

## ARTÍCULO ESPECIAL

# Hipocrecimiento: metodología diagnóstica

**G Ródenas Luque**

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla.

### HIPOCRECIMIENTO: DEFINICIÓN

Se define hipocrecimiento cuando la talla actual de un paciente se sitúa por debajo de -2 DS (desviaciones standard) respecto a su edad, lo que equivale a estar en posición inferior al percentil 3 en las gráficas de referencia. También se considera cuando el paciente tiene una velocidad de crecimiento patológica o inferior a los percentiles normales para cada edad (inferior al percentil 25)<sup>(1)</sup>.

### METODOLOGÍA

A continuación describimos los aspectos metodológicos necesarios para la tipificación de los hipocrecimientos<sup>(2)</sup>.

#### Gráfica de percentiles

Para poder comparar los diferentes parámetros de crecimiento de un niño con los de otro de su misma edad y sexo, necesitamos disponer de los estándares apropiados. Los patrones de referencia de la población normal se pueden expresar mediante gráficas antropométricas en las que se representa el crecimiento en estatura y el aumento de peso de niñas y niños hasta la adolescencia.

Es importante puntualizar que:

- La gráfica de percentiles es fundamental para controlar el crecimiento
- Los percentiles sólo indican la proporción de niños que han alcanzado unas alturas determinadas a ciertas edades cuando se midió la población estandarizada
- No se debe olvidar que un 3% de los niños está por debajo del percentil 3 independientemente de si les ocurre algo o no. Debemos recordar también que:

A) El niño que en una ocasión es pequeño es casi seguro que en la segunda medición seguirá siendo pequeño

B) El crecimiento de un niño normal tiende a seguir un percentil determinado

C) Sólo si un niño crece muy lentamente o su crecimiento sigue un ritmo ligeramente descendido, se observará entonces una desviación en las líneas percentiles.

Existen numerosas gráficas, desde las clásicas de *Tanner-Withelhouse*<sup>(3,4)</sup>, y en España disponemos de las de Hernández y otros autores<sup>(5-7)</sup>. Se deben emplear tablas locales o nacionales, que a su vez deben ser actualizadas, habida cuenta del crecimiento secular<sup>(8)</sup>.

#### Velocidad de crecimiento

Para calcular el ritmo de crecimiento es necesario medir la estatura en más de una ocasión durante un periodo de tiempo y dividir el incremento de estatura por el tiempo transcurrido.

Es necesaria la exactitud de las mediciones y se debe tener precaución en las determinaciones de velocidad de crecimiento en cortos periodos de tiempo. Asimismo, se debe emplear un calendario decimal para las determinaciones.

La velocidad de crecimiento normal disminuye con la edad. Así, el crecimiento al final del primer año es de 25-30 cm, en el 2º año de 9 cm/año, en edad preescolar (3-5 años) de 6-8 cm/año, en edad escolar de 5-6 cm/año disminuyendo fisiológicamente a 4 cm/año antes del "estirón" de la adolescencia. En esta el pico máximo de crecimiento se alcanza a los 11-12 años en las niñas mientras que en los niños es hacia los 14 años.

La velocidad de crecimiento debe medirse cada 6 meses o anual y deberá también expresarse en gráficas específicas<sup>(3-7)</sup>.

#### Edad ósea

Su valoración se basa en que la maduración de los núcleos epifisarios del esqueleto se lleva a cabo de for-

ma ordenada. Se emplea convencionalmente la radiografía de la mano y muñeca izquierda<sup>(8)</sup>.

La correlación de edad cronológica, edad estatural, edad ósea y velocidad de crecimiento permite realizar una clasificación orientativa de los hipocrecimientos<sup>(9)</sup>.

- a) Edad ósea = edad cronológica, con velocidad de crecimiento normal: Variante familiar de la normalidad, síndrome genético, crecimiento intrauterino retardado severo, irradiación espinal
- b) Edad ósea = edad estatural, con velocidad de crecimiento normal: Variantes de la normalidad, enfermedad crónica moderada, subnutrición
- c) Edad ósea = edad estatural, con velocidad de crecimiento descendida: Endocrinopatías, disturbios del equilibrio ácido-base, enfermedad crónica grave, malnutrición

Existen distintos sistemas para el estudio de la edad ósea (Greulich-Pyle, TW2, etc.), entre ellos los desarrollados por Hernández y otros autores para los niños españoles. Todos ellos poseen métodos de predicción de la talla adulta<sup>(10-16)</sup>, cuya utilidad es clara en niños con crecimiento normal, siendo más limitada en los hipocrecimientos<sup>(8)</sup>.

## ACTUACIÓN A SEGUIR EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS RETRASOS DE CRECIMIENTO

### Nivel primario: despistaje del retraso del crecimiento

#### Historia clínica

Es indispensable una anamnesis detallada, haciendo constar:

- 1) *Tallas de los padres, así como de abuelos y hermanos*: El conocer la talla familiar es útil para valorar si existe correlación de la talla del paciente con respecto a la de su familia. Para ello puede emplearse la gráfica de Tanner o la estimación de la talla "diana".
- 2) *Edad de la pubertad de los familiares*: Es especialmente interesante en los casos de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo y también en la pubertad adelantada.
- 3) *Antecedentes gestacionales*: Muchas anomalías en el embarazo pueden influir en el tamaño del recién nacido y condicionar su evolución futura. Así, la duración del mismo, el número de fetos de una misma gestación y enfermedades maternas afectan a la nutrición y el crecimiento del feto.
- 4) *Antecedentes del parto*: Son de interés datos como la asfixia perinatal o las presentaciones de nalgas que pueden ser causa de lesiones del eje hipotálamo-hipófisis y originar déficits hormonales con la consiguiente repercusión sobre el crecimiento.
- 5) *Enfermedades hereditarias*: Es preciso valorar la posibilidad de enfermedades transmisibles genéticamente (déficits genéticos de Hormona del Crecimiento, etc)
- 6) *Peso y longitud del niño al nacer y patrón de crecimiento desde entonces*: Nos sirve para valorar la cronología del hipocrecimiento y su fecha de instauración (prenatal o postnatal), así como valorar las variantes de la normalidad. Deben incluirse datos madurativos (erupción dentaria y aparición de caracteres sexuales secundarios, según la edad).
- 7) *Alimentación y enfermedades anteriores*: Es conveniente realizar una encuesta alimentaria completa, así como detectar enfermedades crónicas e ingesta de determinados medicamentos (anabolizantes hormonales, corticoides, etc) que hayan podido alterar el patrón de crecimiento.
- 8) *Apetito, energía y bienestar del niño*.
- 9) *Síntomas específicos*.
- 10) *Historia social*, incluyendo estructura familiar, rendimiento escolar, etc.

#### Examen físico

##### 1. Medición de las dimensiones corporales

- A) Longitud y talla: Hasta los 2 años de edad debe medirse la longitud con el niño en decúbito supino en una mesa adecuada para ello. La talla es la medida de la estatura en bipedestación y se usa en niños mayores de 2 años. Puede ser útil también la medición de la talla sentado.
- B) Segmentos corporales: Determinan las proporciones corporales y son relevantes en ciertas formas de talla baja, como las displasias óseas. La medida más usada es la correlación del segmento superior y el inferior (este es la distancia entre la parte superior de la sínfisis del pubis y el suelo)
- C) Envergadura: Distancia desde las últimas falanges de los dedos medios de las manos con los brazos extendidos, pasando una cinta métrica de extremo a extremo.
- D) Perímetro cefálico: Dato muy útil hasta los 3 años, sobre todo en el primer año de vida, para valorar situaciones patológicas como microcefalia o hidrocefalia. En el recién nacido es de 34-35 cms, aumen-

tando 1.5 cms por mes en el primer trimestre y 0.5 cm por mes en el segundo.

E) **Perímetro braquial:** Es un parámetro nutricional muy importante

F) **Perímetro torácico:** En el recién nacido es de 32-34 cms, a los 5 años de 55 cms y en el adulto de 85-90 cms. Está afectado generalmente en displasias torácicas, síndrome de Turner y enfermedades generales.

## 2. *Grado de nutrición y composición corporal*

- **Medida del peso:** Es un buen indicador del estado de nutrición, pero debe ser interpretado con otros parámetros, en particular la talla. El recién nacido aumenta desde el 10º día de vida a un promedio de 20 g/día durante los primeros 5 meses y 15 g/día hasta el final del primer año. Durante el 3-5º año la ganancia de peso es de 2 kg por año. Durante los años escolares hasta la pubertad, de los 10-13 años en niñas y de los 12-15 años en niños aumentan de 3-3,5 Kg al año.
- **Pliegues cutáneos:** Correlaciona bien con la grasa total del cuerpo o con el grado de adiposidad. La medida del pliegue subescapular y tricípital suelen ser suficientes.

## 3. *Maduración biológica*

- **Edad ósea**

**Dentición:** Conlleva un proceso de mineralización que exige una correcta nutrición con aporte adecuado de proteínas, minerales (calcio, fósforo y flúor), vitaminas (C y D), así como de hormonas tiroideas y Hormona del Crecimiento.

**Desarrollo sexual y crecimiento puberal:** Es imprescindible la estimación del grado de desarrollo puberal en los hipocrecimientos, siguiendo el sistema numérico preconizado por Tanner (del 1 al 5), tanto para la valoración del desarrollo mamario y vello pubiano en niñas, como del desarrollo testicular, peneano y de vello pubiano en niños.

4. *Existencia o no de anomalías que puedan sugerir un trastorno esquelético, metabólico, cromosómico o endocrinológico.*

5. *Exploración por aparatos completa: Nos descubrirá problemas cardíacos, respiratorios, neurológicos, etc.*

- **Ritmo de crecimiento**

Valoración de la velocidad de crecimiento en intervalos de 6 meses.

## • Exámenes complementarios

- La radiografía de la mano y muñeca izquierda no se debe omitir nunca, ya que tiene un gran valor diagnóstico en los trastornos del crecimiento
- La radiografía lateral de cráneo es necesaria para valorar la zona de la silla turca, que puede afectarse en la patología del eje hipotálamo-hipófisis.
- Hemograma completo
- Bioquímica general, incluyendo calcemia, fosforemia y fosfatemia
- Orina
- Otras pruebas, según la clínica del paciente.

## • Actitud a tomar

- Si la talla o longitud está situada por debajo del percentil 3 (o de 2 DS) se remitirá al niño al nivel especializado
- Si la talla o longitud está situada por encima del percentil 3 (o de 2 DS) se seguirá controlando periódicamente para conocer la velocidad de crecimiento, cada 6-12 meses. Si la velocidad de crecimiento se mantiene por encima del percentil 25 se seguirá con controles periódicos.
- Si la velocidad de crecimiento desciende por debajo del percentil 25 se remitirá al niño al nivel especializado

## **Nivel especializado: estudio diagnóstico y plan terapéutico**

### *Examen físico*

- Repetir y completar auxometría y exploración por aparatos, a la que se puede añadir el estudio del fondo de ojo y exploración de campos visuales si el paciente presentara clínica sospechosa.

### *Exámenes complementarios*

- Estudio específico para descartar malabsorción intestinal, si la clínica fuera compatible.
- Estudio citogenético. El cariotipo es esencial en niñas de talla baja ya que descarta en Síndrome de Turner y en varones puede detectar alteraciones autosómicas.
- Estudio endocrinológico, que incluyen hormonas tiroideas y otras si se sospechara alteración específica
- Función renal, incluidos urocultivo, orina, urea y creatinina
- Mapa óseo, si el paciente presentara clínica sospechosa.

- Otras pruebas, según la clínica del paciente  
Llegados a este punto y según los resultados obtenidos se podrá valorar el estudio de la secreción de Hormona de Crecimiento del paciente, de lo cual nos ocuparemos más adelante.  
En la Tabla I quedan reflejados los distintos tipos de hipocrecimientos.

## VARIANTES DE LA NORMALIDAD

### Talla baja familiar idiopática

Representan aproximadamente el 60-70% de los hipocrecimientos

#### Características

- Talla de acuerdo con parámetros familiares
- Talla baja igual o inferior al P3 para la edad cronológica y edad ósea
- Peso y longitud al nacimiento generalmente bajos pero acordes con su árbol genealógico
- Crecimiento normal, entre el P3 y P10, o incluso inferior al P3. Velocidad de crecimiento igual o inferior al P25. Sólo en escasas ocasiones se mantiene ligeramente por encima del P25
- Maduración ósea normal o ligeramente retrasada para su edad cronológica, nunca más de un año.
- La pubertad aparece a la edad normal, y el "estirón" no es tan intenso como el de la población media.
- No se aprecia causa orgánica
- Su predicción de Talla adulta da resultados inferiores al P3.
- Prudencia al establecer este diagnóstico, en especial si el paciente tiene hermanos de talla normal

### Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo

Se ha descrito como un enlentecimiento en el ritmo de la maduración. Su patogénesis no está clara, aunque hay datos que demuestran la importancia de los factores genéticos.

#### Características

- La longitud al nacer suele ser normal, entre los 3 y 6 meses de vida se acentúa la desaceleración del crecimiento siendo la velocidad de crecimiento inferior a la normal en los 2 primeros años de la vida, aunque esta se normaliza a los 3 años (la evolución de la talla corre paralela al P3). A partir de los 7-8 años se produce una ralentización del crecimiento.

**Tabla I Clasificación de los retrasos de crecimiento**

#### Variantes de la normalidad

- Talla baja familiar
- Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo
- Combinación de ambos

#### Talla baja patológica

##### a) Desproporcionada

- Displasias óseas
- Raquitismo

##### b) Proporcional

- Prenatal:
  - Retraso de crecimiento intrauterino
  - Síndromes dismórficos
  - Cromosopatías
- Postnatal
  - Malnutrición
  - Enfermedad crónica
    - . Digestiva
    - . Renal
    - . Cardiopulmonar
    - . Hematológica
    - . Infecciosa
  - Nanismo psicosocial
  - Endocrinopatías
    - . Déficit de Hormona de Crecimiento (GH)
    - . Hipotiroidismo
    - . Diabetes Mellitus
    - . Hiperlordismo
    - . Pubertad precoz

- En la edad puberal, el "estirón" y el desarrollo se retrasan 2 a 4 años de lo normal, y el pico de velocidad de la talla es mas bajo que el promedio de los niños que maduran a la edad acostumbrada.
- La maduración ósea está atrasada más de un año.
- La talla es baja para su edad cronológica pero acorde a su edad ósea
- No existen anomalías físicas o analíticas, siendo la función endocrina normal
- Las gonadotrofinas (FSH y LH) se correlacionan con la edad ósea, pero no con la edad cronológica.
- Su frecuencia aproximada es del 3%, siendo frecuente su asociación con la Talla baja familiar.

## TALLA BAJA DESPROPORCIONADA

Las más frecuentes son la Acondroplasia e Hipochondroplasia, pero el grupo es tan amplio que es impo-

sible abarcarlo en este capítulo de forma detallada. Siguiendo a *Bueno*<sup>(17)</sup> reflejamos a continuación sus principales características:

- Disarmonía en la proporcionalidad de los segmentos corporales
- Afectación fundamental del hueso y cartílago del crecimiento
- Necesidad de gráficas especiales para el seguimiento de su crecimiento
- Historia clínica fundamental, con árbol genealógico que incluya al menos 3 generaciones
- Datos gestacionales, del nacimiento, etc, incluyendo exploración física detallada
- Presencia o no de anomalías asociadas (cataratas, escleróticas azules, polidactilia, etc.)
- Es preciso una exploración radiológica completa

## TALLA BAJA PROPORCIONADA

### De inicio prenatal

#### *Retraso de crecimiento intrauterino (RCIU)*

Se define como la longitud y peso al nacer por debajo del P3 o de -2 DS para la duración de la gestación<sup>(18)</sup>, suponiendo casi el 3% de los recién nacidos. Se trata de un conjunto compuesto por patologías múltiples: síndromes dismórficos y malformativos, cromosomopatías, embriopatías y fetopatías por causas infecciosas o tóxicas, etc. Asimismo, podemos incluir también la patología nutricional materna, hipertensión gravídica, sufrimiento fetal intraútero, problemas placentarios, gemelaridad, etc, a los que hay que añadir el hecho fisiológico que madres sanas de talla muy pequeña pueden tener hijos también muy pequeños<sup>(19)</sup>.

Debemos decir que durante el primer año de vida, 2/3 de los RCIU se recuperan espontáneamente total o parcialmente, siempre de acuerdo con condiciones nutricionales correctas y las tallas paternas<sup>(19)</sup>. Posteriormente la recuperación es escasa y puede observarse hasta en el 20% de los RCIU un enlentecimiento del crecimiento a los 2-3 años.

Como datos clínicos pueden hallarse peculiaridades en algunos de ellos como macizo facial escasamente desarrollado y quinto dedo corto y curvo que justifican la denominación de "Síndrome de Silver-Russell".

Con respecto a los estudios de GH en estos pacientes, existe heterogeneidad en su secreción<sup>(20)</sup>, y se pueden hallar déficits parciales de GH en algunos de ellos<sup>(21)</sup>.

### Cromosomopatías

La presencia de hipocrecimiento es un hallazgo muy frecuente en las autosomopatías (ej: muy intenso en la trisomía 13 y 18, triploidía, deleciones de los cromosomas 4, 5, 13 y 18, y los cromosomas en anillo)<sup>(22)</sup>.

Con respecto a las gonosomopatías no se halla esa uniformidad, hallándose fundamentalmente en las alteraciones del gonosoma Y, y sobre todo en la monosomía X (Síndrome de Turner), sobre el que nos referiremos a continuación. En este síndrome existe una correlación entre la alteración cromosómica y la distinta variabilidad de la talla<sup>(22)</sup>, siendo necesario para seguir su patrón de crecimiento gráficas especiales<sup>(23)</sup>. El mecanismo exacto de este retraso es desconocido pero se piensa que es de origen multifactorial<sup>(24)</sup>.

### De inicio postnatal

#### *Malnutrición*

Es la causa más frecuente de hipocrecimiento en los países subdesarrollados. Resulta de una disminución de los aportes y/o de un incremento de las pérdidas<sup>(25)</sup>. Los déficits de determinados nutrientes (manganeso, Vitamina D) pueden producir fallo de crecimiento incluso precoz. Frecuentemente la malnutrición se asocia con patologías crónicas, pero dietas extremas de adelgazamiento o de escaso contenido en colesterol llevadas de forma restrictiva pueden condicionarlo<sup>(26,27)</sup>.

#### *Enfermedades crónicas*

Es frecuente que produzcan alteraciones en el crecimiento siendo frecuentemente este hecho infravalorado. Además, se asocian con frecuencia a un retraso concomitante de la maduración ósea y del inicio puberal<sup>(28)</sup>, teniendo la característica diferenciadora de que puede ser transitorio y reversible en el curso de la enfermedad.

La enfermedad crónica actúa disminuyendo los niveles de IGF-1 (insulin growth factor 1) con disminución de su producción hepática y no responde a la administración de GH, por disminución de los receptores somatogénicos de esta hormona<sup>(29)</sup>, así como por alteración de los mecanismos post-receptor<sup>(30)</sup>. Además, la disminución de los nutrientes disminuye la producción de proteínas transportadoras de IGF-1, lo que unido al incremento de los inhibidores de IGSs, justifican el hipocrecimiento. En la Tabla II se reflejan los mecanismos fisiopatológicos que pueden intervenir en la génesis del hipocrecimiento en dichas enfermedades.

Enfermedades que con frecuencia condicionan hipocrecimiento son: enfermedades intestinales (celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal), hepatopatías crónicas, enfermedades pulmonares (asma, fibrosis quística, etc.), cardiopatías congénitas, enfermedades infecciosas, hematológicas y renales crónicas.

### *Nanismo psicosocial*

Como estados psicosociales alterados<sup>(31)</sup> podemos incluirlos bajo el nombre de "estados de carencia/retraso no orgánico del crecimiento". Cursan con retraso del crecimiento sin causa aparente orgánica y hallazgos positivos que sugieren carencia, negligencia y/o abuso. Usualmente existe una convivencia familiar alterada, en especial la relación madre-hijo.

### *Dificultad de medrar no orgánica*

Suele ocurrir en los 2 primeros años (35% de los fallos de medrar), presentando retraso ponderal fundamentalmente. Estos pacientes presentan ausencia de manifestaciones afectivas, de vocalización o sonrisa, búsqueda indiscriminada de afecto, persistencia de actitudes más infantiles y posible retraso en las adquisiciones finas y menos elaboradas.

### *Enanismo por carencia*

El retraso fundamentalmente es de talla. Suele existir una historia previa de dificultades en la alimentación y sueño, así como alteraciones conductuales (hurto de comida, hábitos estafalarios alimentarios, etc.)

Existen en las dos anteriores déficit funcional de GH en el 50 % de estos pacientes<sup>(32)</sup>, que sólo se corrige cuando lo hace el trastorno emocional ambiental.

### *Anorexia nerviosa*

El retraso del crecimiento puede ser el único signo de presentación<sup>(33)</sup>. En estos niños, la restricción alimentaria autoimpuesta lleva a una talla baja y pubertad retrasada.

Se encuentran en ellos niveles aumentados de GH y los niveles de gonadotrofinas así como la respuesta a la LHRH retornan a niveles prepuberales<sup>(34)</sup>, datos que se corrigen cuando la psicoterapia logra resultados positivos.

### *Endocrinopatías*

#### *Hipotiroidismo*

Según la gravedad, el retraso de crecimiento puede presentarse a cualquier edad<sup>(35)</sup>, a veces sin otros síntomas acompañantes, a no ser el retraso puberal y

**Tabla II Factores implicados en el fracaso de crecimiento en la patología crónica**

- Genéticos
- Malnutrición
- Infecciones repetidas
- Alteraciones hormonales
- Hipoxia
- Acidosis metabólica
- Alteraciones hidroelectrolíticas
- Acúmulo de sustancias tóxicas
- Tratamientos deletéreos

en la maduración ósea. El tratamiento con tiroxina produce una espectacular recuperación del crecimiento.

### *Hipercorticismo*

El hipocrecimiento es un signo constante, aunque puede quedar enmascarado por la secreción concomitante de andrógenos. Como es sabido, los corticoides inhiben la secreción de GH, el anabolismo proteico y la producción de somatomedinas<sup>(36)</sup>.

### *Diabetes mellitus tipo I (DMID)*

El Síndrome de Mauriac es el más claro exponente de que la hipoinsulinización y el mal control de esta enfermedad condicionan hipocrecimiento. A pesar de un buen control metabólico, parece que si la enfermedad ocurre antes de la pubertad condiciona pérdida de talla definitiva<sup>(37)</sup> que por otra parte está dentro de la normalidad. No son bien conocidos los mecanismos patogénicos de esto, aunque se ha hallado actividad neta de IGF-1 disminuida en la DMID<sup>(38)</sup>, presencia de factores inhibidores de la misma<sup>(39)</sup> e incremento de IGFBP-1<sup>(40)</sup>.

### *Hiperplasia adrenal congénita*

El hiperandrogenismo acelera la maduración ósea, lo que condiciona un periodo de crecimiento menor y en consecuencia una talla adulta inferior a lo esperado<sup>(41)</sup>. Si a ello unimos que se empleen dosis inadecuadamente altas de corticoides en el tratamiento de esta enfermedad, todo ello puede justificar hipocrecimiento en estos pacientes, como se comprueba en los estudios realizados<sup>(42)</sup>.

### *Pubertad precoz*

El pronóstico de talla final de estos pacientes está comprometido, porque aunque cuando son más jóvenes tienden a ser altos, el efecto precoz de los esteroi-

Tabla III Alteraciones genéticas de la producción o acción de la GH

Tipo	Herencia	GH Endógena	Respuesta a GH
Déficit aislado GH IA	A Recesiva	Ausente	Temporal
IB	A Recesiva	Disminuida	Presente
II	A Dominante	Disminuida	Presente
III	Ligada a X	Disminuida	Presente
Panhipopituitarismo			
I	A Recesiva	Disminuida	Presente
II	Ligada a X	Disminuida	Presente
Enanismo de Laron	A Recesiva	Normal o elevada	Ausente
Poblaciones endogámicas:			
Pigmeos	¿Dominante-Recesiva?	Normal	Ausente
Gente de montañas Ok	¿Dominante-Recesiva?	Normal	Desconocida
Anomalías embriológicas			
Ausencia de hipófisis	¿A Recesiva?	Ausente	¿Temporal?
Holoprosencefalia	Dominante o Recesiva	Disminuida	¿Presente?
S de Rieger	A Dominante	Disminuida	¿Presente?
Síndrome EEC	A Recesiva	Disminuida	Presente
Anemia de Fanconi	A Recesiva	Disminuida	Presente

des sexuales sobre la maduración de las epífisis, les limitará a la larga el crecimiento<sup>(2)</sup>.

#### Déficit de hormona de crecimiento

La disponibilidad teóricamente ilimitada de GH biosintética en la actualidad como posibilidad de tratamiento de estos pacientes, ha hecho en los últimos años que se incremente espectacularmente el interés por esta patología.

#### Incidencia

No existen estudios claros sobre la frecuencia del déficit de GH en la población general, dándose cifras en torno a 1 cada 4.000 a 15.000 recién nacidos vivos<sup>(43)</sup>. Es evidente que el progreso de las técnicas diagnósticas hará que en los próximos años conozcamos mejor su incidencia.

#### Etiología: trastornos genéticos de la GH

Hasta en un 10 % de los casos de déficit de GH sugieren causa genética, aunque probablemente ello esté subestimado, ya que muchos casos pasan desapercibidos. De ellos, tiene interés resaltar el tipo IA, que muestra un nanismo severo y que al ser tratados con GH desarrollan anticuerpos por lo que la respuesta a esta terapéutica es temporal<sup>(44)</sup>.

Debemos recordar el enanismo tipo Laron, con similares características clínicas al déficit de GH, pero con niveles elevados de la misma y muy bajos de IGF-1, por lo que se postula resistencia a la GH en estos pacientes<sup>(45)</sup>. En la Tabla III se recogen las causas de déficit congénito de GH.

#### Otras etiologías

En la Tabla IV se recogen las principales causas de déficit orgánico de GH, habitualmente posible de demostrar en un 25-35% de los pacientes<sup>(46)</sup>.

Entre las causas congénitas recordamos la displasia septoóptica que asocia deterioro de la capacidad visual con disfunción hipotálamo-hipofisaria<sup>(47)</sup>, defectos de la línea media e incluso parece existir relación entre el labio leporino/fisura palatina con el déficit de GH<sup>(48)</sup>.

Dentro de los tumores, el más común es el craneofaringioma que habitualmente ejerce sus efectos lesionales por compresión del hipotálamo y/o tallo hipofisario. Las anomalías endocrinas más frecuentemente encontradas son el déficit de GH y de gonadotropinas, aunque puede afectar ocasionalmente a otras hormonas hipofisarias<sup>(46)</sup>.

Como ejemplo de enfermedad sistémica productora de déficit de GH encontramos la reticuloendote-

lisis cuya relación está bien establecida<sup>(49)</sup>. Asimismo, la radioterapia<sup>(50)</sup>, los traumatismos<sup>(51)</sup>, las meningitis y sus secuelas, sobre todo la tuberculosa, pueden ser causantes de hipopituitarismo<sup>(52)</sup>.

### Clínica

Los niños que presentan déficit de GH son bajos y tienen una velocidad de crecimiento por debajo de lo normal, presentando sus curvas de crecimiento una desviación progresiva de la normalidad. Como la GH no es esencial para el desarrollo intrauterino, estos niños presentan un peso y una talla al nacer normales. No es infrecuente sin embargo, el hallazgo en la anamnesis de historia de alteraciones obstétricas y partos traumáticos<sup>(2)</sup>.

Es característicamente un nanismo armónico y aunque no hay datos clínicos patognomónicos, muchos pacientes tienen rasgos físicos comunes. Así, suelen tener más peso en relación con su estatura, y su edad en relación con la talla es inferior a la edad respecto al peso. Además, la distribución de la grasa subcutánea es de predominio troncular. La facies es pequeña, de "muñeca o querubín" y la voz es aguda por inmadurez de los huesos faciales. Aunque su apariencia es característica, debe tenerse en cuenta que muchos niños con déficit de GH pueden no mostrar estos rasgos típicos<sup>(46)</sup>.

El déficit congénito puede manifestarse en la primera infancia con episodios de hipoglucemias, sobre todo si hay déficits hormonales asociados<sup>(53)</sup>. En el varón, si se asocia a déficit de gonadotrofinas puede hallarse un micropene, un escroto escasamente desarrollado y criptorquidia. En niños mayores, la hipoglucemia puede presentarse y disminuye su frecuencia con la edad<sup>(46)</sup>.

Las neoplasias causantes de hipopituitarismo pueden combinar anomalías neurológicas, visuales y endocrinas. Los signos y síntomas de hipertensión intracraneal deben buscarse, ya que el déficit de GH como causa de retardo de crecimiento adquirido es en sí, un signo neurológico focal.

Las manifestaciones clínicas del déficit de TSH o ACTH raramente son responsables de los síntomas iniciales del hipopituitarismo adquirido y suelen descubrirse en los tests de laboratorio. La asociación de déficit de GH con diabetes insípida (déficit de ADH) puede asociarse en la reticuloendoteliosis crónica.

Los pacientes con déficit de GH no presentar retardo intelectual, pero sí problemas en el desarrollo social y en la maduración psicológica<sup>(54)</sup>, debido en parte a la

**Tabla IV Etiología del déficit de hormona de crecimiento secundario a lesión intracraneal**

#### Congénita

- Malformaciones de la línea media
- Anencefalia y holoprosencefalia
- Hipoplasia del nervio óptico
- Síndrome del incisivo central único
- Labio leporino y paladar hendido

#### a) Disgenesia hipofisaria

- Ausencia congénita de la hipófisis
- Hipoplasia hipofisaria
- Hipófisis ectópica

#### Adquirida

#### a) Neoplasias

- Craneofaringioma
- Germinoma
- Glioma del quiasma óptico

#### b) Reticuloendoteliosis

- Enfermedad de Hand-Schuller-Christian

#### c) Radioterapia

- Tratamiento de neoplasias intracraneales
- Traumatismo (fractura de la base craneal)
- Infección (meningitis tuberculosa)

tendencia de los demás a relacionarse con ellos de acuerdo con su tamaño en lugar de su edad, por lo que precisan a menudo tratamiento de apoyo psicológico.

### Diagnóstico del déficit de GH

- 1) *Maduración ósea*. Es habitual el hallazgo de una maduración ósea atrasada en 2 o más años con respecto a la edad cronológica<sup>(2)</sup>.
- 2) *Factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs)*. También llamados anteriormente Somatomedinas, podemos distinguir dos: IGF-1 e IGF-II. La IGF-1 permite a las células proliferantes avanzar en el ciclo de crecimiento, diferenciarse y llevar a cabo funciones específicas como la producción de componentes de la matriz extracelular<sup>(55)</sup>, siendo el significado fisiológico de la IGF-II menos claro.
- 3) *Proteínas transportadoras de IGFs (IGFBP)*. Recientemente aisladas, existen 6<sup>(56)</sup>, de las cuales nos ocuparemos de la más abundante, la IGFBP-3. Esta capta con afinidad similar IGF-1 e IGF-II. Actualmente se sabe que los principales factores reguladores de la IGF-1 e IGFBP3 son la ingesta de alimentos

**Tabla V Niveles séricos en nanogramos por mililitro de IGF-I en sujetos sanos de diversas edades**

Edad	Percentil			
	0,1	5	50	95
0-6 meses	8	15	36	75
6-12 meses	10	17	50	95
1-3 años	11	25	67	146
3-5 años	14	39	96	194
5-7 años	25	54	116	220
7-9 años	35	72	137	237
9-11 años	49	94	183	330
11-13 años	82	148	275	495
13-15 años	101	185	319	540

y la GH, aunque otras hormonas (insulina, hormonas tiroideas, esteroides sexuales y prolactina) influyen pero en menor importancia. Para fines clínicos, el regulador más importante de los niveles de IGF-1 e IGFBP-3 en el suero es la GH, correlacionándose bien los niveles de aquellos con la secreción de GH integrada<sup>(56)</sup>. Sus cinéticas de variación son lentas sobre todo para la IGFBP-3 por lo que una medición única es suficiente.

En las TABLAS V y VI se recogen según Blum<sup>(56)</sup> las variaciones de intervalo normal de IGF-1 e IGFBP-3, que presentan un patrón común dependiente de la edad. Otros factores que pueden influir en sus concentraciones son el ayuno prolongado, estados de malnutrición o malabsorción, funcionalidad hepática o renal, hipotiroidismo, hiperprolactinemia, etc. La utilidad de la medición sérica de IGF-I es evidente, ya que presenta valores bajos en el déficit de GH<sup>(57)</sup>, pero existen limitaciones: en niños pequeños es difícil la discriminación (ya que poseen niveles bajos de IGF-I) y en determinadas circunstancias (algunos Retrasos de Crecimiento y Desarrollo, y Retrasos de Crecimiento Intrauterino) pueden existir niveles bajos de IGF-I.

En la actualidad, los niveles bajos de IGFBP-3 han demostrado ser un parámetro adicional muy útil en el diagnóstico del Déficit de GH, siendo su valor discriminativo excelente. Por ello, si se sospecha esta enfermedad, la determinación inicial de IGF-I e IGFBP-3 deberían ser las primeras pruebas de cribaje y evitar al paciente si estas son normales, las realización de técnicas más complejas. En el caso que están descendidas se deben realizar los estudios que pasamos a enumerar.

**Tabla VI Niveles séricos en miligramos por litro de IGFBP-3 en sujetos sanos de diversas edades**

Edad	Percentil		
	5	50	75
0-1 semana	0,42	0,77	1,39
1-4 semanas	0,77	1,29	2,29
1-3 meses	0,87	1,48	2,54
3-6 meses	0,98	1,61	2,64
6-12 meses	1,07	1,72	2,76
1-3 años	1,41	2,05	2,97
3-5 años	1,52	2,25	3,32
5-7 años	1,66	2,44	3,59
7-9 años	1,82	2,63	3,80
9-11 años	2,12	3,01	4,26
11-13 años	2,22	3,30	4,89
13-15 años	2,31	3,48	5,24

4) *Tests de estimulación de GH.* Según consenso general, son necesarias al menos 2 pruebas estimuladoras con insuficiente secreción de GH (habitualmente el corte de la normalidad es por encima de 10 ng/ml) para confirmar el diagnóstico. Pueden dividirse en tests de despistaje (ejercicio, sueño, etc) y definitivos. Sus principales inconvenientes radican en que no es fisiológica la secreción que se mide, no permiten diferenciar bien los déficits parciales de GH y pueden variar las respuestas de GH según edad, sexo, nutrición y estadio puberal. Además, existen un 10-15% de niños normales que no responden a tests definitivos, dato que se incrementa al 30% si se trata de tests fisiológicos<sup>(8)</sup>.

Es necesario que el test se realice siempre de forma estandarizada: el paciente debe estar en ayunas desde la noche antes, realizándose sólo en horas de la mañana y en reposo, minimizando en lo posible el stress.

Existen múltiples pruebas de estimulación de GH (58), incluyéndose a continuación las más importantes:

- Ejercicio (Cicloergómetro a 2 wst/kg de peso corporal durante 20 minutos): Posee una baja potencia predictiva (50%), pero puede emplearse como test de despistaje.
- Arginina (0,5 g/kg de peso corporal i.v.): Su valor predictivo oscila entre el 76-86% y carece de efectos secundarios, permitiendo además la secreción de insulina y glucagón.

- c) Hipoglucemia insulínica (0,05-0,1 UI/kg de peso corporal i.v): Su valor predictivo positivo oscila según el corte entre 85-100%, permitiendo además la evaluación de la secreción de otras hormonas (cortisol, glucagón y adrenalina). Su principal inconveniente son las hipoglucemias, por lo que debe realizarse bajo estricto control clínico. Se considera el que mejor valora la reserva de GH.
- d) Test de arginina-insulina: La combinación de los dos anteriores parece dar un valor predictivo positivo del 100%.
- e) Clonidina (0,15 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, vía oral): Su valor predictivo positivo el del 80%. Puede presentar efectos secundarios como hipotensión y sueño.
- f) L-Dopa (<15 kg: 125 mg, 16-35 Kg: 250 mg, >35 kg: 500 mg oral): Presenta una más amplia variación según el corte y su valor predictivo positivo oscila entre el 56-81%. Pueden presentarse como efectos secundarios náuseas, cefaleas y vértigo.
- g) Preparación con esteroides sexuales: Se basa en que la pubertad los niños con crecimiento lento pueden tener falsas respuestas bajas de GH por tener estos valores bajos de esteroides sexuales. Para obviar esto, se "prima" con testosterona o etinilestradiol según el sexo previo a la prueba. Su uso es controvertido hoy día.
- h) Test de GHRH (1mcg/kg de peso corporal en bolo i.v): Presenta un valor predictivo positivo bajo, por lo que hoy en día se emplea fundamentalmente para determinar la causa del déficit de GH (hipotalámico o hipofisario).
- i) Tests de GHRPs: Son péptidos sintéticos capaces de inducir la respuesta selectiva de GH. El GHRP-2 parece ser el más potente.

Según los resultados obtenidos, se considera déficit total (clásico) de GH cuando su respuesta a 2 tests de estímulo es menor de 5 ng/ml, catalogándose de déficit parcial de GH si dicha respuesta se sitúa entre 5-10 ng/ml<sup>(6)</sup>.

- 5) *GH urinaria*: Con los nuevos métodos para el análisis altamente sensible de GH, se está estudiando esta determinación como valor diagnóstico en los déficits de GH. Existen varias técnicas en la actualidad para hacerlo y también tiene varias formas de expresar la cantidad de GH excretada (ng

por gr de creatinina, ng/día, ng/kg, ng/m<sup>2</sup>). Presenta inconvenientes como la amplia variación observada de un día a otro, la necesidad de una función renal normal y que no se conocen con certeza los intervalos normales dependientes de la edad<sup>(58)</sup>.

- 6) *Secreción espontánea de GH*. Estos estudios se basan en determinar el patrón pulsátil de la secreción de GH y de la velocidad de la secreción de la GH total. Para ello es necesario un intervalo de muestreo de 20-30 minutos mediante colocación de catéter intravenoso y bombas de extracción continua. El periodo debe prolongarse 24 horas, aunque puede reducirse al periodo nocturno ya que es entonces cuando mayor es la secreción de GH<sup>(59)</sup>.

Los resultados son estudiados mediante el análisis matemático de Fourier, pudiéndose emplear dos algoritmos: el programa Pulsar y el Cluster. La cantidad de GH se puede expresar como el área integrada bajo la curva de concentración de GH durante 24 horas o como la suma de las amplitudes de los picos individuales durante un periodo de 24 horas.

Existen numerosos estudios que evalúan su eficacia, como los recogidos en la revisión de Albertsson-Wikland<sup>(59)</sup>. La prueba permite detectar déficits de GH y fundamentalmente la "Disfunción Neurosecretora de GH" (niños con talla baja y velocidad de crecimiento anormal, edad ósea retrasada 2 años o más con respecto a la edad cronológica, respuesta de GH a estímulos farmacológicos normales, niveles de IGF-I disminuidos y secreción integrada de GH en 24 horas anormal: inferior a 3 ng/ml). Como inconvenientes reseñados está la gran variabilidad de resultados tanto en sujetos normales como en déficits de GH y de que es difícil separar con nitidez una secreción "suficiente" de la "insuficiente"<sup>(60)</sup>.

- 7) *Test de generación de IGF-I*. Consiste en medir los niveles plasmáticos de IGF-I antes y después de la administración de GH (0,1 U/kg/día por vías subcutánea durante 4-12 días). No ha demostrado este test utilidad para predecir la respuesta al tratamiento con GH, pero en la actualidad se emplea para valorar la funcionalidad del receptor de la GH y como test diagnóstico en los cuadros de insensibilidad total o parcial a la GH. Estaría especialmente indicado en aquellos casos de resistencia a la GH en las que los niveles de GHBP de alta afinidad son normales (defectos postre-

ceptor o que afecten a la porción intracelular del receptor)<sup>(60)</sup>.

- 8) *Marcadores del metabolismo óseo*. Se han empleado como marcadores indirectos de la acción de la GH: fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina, deoxipiridinolina, el procolágeno I y el procolágeno tipo III. La osteocalcina es una de las que más se han utilizado. Esta proteína no relacionada con el colágeno es secretada por los osteoblastos y es específica del hueso. Circula en la sangre en pequeñas cantidades y su función fisiológica se desconoce. Sus niveles séricos se modifican en función de la edad y el sexo, de forma paralela a la curva de crecimiento, y se encuentran disminuidos en niños con déficit de GH.

La mayoría de los autores consideran que la utilidad diagnóstica de todos estos marcadores es escasa, ya que no aportan ningún dato orientativo sobre la etiología del hipocrecimiento. Sin embargo, pueden ser útiles en la monitorización de la respuesta a determinadas terapias que, como la GH, influyen en la adquisición de la masa ósea<sup>(60)</sup>.

- 9) *Proteínas de transporte de la GH (GHBPs)*. Existen al menos 2 GHBPs que se denominan de alta y baja afinidad respectivamente. Alrededor del 50% de la GH circulante se encuentra unida a las GHBPs, en su inmensa mayoría a la de alta afinidad. Sus funciones fisiológicas son desconocidas pero se creen que actuarían como estabilizantes de los niveles basales y reservorio de GH, al tiempo que serían capaces de modular sus acciones biológicas. En el momento actual, la única indicación diagnóstica de interés para la determinación de la GHBP de alta afinidad es el síndrome de Laron<sup>(60)</sup>. Resumimos en la Tabla VII los criterios diagnósticos de la deficiencia de GH<sup>(60)</sup>:

En resumen, son muchos los elementos que pueden emplearse en la actualidad para aproximarse al diagnóstico hormonal y bioquímico de la deficiencia de GH. Como guía práctica, nosotros dosificamos los niveles de IGF-I e IGFBP-3, una vez descartada la presencia de patología orgánica; si estos se encuentran anormalmente disminuidos, efectuamos tests de estimulación de GH. Efectuamos estudios de secreción espontánea de GH ante la posibilidad de una disfunción neurosecretora de GH. Determinamos los niveles de GHBP y GH basal cuando tenemos la sospecha de encontrarnos ante un paciente afecto de un síndrome de insensibilidad periférica a la GH.

**Tabla VII Criterios generales**

*Comunes a las distintas formas clínicas*

- Talla baja ( $\leq 2$  DE)
- Velocidad de crecimiento disminuida ( $\leq 1$  DE)
- Edad ósea retrasada
- Niveles disminuidos de IGF-I e IGFBP-3
- Ausencia de otra patología responsable del hipocrecimiento

**Criterios específicos déficit total**

*Déficit total*

- Respuesta de GH a 2 tests de estimulación  $<5$  ng/ml

*Déficit parcial*

- Respuesta de GH a 2 tests de estimulación  $<10$  ng/ml y en, al menos uno de ellos  $>5$  ng/ml

*Disfunción neurosecretora de GH*

- Respuesta de GH en, al menos, uno de los test de estimulación farmacológica  $>10$  ng/ml
- Secreción espontánea de GH disminuida (concentración integrada de GH/24 horas  $<3$  ng/ml)

*GH biológicamente inactiva<sup>(1)</sup>*

- Respuesta de GH a los tests de estimulación normal
- Secreción espontánea de GH normal ó aumentada

*Insensibilidad a la GH<sup>(2)</sup>*

- Talla  $< -3$  DE
- Niveles de GH elevados (siempre  $> 4$  ng/ml)
- Niveles de IGF-I e IGFBP-3 muy disminuidos
- Ausencia de respuesta de IGF-I e IGFBP-3 al test de generación de IGF-I
- Niveles de GHBP muy disminuidos o ausentes

1. Su existencia real es controvertida

2. Criterios diagnósticos susceptibles de revisión (Modificado de ARGENTE, J (60)

**BIBLIOGRAFÍA**

1. García M, Ródenas, G. "Retrasos del Crecimiento". En: Guía de la Atención a la infancia con problemas crónicos de salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía, 1997:237-253.
2. Brook GD. "Talla baja en el niño". En: Endocrinología clínica pediátrica. Barcelona: Ancora SA, 1989: 100-122.
3. Tanner JM, Withhouse RH, Takashi M. "Standards from birth to maturity height, weight, height and weight velocity in British children". *Arch Dis Child*, 1966; **41**:613-616.
4. Tanner JM, Withhouse, RH. "Clinical longitudinal standards from height, weight, height velocity weight velocity and stages of puberty". *Arch Dis Child*, 1976;**51**:170-171.
5. Hernández M, Castellet J, García M, et al. "Curvas y tablas de crecimiento". Fundación Orbegozo. Madrid. Garsi 1988.

6. Moreno B, Bretón, I. "Valoración del crecimiento y desarrollo. Auxología, auxometría y maduración". En: Retrasos de crecimiento. Moreno, B, Tresguerres JAF, (eds). Madrid: Díaz de Santos, 1992: 97-138.
7. Bueno M, Sarría A, Equipo colaborativo español. Paidos '84-II. Madrid: Nilo, 1988.
8. Garagorri JM: "Hipocrecimiento: metodología diagnóstica". *An Esp Pediatr*, 36, S50, 1002: 41-55.
9. Schaff-Blass E, Burstein, S, Rosenfield, Rll "Advances in diagnosis and treatment of short stature, with special reference to the role of growth hormone". *J Pediatr* 1984; **104**:801-813.
10. Greulich WN, Pyle, SI. "Radiographic Atlas of Skeletal development of the hand and wrist". Stanford: Stanford University Press, 1950.
11. Bayley N, Pinneau, SR. "Tables for predicting adult height from skeletal age: Revised for the use with the Greulich-Pyle standard". *J Pediatr*, 1952;**40**:423-444.
12. Tanner JM, Withehouse RH, Cameron N, et al. "Assessment of skeletal maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method)". London, Academic Press, 1983.
13. Roche AF, Wauner H, Thissen, D: "The RWT method for the prediction of adult stature". *Pediatrics*, 1975;**56**: 1026-1033.
14. Sarría A, Moreno I, Bueno M, et al. "Métodos de predicción de la talla final del niño". *Acta Pediatr Esp*, 1988; **46**:493-499.
15. Monereo S, Paramo C, Moreno B. "Predicción de la talla adulta". En: Retrasos del crecimiento. Moreno, B y Tresguerres, JAF. (eds). Madrid: Díaz de Santos, 1992: 139-164.
16. Hernández M, Sánchez E, Sobradillo B, et al.: "Maduración ósea y predicción de talla. Atlas y métodos numéricos". Madrid: Díaz de Santos, 1991.
17. Bueno M, Bueno Lozano, M. "Retrasos de crecimiento de origen esquelético con especial referencia a las osteodisplasias". *An Esp Pediatr*, 1992;**36** S50:113-124.
18. Usher, RH; McLean, FH: "Intrauterine growth of live-born caucasian infants at the sea level". *J Pediatr*, 1969; **74**:901-910.
19. Job, JC: "El retraso de crecimiento de origen intrauterino". *An Esp Pediatr*, 1992;**36**(S50), 109-112.
20. Job JC, Chatelain P, Rochiccioli P et al. "GH response to a bolus injection of 1-44 GHRH in very short children with intrauterine onset growth failure". *Horm Res*, 1990;**33**:161-165.
21. Rochiccioli P, Tauber M, Moisan P, et al. "Investigation of GH secretion in patients with IUGR". *Acta Paediatr Scand*, 1988; Suppl 349: 35-41.
22. Ballesta, F: "Aspectos genéticos del hipocrecimiento en las cromosomopatías". *An Esp Pediatr*, 38, s53, 1993: 2-6.
23. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. "Growth curve for girls with Turner's syndrome". *Arch Dis Child* 1985;**60**:932-935.
24. Labarta JI, Cancer E, Sanjuan MP, et al. "Crecimiento en el Síndrome de Turner". *An Esp Pediatr* 1993;**38** S53:7-17.
25. Pozo J, Muñoz MT, Pérez Jurado LA, et al. "Crecimiento y patología crónica". *An Esp Pediatr*, 1992;**36** S50:81-93.
26. Grande Covian F. "Dietas extremas en la edad infantil. Repercusión sobre el crecimiento y el estado de nutrición". *Actualidad Nutricional*, 1991;**5**:40-41.
27. Lifshitz F, Moses N. "Growth failure. A complication of dietary treatment of hypercholesterolemia". *ADJC*, 1989; **143**:537-542.
28. Zachmann M, Atares M. "Crecimiento y maduración ósea en enfermedades crónicas". *An Esp Pediatr*, 1987;**27** (Suppl 30): 37-46.
29. Maes M, Underwood LE, Ketelslegers JM. "Plasma somatomedin-C in fasted and refed rats: close relationship with changes in liver somatogenic but no lactogenic binding sites". *J Endocrinol*, 1983;**97**: 243-252.
30. Thissen JP, Triest S, Moats-Staats, DB et al. "Evidence that pretranslational and translational defects decrease serum insulin-like growth factor-I concentrations during dietary protein restriction". *Endocrinology*, 1991;**129**:429-435.
31. Werther GA. "Causas no endocrinas del Retardo de Crecimiento". En: Trastornos del Crecimiento. Hintz RL, Rosenfeld RG. Barcelona. Ancora SA, 1987: 87-116.
32. Hopwood NJ, Becker DJ: "Psychosocial dwarfism: Detection, evaluation and management". *Child Abuse Negl*, 1979;**3**:439.
33. Root AW, Powers PS. "Anorexia nervosa presenting as growth retardation in adolescents". *L Adolesc Health Care*, 1983;**4**:25.
34. Herzog DB, Copeland PM. "Eating disorders". *N Engl J Med*, 1985;**313**:295.
35. Kaplan M, Kauli R, Lubin E. "Ectopic thyroid gland". *J Pediatr*, 1978;**92**:205-9.
36. Elders MJ, Wingfield BS, McNatt, ML. "Glucocorticoid therapy in children. Effect on somatomedin secretion". *Am J Dis Child*, 1975;**129**:1393-1396.
37. Hjelt K, Braendholt V, Kamper J, et al: "Growth in children with diabetes mellitus". *Dan Med Bull*, 1983;**30**:28-33.
38. Kappy MS. "Regulation of growth in children with chronic illness. Therapeutics implications for the year 2000". *ADJC*, 1987;**141**: 489-493.
39. Phillips LS, Fusco AC, Unterman TG. "Nutrition and somatomedin: XIV. Altered levels of somatomedins and somatomedin inhibitors in rats with streptozotocin-induced diabetes". *Metabolism*, 1985;**34**:765-770.
40. Taylor AM, Dunger DB, Grant DB. "The growth hormone independent insulin-like growth factor-I binding protein (BP28) is associated with serum insulin-like growth factor-I inhibitory bioactivity in adolescent insulin dependent diabetes". *Clin Endocrinol*, 1990;**32**: 229-239.
41. Gussinyé M, García-Horlich S, Vicens-Calvet E, et al. "Crecimiento en la hiperplasia suprarrenal congénita". *An Esp Pediatr*, 1992; **36** S50: 101-104.
42. Dimartino J, Stoner E, O'Connell A, et al. "The effect of treatment on final height in classical congenital adrenal

- hiperplasia (CAH)". *Acta Endocrinol*, 1986;**279**:305-314.
43. Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard L, et al. "Prevalence of severe growth hormone deficiency". *Br Med J*, 1972;**2**:427-429.
  44. Pérez LA, Phillips JA, ARGENTE J. "Trastornos genéticos de la hormona de crecimiento". *An Esp Pediatr*, 1992;**36** S50:57-67.
  45. Laron, Z: "Laron type dwarfism (hereditary somatomedin deficiency). A review. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd*, 1984;**51**:117-150.
  46. Frasier SD. "Déficit de Hormona de Crecimiento". En: *Trastornos del crecimiento*, Hintz, RL y Rosenfeld RG. Barcelona. Ancora SA, 1987: 43-62.
  47. Arslanian SA, Rothfus WE, Foley TP Jr, et al. "Hormonal, metabolic, and neuroradiologic abnormalities associated with septo-optic dysplasia". *Acta Endocrinol*, 1984;**107**: 282.
  48. Duncan PA, Shapiro LR, Soley RL, et al. "Linear growth patterns in patients with cleft lip or palate". *Am J Dis Child*, 1983;**137**: 159.
  49. Latorre H, Kenny FM, Lahey ME, et al. "Short stature and growth hormone deficiency in histiocytosis X". *J Pediatr*, 1974;**85**: 813.
  50. Perry-Keene DA, Connelly JF, Young RA, "Hypothalamic hypopituitarism following external radioteraphy for tumours distant from the adenohypophysis". *Clin Endocrinol*, 1976;**3**:373.
  51. Girard J, Marelli R. "Post-traumatic hypothalamopituitary insufficiency". *J Pediatr*, 1977;**90**:241.
  52. Bartsocas CS, Pantelakis SN. "Human growth hormone therapy in hipopituitarism due to tuberculous meningitis". *Acta Paediatr Scand*, 1973;**62**:304.
  53. Kauschanksy A, Genel M, Smith, GJW: "Congenital hypopituitarism in female infants: Its association with hypoglycemia and hypothyroidism". *Am J Dis Child*, 1979;**133**:165.
  54. Rotnem D, Genel M, Hintz RL, et al. "Personality development in children with growth hormone deficiency". *J Am Acad Child Psychiatr*, 1977;**16**:412.
  55. Baxter RC. "The somatomedins: insulin-like growth factors". *Adv Clin Chem*, 1986:428-433.
  56. Blum, WF: "Factores de crecimiento similares a la insulina y sus proteínas fijadoras". En: Ranke, MB: "Diagnóstico endocrinológico funcional en niños y adolescentes". Madrid, Díaz de Santos, 1993:117-133.
  57. Rosenfeld RG, Wilson DM, Lee PDK et al: "Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation". *J Pediatr*, 1986,**109**:428-433.
  58. Ranke MB, Haber P: "Pruebas de estimulación de la hormona de crecimiento". En: Ranke MB. "Diagnóstico endocrinológico funcional en niños y adolescentes". Madrid. Díaz de Santos, 1993:71-87.
  59. Albertsson-Wikland K, Rosberg S. "Métodos de evaluación de la secreción espontánea de la hormona de crecimiento". En: Ranke MB. "Diagnóstico endocrinológico funcional en niños y adolescentes". Madrid. Díaz de Santos, 1993: 89-116.
  60. Argente J: "Deficiencia de Hormona de Crecimiento". En: Garagorri, JM: "Cuadernos de Endocrinología Pediátrica". 1992:18-26.