

Boletín Médico del Hospital Infantil de México



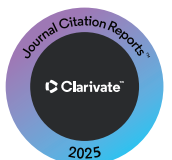
L-ISSN 0539-6115
ISSN 1665-1146



Volumen 83, Suplemento 2
Junio 2026

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Criterios diagnósticos de los trastornos del crecimiento que requieren uso de hormona de crecimiento: consenso actualizado de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica



Boletín Médico del Hospital Infantil de México

L-ISSN: 0539-6115
ISSN: 1665-1146



Volumen 83, Suplemento 2 - Junio 2026 - www.bmhim.com

Incluida en/Indexed in: PubMed/Medline, Emerging Sources Citation Index (ESCI)TM, Scielo, Scopus, Latindex, Embase, EBSCO Directory/EssentialsTM y DOAJ

Federico Gómez Santos[†]
Fundador

Adrián Chávez López
Director General

Mara Medeiros Domingo
Directora de Investigación

Julia Jeanett Segura Uribe
Editora Ejecutiva

María G. Campos Lara
Editora Jefa

Solange Koretzky
Editora Asociada

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Eduardo Bracho Blanchet

Hospital Infantil de México Federico Gómez

María Fernanda Castilla Peón

Hospital Juan N. Navarro

Blanca Estela del Río Navarro

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Elisa Dorantes Acosta

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Rosa Erro Aboytia

Centro Nacional de Trasplantes

Ezequiel Fuentes Pananá

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Claudia Gutiérrez Camacho

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Fengyang Huang

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Miguel Klünder Klünder

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Horacio Márquez González

Hospital Infantil de México Federico Gómez

José Alfredo Martínez Hernández

Hospital del Niño Morelense

Sarbelio Moreno Espinosa

Hospital Médica Sur

Onofre Muñoz Hernández

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Mauricio Pierdant Pérez

Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Juan Domingo Porras Hernández

Hospital Ángeles, Puebla

Mario Enrique Rendón Macías

Universidad Panamericana

Alfonso Reyes López

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Antonio Rizzoli Córdoba

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Juan José Luis Sienra Monge

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Fortino Solórzano Santos

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Rodrigo Vázquez Frías

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Jenny Vilchis Gil

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Miguel Ángel Villasis Keever

Instituto Mexicano del Seguro Social

Leonardo Viniegra Velázquez

Hospital Infantil de México Federico Gómez



Hospital Infantil de México
Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud



PERMAYER MÉXICO
www.permayer.com

CONSEJO EDITORIAL

Ariadna Ayerza Casas
*Hospital Materno Infantil Universitario
Miguel Servet, Zaragoza, España*

Tania Barragán Arévalo
*Hospital Infantil de México Federico
Gómez, Ciudad de México, México*

Angélica Castro Ríos
*Instituto Mexicano del Seguro Social,
Ciudad de México, México*

Gina del Carmen Chapa Koloffon
*Hospital Infantil de México Federico
Gómez, Ciudad de México, México*

Carlos De la Torre González
*Hospital Infantil de México Federico
Gómez, Ciudad de México, México*

Arlette Patricia Doussoulin Sanhueza
*Universidad de la Frontera
Temuco, Araucanía, Chile*

Raffo Lucio Joaquín Escalante
Kanashiro
*Instituto Nacional de Salud del Niño de
Breña, Lima, Perú*

Enrique Faugier Fuentes
*Hospital Infantil de México Federico
Gómez, Ciudad de México, México*

Heriberto Fernández Jaramillo
*Universidad Austral de Chile,
Valdivia, Chile*

Carlos Ernesto Franco Paredes
*Hospital Infantil de México Federico
Gómez, Ciudad de México, México*

María Teresa García Romero
*Instituto Nacional de Pediatría,
Ciudad de México, México*

Norma Guerra Hernández
*Instituto Mexicano del Seguro Social,
Ciudad de México, México*

Maribelle Hernández Hernández
*Hospital Infantil de México Federico
Gómez, Ciudad de México, México*

Daniel Ibarra Ríos
*Hospital Infantil de México Federico
Gómez, Ciudad de México, México*

Cándido José Ingles Saura
*Universidad Miguel Hernández de Elche,
Alicante, España*

María Guadalupe Jean Tron
*Hospital Infantil de México Federico
Gómez, Ciudad de México, México*

Rodolfo Jiménez Juárez
*Hospital Infantil de México Federico
Gómez, Ciudad de México, México*

María de Lourdes Marroquín Yañez
*Hospital Infantil de México Federico
Gómez, Ciudad de México, México*

José Antonio Maza
*Uppsala Monitoring Center,
Uppsala, Suecia*

Gabriel Manjarrez Gutiérrez
*Instituto Mexicano del Seguro Social,
Ciudad de México, México*

José Manuel Moreno Villares
*Clínica Universidad de Navarra,
Navarra, España*

Manolo Sibael Ortega Romero
*Instituto Mexicano del Seguro Social,
Ciudad de México, México*

Luis Ortiz Hernández
*Universidad Autónoma Metropolitana,
Ciudad de México, México*

Rodolfo Pinto Almazán
*Instituto Politécnico Nacional,
Ciudad de México, México*

Magali Reyes Apodaca
*Hospital Infantil de México Federico
Gómez, Ciudad de México, México*

Jesús Reyna Figueroa
*Instituto de Seguridad y Servicios Sociales
de los Trabajadores del Estado,
Ciudad de México, México*

Guillermo José Ruiz Arguelles
*Universidad Popular Autónoma del Estado
de Puebla, Puebla, México*

Gabriela Tercero Quintanilla
*Hospital Infantil de México Federico
Gómez, Ciudad de México, México*

Francisco Javier Torres López
*Instituto Mexicano del Seguro Social,
Ciudad de México, México*

Jessica Liliana Vargas Neri
*Universidad Nacional Autónoma de
México, Ciudad de México, México*

Arturo Vargas Origel
*Universidad de Guanajuato,
Guanajuato, México*

Edgar M. Vásquez Garibay
*Universidad de Guadalajara,
Jalisco, México*

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España – permanyer@permanyer.com
Permanyer México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo – 11560 Ciudad de México
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com

L-ISSN: 0539-6115

ISSN: 1665-1146

Ref.: 12127AMEX261

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores.
Los editores y la editorial no son responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2026 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer.

Esta es una publicación *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Criterios diagnósticos de los trastornos del crecimiento que requieren uso de hormona de crecimiento: consenso actualizado de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica

Patricia G. Medina-Bravo¹, Ana C. Hill-de Titto², América L. Miranda-Lora^{3*},
Angélica Martínez-Ramos-Méndez⁴, Giselle Alcalá-Fernández⁵, M. de la Luz Domínguez-Carrillo⁶,
Elisa L. Dávila-Sotelo⁷, Luis A. López-Rivera⁸, Reyna A. Paredes-Flores⁹, Mercedes B. Medina-Aguilar¹⁰,
Julio C. Valenzuela-Montoya¹¹, Lilia T. Avena-Portillo¹², Raúl Calzada-León¹³, Margarita Barrientos-Pérez¹⁴,
Aleida Rivera-Hernández¹⁵, Lidia Cuevas-Martínez¹⁶, Hanna G. Marrodan-García¹⁴,
M. Esther Gloria-Quintero¹⁷, Concepción Valverde-Ocaña^{18,19}, María D. Hernández-Almaguer²⁰,
Nayely Garibay-Nieto²¹, Berenice Aguirre-Gómez²², Luis M. Dorantes-Álvarez²³, Ma. de la Luz Ruiz-Reyes²⁴ y
Héctor R. Rivero-Escalante²⁵

¹Departamento de Endocrinología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México; ²Práctica privada, Miembro Titular de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica, Ciudad de México; ³Unidad de Investigación Epidemiológica en Endocrinología y Nutrición, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México; ⁴Departamento de Endocrinología, Área de Pediatría, Hospital Español, Ciudad de México; ⁵Endocrinología Pediátrica, Torreón, Coah.; ⁶Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Alta Especialidad No. 48, León, Gto.; ⁷Departamento de Pediatría, Hospital regional del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Monterrey, N.L.; ⁸Subdirección del Hospital Naval de Especialidades, Veracruz, Ver.; ⁹Departamento de Endocrinología Pediátrica, Sanatorio Ángeles de Tehuacán, Tehuacán, Pue.; ¹⁰Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital Christus Muguerza, Faro del Mayab, Mérida, Yuc.; ¹¹Endocrinología Pediátrica, Práctica privada, Mexicali, B.C.; ¹²Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil de Especialidades del Estado de Chihuahua, Chih.; ¹³Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; ¹⁴Departamento de Endocrinología, Hospital Ángeles Puebla, Pue.; ¹⁵Jefatura del Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México; ¹⁶Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital General Regional No. 270, IMSS, Reynosa, Tamps.; ¹⁷Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital General Regional No. 251, IMSS, Metepec, Edo. de México; ¹⁸Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital Ángeles Health System, San Luis Potosí, S.L.P.; ¹⁹Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital general de Zona No. 1 Licenciado Ignacio Télles, IMSS, San Luis Potosí, S. L. P.; ²⁰Médico Genetista, Pediatrics Mexicali y/o Facultad de Medicina UABC, Mexicali, B.C.; ²¹Unidad de Bienestar Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México; ²²Hospital Ángeles, Clínica Londres y San Ángel Inn, Ciudad de México; ²³Endocrinólogo Pediatra, Práctica Privada, Ciudad de México; ²⁴Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; ²⁵Departamento de Endocrinología Pediátrica, Centro de Endocrinología y Nutrición, Cancún, Q. Roo. México

Resumen

En los últimos años, tanto el conocimiento de los trastornos del crecimiento como el enfoque de las directrices para el uso de la hormona de crecimiento humana recombinante (HChr) han evolucionado de manera significativa. El abordaje diagnóstico de estos trastornos requiere una evaluación física exhaustiva y sistemática, cuyos hallazgos deben integrarse con los de estudios paraclínicos y genéticos, cuando estén indicados. Esto permitirá lograr un diagnóstico preciso e identificar aquellas condiciones que pueden beneficiarse del uso de HChr. El presente documento es el resultado del trabajo realizado por el Grupo de Interés sobre Crecimiento, así como otros miembros de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica, con el objetivo principal de señalar los criterios clínicos y paraclínicos de distintas entidades en las que puede estar indicado el uso de HChr.

Palabras clave: Hormona de crecimiento. Trastornos de crecimiento. México.

*Correspondencia:

América L. Miranda-Lora
E-mail: americaml@hotmail.com

Fecha de recepción: 07-04-2026
Fecha de aceptación: 09-04-2026
DOI: 10.24875/BMHIM.26000033

Disponible en internet: 03-06-2026
Bol Med Hosp Infant Mex. 2026;83(Supl 2):1-22
www.bmhim.com

1665-1146/© 2026 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Diagnostic criteria for growth disorders requiring growth hormone therapy: updated consensus from the Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica

Abstract

In recent years, both the understanding of growth disorders and the clinical guidelines concerning recombinant human growth hormone (hrGH) therapy have evolved considerably. The diagnostic evaluation of these disorders requires a comprehensive and systematic physical examination, the findings of which should be integrated with relevant paraclinical and genetic investigations when indicated. Such an integrated diagnostic approach enables greater accuracy in establishing the underlying etiology and in identifying those conditions that are most likely to benefit from hrGH therapy. This document represents the collective work of the Growth Interest Group, together with other members of the Mexican Society of Pediatric Endocrinology. Its primary objective is to delineate and standardize the clinical and paraclinical criteria for a spectrum of growth-related conditions in which hrGH therapy may be considered appropriate.

Keywords: Growth hormone. Growth disorders. Mexico.

Introducción

Hace aproximadamente 20 años, la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica publicó un documento con recomendaciones para el uso de la hormona de crecimiento humana recombinante (HChr) en la práctica pediátrica¹. No obstante, en los últimos años, tanto el conocimiento de los trastornos del crecimiento como el enfoque de las directrices para el uso de HChr han evolucionado de manera significativa.

En México, de acuerdo con las más recientes Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición (ENSANUT), la prevalencia de talla baja en niños menores de 5 años fue del 13.9% en 2020, disminuyó al 12.6% en 2021 y se ubicó en el 12.8% en 2022, lo que representa un incremento de 0.2 puntos porcentuales respecto al año previo².

El presente documento es el resultado del trabajo realizado por el Grupo de Interés sobre Crecimiento, así como otros miembros de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica interesados en el tema. El objetivo principal es señalar los criterios clínicos y paraclínicos de distintas entidades en las que puede estar indicado el uso de HChr.

Todas las entidades mencionadas comienzan con el estudio o abordaje de un paciente que presenta un trastorno del crecimiento. Por ello, es fundamental identificar los criterios que definen un crecimiento alterado. Si bien existen ciertas controversias en la literatura respecto a la definición exacta de los trastornos del crecimiento, los datos señalados en la [tabla 1](#) deben considerarse como indicadores de una posible alteración en el crecimiento^{1,3-10}. Una vez identificada cualquiera de estas condiciones, es fundamental realizar un abordaje diagnóstico integral. A continuación,

se presentan aquellas condiciones que afectan el crecimiento y en las cuales el tratamiento con HChr resulta de utilidad.

Deficiencia de hormona de crecimiento

Generalidades

La hormona del crecimiento (HC) se produce en la hipófisis y tiene una secreción pulsátil, de predominio nocturno y que puede variar de un día y otro. Su liberación ocurre en cantidades crecientes conforme avanza la edad del niño, hasta alcanzar niveles máximos durante la pubertad. Una alteración en la producción o neurosecreción de dicha hormona puede condicionar alteraciones en el crecimiento y algunas alteraciones metabólicas¹¹.

La deficiencia de HC (DHC) puede ser congénita o adquirida, la primera por mutaciones genéticas o malformaciones estructurales del sistema nervioso central, y la segunda secundaria a traumatismos, infecciones, inflamación, infiltración, radioterapia o la presencia de tumores en el área hipotálamo-hipofisaria. La deficiencia aislada de HC idiopática, es decir, sin una causa identificable, suele ser la causa más comúnmente reportada¹²; sin embargo, es importante considerar que cada vez existe mayor evidencia en la literatura sobre la existencia de variantes genéticas asociadas a la DHC que explican la causa de la deficiencia. Inclusive, hasta el 30% de los pacientes con DHC tienen el antecedente de otro miembro de la familia afectado, como padres o hermanos^{13,14}.

Criterios clínicos

La mayor parte de estos pacientes se presentan clínicamente con talla baja y/o deterioro del crecimiento

Tabla 1. Criterios clínicos de sospecha de trastorno del crecimiento

- Estatura inferior a -2 DE respecto a la media para la edad y sexo
- Se considera una talla baja grave cuando la estatura se encuentra -3 DE respecto a la media
- Estatura por debajo de percentil 3 en las curvas de crecimiento
- Estatura inferior a -1.5 DE de la esperada para la talla blanco familiar
- Estatura adulta proyectada por debajo de -2DE de la talla blanco familiar
- En ausencia de talla baja, pérdida corroborada mayor a 1 DE en la estatura durante un año de observación
- En ausencia de talla baja, una velocidad de crecimiento mayor a -2 DE por más de un año o mayor a -1.5 DE sostenida por más de 2 años

DE: desviaciones estándar.

(Tabla 1). En la etapa del lactante, en donde el deterioro del crecimiento no es tan marcado, algunos datos que pueden orientar al diagnóstico son: hipoglucemia grave, ictericia prolongada, micropene, microftalmia y alteraciones en la línea media (paladar hendido, úvula bífida o incisivo central único)^{10,15}.

El fenotipo clínico típico de la DHC en la infancia consiste en un deterioro persistente del crecimiento que, en la mayoría de los pacientes, condiciona talla baja. Algunos otros datos que se pueden llegar a encontrar son prominencia frontal, puente nasal deprimido, edad aparente menor a la cronológica, hipoplasia del tercio medio facial, retraso en la dentición, adiposidad central y micropene. Sin embargo, algunos pacientes presentan únicamente una disminución en la velocidad de crecimiento, sin haber alcanzado aún una talla baja al momento de la detección temprana. No obstante, si el deterioro en la velocidad de crecimiento persiste, finalmente se manifestará una talla baja. En adolescentes por lo general podemos identificar deterioro en el crecimiento y en algunos puede existir retraso puberal asociado, si bien esto no se presenta en todos los casos^{10,15}.

Criterios paraclínicos

La sospecha clínica de DHC neonatal puede confirmarse mediante una única medición de HC, a partir del tamizaje de plasma, suero o sangre del recién nacido, durante la primera semana de vida. Se ha sugerido que un nivel de HC < 7 ng/ml en el cribado sanguíneo del

recién nacido a término confirma la deficiencia grave de HC con alta precisión¹⁰. Otros autores han señalado que mediciones aleatorias de HC durante los primeros 28 días de vida < 4.5 ng/ml tienen una especificidad del 100% y sensibilidad del 83% para integrar el diagnóstico de DHC¹⁶. Después del periodo neonatal, este tipo de mediciones ya no son útiles para el diagnóstico¹⁵.

Existen estudios que pueden contribuir a establecer el diagnóstico de DHC. La edad ósea suele encontrarse retrasada; sin embargo, este hallazgo puede no observarse en casos de enfermedades de inicio reciente, en adolescentes que han iniciado ya la pubertad o en pacientes con obesidad en donde puede encontrarse normal o incluso adelantada^{17,18}.

Es importante descartar en los pacientes causas sistémicas que pudieran alterar el crecimiento como hipotiroidismo, enfermedades crónicas y displasias esqueléticas (habitualmente se presentan como tallas bajas disarmónicas) al iniciar el abordaje. Una vez excluidas estas condiciones, se recomienda evaluar los niveles de IGF-1 (somatomedina C) y proteína fijadora de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 3 (IGFBP-3), así como realizar pruebas de estimulación de la secreción de la HC⁹. En cuanto a las concentraciones de IGF-1 e IGFBP-3, valores inferiores a -2 desviaciones estándar (DE) o por debajo de percentil 2.5 sugieren fuertemente una alteración en la producción de HC. Existen herramientas en línea que permiten calcular las DE según la edad, sexo, estadio puberal y tipo de ensayo (<https://specialtytesting.labcorp.com/resources/tools/endocrinology-calculator>; <https://www.seen.es/calculadoras/sds-igf-1>). Es importante considerar que algunos pacientes con DHC pueden presentar valores de IGF-1 e IGFBP-3 dentro de rangos normales, ya que la sensibilidad de estas pruebas puede llegar a ser del 30% o menos, dependiendo del punto de corte. No obstante, la especificidad es alta (> 85-90%) cuando los valores de IGF-1 o IGFBP-3 están significativamente bajos (≤ -2 DE)¹⁹. Los niveles de IGFBP-3 son más confiables en niños menores de 3 años¹³. Hay que considerar que los niveles de IGF-1 pueden disminuir en situaciones como ayuno prolongado, desnutrición calórico-proteica, insuficiencia renal, diabetes *mellitus* e hipotiroidismo, lo que puede interferir en la interpretación de los resultados^{15,20}. Hay que tener en cuenta la importante variabilidad de los diferentes inmunoensayos, los cuales deben ser estandarizados y reportar los resultados en DE.

Un estudio reciente²¹ identificó que un cociente IGF-1/IGFBP-3 bajo presenta una sensibilidad del 87.5% y una especificidad del 83% para diferenciar

Tabla 2. Pruebas de estimulación^{9,22-30}

Agente estimulante ^{††}	Vía de administración	Mecanismo de acción principal	Comentarios
Insulina	Intravenosa	Provoca hipoglucemia, que es el estímulo fisiológico más potente	Considerada la prueba de referencia; sin embargo, poco utilizada, ya que su implementación requiere estricta supervisión médica por riesgo de hipoglucemia grave y está contraindicada en ciertos pacientes
Arginina	Infusión intravenosa	Actúa por mecanismo desconocido, posiblemente suprimiendo la somatostatina	Se utiliza a menudo como un segundo agente en un protocolo combinado (p. ej., arginina + clonidina)
Glucagón	Intramuscular o subcutánea	Induce hipoglucemia tardía e indirectamente estimula la secreción de HC	Opción segura para bebés y niños pequeños. El efecto estimulador es menos potente y más tardío que la insulina
Clonidina	Oral	Agonista alfa-adrenérgico que actúa a nivel central	Puede causar somnolencia e hipotensión
Levodopa	Oral	Precursor de dopamina, actúa a nivel hipotalámico	Puede causar náuseas
Ejercicio	No aplica	Estímulo fisiológico adrenérgico	
GHRH	Intravenosa	Estimula directamente la secreción de HC por la hipófisis	Útil para diferenciar un defecto hipotalámico (respuesta normal) de uno hipofisario (respuesta deficiente)

*Las dosis de cada estímulo depende de los distintos protocolos y queda a criterio del endocrinólogo pediatra el cálculo de ésta.

†La toma de muestras sanguíneas se pueden realizar cada 15 a 60 min y el número de muestras difieren de acuerdo con los distintos protocolos publicados en la literatura. GHRH: hormona liberadora de HC; HC: hormona de crecimiento (GH).

entre pacientes con y sin DHC. Además, la combinación de IGF-1 bajo, IGFBP-3 bajo y un cociente bajo (< percentil 2.5) incrementa la especificidad hasta cerca del 97.7% para identificar DHC¹⁶. Sin embargo, su utilidad clínica al momento no ha sido universalmente aceptada.

Las pruebas de estimulación de la secreción de HC se pueden hacer con varias sustancias y/o fármacos (Tabla 2)^{9,22-30}. Tradicionalmente, en un niño con criterios clínicos, un pico de secreción menor a 10 ng/ml se considera como diagnóstico, aunque este punto de corte ha sido objeto de debate, y algunos aceptan que el punto corte sea por debajo de 7 ng/ml.

Si bien las pruebas de estimulación de la secreción de HC se consideran el estándar para confirmar DHC, presentan varias limitaciones. La reproducibilidad es baja y existe una considerable variabilidad interindividual y entre los distintos ensayos de laboratorio³¹. Los resultados pueden verse afectados por factores extrínsecos como el estado nutricional, el estrés, la edad y el momento de la pubertad^{31,32}. El umbral diagnóstico varía según el método de laboratorio y el estímulo utilizado, lo que dificulta su estandarización^{21,31}.

Debido a las limitaciones mencionadas, se sugiere realizar dos pruebas de estímulo para poder establecer el diagnóstico. Sin embargo, si hay una alta sospecha

diagnóstica, a veces solo una prueba puede ser suficiente. El diagnóstico de DHC sin pruebas de estimulación se puede sugerir en pacientes que cumplan los criterios siguientes: características auxológicas (Tabla 1), con presencia de defectos hipotálamo-hipofisarios en neuroimagen (congénitos o adquiridos) y por lo menos otra deficiencia adicional de las hormonas hipofisarias^{10,15,22}. En estos casos los niveles bajos de IGF-1 pueden ser útiles para apoyar el diagnóstico de DHC. Un valor normal de HC en una prueba de estimulación no excluye completamente la posibilidad de deficiencia funcional o de acción de HC, especialmente en presencia de talla y valores bajos de IGF-1, ni descarta la necesidad futura de tratamiento³³. Después de más de 50 años realizando estas pruebas de estimulación, se ha aprendido que el diagnóstico de DHC no puede basarse solamente en resultados bioquímicos^{17,18,20}.

Dado que la secreción de HC aumenta durante la pubertad, algunos autores han sugerido la administración de esteroides sexuales en niños en etapa peripuberal, en especial cuando se busca establecer un diagnóstico diferencial con pubertad retrasada, con el objetivo de reducir la posibilidad de falsos positivos. Por ello, se ha propuesto la administración de esteroides sexuales antes de realizar las pruebas de HC en estos casos. Sin embargo, esta práctica sigue siendo

controvertida y no está aceptada de manera sistemática en la actualidad^{10,22,24}.

Además de las mediciones hormonales, se recomienda realizar una resonancia magnética (RM) hipofisaria tras el diagnóstico de DHC para evaluar la región hipotálamo-hipofisaria.

La evaluación de la hipófisis mediante RM debe incluir el análisis de la intensidad de la señal, la forma, el tamaño y la posición tanto de la hipófisis anterior como de la posterior, así como del tallo hipofisario y su relación con los tejidos circundantes. Es fundamental valorar la proporción entre la adenohipófisis y la neurohipófisis, que normalmente es de 4:1. Además, se debe comparar la forma y el tamaño de la glándula con los valores esperados según la edad y el sexo del paciente. Asimismo, es de utilidad para establecer diagnósticos de alteraciones estructurales hipofisarias y del sistema nervioso en general, así como para descartar la presencia de tumores^{10,15}.

Otras consideraciones

Pueden existir deficiencias hormonales hipofisarias múltiples en pacientes con DHC, por lo que hay que evaluar la posible presencia concomitante de otras alteraciones endocrinas, ya que los síntomas pueden ser poco específicos, especialmente en la etapa neonatal. Debemos tener una alta sospecha en pacientes con alteraciones en la formación de la línea media, alteraciones estructurales hipofisarias (como la displasia septo-óptica), tumores como el craneofaringioma, así como en aquellos con mutaciones relacionadas con deficiencias múltiples^{12,15}.

Con respecto a las pruebas genéticas, se recomienda realizarlas cuando existe historia familiar de consanguinidad o de DHC, malformaciones craneofaciales o de línea media, u otros hallazgos sindrómicos o dismorfias que sugieren origen congénito o genético^{10,15}.

La eficacia del tratamiento con HChr en pacientes con DHC está respaldada por evidencia robusta para mejorar la estatura y otros parámetros clínicos (composición corporal, metabolismo, salud ósea), con un perfil de seguridad favorable y aprobación regulatoria internacional desde 1985^{22,34,35}.

En pacientes con DHC, es importante revalorar la necesidad de continuar el tratamiento durante la etapa de transición hacia la vida adulta. Esta etapa se define como el periodo que comienza hacia el final de la pubertad y finaliza cuando se adquiere la maduración adulta completa, con una duración aproximada de 6 a 8 años. Es importante destacar que la adquisición de la talla final no significa el cese de la acción de la HC³⁵.

La razón principal para la reevaluación una vez finalizado el periodo de crecimiento longitudinal es que se ha descrito la normalización de la secreción. En la DHC idiopática o aislada, entre el 55 y 84% de los pacientes normalizan la secreción de HC en pruebas de estimulación al alcanzar la talla final o completar la pubertad, por lo que dejan de cumplir criterios bioquímicos y no requieren tratamiento en la edad adulta. En contraste, en la DHC secundaria a afección orgánica (malformaciones del eje hipotálamo-hipofisario, tumores, cirugía o radioterapia), la deficiencia suele persistir; más del 90% mantiene respuestas anómalas tras concluir el crecimiento. La deficiencia de tres hormonas hipofisarias tiene un valor predictivo positivo del 96% para la persistencia de la DHC, cifra que aumenta al 99% cuando existe deficiencia de cuatro hormonas hipofisarias³⁶⁻⁴⁰.

En pacientes en la etapa de transición con historia de DHC en la niñez secundaria a lesiones estructurales o con insuficiencia hipofisaria múltiple o en aquellos con mutaciones genéticas comprobadas, una IGF-I baja es suficiente para confirmar el diagnóstico. Sin embargo, en pacientes que no tienen este antecedente, se deben realizar pruebas de estimulación de secreción de HC para confirmar la persistencia del déficit, aunque los puntos de corte para realizar el diagnóstico de persistencia de la DHC son diferentes a los utilizados en la edad pediátrica²⁰.

Puntos clave

- La DHC puede tener múltiples causas, siendo la deficiencia aislada idiopática de las más frecuentes.
- El dato clínico principal que presentan los pacientes con DHC es el deterioro del crecimiento y/o talla baja. Puede acompañarse o no de otros datos clínicos según la edad del paciente.
- La edad ósea suele estar retrasada, sin embargo, hay condiciones en las que puede estar acorde a la edad cronológica o incluso adelantada, principalmente en aquellos pacientes que ya presentan desarrollo puberal al momento del diagnóstico.
- Niveles bajos de IGF-1, IGFBP-3 y de la relación IGF-1/IGFBP-3 apoyan el diagnóstico de DHC, pero niveles normales no descartan la deficiencia.
- Un paciente que cumple con criterios clínicos y niveles de GH < 10 ng/ml en una prueba de estimulación de HC se considera con el diagnóstico de DHC, reconociendo la posible variabilidad en estos resultados.
- Pacientes con criterios clínicos, alteraciones anatómicas del área hipotálamo-hipofisaria y otras

deficiencias hipofisarias no requieren prueba de estímulo y es suficiente identificar niveles de IGF-1 bajos.

- La RM de hipófisis nos permite establecer diagnósticos de alteraciones estructurales y descartar presencia de tumores.
- En el diagnóstico integral de DHC se deben considerar criterios clínicos y auxológicos, así como estudios bioquímicos (IGF-1, IGFBP-3 y pruebas de estímulo de la secreción de HC) y de imagen.

Síndrome de Turner

Generalidades

El síndrome de Turner (ST) es un trastorno genético poco común en el que un cromosoma X falta total o parcialmente, y en ocasiones el material genético del cromosoma Y puede estar involucrado en casos de mosaicismo⁴¹. Afecta a una de cada 2.500 recién nacidas, y del total de productos concebidos con este genotipo, se estima que solo el 1-1.5% logran llegar a este momento, mientras que el 99% son abortados⁴²⁻⁴⁴.

Criterios clínicos

La baja estatura es el dato más constante, presente en más del 90% de los casos, varía según el país de origen y suele ser de 20 a 22 cm inferior a la media de la población. El crecimiento espontáneo en el ST se caracteriza por un retraso moderado del crecimiento intrauterino y un crecimiento lento desde la infancia, con una separación progresiva de la talla media de la población, de modo que un 75% de las niñas muestran una talla inferior al percentil 3 a los 3-5 años. Por lo anterior, una afectación progresiva del crecimiento en una niña debe motivar a realizar un cariotipo incluso sin un fenotipo evidente. Esto se intensifica en la etapa de la pubertad, al no presentar el estirón inducido por las hormonas sexuales. También es característica la ausencia de desarrollo puberal, ya que hasta un 90-95% de las niñas con ST presentarán insuficiencia ovárica, con falta de aparición de caracteres sexuales secundarios en la época puberal, amenorrea primaria e infertilidad^{44,45}.

El fenotipo clínico es altamente variable, pueden observarse dismorfias como aperturas oculares oblicuas hacia abajo, ptosis palpebral, puente nasal bajo, *pterygium colli* (cuello alado), cabello de implantación posterior baja, orejas de implantación baja y/o rotadas. En tórax puede observarse teletelia, tórax ancho

y escoliosis. En extremidades puede observarse: *cubitus valgus*, acortamiento del cuarto metacarpiario y/o metatarsiano, y edema en manos y pies. Pueden observarse también manchas cutáneas hiper- o hipopigmentadas. Es importante destacar que la ausencia de estos hallazgos no excluye el diagnóstico y hasta un 30% puede presentar fenotipo leve o incompleto^{42,43,45}.

Criterios paraclínicos

El diagnóstico de ST se sospecha en función de los hallazgos clínicos y requiere la confirmación de la aneuploidía subyacente mediante un cariotipo convencional (bandas GTG) u otro análisis citogenético. El estudio citogenético debe incluir un recuento de al menos 30 metafases, para descartar algunos casos de mosaicismo. En casos con alta sospecha clínica y cariotipo 46,XX, se recomienda el uso de técnicas de mayor sensibilidad como hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o microarreglo para detectar mosaicismos o alteraciones estructurales del segundo cromosoma sexual (deleciones, duplicaciones, isocromosomas, entre otros)^{41-43,45}.

Para el diagnóstico prenatal del ST es recomendable realizar una ecocardiografía fetal donde se puede identificar hidrops fetal no inmune o higroma quístico. El diagnóstico se puede confirmar prenatalmente mediante muestreo de vellosidades coriónicas, amniocentesis o cordocentesis, y deberá confirmarse al nacimiento mediante la realización del cariotipo⁴¹.

Las situaciones en las que está indicado el cariotipo o el análisis FISH de los cromosomas sexuales para detectar el ST se describen en la [tabla 3](#)⁴².

Aunque la estatura baja es una de las principales características del ST, las pacientes no suelen presentar DHC, por lo que no está indicado realizar pruebas de estimulación de HC a pesar de la baja estatura a menos que se sospeche una DHC concomitante⁴⁶.

Otras consideraciones

Las pacientes con ST pueden presentar distintas comorbilidades que requieren estudios adicionales de diagnóstico y seguimiento, los cuales se resumen en la [tabla 4](#)^{42,47,48}.

El tratamiento con HChr en el ST mejora de manera significativa la estatura final y otros parámetros clínicos (composición corporal, perfil cardiovascular y metabólico), con un perfil de seguridad favorable y aprobación por organismos regulatorios desde 1996^{49,50}.

Tabla 3. Indicaciones del cariotipo o el análisis FISH de los cromosomas sexuales para detectar el ST

Periodo antenatal	Signos sospechosos en ultrasonido (hidrops fetal, higroma quístico)
Niña recién nacida	Linfedema de las extremidades, cuello grueso, anomalías del corazón izquierdo (coartación aórtica, aorta bicúspide, hipoplasia del corazón izquierdo, etc.), fenotipo clínico sugestivo de ST
Niña prepuberal	Baja estatura (talla ≤ -2 DE o talla ≤ -2 DE con respecto a la talla objetivo parental) independientemente de la tasa de crecimiento, o disminución de la velocidad de crecimiento, antecedentes de coartación aórtica; con o sin fenotipo clínico sugestivo de ST
Adolescente	Baja estatura (≤ 2 DE) con o sin un fenotipo clínico sugestivo, inicio tardío de la pubertad sin desarrollo mamario después de los 13 años, ausencia de progresión de la pubertad, amenorrea primaria o secundaria con altas concentraciones séricas de gonadotropina
Mujer adulta	Baja estatura, fenotipo clínico sugestivo, amenorrea primaria o secundaria con altas concentraciones séricas de gonadotropina, abortos espontáneos recurrentes y/o infertilidad

DE: desviación típica; ST: síndrome de Turner.

Puntos clave

- La talla baja, la ausencia de desarrollo puberal y la presencia de hallazgos físicos característicos orientan el diagnóstico de ST.
- El cariotipo convencional es el método estándar para confirmar el diagnóstico de ST, mediante la identificación de la ausencia total o parcial del segundo cromosoma sexual. Las técnicas de alta resolución (FISH, microarreglo de ADN) están recomendadas en casos de alta sospecha clínica con cariotipo convencional normal, para detectar mosaicismos o deleciones parciales del cromosoma X.
- Una vez confirmado el diagnóstico, se recomienda realizar ecocardiografía, ecografía renal, evaluación auditiva y oftalmológica, así como pruebas de función tiroidea y metabólica, para detectar comorbilidades asociadas.

Niños pequeños para la edad gestacional con talla no recuperada

Generalidades

El término pequeño para la edad gestacional (PEG) describe a un recién nacido cuyo peso y/o longitud se

encuentran dos o más DE por debajo de la media establecida para su población de referencia, su sexo y su edad gestacional. En diversos países se acepta que el punto de corte debe ser el percentil 10. Existen distintas curvas de crecimiento con valores de referencia de peso y talla en recién nacidos de acuerdo con las semanas de gestación y que incluyen población hispana de referencia^{51,52}. Es preciso conocer con exactitud la duración de la gestación, bien sea por la fecha de la última menstruación o, preferiblemente, por ultrasonido. Esta dará una estimación correcta de la edad gestacional, a menos que ya desde el primer trimestre exista algún trastorno del crecimiento. Es importante que las medidas de peso y longitud del recién nacido se determinen con precisión, ya que, sobre todo en esta última, se cometen errores frecuentes de medición. Si bien el término PEG comprende tanto a los recién nacidos de peso bajo como de longitud reducida, puede ser de utilidad diferenciar tres grupos dentro de los PEG: de peso reducido, de longitud reducida o de peso y longitud disminuidos. Esta clasificación permite orientar mejor el diagnóstico etiológico y el riesgo futuro de morbilidad cardiovascular⁵³.

Aproximadamente el 15% de los PEG no logran alcanzar el percentil de crecimiento esperado conforme a su talla genética, manteniendo baja estatura en la edad adulta. Los mecanismos asociados a un crecimiento de recuperación (*catch-up*) adecuado incluyen valores basales elevados de HC que favorecen una recuperación temprana, así como factores perinatales y familiares como el peso y la talla al nacer, la edad gestacional y la talla blanco familiar⁵⁴. Los criterios principales para definir un recién nacido PEG sin crecimiento de recuperación son: una estatura por debajo de -2 DE para la edad y sexo después de los 2 a 4 años de vida considerando su carril familiar de crecimiento, en ausencia de enfermedades crónicas, síndromes genéticos o alteraciones endocrinas que expliquen la baja talla⁵⁴⁻⁵⁹. Es decir, son niños que presentan una falla persistente en el crecimiento sin causa identificada.

Criterios clínicos

La evaluación clínica se basa en la comparación del peso al nacer con estándares de referencia que consideren la edad gestacional y el sexo. El parámetro más utilizado es el percentil de peso y el estándar más empleado es el INTERGROWTH-21st (<https://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/es>), que define PEG como peso por debajo del percentil 10 para la edad gestacional y el sexo, y lo

Tabla 4. Comorbilidades y estudios adicionales requeridos al diagnóstico y durante el seguimiento de pacientes con ST

Sistema	Comorbilidad principal	Estudios adicionales
Ojos	Estrabismo, errores de refracción, ptosis, pliegues epicánticos	Evaluación oftalmológica al diagnóstico y según necesidad
Oídos	Infecciones recurrentes, pérdida auditiva, alteraciones del equilibrio	Tamizaje auditivo al diagnóstico y periódicamente.
Dientes	Problemas dentales	Revisión dental anual; estudios de sueño si hay sospecha de apnea
Piel y linfedema	Linfedema, dermatitis, eczema, vitiligo, alopecia, aumento de nevos	Examen cutáneo anual, educación sobre autoexploración y manejo de linfedema
Riñón y vías urinarias	Malformaciones renales y urinarias	Ecografía renal al diagnóstico; control anual de función renal y proteinuria si hay anomalías
Metabolismo	Sobrepeso, dislipidemia, diabetes	Perfil lipídico y glucosa/HbA1c anual desde la infancia
Hígado	Alteraciones en pruebas de función hepática, enfermedad metabólica del hígado	Pruebas de función hepática anuales desde los 10 años; estudios adicionales si hay alteraciones persistentes
Gastrointestinal	Anemia, hemorragia digestiva, enfermedad inflamatoria intestinal	Biometría hemática anual; estudios adicionales si hay anemia
Autoinmunidad	Hipotiroidismo, enfermedad celíaca, otras autoinmunidades	TSH anual o bianual; anticuerpos para enfermedad celíaca cada 2-5 años o según síntomas
Hueso y esqueleto	Osteoporosis, fracturas, escoliosis, <i> genu valgo</i> , deformidad de Madelung	DXA tras completar el crecimiento y cada 5-10 años
Cardiovascular	Malformaciones cardíacas, dilatación y disección aórtica, hipertensión, anomalías venosas	Ecocardiograma y/o resonancia cardíaca al diagnóstico y periódicamente
Desarrollo puberal y función gonadal	Insuficiencia ovárica, pubertad espontánea poco frecuente, infertilidad	Seguimiento del desarrollo mamario y uterino, y estudios para opciones reproductivas

DXA: absorciometría de rayos X de energía dual; HbA1c: hemoglobina glucosilada; ST: síndrome de Turner; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

clasifica como moderado (percentil 3-10) o grave (< percentil 3)^{60,61}. En cuanto a la talla, el niño PEG se define también por una longitud al nacer por debajo de -2 DE respecto a la media para la edad gestacional y sexo. El uso de ambos parámetros (peso y talla) permite identificar tanto PEG armónicos (ambos parámetros bajos) como disarmónicos (solo uno bajo). Otros criterios como perímetro cefálico e índice ponderal aportan información adicional sobre la proporcionalidad corporal y pueden ser útiles en la evaluación clínica^{6,59,62,63}.

Se debe evaluar cada 3 meses el peso, la longitud, el perímetro cefálico y la relación peso/longitud durante el primer año de vida y cada 6 meses durante el segundo año de vida. A partir del tercer año de vida, además de la evaluación de peso y talla, se debe incluir la valoración del índice de masa corporal anualmente hasta que el niño alcance su potencial de altura genética o una altura dentro del rango normal^{54,59}.

Crterios paraclínicos

Antes de iniciar el tratamiento con HChr en los PEG con talla no recuperada se recomienda realizar una evaluación integral. Esta evaluación debe incluir estudios de laboratorio dirigidos a descartar otras causas de baja talla y a caracterizar el eje HC-IGF-1. Los estudios recomendados incluyen: biometría hemática, función renal y hepática, perfil tiroideo, IgA, anticuerpos antitransglutaminasa tisular y antiendomiso (para descartar enfermedad celíaca), velocidad de sedimentación globular, y estudios genéticos en caso de sospecha clínica de algún síndrome específico⁶⁴. Para la evaluación endocrina, es fundamental solicitar niveles séricos de IGF-1 y de IGFBP-3 como marcadores iniciales del eje HC-IGF-1. En niños PEG con talla no recuperada, los valores basales de IGF-1 suelen estar entre -0.6 y -2.0 DE, y los de IGFBP-3 entre -0.4 y -2.0 SDS,

reflejando una alteración en el eje GH-IGF⁵⁵. Sin embargo, la normalidad en la concentración de IGF-1 e IGFBP-3 no descartan la posibilidad de requerir tratamiento con HChr en un PEG sin crecimiento de recuperación.

Durante el tratamiento con HChr, se espera un aumento significativo de IGF-1 y en menor medida de IGFBP-3, con valores que pueden superar +2 DE en estos pacientes⁶⁵. En casos donde exista sospecha de DHC, se requieren pruebas de estimulación de la secreción de HC. Sin embargo, es importante señalar que en los niños PEG con talla no recuperada, el tratamiento con HChr está aprobado, independientemente de la presencia o ausencia de DHC⁵⁴.

Otras consideraciones

Adicionalmente a la talla baja, los niños PEG pueden presentar diversas alteraciones endocrinológicas, entre ellas trastornos en el desarrollo puberal (como la pubertad temprana), mayor riesgo de obesidad, incremento en la incidencia de alteraciones y eventos cardiovasculares, así como la posibilidad de infertilidad o disfunción gonadal en la edad adulta, especialmente en varones⁵⁴.

La rápida recuperación del peso en la vida posnatal temprana se asocia con mayor riesgo de resistencia a la insulina, lo que predispone al desarrollo de diabetes tipo 2 y síndrome metabólico en la adultez^{57,59}. El crecimiento recuperador rápido y el rebote de adiposidad temprano también se vinculan con cambios en la composición corporal y el tejido adiposo, aumentando el riesgo de obesidad, adiposidad central, dislipidemia, disfunción endotelial, enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares en la edad adulta⁵⁷.

Los niños PEG que no presentan crecimiento de recuperación espontáneo hacia los 2 años de edad tienen un riesgo elevado de mantener talla baja en la vida adulta. El tratamiento con HChr en estos pacientes fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2001 y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2003. Si bien existen discrepancias en cuanto a la edad óptima de inicio, los puntajes Z de talla considerados para iniciar el tratamiento y las dosis empleadas, existe consenso en recomendar HChr en niños PEG con talla baja persistente (≤ -2 DE para la edad y el sexo) entre los 2 y 4 años de edad, que no hayan presentado crecimiento de recuperación. Los beneficios del tratamiento trascienden el incremento en la talla, ya que incluyen mejoría en la composición corporal, en el perfil lipídico y,

potencialmente, en la salud ósea y muscular, con un perfil de seguridad favorable^{54,57,59,66,67}.

Puntos clave

- El diagnóstico de PEG con talla no recuperada requiere la aplicación de criterios auxológicos estrictos y la exclusión de otras causas de talla baja.
- El tratamiento con HChr está recomendado en niños PEG sin crecimiento de recuperación entre los 2-4 años, al haber descartado otras causas de talla baja.
- La evaluación previa al inicio del tratamiento con HChr debe incluir tanto estudios generales como específicos del eje HC-IGF-1.
- En el paciente PEG sin recuperación del crecimiento, las pruebas de estimulación de HC se realizarán solo si el endocrinólogo pediatra sospecha DHC. Estas pruebas no se requieren en todos los casos, ya que los resultados no modifican la indicación de tratamiento con HChr.

Síndrome de Prader-Willi

Generalidades

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es un trastorno genético y multisistémico, causado por la pérdida de expresión de un grupo de genes improntados en la región del cromosoma 15q11-q13 de origen paterno. La alteración puede deberse a una deleción paterna (alrededor del 60% de los casos), disomía uniparental materna (aproximadamente 35%) o defectos en el centro de impronta de dicha región. Su incidencia estimada es de 1 entre 10,000-30,000, con el mismo número de hombres y mujeres afectados^{68,69}. Los pacientes suelen tener una trayectoria compleja que implica cambios en el neurodesarrollo, la nutrición, el sistema endocrino, el metabolismo y el comportamiento a lo largo de la vida⁶⁸.

Criterios clínicos

Clínicamente, el SPW presenta una evolución en fases. En el contexto prenatal, pueden presentarse polihidramnios, restricción de crecimiento intrauterino asimétrico y movimientos fetales disminuidos⁷⁰. En la etapa neonatal y de lactante predomina la hipotonía grave, dificultades en la alimentación y retraso global del desarrollo motor y del lenguaje. A partir de los 2 años se observa una mejoría en el tono y en el desarrollo motor, pero empieza a notarse hiperfagia progresiva

con déficit de saciedad, lo que incrementa el riesgo de obesidad mórbida. Otros hallazgos frecuentes son talla baja, hipogonadismo hipogonadotrófico, discapacidad intelectual leve a moderada, alteraciones conductuales (como ansiedad, irritabilidad, síntomas obsesivo-compulsivos y crisis de ira), así como dificultades en la regulación emocional y social⁶⁸. Es importante destacar que no es necesario que se cumplan todos los criterios clásicos, ya que algunos pacientes pueden no presentar todas las manifestaciones^{68,71}.

Criterios paraclínicos

El estudio genético incluye la prueba de metilación, que constituye la prueba inicial de cribado y permite confirmar el diagnóstico, aunque puede no distinguir entre delección, disomía uniparental o defecto de impronta. Para ello será necesario aplicar las técnicas de FISH y análisis de microsatélites. La técnica de FISH detecta si existe delección de la región 15q11-q13, donde se sitúan los genes causantes del SPW. En caso de que el FISH sea negativo, se llevará a cabo el análisis de los microsatélites que permite diferenciar si ambos cromosomas son de origen biparental, o por el contrario si son ambos de origen materno, en cuyo caso estaríamos ante una disomía uniparental materna. Si el origen fuera biparental se tratará, por defecto, de una alteración en la impronta genómica^{72,73}.

Otras consideraciones

La mayoría de los pacientes con SPW presentan disfunción hipotalámica que se manifiesta con baja estatura, obesidad central, hipogonadismo y osteoporosis. La determinación de los niveles séricos de IGF-1, IGFBP-3 o la realización de pruebas de estimulación de la secreción de HC permite identificar una posible DHC⁷⁴. Asimismo, se recomienda evaluar el estado tiroideo y suprarrenal cuando la clínica lo justifique⁷⁵.

Es importante considerar que en los varones con SPW, a pesar de que al inicio pueden estar descendidos ambos testículos, uno de ellos puede situarse posteriormente a nivel intraabdominal (criptorquidia de inicio tardío), por lo que es indispensable su exploración en cada consulta^{76,77}.

En cuanto a los estudios de imagen, los pacientes con SPW pueden requerir evaluaciones específicas según su presentación clínica. La densitometría ósea resulta fundamental para la detección temprana de osteopenia u osteoporosis, mientras que las radiografías permiten identificar complicaciones ortopédicas

como escoliosis o displasia de cadera. La RM cerebral puede ser necesaria en la evaluación de hipopituitarismo. De manera complementaria, estudios como la radiografía de tórax pueden apoyar en el diagnóstico de cardiopatía pulmonar, y las imágenes abdominales (radiografía simple, tomografía computarizada o ecografía) son esenciales para descartar complicaciones graves como dilatación o rotura gástrica aguda, necrosis, coleditiasis o pancreatitis, sobre todo en presencia de vómitos o dolor abdominal^{75,78}.

La polisomnografía es un estudio fundamental para evaluar los trastornos del sueño característicos en este síndrome, en especial la apnea obstructiva del sueño y la hipoventilación alveolar. El uso de HChr puede exacerbar una apnea obstructiva persistente si no se detecta previamente, por tal motivo, la polisomnografía es obligatoria antes de iniciar el tratamiento con HChr⁷⁹.

El tratamiento con HChr está aprobado en pacientes pediátricos con SPW desde el 2000, independientemente de los niveles de HC. Los beneficios del tratamiento incluyen mejoría en el crecimiento lineal, la composición corporal, desarrollo motor, cognición y calidad de vida⁸⁰⁻⁸².

Puntos clave

- La sospecha clínica de SPW se basa en criterios clínicos y la confirmación diagnóstica se realiza mediante estudios genéticos moleculares.
- Los pacientes con SPW pueden tener disfunción hipotalámica que puede afectar la secreción de HC.
- Es fundamental realizar estudios complementarios según la clínica, como densitometría ósea, polisomnografía, radiografías para complicaciones ortopédicas y evaluación hormonal para descartar deficiencias endocrinas.
- Las pruebas de estimulación de HC en los pacientes con SPW se realizarán solo si el endocrinólogo pediatra sospecha DHC. No se requieren en todos los casos.

Insuficiencia renal crónica

Generalidades

El retraso del crecimiento es un rasgo distintivo de los niños con enfermedad renal crónica (ERC) y se asocia con deterioro de la calidad de vida, baja autoestima, menor rendimiento escolar, así como alta morbilidad y mortalidad^{83,84}. Aproximadamente el 40% de los niños con ERC terminal tienen talla baja (por debajo

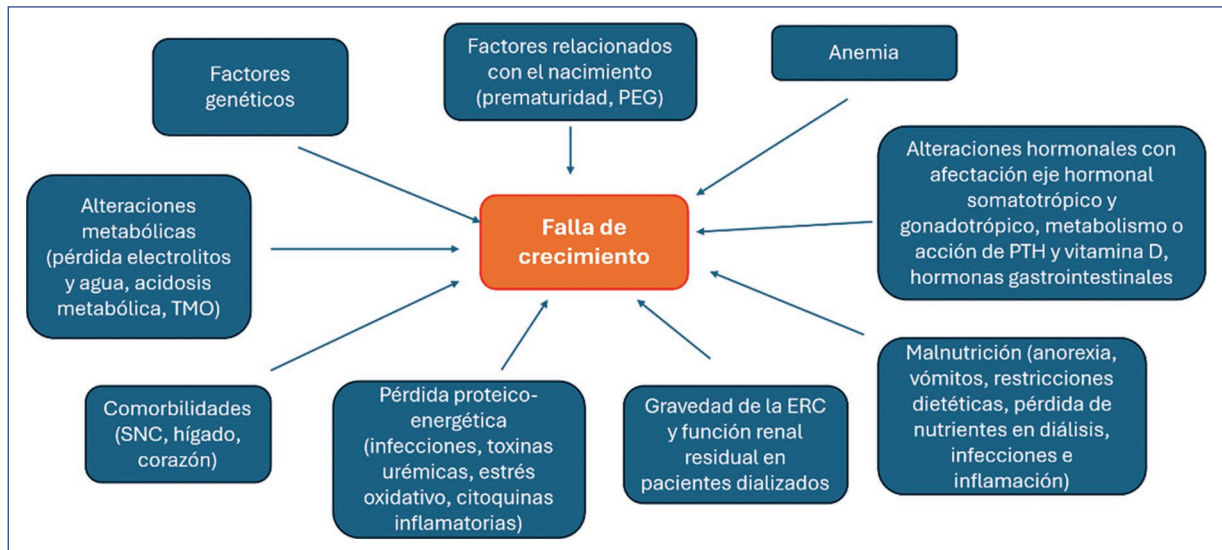


Figura 1. Factores que contribuyen a la falla de crecimiento en pacientes con ERC. ERC: enfermedad renal crónica; PEG: pequeño para edad gestacional; PTH: hormona paratiroide; SNC: sistema nervioso central; TMO: trastorno mineral óseo.

de percentil 3)^{83,85}. En Latinoamérica, el 39% de los niños en hemodiálisis la presentan⁸⁶.

La patogenia de la talla baja en la ERC es multifactorial e incluye la restricción del crecimiento intrauterino, desnutrición, alteraciones en el metabolismo mineral óseo, acidosis metabólica, uso de esteroides, alteraciones electrolíticas y disfunción de los ejes de HC y puberal (Fig. 1). Los dos factores más importantes son la edad de inicio y la gravedad de la ERC. La ERC avanzada es un estado de insensibilidad a la HC, y existe una deficiencia funcional de IGF-1^{83,85}.

Criterios clínicos

Es importante monitorear adecuadamente el crecimiento en niños con ERC, ya que la estatura en estos niños puede afectarse rápidamente. Se aconseja evaluar la velocidad de crecimiento frecuentemente, dependiendo de la edad (más frecuente en menores de 3 años) y de la gravedad de la insuficiencia renal (más frecuente en pacientes con más deterioro, es decir, etapa 3 en adelante), pudiendo ser entre 1 y 6 meses dependiendo de estos factores⁸⁵. Al ser el deterioro del crecimiento multifactorial, también se sugiere evaluar y optimizar el estado nutricional, corregir alteraciones ácido-base y de electrolitos, mantener niveles de parathormona (PTH) y vitamina D dentro de rangos adecuados (para evitar osteodistrofia renal) y tratar la anemia en caso de que exista⁸³.

Criterios paraclínicos

En los niños con ERC, es importante monitorear los siguientes parámetros: creatinina sérica y tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), urea, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina total, bicarbonato, PTH, 25(OH) vitamina D, albúmina, hemoglobina, glucemia en ayuno, hemoglobina glucosilada (HbA1c), función tiroidea, IGF-1 y edad ósea para verificar que haya placas de crecimiento abiertas⁸⁴. Los pacientes con ERC presentan resistencia a HC en lugar de una deficiencia, por lo que las pruebas de estimulación de la secreción de HC no están indicadas⁸⁷. No se recomienda medir las concentraciones de IGF-1 porque hay tendencia a la acumulación de fragmentos de dicha molécula que son inmunorreactivos y pueden dar falsos niveles elevados⁸⁵. A pesar de los niveles normales o elevados de IGF-1 total, la forma libre y bioactiva suele estar reducida, contribuyendo a la resistencia a HC⁸⁷.

Otras consideraciones

Se debe de considerar el inicio de tratamiento con HChr en cualquier paciente con ERC y una talla para la edad entre percentil 3 y 10, con una velocidad de crecimiento debajo del percentil 25, que persiste por más de 3 meses en lactantes y por más de 6 meses en niños y adolescentes⁸⁵. En estudios clínicos, la HChr mejora la velocidad de crecimiento y la talla final

en niños con ERC, incluso en aquellos que reciben corticosteroides, como ocurre en el contexto de trasplante renal⁸⁸.

El tratamiento con HChr en estos pacientes es una terapia aprobada desde 1993 y su uso está respaldado por la evidencia para mejorar el crecimiento en niños con ERC y también después del trasplante renal si persiste el retraso de crecimiento, una vez corregidos otros factores contribuyentes como desnutrición, acidosis metabólica y alteraciones endocrinas^{85,89-91}.

Puntos clave

- Alrededor del 40% de los pacientes con ERC tienen talla baja y su causa es multifactorial, existiendo una insensibilidad a HC y una deficiencia funcional de IGF-1.
- Se debe de monitorear frecuentemente la velocidad de crecimiento, dependiendo de la edad y la gravedad de la ERC.
- Se sugiere optimizar el estado nutricional, alteraciones ácido-base y de electrolitos, valores de PTH, vitamina D y hemoglobina antes de iniciar tratamiento con HChr.
- Se debe de considerar el inicio de tratamiento con HChr en cualquier paciente con talla para la edad entre el percentil 3 y 10, con una velocidad de crecimiento debajo del percentil 25, que persiste por más de 3 meses en lactantes y por más de 6 meses en niños y adolescentes.

Deficiencia/haploinsuficiencia del gen SHOX

Generalidades

El gen *SHOX* (*short stature homeobox*) está ubicado en la región pseudoautosómica (PAR1) de los cromosomas X y Y. Su deficiencia constituye el trastorno genético del crecimiento más frecuente, asociado tanto con formas aisladas como sindrómicas de talla baja. Las mutaciones en *SHOX* afectan la codificación de un factor de transcripción que regula la proliferación y diferenciación de los condrocitos en la placa de crecimiento, lo que explica la variabilidad clínica que va desde la talla baja idiopática (TBI) aislada hasta la discondrosteosis de Léri-Weill y la displasia mesomélica de Langer. La prevalencia estimada de alteraciones en *SHOX* es del 2-6% aproximadamente en niños con TBI y del 60-90% en Léri-Weill, lo que lo convierte en uno de los genes más relevantes en la etiología monogénica de la talla baja⁹²⁻⁹⁴.

Tabla 5. Sistema de puntuación para identificar pacientes candidatos a estudio del gen *SHOX* basado en criterios clínicos

Datos clínicos	Criterio	Puntos
Relación envergadura/talla	< 96.5%	2
Relación talla sentado/talla	> 55.5%	2
Índice de masa corporal	> percentil 50	4
Cúbito valgo	Sí	2
Antebrazo corto	Sí	3
Curvatura del antebrazo	Sí	3
Apariencia de hipertrofia muscular	Sí	3
Luxación del cúbito (en el codo)	Sí	5
Total máximo		24

Criterios clínicos

La presencia de talla baja desproporcionada y distomorfias características permite identificar a los pacientes que son candidatos para el estudio del gen *SHOX*, tal como propuso Rappold en su sistema de puntuación basado en criterios clínicos, el cual se muestra en la [tabla 5](#). Con un punto de corte de más de 4 puntos, la sensibilidad se reporta del 71%, mientras que con un punto de corte de más de 7 puntos, la sensibilidad disminuyó al 61%⁹⁵.

Las características clínicas que orientan la sospecha son el acortamiento mesomélico de las extremidades (la porción media), *cubitus valgus* o encorvamiento del antebrazo, deformidad de Madelung en el antebrazo, el acortamiento del 4.º metacarpiano y distomorfias faciales como un paladar alto, *micrognatia* y una hipertrofia muscular aparente^{94,96}.

Criterios paraclínicos

Las características radiológicas típicas en la deficiencia de *SHOX* incluyen la triangulación de la epífisis distal del radio y cúbito, lucencia del borde cubital del radio distal, agrandamiento y arqueamiento de la diáfisis radial, acortamiento de los cuarto y quinto metacarpianos, piramidalización de la fila carpiana y convexidad de la metáfisis distal del radio⁹⁴. Estas alteraciones pueden identificarse mediante radiografías de mano y muñeca, que también permiten evaluar la edad ósea y detectar predisposición a deformidad de Madelung, así como mediante radiografías

de antebrazo y mediciones segmentarias como el cociente piernas/tronco⁹⁷.

Desde el punto de vista genético, la búsqueda de deleciones o duplicaciones mediante MLPA (amplificación múltiple dependiente de ligación de sondas, por sus siglas en inglés) o microarreglos con cobertura de PAR1, junto con la secuenciación o exoma dirigido, permite detectar tanto mutaciones puntuales como variantes regulatorias. Dada la diversidad de alteraciones posibles, la combinación de estas técnicas incrementa el rendimiento diagnóstico⁹⁸.

El uso de paneles genéticos o exoma está indicado en especial cuando la historia clínica o el fenotipo no son clásicos, o si se sospecha otra causa monogénica⁹².

Otras consideraciones

La evidencia señala que el tratamiento con HChr mejora la velocidad de crecimiento en niños con alteraciones del gen *SHOX*, con ganancias similares a las observadas en pacientes con ST, con un perfil de seguridad aceptable y su uso está aprobado por organismos regulatorios desde el 2006⁹⁹.

Puntos clave

- La deficiencia/haploinsuficiencia del gen *SHOX* es la causa monogénica más frecuente de talla baja, con un espectro clínico amplio y una prevalencia significativa en la población pediátrica con talla baja.
- El diagnóstico se basa en la integración de criterios clínicos (talla baja desproporcionada, dismorfias, sistema de puntuación Rappold), hallazgos radiológicos característicos y estudios genéticos confirmatorios.

Talla baja idiopática

Generalidades

La TBI se define como una altura por debajo de 2 DE de la media para la edad, sexo y población correspondiente, con peso adecuado al nacimiento, con proporciones corporales normales y sin evidencia de alteraciones sistémicas, hormonales, nutricionales o cromosómicas. Con dicha definición podemos ver que este diagnóstico está constituido por un grupo muy heterogéneo, con genotipos y fenotipos muy variables, y, a pesar de varias décadas de estudio, todavía se considera un diagnóstico de exclusión, en donde se descartaron otras múltiples causas de deterioro en el crecimiento. Muchas veces este término se utiliza para

identificar a los niños cuya causa biológica de un crecimiento alterado no es aparente por los métodos convencionales^{100,101}. Actualmente la TBI se entiende como un grupo heterogéneo con múltiples causas genéticas posibles, por ello el término idiopática está siendo sustituido por talla baja sin diagnóstico específico o sin causa conocida¹⁰¹.

Criterios clínicos

La evaluación clínica y la auxología en estos pacientes continúan siendo el parámetro más importante para guiarnos en el diagnóstico. Es importante tener tallas precisas, velocidad de crecimiento, identificar el momento de la pubertad, y tener la talla blanco familiar como guía. Los subtipos clásicos incluyen la talla baja familiar, el retraso constitucional de crecimiento y desarrollo (quienes en general llegan a una talla final adulta normal) y la TBI no familiar. Durante la evaluación se debe buscar en forma intencionada: desproporción de segmentos, deterioro en crecimiento, discrepancia en relación con el carril familiar esperado, así como dismorfias sutiles que pudieran orientar hacia algún diagnóstico específico¹⁰¹.

Criterios paraclínicos

Habitualmente estos pacientes son evaluados como cualquier otro paciente con un diagnóstico de talla baja. Se deben descartar condiciones de salud sistémica, así como evaluar la función tiroidea y los niveles de IGF-1 e IGFBP-3, los cuales suelen estar normales. Muchas veces se ha utilizado la prueba de secreción de HC para tratar de diferenciar a los pacientes entre una DHC o una TBI, ya que estos últimos tienen una producción normal de dicha hormona, siempre recordando que puede existir mucha variabilidad en los resultados de las pruebas. Algunos estudios genéticos de niños con TBI han encontrado algunas causas monogénicas que explican estas alteraciones de crecimiento como lo son mutaciones de los genes *SHOX*, *ACAN*, *NPR2*, *IGF-1R*, *GHR*, *STAT5B* y *COL2A1*, por nombrar algunos de los más frecuentes. Algunos de estos genes tienen que ver con el eje de HC, pero otros están relacionados con diferentes factores y moléculas sintetizadas en la placa de crecimiento^{17,101,102}.

Actualmente, es posible identificar algunas de estas alteraciones mediante secuenciación del exoma, que arroja resultados positivos en aproximadamente el 25-30% de los pacientes, o mediante análisis de microarreglos, con una tasa de detección cercana al 10-15%. No obstante, estos estudios aún no están

disponibles de manera universal en todos los centros en nuestro medio.

Se debe de considerar el estudio genético de aquellos pacientes que tienen una talla por debajo de 3 DE de la media poblacional, desproporción de segmentos, historia familiar de talla baja, edad ósea avanzada, anomalías esqueléticas, hiperlaxitud, mala respuesta a HC a pesar de buen apego al tratamiento, alteraciones en el neurodesarrollo y dismorfias identificables. Si bien todavía existe un grupo grande de pacientes en los que no logramos encontrar alteraciones, en un futuro con la integración de la evidencia auxológica, endocrinológica y genética, es probable que muchos de estos pacientes logren tener un diagnóstico etiológico más preciso y en consecuencia tratamientos mucho más personalizados^{17,101}.

Otras consideraciones

Durante los primeros años de los 2000 se observó que los niños con TBI podían tener una modesta respuesta al tratamiento con HChr, aumentando de 3 a 7 cm su talla adulta dependiendo de la dosis, edad al inicio del tratamiento y el tiempo de uso. Esto llevó a que la FDA aprobara la indicación de HChr en el 2003 para este diagnóstico. Sin embargo, no todos los pacientes presentan la misma respuesta al tratamiento, lo que representa una situación compleja en cuanto a la determinación de un diagnóstico exacto, un pronóstico incierto, y una respuesta variable al tratamiento^{101,103}.

Actualmente se aconseja individualizar el tratamiento de los pacientes que tienen TBI, y que la decisión sea compartida con la familia, ya que existen pacientes que no tendrán una buena respuesta al tratamiento con HChr, a pesar de dosis adecuadas y buen apego durante un año²². Entre los predictores asociados con una mejor respuesta terapéutica se encuentran una mayor ganancia de talla durante el primer año de tratamiento, una talla genética más alta, retraso en la maduración ósea y el inicio más temprano del tratamiento.

Puntos clave

– La TBI se define como una altura menor a 2 DE de la media para la edad, sexo y población correspondiente, con peso adecuado al nacimiento, con proporciones corporales normales y sin evidencia de alteraciones sistémicas, hormonales, nutricionales o cromosómicas.

– Hay que considerar estudios genéticos si el paciente tiene una talla por debajo de 3 DE de la media poblacional, desproporción de segmentos, historia familiar de talla baja, edad ósea avanzada o anomalías esqueléticas, presencia de hiperlaxitud, alteraciones en el neurodesarrollo y dismorfias identificables, así como una mala respuesta a HChr a pesar de buen apego al tratamiento.

– La decisión de iniciar tratamiento con HChr debe de tomarse en conjunto con los padres, sabiendo que los resultados pueden ser muy variables.

Pubertad precoz

Generalidades

La pubertad es un periodo de transición física, hormonal y psicológica de la infancia hasta la edad adulta, la cual se caracteriza por un crecimiento lineal acelerado y el logro de la función reproductiva. Es un proceso complejo y multifactorial que incluye factores genéticos, metabólicos, ambientales, étnicos y geográficos y es resultado de la reactivación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HPG). Definir los límites de un proceso natural como la pubertad es difícil; sin embargo, el rango de edades en los cuales se considera normal el inicio de la pubertad es entre los 8-13 años en las mujeres y entre los 9-14 años en los hombres¹⁰⁴.

La pubertad precoz (PP) se asocia a una exposición temprana a esteroides sexuales, lo que condiciona una aceleración de la maduración ósea con posibilidad de cierre epifisario prematuro. El resultado es una ventana temporal de crecimiento más corta, estatura menor a la esperada para la talla genética y en ocasiones talla baja final. El diagnóstico de PP central (PPC) debe basarse en una combinación de criterios clínicos, estudios bioquímicos y pruebas complementarias¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

Criterios clínicos

La PPC se define en niñas como la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años (telarca) y en niños un volumen testicular $\geq 4 \text{ cm}^3$ antes de los 9 años, como resultado de una reactivación precoz del funcionamiento del eje HHG. Sin embargo, no todo inicio temprano de estos signos progresa a PPC, por lo que es fundamental una evaluación clínica cuidadosa, considerando la velocidad de progresión de los caracteres sexuales secundarios en un lapso de 3-6 meses, la aceleración del crecimiento y la ausencia de regresión de dichos datos de desarrollo^{105,106}.

Criterios paraclínicos

La radiografía de mano y muñeca permite detectar maduración ósea acelerada, lo que apoya el diagnóstico, aunque no es exclusivo de esta condición. El principal estudio bioquímico es la hormona luteinizante (LH); un valor basal ≥ 0.3 UI/l es sugestivo, pero siempre debe interpretarse junto con los hallazgos clínicos. En pacientes con datos clínicos y $LH < 0.3$ se debe realizar la prueba de estimulación con análogos de GnRH (aGnRH), la cual confirma el diagnóstico si la LH supera 5 UI/l tras el estímulo. Otros datos útiles incluyen una relación $LH/FSH > 0.6$ y niveles elevados de estradiol o testosterona. El ultrasonido pélvico es útil en niñas, especialmente si los estudios hormonales no son concluyentes, ya que permite descartar tumores (suprarrenales, ováricos, hepáticos, etc.) y valorar el tamaño ovárico y uterino, así como la relación entre cuerpo y cérvix uterino. En niñas prepuberales, una longitud uterina ≥ 3 cm y pequeños quistes foliculares (< 9 mm, a menudo múltiples) son hallazgos frecuentes y normales. Sin embargo, un volumen ovárico > 2.5 cc, una relación cuerpo/cuello uterino > 1 o la presencia de línea endometrial sugieren niveles elevados de estrógenos y, por tanto, inicio puberal¹⁰⁸. Se recomienda el seguimiento clínico cada tres meses para vigilar la progresión de los signos puberales y el crecimiento¹⁰⁵.

El diagnóstico de la causa de la PPC es importante. Se recomienda realizar una RM de la zona hipotálamo-hipofisaria a todas las niñas que inician la pubertad antes de los 6 años, a todos los niños con PPC y a quienes tengan manifestaciones neurológicas (cefalea, alteraciones visuales, etc.). En niñas mayores de 6 años, la RM se sugiere si la pubertad progresa rápido, la edad ósea está adelantada más de dos años o presentan datos sugerentes de hipertensión intracraneal. En caso de sospecha de tumor germinal, se debe medir la β -hCG. Si la pubarca es la manifestación inicial de la pubertad aunado a otros signos de hiperandrogenismo, o testosterona persistentemente elevada, se debe descartar hiperplasia suprarrenal congénita. En casos de sobrepeso y obesidad asociado a resistencia a la insulina puede considerarse hiperandrogenismo funcional. Si hay talla baja y edad ósea retrasada, se recomienda medir TSH para descartar hipotiroidismo¹⁰⁹.

Otras consideraciones

El tratamiento de la PPC se basa en el uso de aGnRH. La combinación del tratamiento de la supresión puberal

junto con HChr no se considera una indicación formal; sin embargo, la literatura señala que puede ser indicada en casos seleccionados de PPC o pubertad adelantada con talla baja y ritmo de crecimiento acelerado que comprometa la talla final, bajo estricta supervisión endocrinológica^{107,110-112}.

Existen reportes sobre el uso de HChr en pacientes diagnosticados con PPC más talla baja, donde los candidatos a tratamiento son los pacientes diagnosticados con PPC y al momento del diagnóstico presentan una proyección de estatura menor a 2 DE de la media para la edad y sexo, y en aquellos en quienes durante el tratamiento con aGnRH la velocidad de crecimiento disminuya a menos de 5 cm por año o bien 0.4-0.5 cm por mes por tres meses consecutivos¹¹³⁻¹¹⁵.

La coexistencia de PPC y DHC es poco frecuente, pero está documentada en la literatura médica, en especial en contextos de daño hipotálamo-hipofisario, lo que genera un perfil clínico complejo con aceleración de la maduración ósea y desarrollo puberal, pero con velocidad de crecimiento subóptima y pronóstico de talla final comprometido^{31,116,117}. El tratamiento combinado de aGnRH y HChr está respaldado por la literatura como una estrategia eficaz para mejorar el pronóstico de talla en estos casos y requiere documentar la DHC en este contexto (ver criterios paraclínicos de diagnóstico de DHC)^{32,107,116-118}.

El uso de HChr en pacientes con PP sin DHC es controvertido y debe evaluarse en forma individual según la evidencia y el perfil del paciente. En algunos casos, la ganancia en talla final es limitada, especialmente si existe baja talla inicial, avance óseo significativo o disminución del ritmo de crecimiento durante el tratamiento con aGnRH. La combinación de HChr y aGnRH puede considerarse en casos seleccionados con baja talla y crecimiento comprometido, pero requiere precaución y supervisión endocrinológica estricta, dada la limitada evidencia sobre su eficacia y seguridad. En estos pacientes, los niveles de IGF-1, IGFBP-3 y la prueba de estimulación de la secreción de HC suelen ser normales^{107,110-112}. Algunos estudios han reportado una ganancia de 7.9 ± 1.1 cm en la talla adulta sobre la predicha, lo que representa una mejoría significativa y justifica añadir HChr al tratamiento convencional con aGnRH durante 2-3 años en pacientes con PPC, en especial cuando la disminución en la velocidad de crecimiento compromete el pronóstico de talla final. Revisiones sistemáticas sugieren que los aGnRH pueden mejorar la altura adulta en niñas con PP y que la adición de HChr ofrece una ventaja adicional sobre la talla final¹¹⁹⁻¹²².

Puntos clave

- La PPC implica inicio puberal antes de los 8 años en niñas y 9 años en niños y puede asociarse a una disminución en el pronóstico de talla final adulta por cierre epifisario temprano y requiere un diagnóstico clínico y paraclínico integral.
- El diagnóstico se basa en la progresión rápida de caracteres sexuales secundarios y el crecimiento acelerado, apoyado por estudios como edad ósea adelantada, LH basal ≥ 0.3 UI/l o estimulada ≥ 5 UI/l, además de pruebas complementarias en condiciones específicas.
- Aunque poco frecuente, se ha reportado la coexistencia de PPC y DHC, lo que requiere corroborar ambos diagnósticos; en estos casos, la combinación de aGnRH y HChr mejora la talla final.
- El uso de HChr en pacientes con PPC sin DHC puede considerarse en casos seleccionados con deterioro del patrón de crecimiento bajo supervisión del endocrinólogo pediatra, ya que uno de los desenlaces asociados es la talla baja en la edad adulta o una menor estatura para su talla familiar.

Pubertad temprana rápidamente progresiva

Generalidades

La pubertad temprana rápidamente progresiva se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios dentro de los límites considerados normales para la edad (≥ 8 años en niñas y ≥ 9 años en niños), pero con una progresión acelerada del desarrollo puberal, velocidad de crecimiento y maduración ósea. Aunque no cumple con la definición clásica de PP, puede comprometer la talla adulta final y ocasionar repercusiones psicosociales, por lo que requiere vigilancia estrecha y, en ocasiones tratamiento farmacológico^{123,124}.

Criterios clínicos

Los pacientes con pubertad rápidamente progresiva muestran avance acelerado de caracteres sexuales secundarios, evaluado por incremento de estadios de Tanner en un lapso de 6-12 meses y aumento significativo de la velocidad de crecimiento ($> 6-7$ cm/año).

Criterios paraclínicos

Las pacientes presentan un adelanto de la edad ósea de al menos 1 año respecto a la edad cronológica.

Además, las concentraciones de LH, ya sea basales o tras estímulo con aGnRH, se encuentran en valores iguales o superiores a 0.3 UI/l (basal) o mayores o iguales a 5.0 UI/l (tras el estímulo), lo cual es compatible con pubertad.

Otras consideraciones

El criterio más importante para decidir el tratamiento en estos pacientes es la aceleración en el ritmo de progresión de la pubertad, acompañada de riesgo de baja talla adulta o impacto psicosocial. En estos casos, al igual que en PP, puede considerarse el uso de aGnRH¹²⁵ y valorar la administración de HChr si la predicción de talla final está claramente comprometida; sin embargo, no es una indicación absoluta. Esto se debe a que la talla adulta está influenciada por múltiples factores, incluyendo determinantes genéticos, la cantidad de secreción de HC, la estatura previa al inicio de la pubertad, así como el inicio y la duración de la pubertad¹²⁶. Hasta el momento, los estudios publicados no muestran evidencia suficiente para recomendar el tratamiento combinado con aGnRH y HChr en todos los pacientes con pubertad temprana rápidamente progresiva, por lo que es fundamental individualizar la decisión terapéutica¹²⁷.

Puntos clave

- La pubertad temprana rápidamente progresiva inicia dentro del rango de edad cronológica normal para la pubertad, pero avanza de manera acelerada.
- Puede comprometer la talla adulta y tener repercusiones psicosociales importantes.
- El diagnóstico se basa principalmente en la velocidad de crecimiento, el avance de la edad ósea y la progresión de las etapas de Tanner de manera acelerada, más que en la edad de inicio.
- El tratamiento farmacológico debe individualizarse considerando el riesgo de baja talla adulta, la velocidad de progresión y el riesgo de alteraciones psicosociales.

Consideraciones finales

En las [tablas 6 y 7](#) se resumen las características clínicas y paraclínicas de los trastornos del crecimiento que pueden beneficiarse del tratamiento con HChr. El abordaje diagnóstico de estos trastornos requiere una evaluación física exhaustiva y sistemática, ya que muchos hallazgos relevantes pueden identificarse

Tabla 6. Comparativo de criterios diagnósticos y aprobación regulatoria para el uso de hormona de crecimiento humana recombinante en diferentes trastornos del crecimiento

Características	Deficiencia de HC	Síndrome de Turner	Pequeño para la edad gestacional no recuperado	Síndrome de Prader-Willi
Congénito o adquirido	Congénito o adquirido	Congénito	Congénito	Congénito
Criterios auxológicos	Talla < -2 DE o < -1.5 DE de la talla media parental, baja velocidad de crecimiento	Bajo peso y talla prenatal. Talla < -2 DE, sin estirón puberal	Peso/longitud < -2 DE al nacer, talla < -2 DE sin crecimiento de recuperación a los 2 a 4 años	Talla baja y obesidad progresiva
Características clínicas	En algunos casos puede presentarse hipoglucemia neonatal, ictericia, micropene, adiposidad central, facies de menor edad, malformaciones de la línea media, dismorfias	Linfedema, cuello alado, tórax en escudo, cardiopatías, dismorfias, amenorrea	Generalmente sin dismorfias	Hipotonía neonatal, pobre succión, obesidad central, apneas, hipogonadismo, retraso en el neurodesarrollo
Desarrollo puberal	Puede estar retardado	Atraso o ausencia puberal	Normal o en algunos casos puede estar adelantada	Retraso puberal frecuente
Edad ósea	Suele estar retrasada pero no en todos los casos	Normal o retrasada. Se pueden observar acortamiento de metacarpianos y alteración en la disposición de los huesos de la muñeca	Normal, retrasada o adelantada	Normal, retrasada o adelantada
IGF-1, IGFBP-3, prueba de estimulación de HC	IGF-1 baja, IGFBP-3 bajo, cociente IGF-1/IGFBP-3 bajo y prueba de estimulación de HC < 10 ng/ml	IGF-1 e IGFBP-3 normal/variable. No requiere prueba de estimulación de HC	IGF-1 e IGFBP-3 variables. No requiere prueba de estimulación de HC	Los niveles de IGF-1, IGFBP-3 y los valores de la prueba de estimulación pueden estar bajos
Otros estudios de laboratorio	Puede haber otras deficiencias hormonales hipofisarias	Estudios complementarios: gonadotropinas, perfil tiroideo, escrutinio enfermedad celíaca, valoración cardiometabólica y metabolismo mineral óseo	Se solicitan para descartar otras causas de talla baja	Evaluación de función tiroidea y suprarrenal
Estudios genéticos	Mutaciones relacionadas con el eje hipotálamo-hipófisis-HC-IGF-1. Estos estudios no siempre están disponibles en la práctica rutinaria	Cariotipo o FISH	Considerar evaluación por genética si se sospecha de alguna causa particular	Metilación, FISH, microsatélites
Otros estudios de imagen	RM hipofisaria	Ecocardiograma, USG renal o pélvico, así como estudios adicionales de acuerdo con la presencia de comorbilidades	No se requieren para apoyo diagnóstico	DXA, radiografías, RM cerebral, polisomnografía
Aprobación del tratamiento con hormona de crecimiento	FDA/EMA/Cofepris	FDA/EMA/Cofepris	FDA/EMA/Cofepris	FDA/EMA/Cofepris
Notas	Diagnóstico integral: clínico, bioquímico y de imagen. No todos los pacientes cumplen con todos los criterios	Requiere la confirmación diagnóstica mediante estudio genético, así como el abordaje integral	El diagnóstico requiere el antecedente de peso o talla bajos para la edad gestacional, con falta de recuperación de la estatura entre los 2 y 4 años y ausencia de otras condiciones que expliquen el déficit de crecimiento	Diagnóstico genético obligatorio

Cofepris: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; DE: desviación estándar; DXA: absorciometría de rayos X de energía dual; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; HC: hormona de crecimiento; IGF-1: somatomedina C; IGFBP-3: proteína fijadora de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 3; RM: resonancia magnética; USG: ultrasonografía.

Tabla 7. Comparativo de criterios diagnósticos y aprobación regulatoria para el uso de hormona de crecimiento humana recombinante en diferentes trastornos del crecimiento (*continuación*)

Características	Insuficiencia renal crónica	Deficiencia del gen <i>SHOX</i>	Talla baja idiopática	Pubertad precoz	Pubertad temprana de rápida progresión
Congénito o adquirido	Congénito o adquirido	Congénito	Congénito o adquirido	Adquirido	Adquirido
Criterios auxológicos	Talla < percentil 3 y velocidad de crecimiento < percentil 25 pese al tratamiento	Talla baja con desproporciones corporales	Talla < 2 DE, proporciones normales	Talla menor a la esperada para la edad ósea. Velocidad de crecimiento acelerada	Talla menor a la esperada para la edad ósea. Velocidad de crecimiento acelerada
Características clínicas	Hipertensión arterial, otras manifestaciones sistémicas	Deformidad de Madelung, cúbito valgo, etc., Valoración del índice de Rappold	Peso normal al nacer, sin rasgos dismórficos	Desarrollo de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y 9 años en niños (Tanner 2), progresión rápida de caracteres sexuales	Desarrollo de caracteres sexuales secundarios a partir de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños (Tanner 2), progresión rápida de caracteres sexuales
Desarrollo puberal	Normal o alterada	Variable	Suele ser normal, pero pueden presentarse variaciones	Adelantado	Adelantado y con progresión rápida de los caracteres sexuales
Edad ósea	Normal, retrasada o adelantada	Normal, retrasada o adelantada	Suele ser normal o ligeramente retrasada, pero algunos casos pueden encontrarse con edad ósea adelantada	Suele estar adelantada	Suele estar adelantada mínimo un año con respecto a la edad cronológica
IGF-1, IGFBP-3, prueba de estimulación de HC	IGF-1 baja o resistencia. Los niveles de IGFBP-3 son poco fiables. No requiere prueba de estimulación de HC	IGF-1 e IGFBP-3 variables. No requiere prueba de estimulación de HC	IGF-1, IGFBP-3 y curva de estimulación de HC normales	IGF-1 e IGFBP-3 pueden estar ligeramente altos, pero no son criterios diagnósticos. No se requiere curva de estimulación de HC	No se requiere curva de estimulación de HC. Los valores de IGF-1 e IGFBP-3 pueden estar en concentraciones normales para la edad cronológica o edad ósea
Otros estudios de laboratorio	Bioquímica renal, PTH, vitamina D	Radiografías específicas	Estudios generales para descartar otras causas de talla baja	LH, FSH, estradiol, testosterona basales, prueba de estimulación con GnRH, perfil tiroideo, andrógenos suprarrenales de acuerdo con el caso	LH, FSH, estradiol, testosterona basales, prueba de estimulación con GnRH
Estudios genéticos	No específicos	Mutación del gen <i>SHOX</i>	Considerar en casos de estatura < 3 DE o dismorfias	En sospecha de síndromes asociados	No específicos
Otros estudios de imagen	Imagen renal	Radiografía de extremidades	No específico	RM cerebral en varones o niñas menores de 6 años o en sospecha de lesión en SNC. Ultrasonido pélvico o estudio de imagen suprarrenal	RM cerebral en sospecha de lesión en SNC. Ultrasonido pélvico en niñas

(Continúa)

Tabla 7. Comparativo de criterios diagnósticos y aprobación regulatoria para el uso de hormona de crecimiento humana recombinante en diferentes trastornos del crecimiento (*continuación*)

Características	Insuficiencia renal crónica	Deficiencia del gen <i>SHOX</i>	Talla baja idiopática	Pubertad precoz	Pubertad temprana de rápida progresión
Aprobación del tratamiento con hormona de crecimiento	FDA/EMA/Cofepris	FDA/EMA	FDA	No aprobado; sin embargo, existe evidencia de su utilidad	No aprobado; sin embargo, existe evidencia de su utilidad
Notas	Se deben de optimizar factores relacionados con la sustitución renal previo al uso de HChr	El diagnóstico es clínico con confirmación mediante estudio genético	Diagnóstico de exclusión	Se puede considerar en casos seleccionados con talla baja y ritmo de crecimiento comprometido y utilizada bajo estricta supervisión por endocrinólogo pediatra	Se puede considerar en casos seleccionados con talla baja y ritmo de crecimiento comprometido y utilizada bajo estricta supervisión por endocrinólogo pediatra

DE: desviación estándar; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; FSH: hormona foliculoestimulante; GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas; GnRH: proteína fijadora de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 3; HC: hormona de crecimiento; HChr: hormona de crecimiento humana recombinante; IGF-1: somatomedina C; IGFBP-3: proteína fijadora de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 3; LH: hormona luteinizante; RM: resonancia magnética; SNC: sistema nervioso central.

desde la exploración. La integración de los hallazgos físicos con estudios paraclínicos y genéticos, cuando estén indicados, es fundamental para lograr un diagnóstico preciso e identificar aquellas condiciones que pueden beneficiarse del uso de HChr. Cabe destacar que los efectos de este tratamiento no se limitan únicamente al aumento lineal de la estatura, sino que también pueden aportar beneficios metabólicos, óseos, cardiovasculares y en la calidad de vida, incluso después de alcanzar la talla adulta, siempre y cuando se administre bajo una estricta indicación clínica y vigilancia médica por un especialista.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas

humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

- Calzada-León R, Dorantes-Álvarez LM, Barrientos-Pérez M. Recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica, A.C., para el uso de hormona de crecimiento en niños y adolescentes. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2005;62:362-74.
- Cuevas-Nasu L, Muñoz-Espinosa A, Shamah-Levy T, García-Feregrino R, Gómez-Acosta LM, Ávila-Arcos MA, et al. Estado de nutrición de niñas y niños menores de cinco años en México. *Ensanut 2022. Salud Pública Mex*. 2023;65:s211-s217.
- Clément F, Grinspon RP, Yankelevich D, Martín Benítez S, De La Ossa Salgado MC, Ropelato MG, et al. Development and validation of a prediction rule for growth hormone deficiency without need for pharmacological stimulation tests in children with risk factors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11:624684.
- Orr J, Freer J, Morris JK, Hancock C, Walton R, Dunkel L, et al. Regional differences in short stature in England between 2006 and 2019: A cross-sectional analysis from the National Child Measurement Programme. *PLoS Med*. 2021;18(9):e1003760.
- Caro R, Savel P, Moss PI. Evaluation of short and tall stature in children. *Am Fam Physician*. 2025;111(6):532-42.
- Seaver LH, Irons M; American College of Medical Genetics (ACMG) Professional Practice and Guidelines Committee. ACMG practice guideline: genetic evaluation of short stature. *Genet Med*. 2009;11(6):465-70.
- Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *J Pediatr*. 2014;164(5 Suppl):S1-14.e6.
- Barstow C, Rerucha C. Evaluation of short and tall stature in children. *Am Fam Physician*. 2015;92(1):43-50.
- Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):3990-3.
- Hage C, Gan HW, Ibba A, Patti G, Dattani M, Loche S, et al. Advances in differential diagnosis and management of growth hormone deficiency in children. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(10):608-64.

11. Pfäffle R, Kiess W. GH and IGF-1 replacement in children. *Handb Exp Pharmacol.* 2020;261:67-86.
12. Alatzoglou KS, Webb EA, Le Tissier P, Dattani MT. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances. *Endocr Rev.* 2014;35(3):376-432.
13. Perez Jurado LA, Argente J. Molecular basis of familiar growth hormone deficiency. *Horm Res.* 1994;42(4-5):189.
14. Phillips JA 3rd, Cogan JD. Genetic basis of endocrine disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(1):11.
15. Boguszewski MCS, Carlsson M, Lindberg A, Dahlgren J, Aydin F, Camacho-Hübner C, et al. Near-adult height after growth hormone treatment in children born prematurely-Data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(7):203.
16. Mamilly L, Pyle-Eilola AL, Chaudhari M, Henry RK. The utility of a random growth hormone level in determining neonatal growth hormone sufficiency. *Clin Endocrinol* 2021;94(3):392-8.
17. Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, Miller BS, Choong CSY, Cohen P, et al. Growth hormone therapy in children; research and practice - A review. *Growth Horm IGF Res.* 2019;44:20-32.
18. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: a Growth Hormone Research Society International perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019;92:1-14.
19. Choi YJ, Lee YJ, Lee NY, Lee SH, Kim SK, Ahn MB, et al. Discriminatory performance of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein-3 by correlating values to chronological age, bone age, and pubertal status for diagnosis of isolated growth hormone deficiency. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;25(4):240-7.
20. Chinoy A, Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(6):737-47.
21. Haj-Ahmad LM, Mahmoud MM, Sweis NWG, Bsisu I, Alghrabli AM, Ibrahim AM, et al. Serum IGF-1 to IGFBP-3 molar ratio: a promising diagnostic tool for growth hormone deficiency in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(4):986-94.
22. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al.; Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):361-97.
23. Kamoun C, Hawkes CP, Grimberg A. Provocative growth hormone testing in children: how did we get here and where do we go now? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(6):679-96.
24. Yuen KCJ, Johannsson G, Ho KKY, Miller BS, Bergada I, Rogol AD. Diagnosis and testing for growth hormone deficiency across the ages: a global view of the accuracy, caveats, and cut-offs for diagnosis in. *Endocr Connect.* 2023;12(7):e220504.
25. Arlien-Søborg MC, Radovick S, Boguszewski MCS, Bidlingmaier M, Johannsson G, Grimberg A, et al. Consensus and controversies about diagnosing GH deficiency: a Delphi survey by the GH research society. *Pituitary.* 2025;28(3):57.
26. Yau M, Rapaport R. Growth hormone stimulation testing: To test or not to test? That is one of the questions. *Front Endocrinol.* 2022;13:902364.
27. Alba-Roth J, Muller O, Schophl J, von Werder K. Arginine stimulates growth hormone secretion by suppressing endogenous somatostatin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:1186-9.
28. Galluzzi F, Stagi S, Parpagnoli M, Losi S, Pagnini I, Favelli F, et al. Oral clonidine provocative test in the diagnosis of growth hormone deficiency in childhood: should we make the timing uniform? *Horm Res.* 2006;66(6):285-8.
29. Strich D, Terespolsky N, Gillis D. Glucagon stimulation test for childhood growth hormone deficiency: timing of the peak is important. *J Pediatr.* 2009;154(3):415-9.
30. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocr Pract.* 2019;25(11):1191-32.
31. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR, et al. Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):2761-84.
32. Hasegawa Y, Hasegawa T, Anzo M, Aso T, Tsuchiya Y. Clinical utility of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 levels in the diagnosis of GH deficiency (GHD) during childhood. *Endocr J.* 1996;43 Suppl: S1S-4.
33. Grimberg A, Fleseriu M, Christ-Crain M, Langlois F, Gadelma M, Melmed S. Hypopituitarism. *Lancet.* 2024;403(10444):2632-48.
34. Maghnie M, Ranke MB, Geffner ME, Vlachopapadopoulou E, Ibáñez L, Carlsson M, et al. Safety and efficacy of pediatric growth hormone therapy: results from the Full KIGS Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(12):3287-301.
35. Cappa M, Iughetti L, Loche S, Maghnie M, Vottero A; GeNeSIS National Board on behalf of the GeNeSIS Italian Investigators. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with short stature: the Italian cohort of the GeNeSIS clinical study. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(6):667-77.
36. Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):352-6.
37. Penta L, Cofini M, Lucchetti L, Zenzeri L, Leonardi A, Lanciotti L, et al. Growth hormone (GH) therapy during the transition period: should we think about early retesting in patients with idiopathic and isolated GH deficiency? *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(3):307.
38. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet.* 2004;363(9425):1977-87.
39. Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S, et al. Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(4):1324-8.
40. Cacciari E, Tassoni P, Parisi G, Pirazzoli P, Zucchini S, Mandini M, et al. Pitfalls in diagnosing impaired growth hormone (GH) secretion: retesting after replacement therapy of 63 patients defined as GH deficient. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(6):1284-9.
41. Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S, Davis SM, Duijnhouwer A, Gawlik A, et al.; International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2024;190(6):G53-G151.
42. Fiot E, Alauze B, Donadille B, Samara-Boustani D, Houang M, De Filippo G, et al. Turner syndrome: French National Diagnosis and Care Protocol (NDCP; National Diagnosis and Care Protocol). *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(Suppl 1):261.
43. Barreda Bonis AC, González Casado I. Síndrome de Turner. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2019;1:267-83.
44. Wolff DJ, van Dyke DL, Powell CM; Working Group of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med.* 2010;12(1):52-5.
45. Ibarra-Ramírez M, Martínez-de-Villarreal LE. Clinical and genetic aspects of Turner's syndrome. *Medicina Universitaria.* 2016;18(70):42-8.
46. Marques JS, Aires S. Association of Turner syndrome and growth hormone deficiency: a review. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2015;13(1):455-7.
47. Turner HE, Johannsen EB, Smyth A, Orchard E, Gravholt CH. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;111(1):268-79.
48. Shankar RK, Gravholt CH, Backeljauw PF. Evolution of health care in Turner Syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2025;199(1):e32124.
49. Aversa T, Li Pomi A, Pepe G, Corica D, Messina MF, Coco R, et al. Growth hormone treatment to final height in Turner syndrome: systematic review. *Clin Ther.* 2024;46(2):146-53.
50. Irzyniec T, Je W, Lepska K, Maciejewska-Paszek I, Frelich J. Childhood growth hormone treatment in women with Turner syndrome - benefits and adverse effects. *Sci Rep.* 2019;9(1):15951.
51. Grantz KL, Hediger ML, Liu D, Buck Louis GM. Fetal growth standards: the NICHD fetal growth study approach in context with INTERGROW-21st and the World Health Organization Multicentre Growth Reference Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S): S641-S655.e28.
52. Azcorra H, Dickinson F, Mendez-Dominguez N, Mumm R, Valentín G. Development of birthweight and length for gestational age and sex references in Yucatan, Mexico. *Am J Hum Biol.* 2022;34(6):e23732.
53. Lee AC, Katz J, Blencowe H, Cousens S, Kozuki N, Vogel JP, et al.; CHERG SGA-Preterm Birth Working Group. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health.* 2013;1(1):e26-36.
54. Hokken-Koelega ACS, van der Steen M, Boguszewski MCS, Cianfarani S, Dahlgren J, Horikawa R, et al. International Consensus Guideline on Small for Gestational Age: Etiology and Management From Infancy to Early Adulthood. *Endocr Rev.* 2023;44(3):539-65.
55. Renes JS, van Doorn J, Hokken-Koelega ACS. Current insights into the role of the growth hormone-insulin-like growth factor system in short children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):15-27.
56. Díez López I, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Gallego Gómez E, Martínez-Aedo Ollero MJ, et al. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. *An Pediatr.* 2012;76:104.e1-7.
57. Díez López I, Cernada M, Galán L, Boix H, Ibañez L, Couce ML; en representación del Grupo Español para el estudio del niño PEG de la SEEP y del Comité de Estándares Sociedad Española de Neonatología. Small for gestational age: concept, diagnosis and neonatal characterization, follow-up and recommendations. *An Pediatr (Engl Ed).* 2024;101(2):124-31.
58. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. A consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:804-10.

59. Finken MJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, et al. Children born small for gestational age: differential diagnosis, molecular genetic evaluation, and implications. *Endocr Rev.* 2018;39(6):851-94.
60. Lee AC, Kozuki N, Cousens S, Stevens GA, Blencowe H, Silveira MF, et al.; CHERG Small-for-Gestational-Age-Preterm Birth Working Group. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROW-21st standard: analysis of CHERG datasets. *BMJ.* 2017;358:3677.
61. Tejón-Fernández M, Armenteros-López AI, Fernández-Rosales N, Díez-Delgado J, Salagre D, Galera-Martínez R, et al. Classification of very low birth weight infants as small for gestational age: International vs. national standards. *PLoS One.* 2025;20(5):e0323470.
62. Olsen IE, Granger M, Masoud W, Clark RH, Ferguson AN. Defining body mass index using weight and length for gestational age in the growth assessment of preterm infants at birth. *Am J Perinatol.* 2024;41(S 01):e2735-e2743.
63. Karadavut AB, Smits I, van Dillen J, Hogeveen M. The criteria to classify body-proportionality of the small for gestational age newborn: a scoping review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2025;25(1):763.
64. Allen DB, Cuttler L. Short stature in childhood - Challenges and choices. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1220-8.
65. Ballerini MG, Braslavsky D, Scaglia PA, Keselman A, Rodríguez ME, Martínez A, et al. Circulating IGF-I, IGFBP-3 and the IGF-I/IGFBP-3 molar ratio concentration and height outcome in prepubertal short children on rhGH treatment over two years of therapy. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(5):354-63.
66. Kühl AM, Tortorella CCS, Almeida CCB, Gomes Dias MRM, Pereira RM. Growth hormone effect on body composition of children born small for gestational age: a systematic review. *J Pediatr (Rio J).* 2023;99(3):219-27.
67. Giacomozzi C. Genetic screening for growth hormone therapy in children small for gestational age: so much to consider, still much to discover. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:671361.
68. Höybye C, Tauber M. Approach to the patient with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(6):1698-705.
69. Yang-Li D, Fei-Hong L, Hui-Wen Z, Ming-Sheng M, Xiao-Ping L, Li LY, et al.; PWS Cooperation Group of Rare Diseases Branch of Chinese Pediatric Society; Zhejiang Expert Group for PWS. Recommendations for the diagnosis and management of childhood Prader-Willi syndrome in China. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):221.
70. Gross N, Rabinowitz R, Gross-Tsur V, Hirsch HJ, Eldar-Geva T. Prader-Willi syndrome can be diagnosed prenatally. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(1):80-5.
71. Driscoll DJ, Miller JL, Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editores. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025.
72. Cano del Águila B, Ortiz Movilla R, Iglesias Escalera G, Martínez Badás I. Síndrome de Prader-Willi: diagnóstico en el periodo neonatal. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2017;19:151-6.
73. Ramón-Krauel M. Síndrome de Prader-Willi. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2018;9(3):31-6.
74. Grugin G, Marzullo P. Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(6):785-94.
75. Scheimann A. Prader-Willi syndrome workup [Internet]. Medscape; updated August 27, 2021 [accessed June 2, 2025]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/947954-workup>
76. Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Beccaria L, Benzi F, et al.; Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric endocrinology and diabetology (SIEDP). Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* 2003;162(5):327-33.
77. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Primary testicular dysfunction is a major contributor to abnormal pubertal development in males with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2262-8.
78. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M; speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4183-97.
79. Miller JL. Prader-Willi syndrome and sleep-disordered. *Pediatr Ann.* 2013;42(10):200-4.
80. Bakker NE, Lindberg A, Heissler J, Wollmann HA, Camacho-Hübner C, Hokken-Koelega AC; KIGS Steering Committee. Growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: three years of longitudinal data in prepubertal children and adult height data from the KIGS Database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1702-11.
81. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Eickhoff J, Allen DB. Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with prader-willii syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1131-6.
82. Dykens EM, Roof E, Hunt-Hawkins H. Cognitive and adaptive advantages of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.* 2017;58(1):64-74.
83. Haffner D. Strategies for optimizing growth in children with chronic kidney disease. *Front Pediatr.* 2020;8:399.
84. Melo VB, Silva DB, Soeiro MD, Albuquerque LCT, Cavalcanti HEF, Pandolfi MCA, et al. Growth in children with chronic kidney disease and associated risk factors for short stature. *J Bras Nefrol.* 2024;46(4):e20230203.
85. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wühl E, Bacchetta J, Santos F, et al. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:577-9.
86. Hussein R, Alvarez-Elías AC, Topping A, Raimann JG, Filler G, Yousif D, et al.; MONDO Consortium. A cross-sectional study of growth and metabolic bone disease in a pediatric global cohort undergoing chronic hemodialysis. *J Pediatr.* 2018;202:171-8.e3.
87. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(1):41-8.
88. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(Suppl 3):S1-S155.
89. Dubois S, Duneton C, Salomon R, Ulinski T, Boizeau P, Carel JC, et al. Growth and recombinant human growth hormone use in children with congenital chronic kidney disease: a multicentric contemporary study. *Horm Res Paediatr.* 2025 Jan 16:1-9. doi: 10.1159/000543435. Online ahead of print.
90. KDOQI Work Group. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3 Suppl 2):S11-S104.
91. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(2):CD003264.
92. Genoni G, Monzani A, Castagno M, Ricotti R, Rapa A, Petri A, et al. Improving clinical diagnosis in SHOX deficiency: the importance of growth velocity. *Pediatr Res.* 2018;83(2):438-44.
93. Marchini A, Ogata T, Rappold GA. A track record on SHOX: from basic research to complex models and therapy. *Endocr Rev.* 2016;37(4):417-48.
94. Ungureanu MC, Hrisca A, Caba L, Teodoriu L, Bilha S, Preda C, et al. SHOX Deletion and Idiopathic Short Stature: What Does the Clinician Need to Know? Case Series Report. *Diagnostics (Basel).* 2022;13(1):105.
95. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet.* 2007;44(5):306-13.
96. Binder G, Rappold GA. SHOX deficiency disorders. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editores. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1215>
97. Vannelli S, Baffico M, Buganza R, Verna F, Vinci G, Tessaris D, et al. SHOX deficiency in children with growth impairment: evaluation of known and new auxological and radiological indicators. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):163.
98. Gürsoy S, Hazan F, Aykut A, Nalbanto lu Ö, Korkmaz HA, Demir K, et al. Detection of SHOX gene variations in patients with growth abnormalities with or without short stature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(4):358-65.
99. Sodero G, Arzilli F, Malavolta E, Lezzi M, Comes F, Villirillo A, et al. Efficacy and safety of growth hormone (GH) therapy in patients with SHOX gene variants. *Children (Basel).* 2025;12(3):325.
100. Paltoglou G, Dimitropoulos I, Kourlaba G, Charmandari E. The effect of treatment with recombinant human growth hormone (rhGH) on linear growth and adult height in children with idiopathic short stature (ISS): a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(12):1577-88.
101. Paparella R, Bei A, Bernabei I, Tarani F, Niceta M, Pucarelli I, et al. Idiopathic short stature in the Genomic Era: integrating auxology, endocrinology, and emerging genetic insights. *Children (Basel).* 2025;12(7):855.
102. Rapaport R, Wit JM, Savage MO. Growth failure: <idiopathic> only after a detailed diagnostic evaluation. *Endocr Connect.* 2021;10(3):R125-R138.
103. Deodati A, Cianfarani S. The rationale for growth hormone therapy in children with short stature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(Suppl 2):23-32.
104. Parent AS. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003;24:668-93.
105. Miranda-Lora AL, Torres-Tamayo M, Zurita-Cruz JN, Aguilar-Herrera BE, Calzada-León R, Rivera-Hernández AJ, et al. Diagnosis of precocious puberty: clinical guideline for the diagnosis and treatment of precocious puberty. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020;77(Supl 1):7-14.
106. Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS. Disorders of puberty: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2017;96(9):590-9.
107. Shi Y, Ma Z, Yang X, Ying Y, Luo X, Hou L. Gonadotropin-releasing hormone analogue and recombinant human growth hormone treatment for idiopathic central precocious puberty in girls. *Front Endocrinol.* 2022;13:1085385.
108. Garel L. US of the pediatric female pelvis: a clinical perspective. *RadioGraphics.* 2001;21:6.

109. Torres-Tamayo M, Calzada-León R, Rivera-Hernández AJ, Zurita-Cruz JN, Aguilar-Herrera BE, Miranda-Lora AL, et al. Diagnóstico de causas secundarias de pubertad precoz: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020;77(Supl 1):15-8.
110. Mauras N, Ross J, Mericq V. Management of growth disorders in puberty: GH, GnRH α , and aromatase inhibitors: A clinical review. *Endocr Rev.* 2023;44(1):1-13.
111. Li P, Li Y, Yang CL. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment to increase final stature in children with precocious puberty: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(27):e260.
112. Yang C, Huang X, Liu Z, Zeng L, Wu J, Zhang L. The efficacy and safety of pharmacotherapy for girls with central precocious puberty or early normal puberty: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2025;15(1):31814.
113. Liang LY. Considerations on the improvement of height benefit in children with central precocious puberty. *Chinese J Contempor Pediatr.* 2024;26(1):19-24.
114. Fu J, Zhang J, Chen R, Chen R, Ma X, Wang C, et al. Long-term outcomes of treatments for central precocious puberty or early and fast puberty in Chinese girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):705-15.
115. Kim MS, Koh HJ, Lee GY, Kang DH, Kim SY. Comparing adult height gain and menarcheal age between girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone agonist alone and those treated with combined growth hormone therapy. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;24(2):116-23.
116. Cara JF, Kreiter ML, Rosenfield RL. Height prognosis of children with true precocious puberty and growth hormone deficiency: effect of combination therapy with gonadotropin releasing hormone agonist and growth hormone. *J Pediatr.* 1992;120(5):709-15.
117. Rousseau-Nepton I, Kaduri S, Garfield N, Krishnamoorthy P. Hypothalamic hamartoma associated with central precocious puberty and growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(1-2):117-21.
118. Kohn B, Julius JR, Blethen SL. Combined use of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues: the national cooperative growth study experience. *Pediatrics.* 1999;104(4 Pt 2):1014-8.
119. Lee PA. International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics.* 2003;111:1253-61.
120. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matrunola M, Cerroni F. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogues and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):449-52.
121. Pucarelli I, Segni M, Ortore M, Moretti A, Iannaccone R, Pasquino AM. Combined therapy with GnRH analog plus growth hormone in central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(Suppl 1):811-20.
122. Li P, Li Y, Yang CL. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment to increase final stature in children with precocious puberty: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(27):e260.
123. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(5):389-401.
124. Lee HS, Kim SH. Clinical practice guidelines for central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2022;27(3):179-93.
125. Hwangbo J, Kang E, Nam HK, Rhie YJ, Lee KH. Long-term outcomes of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2025;30(1):31-37. Doi:10.6065/apem.2448038.019
126. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009;123(4):e752-62.
127. Liu S, Liu Q, Cheng X, Luo Y, Wen Y. Effects and safety of combination therapy with gonadotropin-releasing hormone analogue and growth hormone in girls with idiopathic central precocious puberty: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(10):1167-78.