómico recesivo. Representa una displasia espondilometafisiaria, el tronco y las extremidades son cortos, especialmente el segmento proximal (rizomelia). Presentan macrocránea, con abombamiento frontal y puente nasal plano. Manos anchas que semejan un tridente con una hendidura en cuña separando el tercero y cuarto dedos. El aspecto de tridente se suele perder al final de la infancia y en la adolescencia. En los lactantes giba lumbar que desaparece después del primer año. Existe hipotonía y el tono neuromuscular se suele alcanzar a los dos o 3 años. Hay una asociación frecuente de hidrocefalia con la acondroplasia y se han desarrollado curvas específicas tanto para crecimiento lineal como para crecimiento cefálico en estos niños.⁽¹¹⁾

Los tratamientos con HC en niños acondroplásicos no son efectivos. Horton y cols estudiaron los efectos del tratamiento con HC en 6 niños con acondroplasia a la dosis de 0.3mg/kg/semana por 6 meses. La terapia aumentó la velocidad de crecimiento sólo modestamente en parte de ellos.

Las observaciones en niños hipocondroplásicos aunque realizadas en largos periodos de tiempo, no proveen indicaciones claras de la utilidad actual del tratamiento con HC, especialmente con relación con la estatura final⁽⁵⁰⁾ (*Recomendación Grado D*).

10.2 SÍNDROME DE NOONAN

Se ha aplicado este término a personas con fenotipo masculino o femenino que presentan anomalías similares a las del Turner en el sexo femenino. Los cariotipos en estos niños y niñas son normales. El trastorno puede ser esporádico aunque se han descrito casos de hermanos afectados del mismo o diferente sexo.

Las anomalías más comunes consisten en talla baja, cuello alado,

tórax en quilla o en embudo, cubito valgo, cardiopatía congénita y características faciales: hipertelorismo, epicantus, sesgo palpebral antimongoloide, ptosis, micrognatia y anomalías de las orejas. Los varones presentan a menudo criptorquidia y testículos pequeños. Este cuadro puede acompañarse o no de hipogonadismo.

La pubertad sufre un retraso de aproximadamente 2 años. Aunque existe baja estatura durante la niñez y adolescencia, sólo un 50% de estos niños tiene una estatura menor del percentil 3 cuando llega a la vida adulta.⁽³²⁾

La respuesta tanto a estímulos farmacológicos para HC como su secreción espontánea es generalmente normal pero en ocasiones ésta es insuficiente. Stanhope y Thomas han utilizado la terapia con HC en 5 niños con Noonan sólo uno de los cuales tenía una secreción baja de HC. Los pacientes obtuvieron un aumento de estatura de -3.3 a -2.4 DE después de 1.8 a 4 años de tratamiento. El resultado de la observación es que hay aumento de la velocidad de crecimiento el primer año, la cual regresa a los valores pre-tratamiento posteriormente.

Munnichi, Pasquino y cols informan la estatura final de 4 pacientes con Noonan tratadas con HC, en los que ésta alcanzó la estatura parental media corregida.⁽⁶⁶⁾

Se recomienda considerar el tratamiento con HC sólo cuando la talla está severamente afectada y no existe patología cardíaca asociada o sólo hay compromiso hemodinámico leve. En la última situación se recomienda vigilancia regular del estado cardíaco⁽⁷⁶⁾ (*Recomendación Grado B*).

10.3 SÍNDROME DE RUSSELL SILVER

Relativamente común, su presentación es esporádica aunque se han descrito casos en series de hermanos. Descrito por Russell y Silver se caracteriza por talla baja secundaria a retardo del crecimiento intrauterino, facies triangular y otras anomalías incluyendo asimetría, pigmentación café con leche y clinodactilia del 5 dedo.

A pesar de que la mayoría tiene una edad gestacional normal, el peso al nacer gira al rededor de los 1900 g. La talla cuando consultan está generalmente -3.6 DE debajo del promedio para

Retardo pondoestatural

su edad y permanece a ese nivel durante el crecimiento subsecuente. La edad ósea está retardada pero se normaliza en la pubertad que ocurre tempranamente con un pico de crecimiento de magnitud reducida. La mayor tendencia a recuperar el retardo en edad ósea con relación a la talla, reduce la estatura final esperada (150-153.5 cm para varones- 142-147cm para mujeres). Alrededor de 50% de los niños estudiados por Tanner tienen una circunferencia cefálica < percentil 3.⁽³⁾

Clitoromegalia relativa puede encontrarse ocasionalmente en las niñas y criptorquidia e hipospadia en los varones.

El S. de Russell Silver se asocia a deficiencia aislada de HC y a insuficiencia de su secreción, es frecuente la presencia de un pulso único de HC durante la noche. La posibilidad de ofrecer la terapia con HC y la frecuente asociación de alteraciones en la secreción de HC son razones suficientes para aconsejar el estudio de la secreción de HC en todo paciente con Russell Silver⁽⁷⁴⁾ (*Recomendación Grado B*). La respuesta al tratamiento es dependiente de la dosis, de su frecuencia y es más efectivo mientras más temprano se comience⁽⁹¹⁾ (*Recomendación Grado B*). Hay aumento de la velocidad de crecimiento más notorio en el primer año (-3.67 a -2.8 DE) con retorno gradual a la velocidad pre-tratamiento después de los dos primeros años.⁽⁹¹⁾ Sin embargo, una mejoría efectiva está lejos de ser demostrada en niños con función pituitaria normal.^(28, 91)

10.4 TERAPIA CON HC EN NIÑOS CON RETARDO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU)

El retardo del crecimiento intrauterino comprende un grupo heterogéneo de pacientes, cuyo peso y talla están por debajo del percentil 3 para su edad gestacional. El término de RCIU se refiere al crecimiento fetal: el feto, tiene una velocidad de crecimiento lenta. El término pequeño para la edad gestacional no se refiere a crecimiento fetal sino a tamaño corporal; esta condición es con frecuencia pero no necesariamente, consecuencia del RCIU. De la misma forma, lactantes que nacen después de un breve episodio de RCIU pueden no ser pequeños para la edad gestacional.^(1, 111)

Es producido por diversas etiologías tanto maternas como fetales, incluyendo enfermedades crónicas maternas, eclampsia, hipertensión, intoxicación, anomalías cromosómicas y

malformaciones fetales. El seguimiento longitudinal de estos pacientes demuestra una completa recuperación del crecimiento en casi 50% de los niños afectados. En los restantes, el retardo de crecimiento persiste incluso con una velocidad de crecimiento regular. Rochioli confirma en sus pacientes (20/22) una curva de crecimiento de 2 fases, con una fase inicial de recuperación "catch up" de crecimiento, con una duración de 6 meses a 3 años, seguida de una pausa en la velocidad de crecimiento, que resulta en un retardo del crecimiento considerable.⁽⁷⁴⁾

El RCIU puede o no asociarse a un síndrome dismórfico. Un ejemplo clásico de síndrome dismórfico asociado a RCIU es el síndrome de Russell Silver. Los niños con RCIU que no recuperan su crecimiento presentan una alta incidencia de anomalías de la secreción de HC: 37.5% presentan disfunción neurosecretora de HC siguiendo en orden de frecuencia deficiencia clásica parcial de HC. Algunos de estos niños presentan resistencia a la HC con niveles elevados de la misma.⁽⁷⁴⁾

El tratamiento con HC a dosis altas (0.2 U/kg y 0.3 U/kg) en niños con RCIU, aumenta la velocidad de crecimiento, por incremento óseo, de músculo y tejido adiposo. La respuesta a las dosis altas de HC no se relacionan con resistencia a la hormona de crecimiento, a resistencia o a deficiencia de HC, puesto que estos valores, así como osteocalcina, IGF1, IGF2, IGFBP3 fueron normales antes y durante el tratamiento. Factores que pudieran mejorar la respuesta de crecimiento incluyen mayor frecuencia y dosis de administración, ajustes de la dosis a la ganancia de peso, cumplimiento excelente por parte de los pacientes y algunas características tales como menor edad cronológica, retardo de la edad ósea, talla baja extrema y velocidad de crecimiento baja normal.^(109, 110)

La conclusión es que la administración de dosis altas de HC por un período de 2 años es una terapia potencial para aumentar la talla baja que resulta de una recuperación del crecimiento insuficiente en niños pequeños para edad gestacional^(31, 109) (*Recomendación Grado A*). Se requieren estudios a largo plazo estableciendo los períodos de aplicación intermitente vs continua; el manejo de pubertad en estos niños y conocer resultados de estatura final.^(27, 28)

Retardo pondoestatural

Síndromes asociados esporádicamente a Deficiencia de Hormona de Crecimiento:

Aarskog
Bloom
Coffin-Siris
De Lange
De Sanctis-Cacchione
Dubowitz
Fanconi-pancitopenia
Hallerman-Streiff
Johansen-Blizzard
Leprechaunismo
Noonan
Opitz
Robinow
Rubinstein -Talby
Russell Silver
Seckel
Smith-Lemli-Opitz
Williams

11. TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Los niños con insuficiencia renal crónica pierden una gran parte de su potencial de crecimiento alcanzando estaturas finales de -2.6 DE en relación con la estatura parental media.⁽⁹¹⁾

Cuando la insuficiencia renal crónica congénita se observa una disminución de la velocidad de crecimiento en los 2 primeros años de vida; posteriormente la velocidad de crecimiento continúa dentro de valores aceptables para la edad hasta la edad pre-puberal (2-3 años previos) cuando se inicia una nueva reducción, con aparición retardada de la pubertad y disminución de la intensidad en el estirón de ésta. La génesis del retardo del crecimiento en falla renal crónica es multifactorial, incluyendo edad temprana de iniciación de la IRC, ingesta nutricional (calórica) inadecuada, anomalías persistentes de líquidos y electrolitos, acidosis metabólica concomitante, anemia y osteodistrofia renal progresiva. A pesar de la corrección de la acidosis, y desequilibrios hidroelectrolíticos, y de una ingesta calórica adecuada, el retardo del crecimiento persiste con frecuencia.⁽³⁾

Se han encontrado perturbaciones severas en el eje HC/IGF-I en el retardo de crecimiento de los niños con falla renal crónica. Kummerle demuestra cómo la acidosis metabólica per se ocasiona un retardo pondoestatural severo en los niños con acidosis tubular renal, en los que no hay uremia, ni disminución de la filtración glomerular ni deficiencia de vitamina D. Es probable que la acidosis metabólica reduzca la expresión del receptor RNAm para HC. Maniar soporta la afirmación de que el retardo de crecimiento en la acidosis urémica se relaciona con un efecto primario de la acidosis sobre el eje HC/IGFI afectando el patrón de secreción de HC, la cual puede encontrarse aumentada e inhibiendo su expresión (reduce la expresión de IGF-1 hepática y el receptor RNAm para HC) y reduciendo directamente la expresión de IGF 1 a nivel del condrocito. Existe además una unión aumentada de IGF-I a las proteínas ligadoras particularmente IGFBP3 que se encuentra aumentada por disminución del aclaramiento renal.^(53, 107)

Basados en estas observaciones se ha intentado el tratamiento con HC recombinante en niños con IRC con retardo del crecimiento con el objetivo de alcanzar el potencial óptimo inherente a su estatura final. Los tratamientos deben comenzarse a una edad temprana, idealmente antes de que la falla renal se establezca completamente y antes del trasplante renal, tratando de alcanzar la estatura objetivo para su edad cronológica ya que en este momento la talla perdida no es recuperable⁽³⁰⁾ (*Recomendación Grado A*). Se recomienda suspender el tratamiento cuando la estatura blanco halla sido alcanzada con vigilancia de la velocidad de crecimiento y re-iniciación del tratamiento una vez el niño haya sido transplantado si disminuye la rata de crecimiento⁽³⁰⁾ (*Recomendación Grado A*). En todos los niños tratados aumenta la predicción de estatura y la velocidad de crecimiento (10.7+3.1 cm en el primer año y 7.8+2.1 cm/año en el segundo año) y aunque esta disminuye con los años de tratamiento sigue estando por encima de la velocidad pre-tratamiento. La dosis utilizada es de 0.05 mg/kg/día s.c, diaria, durante la semana o 1 UI/kg/semana. Las conclusiones del estudio de Yadin y Fine suministrando HC por 5 años en niños con IRC son: 1) El tratamiento con HC a largo plazo resulta en continua mejoría de las desviaciones estándar para estatura (-2.6 a -0.7 DE.). 2) No hay datos que demuestren un deterioro de la función renal crónica en niños tratados con HC, aunque la función renal debe vigilarse estrechamente. 3) La hiperinsulinemia que se presenta inicialmente no es progresiva y no hay evidencia de consecuencias clínicas derivadas de ésta. 4) No se identificaron efectos secundarios inherentes al

Retardo pondoestatural

tratamiento⁽¹⁰⁷⁾ (*Recomendación Grado A*).

Deben tratarse en forma simultanea todos los factores que puedan potencialmente influir sobre el crecimiento en el niño con IRC⁽¹⁰⁷⁾ (*Recomendación Grado A*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Albertsson –Wikland K. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatrica* 1994, Suppl: 399 :64-70.
2. Albertsson-Wikland K. Growth hormone secretion and growth hormone treatment in children with intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Scand (suppl)* 349 :35- 41 1989.
3. Abitbol C, Chan J, Trachtman H, Stravss J, Growth in children with moderate renal insufficiency; Measurement, evaluation and treatment. *J of Pediatrics* Vol., N° 2, (suppl) 53-58
4. Allen D, Safety of human growth hormone therapy: Current topics. *J of Pediatrics* 1996, Vol 128, N5, Part 2, 58-513.
5. Balducci R, Toscano V, Mangiantini A et al. Adult height in short normal adolescents girls treated with gonadotropin releasing hormone analog and growth hormone. *J. of CLÍNICAL Endocrinology and Metabolism*. 1995 Vol 80, 3596-3600.
6. Barton J, Gardiner S, Cullen H.M, Hindmarsh H, Brook Ch, Preece M. The growth and cardiovascular effects of high dose growth hormone therapy in idiopathic short stature. *CLÍNICAL Endocrinology* 1995. 42, 619-626.
7. Bastidas M, Posada A, Ramirez H. Crecimiento y Desarrollo. En: Correa, J.F., Posada, E. *Fundamentos de Pediatría*. Medellín, Corporación para investigaciones biológicas (CIB), 1994 pp: 29-66
8. Beas, Francisco. *Manual de Endocrinología Pediátrica*. Mediterraneo. 1997. Pag. 257.
9. Bercu B. Neurosecretory dysfunction and Parasellar Regions. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. 5th edit. 1994. Bardin. Mosby Year Book. pag 21.
10. Berkey K., Reed R. A model for describing normal and abnormal growth in early childhood. *Human Biology*, December 1987, 59(6) pp:973-987
11. Berman R., Kliegman R., Nelson W. Vaughan III, V. *Tratado de Pediatría de Nelson*, 14^a. Ed., Mexico, Interamericana – MacGraw-Hill, 1993.
12. Bithoney W., Dubowitz H., Egan H. Failure to thrive/growth deficiency. *Pediatrics* In review 1992 (12), December 1992 13, 453-459
13. Blethen S, Baptista J, Kuntre J. Adult height in growth hormone deficient children treated with biosynthetic GH. *J of Clinic Endocrinology and Metabolism* 1997, 82.
14. Blethen S, Comptom P, Lippe B. Factors predicting the response to growth hormone (GH) therapy in prepubertal children with GH deficiency. *J of CLÍNICAL Endocrinology and Metabolism* 1993, 76: 574-579.
15. Boer de Hans. Editorial :Why retest young adults with childhood onset growth hormone deficiency. *J of CLÍNICAL Endocrinology and Metabolism* 1997, 82: 2032-2036.

16. Boulton T, Dunn JC, Quigley SM, Perceptions of self and short stature :Effects of two years growth hormone treatment. *Acta Paediatr Scand* 1991 (suppl) 377 :20- 27.
17. Bowie M.D,et al Prospective 15 year follow-up study of kwashiorkor patients.*South African Medical Journal*.1980,671-676.
18. Busschbach J, Rikken V, Grobbee B. D.E, De Charro, With J.M. Quality of life in shorts adults *Horm Research* 1998,49 :32-38.
19. Cara,J.F., Johanson, A. J. Current Issues In Pediatric and Adolescent Endocrinology. Growth Hormone for Short Stature Not Due to Classic Growth Hormone Deficiency. *Ped. Clin. of North Am.* 37 (6) 1990 37
20. Casey P. et al Multifaceted intervention for infants with failure to thrive. A prospective Study. *Arch Paediatr Adolesc Med*1994 Vol 148 :1071-1077.
21. Castillo Durán C et al.Zinc supplementation increases growth velocity of male children and adolescent with short stature *Acta Paediatr* 1994, 83 :833-37.
22. Castillo Durán C.Controlled trial of zinc supplementation during recovery Malnutrition :effects of growth and inmune function.*Am J Clin Nutr* 1987 ;45 :602-8.
23. Caulfield L,et al.Nutritional Supplementation during early Childhood and Bone Mineralization during adolescence.Suppl :The INCAP Follow up Study.*American Institute of Nutrition*.1995,1104S-1110S.
24. Costin G,Kauffman F.Growth Hormone secretory patterns in children with short stature. *J. Paediatr* 1987, 110 :362-8.
25. Crofton P.M,Stirling H.F, Schonaue and Kelnar. Bone alkaline phospatase and collagen marker as early predictors of height velocity response to growth promoting treatments in short children.*CLÍNICAL Endocrinology* 1995 44,385-394.
26. CutlerL,SilversJ,Singh J,Marrero U.Short stature and growth hormone therapy. *JAMA* 1996,Ag21,Vol276,No7,531-7.
27. Chaussain J.L,Colle M,LendierF.Effects of growth hormone therapy in prepubertal children with short stature secondary to intrauterine growth retardation.
28. Chernausek S,Breen T, Frank G.Linear Growth in response to growth hormone treatment in children with short stature associated with Intrauterine growth retardation :The National Cooperative Growth Study experience *J.Pediatr* 1996 :128,No5,S22-27.
29. Dickerman Z, Guyda H, TannenbaumG, Pre-treatment with Somatostatin Analog SMS201-995 potentiates Growth Hormone Responsiveness to GH-Realsing Factor in short children.*J of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1993,77:652-656.
30. Fine R, Brown D, Kuntze J, Growth after discontinuation of recombinant human growth hormone therapy in children with chronic renal Insufficiency. *J Paediatr*1996, 129:883-91.

31. Frank G, Cheung P, Horn J, Alfaro P. Predicting the growth response to growth hormone in patients with intrauterine growth retardation. *CLÍNICAL Endocrinology* 1996;44 :679- 685.
32. Galasso, C, Sciré G, Bacherini B, Growth Hormone and Dysmorphic Syndromes.
33. Genentech Collaborative Study Group. Idiopathic Short Stature :Results of a one year controlled study of Human Growth Hormone Treatment. *J of Pediatrics* 1989;713-719.
34. Genentech collaborative Study Group. Response to growth hormone in children with idiopathic short stature. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 366 :24-26, 1990.
35. Gómez L.F. Evaluación Del Crecimiento: Valoración Del Estado Nutricional. Primera Jornada de SIPI Salud Integral Para La Infancia. Medellín, Grupo Interinstitucional para los Programas de Salud del Niño en Antioquia. Marzo 1996.
36. Gómez, L. F, Gómez, J. F. Desnutrición. En Correa, J. A., Gómez, J.F., Posada, eds. *Fundamentos de Pediatría*. Medellín, Corporación para investigaciones biológicas (CIB), 1994, pp. 180-203
37. Grimberg A, Cohen P, Optimizing Growth Hormone therapy in Children *Horm Res* 1997 48 (suppl 5):11-15
38. Guyda Harvey A critical review of the use of Growth Hormone in Non-Growth Deficient Children. A Current Review of Pediatric Endocrinology *Serono Symposia* 1997 pag. 59-63.
39. Guyda Harvey. Growth Hormone Deficiency (GHD) :What is it and How is it diagnosed ? from A Current Review of Pediatric Endocrinology *Serono Symposia* 1997, pag 53-57.
40. Harper G. Trastornos Alimentarios en la adolescencia. *Pediatrics In Review*. Vol.15 No. 4 Abril 1994
41. Hauffa BP. One year results of Growth Hormone treatment of Short Stature in Prader- Willy SÍNDROME. *Acta Paediatr Suppl* 423 :63-5, 1997.
42. Hauspie R.C., Vercauteren M., Susanne C. Secular Changes in Growth and maturation: an update. *Acta Paediatr Suppl* 423: 20-7, 1997
43. Herbert H., Krall J. The relation of adult height and weight to the velocity of growth infancy and Childhood. *Human Biology*, 1985, 57: 599-610
44. Herman Staab Barbara. Antecedents to nonorganic failure to thrive. *Pediatric Nursing*. 1992, 18 : 579-583.
45. Hindsmarsh H P, Brook C. Effect of growth hormone on short normal children. *British Medical Journal* 1987, 295.
46. Hopwood N, Hontz R, Gertner J. Growth response of children with non-growth - hormone deficiency and marked short stature during three years of growth hormone therapy. *J Pediatrics* 1993 ;123 :215-22.

47. Job J C, Toublanc J E, Landier F. Growth of short normal children in puberty treated for 3 years with growth hormone alone or in association with gonadotropin releasing hormone agonist. *Horm Res* 1994 ;41 :177-186.
48. Juul A, Jorgensen J, Christiansen J. Metabolic effects of GH. A rationale for continued GH treatment of GH-deficient adults after cessation of linear growth. *Horm Res* 1995 ; 44(suppl 3) :64-72.
49. Karlberg J, Glander L. Distinctions between short and long-term human growth studies. *Acta Paediatr* 82 :631-4, 1993.
50. Key L, Gross A. Response to growth hormone in children with chondrodysplasia. *J Pediatrics* 1996 ;128(2): 514-517.
51. Khoshoo V. Nutritional assesment in children and adolescents. *Current opinions in Pediatrics*. 1997,9 :502-507.
52. Kirkwood B et al. Effect of Vit-amin A supplementation and growth : a randomized community trial. *Am J Clin Nutr* 1988 ;48 :1257-1264.
53. Kuemmerle N, Krieg R, Latta et al. Growth Hormone and insulin-like growth factor in non-uremic acidosis and uremic acidosis. *Kidney International*, 1997, 51: S102-S105.
54. Kulin H. Extensive personal experience delayed puberty *Journal of CLÍNICAL Endocrinology and Metabolism*. 1996, 86: 3460, 3464
55. Lantos J, Siegler M, Cuttler L. Ethical issues in growth hormone therapy *JAMA* 1989 ;461 :1020-1024.
56. Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. *J of Pediatrics* 1995 :127 :857-67.
57. Leung A et al. Assessment of the Child with Failure to Thrive. *American Family Physician*. 1993 ;1432-1438.
58. Levine J, Cassorla F, Carpenter et al. The effect of Short term treatment with Growth Hormone and ethinyl estradiol on lower leg growth rate in girls with Turner's Syndrome. *J. of Clin Endocrinology and Metabolism* 1988 ; 67:515-518.
59. Lifshitz, F., Cervantes, C.D. Short stature In: Lifshitz, F. *Pediatric endocrinology. A CLÍNICAL guide*. New York, Marcel Dekker inc 1990, pp. 3 - 22.
60. Maggioni A., Lifshitz F. Assessment of nutritional status: Children's nutritional rehabilitation with delay of the growth *Ped, Clin North Am*. 1995, 4: 737
61. Massoud A.F, Hindmarsh H, Brook. Hexarelin induced growth hormone, cortisol and prolactin release : a dose response study. *J. Clin Endocrinology and Metabolism* 1996 ;81 :4338-41.
62. Moore K, Donaldson D, Ideus P. CLÍNICAL diagnoses of children with extremely short stature and their response to growth hormone. *J Pediatr*, 1993; 122 :687-692.

63. Morice A., Jimenez Z., Fonseca R., Alfaro F. Tratamiento del niño con retardo en el crecimiento. *Bol Med Hosp Infan Mex* . 1989, 46: 567-571
64. Moshang TH, Rundle A.M, Graves D et al. Brain tumor recurrence in children treated with growth hormone :The National Cooperative Growth Study experience. *J of Pediatrics* 1996, 128, Part2, S4-S7.
65. Muinck Keizer-Schrama, Rikken B, Wynne HJ. Dose- response study of biosynthetic human growth hormone (GH) in GH-deficient children :Effects on auxological and biochemical parameters, 1991, *J of CLÍNICAL Endocrinology and Metabolism* 74: 898-905.
66. Municchi G, Pasquino A.M, Growth hormone treatment in Noonan syndrome :Report of four cases who reached final height. *Horm Res* 1995 ;44 :174-167.
67. Patri A. Crecimiento y Desarrollo del Niño y del Adolescente. Publicaciones Técnicas Mediterráneo Ltda. Santiago-Chile, 1993
68. Parkin, J. M. The short child; from Brook C. In *CLÍNICAL Pediatric Endocrinology*. Blackwell Scientific Publication . 1982.
69. Powell, G.F. Failure to thrive In: Lifshitz, F. *Pediatric Endocrinology. A CLÍNICAL guide*. New York, Marcel Dekker Inc. 1990, pp 133-145
70. Preece M Growth Hormone Deficiency from Clinical Pediatric Endocrinology 1982, 285-304.
71. Price DA, Spontaneous adult height in patients with idiopathic short stature. *Horm Res* 1996; 45 (Suppl. 2): 59-63.
72. Reijden-Llakeman I, Slijper F. Self concept before and after two years of growth hormone treatment in Intrauterine Growth Retarded Children. *Horm Res* 1996 ;46 :88-94.
73. Rekers - Monbarg et al. Growth hormone therapy in idiopathic short stature. *Journal of pediatric*. 1998, 132(3). 455.
74. Rochiccioli P, Tauber M, Moisan V. Investigation of Growth Hormone Secretion in patients with Intrauterine Growth Retardation. *Acta Paediatr*
75. Rogol A Hipopituitarism. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. 5th edition 1994. Bardin. Mosby Year Book pag26.
76. Romano A, Blethen S, Danak, Growth hormone treatment in Noonan syndrome: the National Cooperative Growth Study experience *J Pediatrics* 1996; 128:518-21
77. Rosenfeld R., Albertsson Wiklandk. Cassorla et al. The diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J. of CLÍNICAL Pediatric Endocrinology* 80(5), May 1995, 1532-1537.
78. Rosenfeld et al. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect of adult height. *Journal of Pediatrics*. 1998, 132, 2, 319.
79. Rosenfeld R. Growth hormone alternative uses A Current Review of Pediatric Endocrinology, 1997. *Serono Symposia. USA* pp:21-22.
80. Saenger P. Current concepts: Turner's syndrome. *New England Journal of medicine*. 1996 335 (23), 1749.

81. Sasaki H, Baba K, Nishida Y. Treatment of children with congenital heart disease and growth retardation with recombinant Human growth hormone. *Acta Paediatr* 1996 85: 251-253.
82. Savage M, Blum W, Ranke M, Postel-Vinay M et al, CLÍNICAL features and endocrine status in patients with growth hormone insensitivity (Laron Syndrome). *J of CLÍNICAL Endocrinology and Metabolism* 1993, 77: (6), 1465-1471.
83. Ltephure D, Turner syndrome, en: *A Current Review of pediatric Endocrinology, Sero Symposia* 1997 pg 105-110
84. Schmitt K, Blume IP, Waldhort T, Lassi M, Tultzer G, Frisch H. Short and long term (final height) data in children with normal variant short stature treated with Growth Hormone. *Eur J of Pediatr* (1997) 156 :680-683.
85. Schoenle E, Zapf J, Prader A, Torresani T, Werder E, Zachmann M, Replacement of growth hormone (GH) in normally growing GH-deficient patients operated for Craniopharyngioma. *J of CLÍNICAL Endocrinology and Metabolism* 1995, 80 :374-378.
86. Scholl T. et al A prospective study of the effects of CLÍNICAL severe protein-energy malnutrition on growth. *Acta Paediatr Scand* 1980 ;69 :331-335.
87. Schwartz D, Bercu B, Anterior and Posterior Pituitary Gland and Pineal Gland Hung Wllington. *CLÍNICAL Pediatric Endocrinology. Mosby Year Book* 1992 pag 42- 48.
88. Simondon K., Simondon F., Cornu A., Delpuech F. The utility of infancy weight curves for the prediction of linear growth retardation in preschool children. *Acta pediatr Scand* 80: 1-6, 1991
89. Solomons, NW. Assessment of nutritional status: functional indicators of pediatric nutrition. *Ped. Clin. North Am.* 32 (2): April, 1985.
90. Stahnke N, Stubbe P, Keller E. Recombinant Human growth hormone and oxandrolone in treatment of short stature in girls with Turner Syndrome. *Horm Res* 1992 :37(suppl 2) : 37-46.
91. Stanhope R, Ackland F, Hamill G, Clayton J. Physiological growth hormone secretion and response to growth hormone treatment in children with short stature and intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Scand* (suppl) 349 :47-52, 1989.
92. Suskin R., Varma R. Evaluación del Estado Nutricional en Niños, de Nutrición Infantil. *Academia Americana de Pediatría*. 1991.
93. Tejani A, Sullivan K. Long term follow up of growth in Children post-transplantation 1993. *Kidney International*, Vol 44, Suppl 43(1993) ppS56-58.
94. Thalange N.K.S., Foster P.J., Gill M.S., Price D.A., Clayton P.E. Model of normal prepubertal growth. *Archive of Disease in Childhood* 1996;75:427-431

95. Valenzuela R.H Manual de Pediatría .10th Edición.,México.1982,233-241.
96. Van Dusseldorf M et al.Catch -up growth in children fed a macrobiotic diet in early Childhood. American Institute of Nutrition 1996 :2977-83.
97. Vega FL. Crecimiento y desarrollo. En: Vega FL. Temas cotidianos sobre alimentación y nutrición en la infancia. México, Francisco Méndez Cervantes, 1984, pp: 3-26
98. Verge C.F,Cowelll CT,Howard NJ,Donhaghue and Sillink Growth in children with X- linked hypophosphataemic rickets .Acta Paediatr Suppl 388 :70-75,1993.
99. Walker S.Golden M.Growth in length in children recovering from severe malnutrition.European Journal of Cvlinical Nutrition 1988,42 :395-404.
100. Wilson D,Mc Cauley E,Brown D,Dudley R Oxandrolone therapy in Constitutionally Delayed and Puberty.Pediatrics 1995,vol96,No6,1095-1100.
101. Wilson D, Rosenfeld R.Treatment of short stature and delayed adolescence. Pediatric Clinics of North America 1987, 34.
102. Wilson D.CLÍNICAL actions of growth hormone. Endocrinology and Metabolism. Clinics of North America 1992, 21: 519-532.
103. Wit J,Boersma B,Sabine M.Long term results of growth hormone therapy in children with short stature,subnormal growth rate and normal growth hormone response to secretagogues.CLÍNICAL Endocrinology, 1995, 42: 365-372.
104. Wit J,Fokker M.Effect of two years of methionyl growth hormone therapy in two dosage regimens in prepuberal children with short stature,subnormal growth rate and normal growth hormone response to secretagogues.J Pediatr 1989,115-720.
105. Wit JM, Rietveld HF, Drop SL Controlled trial of methionyl-growth hormone therapy in two dosage regimens in prepubertal children with short stature,subnormal growth rate and normal growth hormone response to secretagogues. Acta Paediatr Scand 1989, 78 :426-435
106. Wrihth CM,Talbot E. Screening for failure to thrive-What are we looking for? Child care health and development 1996,226-234.
107. Yadin O.Fine R.Long term use of Recombinant human growth hormone in children with chronic renal insufficiency. Kidney International 1997, 51: suppl 58,S114-S117.
108. Zadik Z Chalew S,Zung A. Effect of long term growth hormone therapy on bone age and pubertal maturation in boys with and without classic growth hormone deficiency J of Pediatrics :1994 :125 :189-195.
109. Zegher F, Butenandt O, Chatelain P, Albertsson-Wikland K. Growth Hormone treatment of short children born small for gestational age : Reappraisal of the rate of bone maturation over 2 years and metanalysis of heigth gain over 4 years.Acta Paediatr 1997 Suppl 423 :207-212.

Retardo pondoestatural

110. Zegher F, Maes M, Gargosky E. High-dose growth hormone treatment of short Children born small for gestational age. *J of CLÍNICAL Endocrinology and Metabolism* 1996, 81: 1887-1892.
111. Zegher F, Francois I et al. CLÍNICAL Review 89. Small as a fetus and Short as a Child : From endogenous to exogenous growth hormone. *J of CLÍNICAL Endocrinology and Metabolism* 1997, 82: 2021-2026.