

Estudio del paciente con talla baja

María Victoria Lopera Cañaveral¹, Germán Campuzano Maya²,
Vital Balthazar González³, Juan Manuel Alfaro Velásquez⁴

Resumen: la talla baja se define como la condición en la cual la altura de un niño o niña es más de dos desviaciones estándar por debajo del promedio poblacional esperado para su edad y sexo, o por debajo del percentil 3. La talla baja es una de las principales causas por las cuales se consulta al pediatra endocrinólogo; sin embargo, hay que tener presente que existen variaciones normales en el crecimiento que deben ser diferenciadas de las patológicas. Es necesario que la evaluación del paciente con talla baja incluya una historia clínica completa y detallada, un cuidadoso examen clínico, auxología y pruebas diagnósticas, incluyendo evaluaciones radiológicas, con el fin de diferenciar aquellos pacientes con crecimiento patológico de aquellos pacientes normales con talla baja. Esta revisión analiza los factores que influyen en el crecimiento, las bases de una evaluación apropiada del crecimiento y las pruebas diagnósticas para el estudio del paciente con la talla baja.

Palabras clave: talla baja, variantes normales, evaluación clínica, diagnóstico, pruebas dinámicas.

Lopera-Cañaveral MV, Campuzano-Maya G, Balthazar-González V, Alfaro-Velásquez JM. Estudio del paciente con talla baja. *Medicina & Laboratorio* 2009; 15: 511-531.

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 77. Editora Médica Colombiana S.A., 2009®.

Recibido el 11 de octubre, 2009; aceptado el 30 de octubre, 2009.

La talla baja constituye para el endocrinólogo pediatra uno de los principales motivos de consulta en la práctica clínica diaria [1], reflejando en parte la concepción que se ha mantenido a través de la historia: poseer una talla alta, sinónimo de salud óptima, éxito social y económico. Sin embargo, crecer, no es tan simple como parece; realmente es un fenómeno complejo, que se extiende desde la vida intrauterina hasta la finalización de la maduración esquelética y sexual, e involucra un sin número de factores de tipo genético, biológico, nutricional, psicosocial y afectivo. Es un proceso inmensamente sensible a situaciones desfavorables, por lo cual se ha considerado un buen indicador de salud para una población. Una alteración en el crecimiento puede ser la primera manifestación de una gama muy variable de trastornos que comprometen diferentes órganos y sistemas, y que bien pueden ser de origen endocrinológico o no.

¹ Residente II año de Endocrinología Pediátrica, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: mavioca90@hotmail.com

² Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente, *Ad Honorem*, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia. E-mail: gcampuzano@hematologico.com

³ Médico especialista en Pediatría y Endocrinología. Docente Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: vitalbalthazar@une.net.co

⁴ Médico especialista en Pediatría y Endocrinología. Docente Endocrinología Pediátrica, Coordinador de la subespecialidad en Endocrinología Pediátrica. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: alfarojm@yahoo.com

Es por ello que cuando tenemos un paciente con talla baja, es crucial partir de una evaluación clínica minuciosa con énfasis en unos adecuados parámetros auxológicos, para identificar aquellos pacientes que además de las pruebas de laboratorio básicas, requieren un estudio más profundo de la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-hormona del crecimiento.

Al igual que otras hormonas de secreción pulsátil, la evaluación de la hormona del crecimiento (GH) requiere en algunos casos pruebas dinámicas que estimulen su secreción. Aunque estas pruebas pueden resultar en algunos casos técnicamente difíciles, su correcta interpretación resulta de gran valor a la hora de apoyar una intervención terapéutica, la cual en la mayoría de los casos puede ser verdaderamente costosa. Para comprender mejor la utilidad e interpretación de estas pruebas consideradas de segunda línea, es importante recordar algunas generalidades acerca de la fisiología de este eje.

Eje hipotálamo-hipófisis-hormona del crecimiento

La GH o somatotropina es una molécula polipeptídica de cadena sencilla de 191 aminoácidos, la cual es sintetizada, almacenada y secretada por las células somatotrofas de la hipófisis anterior. La principal forma circulante de la GH (75%) es de 22 Kd. La hormona hipotalámica liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) estimula su secreción, mientras que la somatostatina o factor inhibidor de la liberación de somatotropina (SRIF), la inhibe. Su patrón de secreción es pulsátil alcanzando su pico máximo durante la noche, especialmente durante la primera fase de sueño de onda lenta (fases III y IV) [2], como se observa en la **figura 1**.

Múltiples factores regulan la secreción de GH, como se esquematiza en la **figura 2**. El ejercicio y el estrés físico, incluyendo el trauma con choque hipovolémico y sepsis, incrementan los niveles de GH. Son también estímulos liberadores, la hipoglucemia inducida por insulina, agentes con acción α -adrenérgica, y una gran variedad de neuropéptidos y neurotransmisores. La privación emocional se ha asociado con supresión de la secreción de GH y una respuesta atenuada a las pruebas de estimulación [3]. Pacientes con hipotiroidismo tienen disminución en la secreción espontánea de GH y respuesta disminuida a las pruebas de estimulación. La administración aguda de glucocorticoides estimula la secreción de GH, mientras su uso crónico la inhibe [3]. Los esteroides sexuales al inicio de la pubertad o administrados farmacológicamente, parecen ser responsables del aumento de la secreción de GH característica de la pubertad [4]. La desnutrición ha sido ampliamente reconocida por disminuir la secreción de GH. De otro lado, la obesidad se caracteriza por disminución en la secreción de GH, reflejada por una disminución en el número de picos secretorios [5].

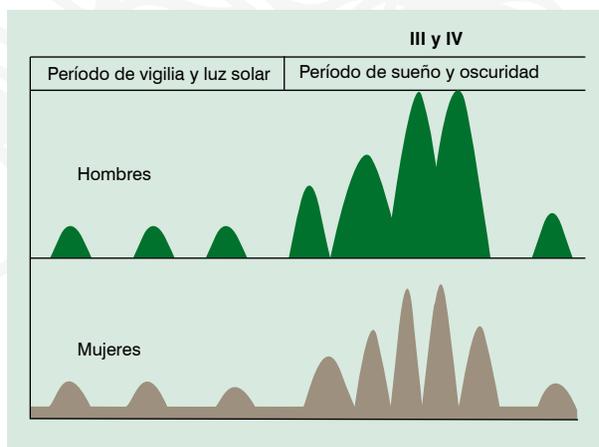


Figura 1. Representación esquemática del patrón de secreción circadiano de la GH y su relación con el sueño [2].

Al menos el 50% de la GH circulante está unida a una proteína llamada GHBP (proteína de unión a la GH). Esta proteína es el dominio extracelular del receptor de la GH (GHR). Este último es una proteína de 620 aminoácidos con un componente extracelular, transmembrana e intracitoplasmático. El hígado tiene gran cantidad de receptores, al igual que otros tejidos como el músculo y el tejido adiposo.

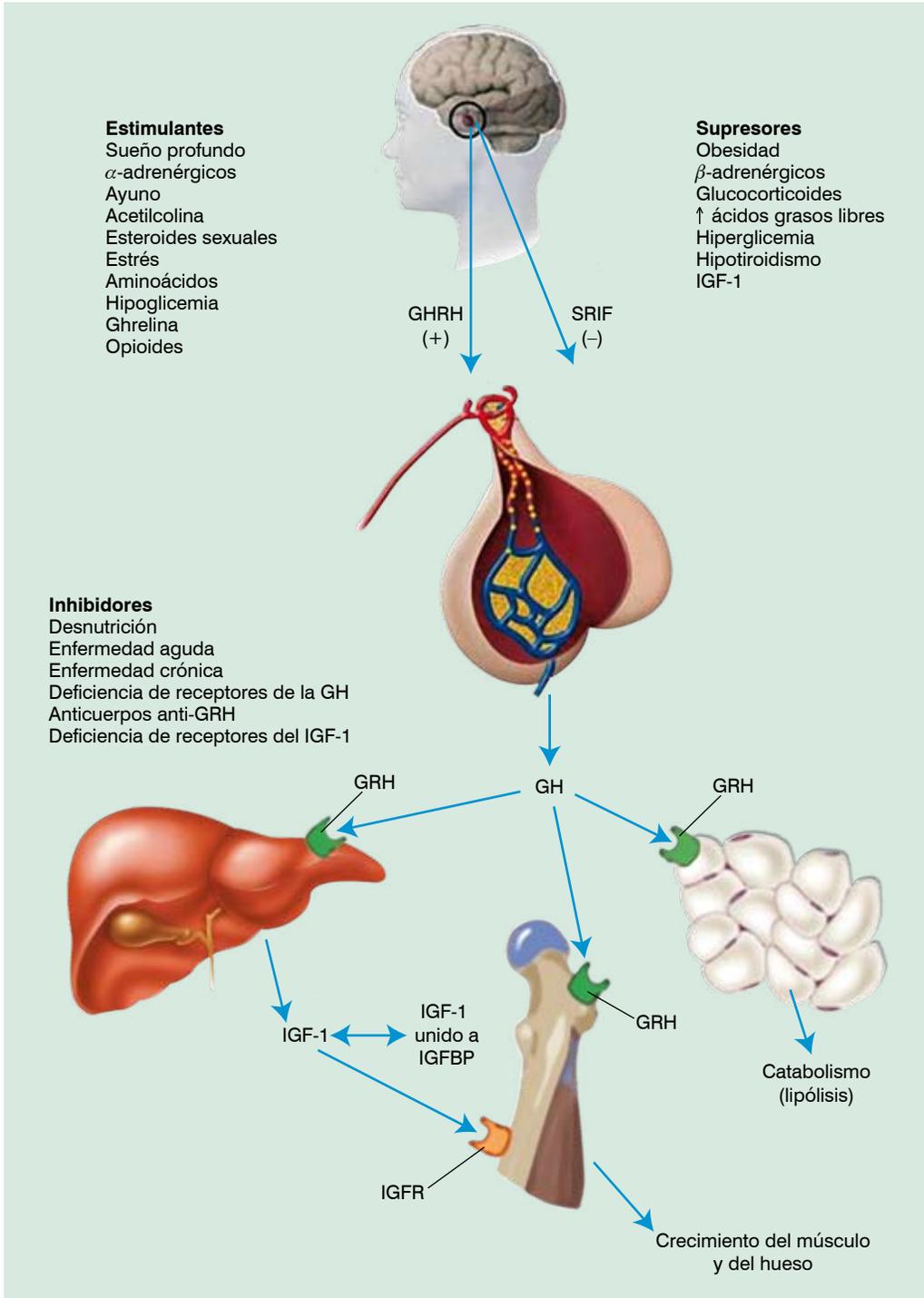


Figura 2. Eje de la hormona del crecimiento. Diagrama simplificado del eje GH-IGF-1 que involucra las hormonas y factores hipotalámicos que controlan la liberación de la GH hipofisaria, las proteínas de unión a la GH y su receptor, el IGF-1, y su unión a receptores específicos. *Convenciones:* GH: hormona del crecimiento; GHR: receptor de la GH, GHRH: hormona liberadora de la GH; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; IGFBP: proteína de unión al IGF-1; IGFR: receptor del IGF-1; SRIF: somatostatina.

Los IGFs (factores de crecimiento similares a la insulina), IGF-1 y el IGF-2, son llamados también somatomedinas debido a que ejercen muchas de las acciones mitogénicas y anabólicas de la GH. El IGF-2 se expresa fundamentalmente en el feto y se cree es el principal responsable del crecimiento fetal. Sus niveles caen rápidamente luego del nacimiento. En cambio, el IGF-1 se encuentra en varios tejidos y su expresión está bajo control directo de la GH. Su secreción es regulada por la edad y el estado nutricional. Los IGFs viajan en sangre unidos a varias proteínas denominadas IGFBP (proteínas de unión al factor del crecimiento similar a la insulina). Estas últimas, son una familia de seis proteínas relacionadas estructuralmente, de las cuales la IGFBP-3 es la más importante, ya que transporta cerca del 90% de la IGF-1 circulante. [3, 6]. El 95% al 99% de los IGFs están unidos a estas proteínas. Un 75% viaja en sangre haciendo parte de un complejo al cual pertenecen el IGF-1, el IGFBP-3 y una proteína de 88 Kd llamada subunidad ácido lábil (ALS). Los IGFs son sintetizados por varios tipos celulares y tejidos, y actúan por vía endocrina y paracrina, pero la mayor parte de los niveles circulantes se derivan de la síntesis hepática. El principal efecto biológico de la GH es la estimulación de procesos anabólicos: crecimiento lineal durante la niñez y la adolescencia, y el mantenimiento de la composición corporal y funcionamiento de diversos órganos en el adulto. La mayoría de estos efectos son mediados a través del IGF-1 o somatomedina C.

Los trastornos en el sistema de la hormona del crecimiento involucran una serie de situaciones que se producen desde su síntesis, secreción y acción, apenas inferiores a lo considerado como normal, hasta deficiencia total de la hormona del crecimiento, su proteína transportadora, su receptor específico, los factores de crecimiento tipo insulina y sus proteínas transportadoras, y los receptores tisulares para éstos [7-9].

Es por ello, que según su origen, podríamos clasificar los trastornos en el sistema de la hormona del crecimiento en:

1. Alteraciones genéticas y congénitas que impiden el desarrollo adecuado del somatotropo hipofisario.
2. Enfermedades de carácter genético o adquirido que condicionan una incapacidad para secretar cantidades adecuadas de GH.
3. Condiciones congénitas o adquiridas que disminuyen o anulan la sensibilidad periférica a la GH.
4. Enfermedades genéticas que limitan la síntesis de factores de crecimiento tipo insulina y de sus proteínas transportadoras.
5. Condiciones en las que existe resistencia a la acción de los factores de crecimiento tipo insulina, ya sea de origen genético o adquirido [10].

Talla baja

Se considera que un paciente tiene talla baja, cuando su talla se encuentra más de dos desviaciones estándar (2 DE) por debajo del promedio poblacional esperado para su edad y sexo, o por debajo del percentil 3. El 80% de una población de niños cuya talla está entre -2 y -3 DE corresponde a una variante normal (talla baja familiar o constitucional); en cambio, la mayoría de los que están por debajo de 3 DE, se considera que tienen una talla baja patológica. Es importante tener presente que independiente del percentil talla/edad en que esté un niño, si la velocidad de crecimiento medida durante un período mínimo de 6 meses de observación, está bajo el percentil 25 de las curvas de crecimiento de Tanner, ese niño requiere un abordaje para descartar un trastorno en su crecimiento [11].

Factores condicionantes del crecimiento

El crecimiento es un fenómeno biológico complejo, que depende de factores determinantes, factores condicionantes y factores ambientales, como se describe en la **tabla 1**. El proceso por el cual se efectúa se denomina osificación endocondral, el cual es el responsable de la talla final y del pico de masa ósea [11]. Durante la vida intrauterina, el crecimiento depende fundamentalmente de factores genéticos, placentarios (lactógeno placentario humano) y ambientales (nutrición materna), pero también intervienen factores hormonales como la insulina y el IGF-2. En la vida postnatal, las hormonas tiroideas desempeñan un rol crucial y después de los primeros dos años de vida, la regulación depende principalmente de la GH y el IGF-1. Los esteroides sexuales serán los responsables de terminar el crecimiento de los huesos largos con la maduración sexual durante la pubertad. Asimismo, el crecimiento es un fenómeno dinámico; es decir, no crecemos al mismo ritmo todo el tiempo. Existen períodos críticos de máxima velocidad de crecimiento, como son las semanas 20 a 24 de la vida intrauterina, los primeros dos años de vida extrauterina y la pubertad, como se observa en la **tabla 2** [12].

Clasificación de la talla baja

Existen varias clasificaciones propuestas para estudiar la talla baja. Sin embargo es más útil para el clínico hacer una clasificación basada en las causas que se presentan con mayor frecuencia. En la **tabla 3** se observa la clasificación de la talla baja, de acuerdo con la causa.

Variantes normales

Como se mencionó, la consulta por retrasos del crecimiento y del desarrollo es una de las más frecuentes para los endocrinólogos pediatras. La mayoría (80% a 90%) de esos retrasos en el crecimiento no son el resultado de un trastorno hormonal y se consideran idiopáticos, y se conocen como variantes de la normalidad o variantes normales del crecimiento.

Tabla 1. Regulación del crecimiento [3]

Factores determinantes	Genoma, indica el potencial de crecimiento
Factores reguladores	Hormonas (tiroideas, sexuales, calciotrópicas) y factores del sistema de hormona del crecimiento (GH, IGF-1, IGF-2), otras hormonas anabólicas como la insulina y factores peptídicos que incluyen otros factores de crecimiento de tejido específicos (eritropoyetina, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento fibroblástico, entre otros)
Factores realizadores	El esqueleto propiamente dicho
Factores permisivos o externos	Ambientales (nutrición, factores psicosociales), patología sistémica

Tabla 2. Crecimiento normal durante las distintas etapas de la vida

Período	Crecimiento en cm por año	cm por mes
Primer año de vida	24 a 25 cm	2
Segundo año de vida	12 a 13 cm	1
Tercer año de vida	7 a 9 cm	0,7
4 a 10 años	5 a 6 cm	0,5
Prepuberal	3 a 4 cm	0,3
Pubertad	7 a 12 cm	0,7 a 1,0
Niñas: 25 cm		
Niños: 28 cm		

Tabla 3. Clasificación de la talla baja [1]

Variantes normales	<ul style="list-style-type: none"> Talla baja familiar Retraso constitucional
Trastornos primarios del crecimiento	<ul style="list-style-type: none"> Displasias óseas: acondroplasia, hipocondroplasia, disostosis cleidocraneana, osteogénesis imperfecta, discondrosis, etc. Enfermedades metabólicas: mucopolisacaridosis, glucogenosis, fenilcetonuria, etc. Anomalías genéticas: síndrome de Turner, síndrome de Noonan, síndrome de Down, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Seckel, etc. Retraso del crecimiento intrauterino: idiopático o secundario a drogadicción, infecciones o patologías maternas.
Retraso de la talla secundario a	<p>Alteraciones nutricionales</p> <ul style="list-style-type: none"> Malabsorción Falta de disponibilidad de alimentos Anorexia nerviosa <p>Enfermedades crónicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Intestinales (enfermedad celiaca, ileítis regional, hepatopatías) Cardiovasculares (cardiopatías congénitas, insuficiencia cardíaca) Renales (tubulopatías, pielonefritis, insuficiencia renal crónica) Hematológicas (anemias, leucemias) Pulmonares (fibrosis quística, asma grave) Tumorales (craneofaringioma, disgerminoma, tumor de Wilms) <p>Enfermedades endocrinas</p> <ul style="list-style-type: none"> Alteraciones del eje somatotropo (deficiencia de GH, insensibilidad a la GH, insuficiencia del IGF-1) Hipotiroidismo (congénito, adquirido) Pseudohipoparatiroidismo Algunas formas de raquitismo (dependiente tipo II de la vitamina D) Diabetes mellitus mal controlada

Talla baja familiar

Se refiere a niños con talla baja que tienen padres y familiares situados en torno al percentil 3 de talla. Estos pacientes nacen con peso y talla normales, tienen una velocidad de crecimiento normal superior al percentil 25, su edad ósea es concordante con la cronológica y sus proporciones corporales son armónicas. La talla final adulta es baja, pero dentro del rango de la talla media familiar [12]. En la **figura 3** se observa una curva de crecimiento de un paciente con talla baja familiar.

Retraso constitucional del crecimiento

Se presenta con mayor frecuencia en niños que en niñas [13]. Estos pacientes tienen historia de familiares con el mismo patrón de crecimiento. Nacen con un peso y talla normales y a los 6 a 12 meses se presenta un notable enlentecimiento del crecimiento, situándolos en los percentiles in-

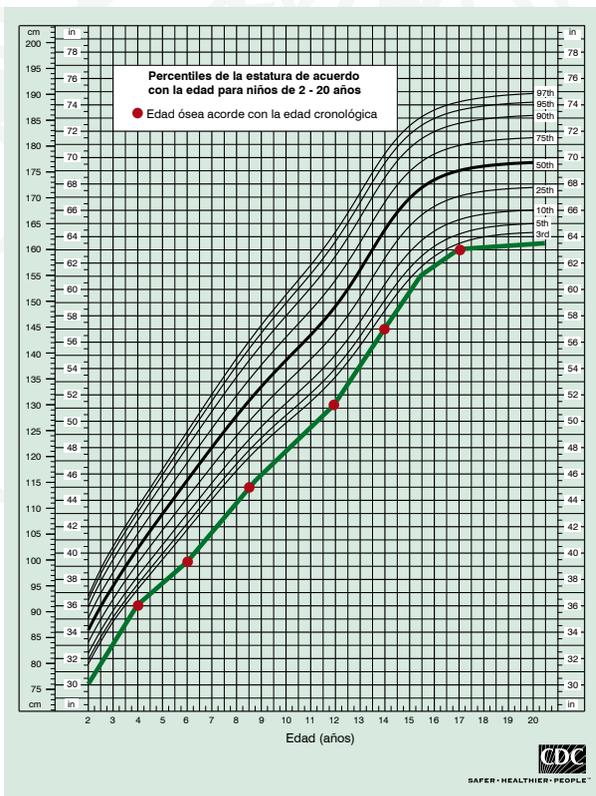


Figura 3. Curva de crecimiento de un niño con talla baja familiar, en la cual se observa que la edad ósea es acorde con la edad cronológica.

feriores. A partir de los 3 años su talla se estabiliza debajo del percentil 3, para progresar con una velocidad de crecimiento normal, aunque puede darse una desaceleración en la fase que precede al estirón puberal. La edad ósea suele estar atrasada unos 2 años [12]. En la **figura 4** se observa una curva de crecimiento de un paciente con retraso constitucional del crecimiento.

Evaluación clínica

La evaluación clínica del paciente con talla baja debe comenzar con una cuidadosa y detallada historia personal y familiar, seguida de un examen físico completo que incluya el análisis de las características fenotípicas, las proporciones corporales y la determinación del estadio puberal [1].

Anamnesis

Se debe iniciar el interrogatorio con aspectos relacionados con el embarazo y el parto, y se debe prestar mucha atención al peso, talla y edad gestacional al nacer, datos que podrían sugerir el inicio prenatal del trastorno. Se debe indagar sobre enfermedades crónicas o sistémicas que afectan el crecimiento, así como antecedentes de hospitalizaciones, cirugías previas o fracturas, y evaluar el patrón del neurodesarrollo global del niño, sobre todo durante los primeros años de la vida. Es importante explorar si hay historia de consumo de medicamentos que afecten en forma negativa el crecimiento, como los esteroides y el metilfenidato, entre otros. Se debe obtener una completa anamnesis familiar que proporcione información sobre la talla media familiar y el patrón de desarrollo sexual de los padres. Los antecedentes de irradiación craneal, trauma craneoencefálico o infección del sistema nervioso central (SNC) tienen una relación frecuente con déficit de GH u otras hormonas. Antecedentes de consanguinidad y/o de miembros afectados en el linaje familiar podrían sugerir un origen genético del trastorno [2, 11].

Examen físico

Se debe valorar el fenotipo del paciente buscando la presencia de dismorfias, displasias esqueléticas o la de defectos de la línea media que con frecuencia se asocian a deficiencia de GH. Se debe efectuar una antropometría cuidadosa consignando los valores de peso, longitud o talla en decúbito supino para menores de 2 años, talla de pie para los mayores de 2 años, perímetro cefálico, particularmente en menores de 4 años, segmentos corporales (superior e inferior y la relación entre ambos), la relación de la talla con la brazada y el cálculo del índice de masa corporal (IMC) en mayores de 2 años. La somatometría basada en los parámetros anteriores, permite saber si el crecimiento es armónico o proporcionado o si por el contrario, es desproporcionado. En el cuello se debe indicar la presencia de crecimientos anormales de la glándula tiroides. La valoración del grado de maduración sexual se debe realizar mediante la escala de Tanner [14-15].

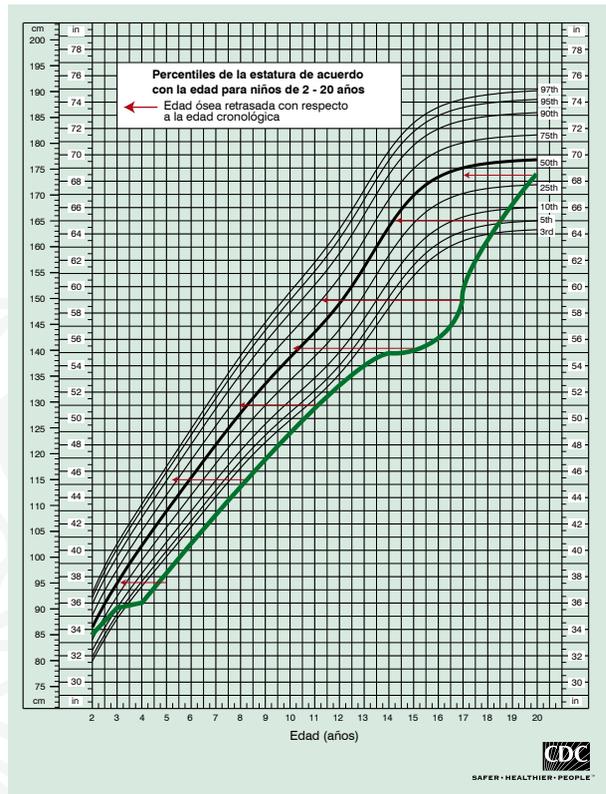


Figura 4. Curva de crecimiento de un niño con retraso constitucional del crecimiento, en la cual se observa que la edad ósea se encuentra retrasada con respecto a la edad cronológica.

Talla media familiar

Su cálculo nos permite valorar el potencial genético y sospechar una alteración del crecimiento cuando las predicciones de talla se alejan de los valores esperados en forma persistente más de 2 DE (+/- 10 cm) y con menos seguridad si la diferencia es superior a 1 DE (+/- 5 cm). Para calcularla se puede utilizar la siguiente fórmula:

$$\text{Niños: } \frac{\text{talla del padre} + \text{talla de la madre} + 6,5}{2}$$

$$\text{Niñas: } \frac{\text{talla del padre} + \text{talla de la madre} - 6,5}{2}$$

Velocidad de crecimiento

Es el parámetro más valioso para evaluar el crecimiento de un niño. Se expresa en centímetros ganados en un año, pero puede calcularse para períodos más cortos que no sean menores de cuatro meses. La única gráfica disponible en este sentido es la de Tanner (ver **figura 5**). Una velocidad de crecimiento adecuada, descarta en la mayor parte de los casos una patología significativa. Se considera normal una velocidad de crecimiento por encima del percentil 25 para la edad y sexo.

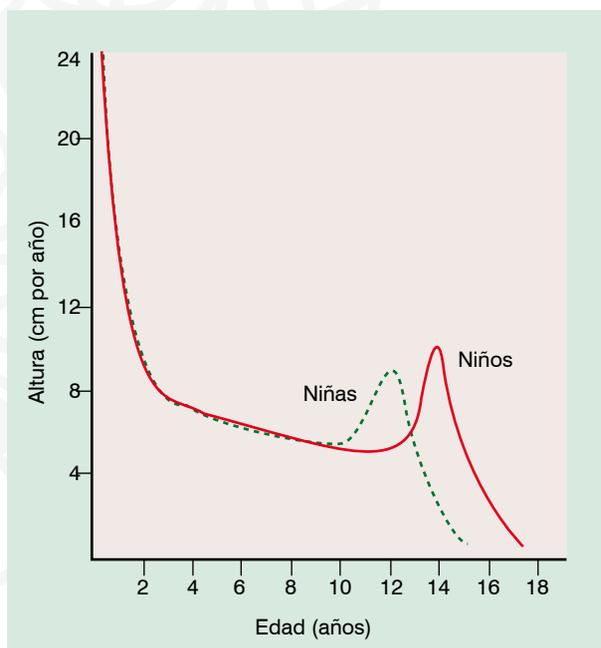


Figura 5. Velocidad de crecimiento en los niños.

Evaluación radiológica

La evaluación radiológica del paciente con talla baja incluye comúnmente rayos-X de la mano y muñeca izquierda para determinar la edad ósea, aunque también pueden hacerse necesarias las radiografías de cráneo, columna, tórax y pelvis, entre otras. La resonancia magnética y la tomografía cerebral se hacen con el fin de descartar lesiones o anomalías en el sistema nervioso central, como son cambios en el tamaño de la hipófisis anterior y anomalías en el tallo pituitario [16].

Maduración ósea o esquelética

La evaluación de la maduración esquelética es fundamental en el enfoque inicial de los trastornos del crecimiento. Se determina mediante la comparación de los centros de osificación epifisarios con los estándares cronológicos de niños normales. Existen varios métodos pero el más utilizado es el de Greulich and Pyle, en el que una radiografía de la mano no dominante del paciente se compara con estándares de niños y niñas sanos [17]. Es ideal que su interpretación la lleve a cabo un evaluador de experiencia, ya que su determinación puede estar sujeta a variaciones inter e intra observador. Antes de los dos años de edad, se toma como parámetro la edad ósea radiológica de pie, rodilla y mano. La edad ósea debe ser acorde con la edad cronológica

en 6 a 12 meses [9]. En la **tabla 4** se describen los rangos normales de la edad ósea para niños y niñas [15].

Imágenes del sistema nervioso central

La resonancia magnética cerebral es de utilidad ante la sospecha clínica de tumor intracraneal, de hipoplasia/diplasia septo-óptica o de otras anomalías estructurales y del desarrollo. De preferencia la prueba debe ser reforzada con gadolinio. Las alteraciones estructurales son más comunes en pacientes con deficiencias hormonales combinadas o con panhipopituitarismo (93%) y en los que tienen déficit severo de GH, que en aquellos pacientes con deficiencia aislada (80%) [18]. La tríada de hallazgos radiológicos observada en los pacientes con deficiencia de GH son: hipófisis anterior pequeña o ausente, tallo pituitario ausente o truncado, e hipófisis posterior ectópica.

La tomografía cerebral (TAC), podría ser útil para definir en forma inicial algunos tumores y anomalías óseas. Las calcificaciones intracraneales frecuentemente vistas en el craneofaringioma, pueden ser vistas en una radiografía simple de cráneo [19].

Evaluación por el laboratorio

En la evaluación inicial de todo paciente con talla baja debe realizarse un estudio con pruebas rutinarias con el fin de identificar las causas comunes o silentes que conlleven a un déficit de crecimiento. En caso de sospechar una enfermedad de base, se orientarán los exámenes complementarios hacia esa entidad clínica. Entre las pruebas de laboratorio de primera línea se incluyen un hemograma completo, pruebas de función renal y hepática, gasometría venosa, parcial de orina, electrolitos séricos y coprograma [12]. Dentro de estas pruebas de gabinete básicas, es importante considerar la realización de un perfil tiroideo, en especial si se trata de una talla baja postnatal con retraso en la edad ósea. Las hormonas tiroideas no sólo actúan directamente en la placa de crecimiento, sino que parecen tener un efecto permisivo en la secreción de GH [2]. De aquí que la más común y prominente manifestación en un niño con hipotiroidismo crónico adquirido sea la detención del crecimiento, el cual podría llegar incluso a ser profundo. Finalmente, si la clínica lo sugiere, se debe solicitar un cariotipo sobre todo si se notan dismorfias asociadas, y de esta manera, hacer una aproximación al diagnóstico de una cromosomopatía como la causa de la talla baja, como es el caso de las niñas con síndrome de Turner [9]. En la **tabla 5** se observan las pruebas de laboratorio iniciales recomendadas para el estudio del paciente con talla baja [16].

Tabla 4. Rangos normales de la edad ósea para niños y niñas

Edad ósea	Edad cronológica		
	Rango + 2 DE*	Niños	Niñas
± 3 a 6 meses		0 a 1 año	0 a 1 año
± 1 a 1,5 años		3 a 4 años	2 a 3 años
± 2 años		7 a 11 años	6 a 10 años
± 2 años		13 a 14 años	12 a 13 años

*DE = desviación estándar

Tabla 5. Pruebas de laboratorio iniciales para el estudio del paciente con talla baja

Prueba de laboratorio	Diagnóstico diferencial
Hemograma completo	Anemia, infecciones
Creatinina, sodio, potasio, calcio, fosfatasa alcalina, albúmina	Enfermedades renales, malabsorción, trastornos de fósforo y calcio
pH y gases arteriales	Acidosis tubular renal
Anticuerpos IgA antitransglutaminasa, anticuerpos IgA antigliadina	Enfermedad celiaca
TSH, T4 libre	Hipotiroidismo
IGF-1	Deficiencia de GH, resistencia a la GH
Cariotipo en las niñas	Síndrome de Turner
Uroanálisis	Enfermedades renales

Estudio del eje hipotálamo-hipófisis-hormona del crecimiento-IGF-1

La evaluación del eje de la GH está indicada en aquellos pacientes con una talla baja por debajo de 2 DE y una velocidad de crecimiento por debajo del percentil 25 (en un lapso mínimo de 6 meses) y en quienes otras causas de detención del crecimiento hayan sido excluidas [19].

Niveles basales de hormona del crecimiento

La hormona del crecimiento tiene un patrón de secreción pulsátil, como se observa en la **figura 6**. En promedio, existen unos seis episodios de secreción diaria, con niveles séricos mayores durante la noche, pero con niveles entre cada episodio muy bajos, menores de 1 a 2 ng/mL. Por ello, la determinación al azar de los niveles séricos carece de valor diagnóstico [20-21]. No obstante, en el recién nacido, se observa que durante los primeros días de vida los niveles basales se encuentran por arriba de 20 ng/mL e inclusive pueden ser más altos en el prematuro [22-24]. Por lo tanto, un valor por debajo de este punto de corte, sugiere en el neonato, fuertemente, el diagnóstico de déficit de GH [25]. Esta hipersomatropinemia neonatal, caracterizada por picos de secreción de alta frecuencia y amplitud, con una prolongada vida media de la GH, es probablemente debida a una disminución en la inhibición por los niveles bajos de IGF-1 a esta edad y/o a un incremento en los niveles de estrógenos encontrados en las primeras 24 a 48 horas. Algunos datos en el neonato que deben hacer sospechar un déficit de GH son: hipoglucemia, ictericia prolongada, microfalo y parto traumático.

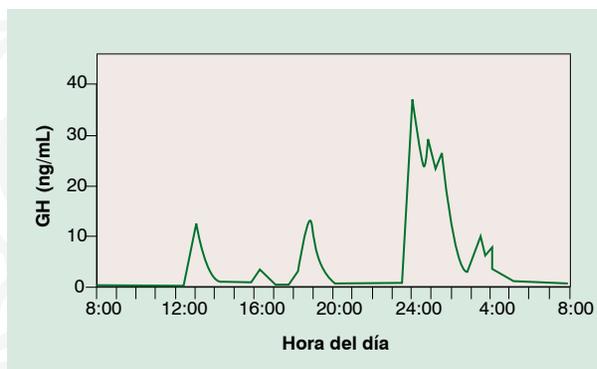


Figura 6. Patrón de secreción pulsátil de la hormona del crecimiento.

Secreción pulsátil espontánea de hormona del crecimiento

Esta prueba requiere la utilización de una bomba automatizada de extracción de sangre que permita tomar muestras en cantidades y a intervalos pequeños. Para detectar la mayoría de pulsos de la hormona, se ha visto que se deberían realizar determinaciones seriadas de hormona del crecimiento a intervalos no mayores de 20 a 30 minutos durante un mínimo de 12 a 24 horas. Para su realización se requiere que el paciente esté hospitalizado y canalizado, sin estrés, y en promedio deben tomarse entre 48 a 72 muestras sanguíneas.

La utilidad de esta prueba ha sido cuestionada por diversos estudios que han encontrado que la reproducibilidad del patrón de secreción es baja aun en un mismo individuo, existiendo variaciones hasta del 40% en la secreción integrada al analizarla en tres a cuatro días consecutivos, particularmente durante los períodos nocturnos [26]. Lo anterior significa que la prueba permite identificar a sólo 57% de los pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento, e incluso un 25% de los niños con estatura normal presentan patrones de secreción considerados como anormalmente bajos, sobre todo en la noche. La inespecificidad sumada a la complejidad técnica y el costo de la prueba, no la hacen tan práctica como una herramienta clínica de rutina. Sin embargo, puede ser de utilidad para la definición del concepto de posible disfunción neurosecretora, el cual se basa en la secreción pobre de GH nocturna, asociada con una respuesta normal a las pruebas de estímulo farmacológico [19, 27-29].

Hormona del crecimiento urinaria

La hormona del crecimiento se excreta en pequeñas cantidades en la orina, lo cual corresponde al 0,05% aproximadamente de la GH total circulante en un día. Su cuantificación, aun con los métodos más sensibles se dificulta, así como la interpretación de los resultados, debido a la gran variabilidad inter e intraindividual y al efecto de la función renal. La prueba podría ser útil en el diagnóstico de deficiencia severa de hormona del crecimiento [30-34].

Niveles basales de IGF-1

El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) denominado también somatomedina C, es un péptido que se expresa en casi todos los tejidos del organismo. Su síntesis hepática es dependiente de la acción de hormona del crecimiento y es transportado unido a proteínas específicas (proteínas de unión al factor del crecimiento similar a la insulina o IGFBP). Su principal ventaja radica en que mantiene niveles circulantes basales constantes durante las 24 horas, lo que hace que su determinación en muestras aleatorias sea de gran utilidad [2]. No obstante, los valores varían según la edad, el sexo y el desarrollo puberal. En general, sus valores son más bajos en la etapa neonatal y presenta un aumento importante durante la pubertad [35]. Se han encontrado niveles normales en niños sanos, particularmente en menores de 5 años [36], cuyos niveles séricos no se correlacionan con el estado de GH determinado con las pruebas de estimulación [37-38]. En la **tabla 6** se observan los valores de referencia de IGF-1, de acuerdo con la edad y el sexo.

Es considerada por algunos autores como la mejor herramienta de tamización en el diagnóstico de déficit de GH [39]. Valores bajos de IGF-1 ajustados según el sexo y la edad son suficientes para hacer el diagnóstico en pacientes que tienen una alta probabilidad pre-prueba de tener una deficiencia de GH, tal es el caso de pacientes con lesiones estructurales o con 3 o más hormonas pituitarias afectadas. La determinación de

Tabla 6. Valores de referencia de la IGF-1

Grupo edad	Niños (ng/mL)		Niñas (ng/mL)	
	Media	Rango	Media	Rango
0 a 2 años	43	19-78	45,1	15,3-119
3 a 5 años	52,4	14-154	63,6	34-112
6 a 8 años	79	44-130	120	44-266
9 a 11 años	83,7	30-113	161	90-294
12 a 14 años	209	74-373	291	102-486
15 a 17 años	241	53-450	284,7	125-579

IGF-1 se recomienda como un tamizaje inicial en el paciente con talla baja y baja velocidad de crecimiento, de tal forma que valores de IGF-1 por debajo de -1 DE y excluyendo otras causas o enfermedad crónica, sugieren fuertemente el diagnóstico de déficit de GH [40].

El monitoreo de las concentraciones de IGF1 es de utilidad durante el seguimiento de pacientes que reciben tratamiento con hormona del crecimiento. Niveles bajos de IGF-1 se han observado en pacientes con desnutrición, hipotiroidismo, falla renal, enfermedad hepática, y diabetes mellitus [25].

Recientemente, Cianfarani y colaboradores, en un estudio de tipo retrospectivo, concluyeron que la IGF-1 y la velocidad de crecimiento juntas, tenían una sensibilidad del 95% y una especificidad del 96% para el diagnóstico de déficit de GH.

Niveles basales de IGFBP-3

Esta proteína es el principal transportador de la IGF-1. Su síntesis depende en forma directa de la acción de la GH, y al igual que la IGF-1, mantiene concentraciones en suero relativamente

constantes [41-44]. Como marcador de deficiencia de la hormona del crecimiento tiene una especificidad del 85% y una sensibilidad que varía de 64% en mayores de 10 años, al 84% en menores de 10 años. Es decir, su especificidad excede la sensibilidad de la prueba. Esto significa que sólo excepcionalmente un niño sano tendrá niveles circulatorios bajos. Valores normales no descartan una deficiencia parcial de GH, pero valores bajos son muy sugestivos de deficiencia moderada a severa [45-46]. Un resumen de 11 estudios diferentes, mostró que la especificidad diagnóstica de la IGFBP-3 puede ser tan alta como del 98% cuando se utiliza como punto de corte -2 DE [25]. En la **tabla 7** se observan los valores de referencia de la IGFBP-3, de acuerdo con la edad y el sexo.

La hormona del crecimiento, la prolactina, la insulina, las hormonas tiroideas, los glucocorticoides, los andrógenos y los estrógenos en dosis bajas aumentan los niveles de IGFBP-3. A su vez, sus valores se ven disminuidos por los estrógenos en dosis elevadas, por la desnutrición, la insuficiencia hepática y las enfermedades sistémicas.

Estudios genéticos

Los avances en biología molecular han posibilitado el diagnóstico preciso de algunos de los defectos que llevan a trastornos en el sistema de la GH. Mutaciones en los genes PROP1, POU1F1, HESX2, LHX3 vienen siendo identificadas. Estos genes son factores de transcripción que desempeñan un rol crítico en las etapas tempranas de formación y diferenciación de la hipófisis anterior. Un análisis prospectivo de estos genes en un grupo de niños con déficit pituitario múltiple evidenció que 33 de 160 (20,6%) de ellos portaban una mutación en alguno de estos genes [25].

Algunos indicios clínicos para considerar una anomalía en estos genes, incluyen: 1) el inicio temprano en la falla del crecimiento; 2) una historia familiar positiva y posible consanguinidad; 3) una talla con más de 3 DE por debajo de la media; y, 4) una respuesta extremadamente baja a las pruebas de estimulación de liberación de GH y niveles muy bajos de IGF-1 y de IGFBP-3.

Tabla 7. Concentraciones de IGFBP-3 de acuerdo con la edad

	Edad (años)	Rango (ng/mL)
Niños/niñas	0 a 1	1030 - 3090
	1 a 2	1100 - 3620
	2 a 3	1200 - 3990
	3 a 4	1400 - 4250
	4 a 5	1630 - 3150
	5 a 6	2000 - 4230
	6 a 7	2000 - 4210
Hombres	7 a 8	1250 - 6350
	8 a 9	2300 - 5050
	9 a 10	2190 - 5190
	10 a 11	1800 - 7060
	11 a 12	2000 - 5470
	12 a 13	1820 - 6990
	13 a 14	2400 - 7330
	14 a 15	1700 - 6940
	15 a 16	2100 - 7170
	16 a 18	2590 - 7280
Mujeres	7 a 8	2060 - 6530
	8 a 9	2560 - 5530
	9 a 10	2860 - 7740
	10 a 11	2690 - 7200
	11 a 12	2300 - 7740
	12 a 13	1800 - 8410
	13 a 14	2000 - 7110
	14 a 15	2600 - 7320
	15 a 16	2400 - 5980
16 a 18	2000 - 6470	

Pruebas de estímulo farmacológico de la secreción de hormona del crecimiento

Las pruebas de estimulación tradicionalmente se han dividido en dos grandes grupos: las pruebas de tamización (con ejercicio, clonidina o levodopa) y las pruebas confirmatorias (con arginina, insulina o glucagón). La mayoría de las pruebas de liberación de GH farmacológicas se basan en el principio que los receptores α -adrenérgicos estimulan la secreción y los β adrenérgicos la inhiben. Por ello se utilizan fármacos con efectos α -agonistas o β -antagonistas.

En la literatura existe aún cierta incertidumbre en cuanto a la falta de reproducibilidad de estas pruebas y su marcada variabilidad entre distintos individuos de acuerdo al género, la edad y el desarrollo puberal. Igualmente, los puntos de corte han sido definidos arbitrariamente [25], de tal manera que valores de 10, 7 o incluso de 5 ng/mL no siempre permiten diferenciar entre un individuo sano y aquel con deficiencia parcial o disfunción en la neurosecreción. Por otro lado, la respuesta ante un estímulo no siempre es concordante con la observada cuando se realiza otra prueba de estimulación; aun así, su correcta interpretación en el contexto clínico de un paciente con sospecha de alteración en la GH, continúa siendo de gran utilidad y la mayoría de autores sustenta su uso [47].

Las consideraciones generales para la realización de las pruebas de estimulación son:

1. Se deben realizar siguiendo un protocolo estandarizado y los pacientes deben ser monitorizados estrechamente por un personal de experiencia.
2. Se deben realizar entre las 8:30 y las 10:00 horas, después de un ayuno nocturno normal pero no mayor de 8 horas, pero pudiendo beber agua libremente.
3. El paciente debe estar en decúbito supino, e idealmente debe haber orinado y defecado antes de iniciar la prueba.
4. Se coloca un catéter venoso y se deja al paciente en reposo por lo menos 30 min antes de iniciar la prueba.
5. La vía venosa se mantiene permeable con solución salina fisiológica, y nunca debe darse solución glucosada ni mixta.
6. Los líquidos administrados durante la prueba no deben aumentar el volumen circulatorio de manera significativa.
7. Debe evitarse que el paciente esté estresado para que no exista liberación prematura de GH.
8. Es importante en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo, que estén eutiroides en el momento de la realización de la prueba [10].

En la **tabla 8** se observan las principales pruebas de estimulación de la hormona del crecimiento.

Interpretación de los resultados

Para una correcta interpretación de los resultados se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones [48-49]:

Tabla 8. Pruebas de estimulación de la hormona del crecimiento

Estímulo (vía)	Dosis	Muestras (minutos)	Efectos adversos
Levodopa (oral)	<15 Kg: 125 mg 15 a 30 Kg: 250 mg >30 Kg: 500 mg	0, 60, 90	Náusea, vómito, vértigo
Clonidina (oral)	0,15 mg /m ²	0, 30, 60, 90	Sueño, hipotensión postural
Arginina HCL* (intravenosa)	0,5 g/Kg (max 30 g) Hidrocloreuro de L-arginina 10% en 30 minutos	0, 15, 30, 45, 60	Náusea, vómito, dolor de cabeza
Insulina (intravenosa)	0,05 a 0,1 UI/Kg	0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120	Hipoglucemia, requiere supervisión
Propranolol Glucagon (intramuscular)	0,75 g/Kg/oral 0,03 mg/Kg (max 1 mg)	0, 30, 60, 90, 120, 150, 180	Asma Náusea, dolor abdominal, vómito, hipoglucemia tardía
GHRH (intravenosa) GHRH + arginina	1,0 µg/Kg bolo Bolo seguido de infusión de arginina	0, 30, 60, 90	Brote facial

* Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad renal o hepática.

1. El punto de corte más frecuentemente aceptado para definir entre insuficiencia y suficiencia en la respuesta hipofisaria es 10 ng/mL. No obstante, de acuerdo con el consenso de la Sociedad de Investigación de la Hormona del Crecimiento, la Sociedad Endocrina Pediátrica Lawson Wilkins y la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica [1], se debe utilizar el nuevo Estándar Internacional de la OMS (IS 98/574) en todas las pruebas con el fin de calibrar los resultados, debido a la amplia gama de pruebas disponibles para la determinación de hormona del crecimiento. Si se utiliza el estándar IS 98/574, el valor de referencia normal sería mayor de 6,7 ng/mL [16, 50].
2. Se requieren al menos dos pruebas de estimulación subnormales, asociadas a talla baja y velocidad de crecimiento disminuida para calificar a un paciente como deficiente en hormona del crecimiento. Una respuesta adecuada a una o dos pruebas de estimulación farmacológica en un paciente de talla baja y velocidad de crecimiento disminuida no descarta la posibilidad de que exista una disfunción en la neurosecreción de hormona del crecimiento.
3. Pacientes con agenesia del tallo pituitario, lesión selar o supraselar, o hipófisis ectópica en el contexto de una clínica de déficit de GH, no necesariamente requieren de una prueba de estimulación para el diagnóstico.
4. Las pruebas también son opcionales en pacientes con evidencia de falla en el crecimiento y otras deficiencias hormonales, y en quienes tienen historia de injuria en el sistema nervioso central (irradiación o cirugía de la región hipotálamo hipofisaria).
5. Las pruebas de estimulación son innecesarias antes de iniciar tratamiento en pacientes con indicación clara de recibir GH, como son síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica, síndrome de Prader-Willi y niños con talla baja secundaria a ser pequeños para la edad gestacional [51].

Consideraciones especiales para algunas pruebas farmacológicas

- **Clonidina:** es un agente α -2 adrenérgico que estimula la secreción de GHRH y consecuentemente la liberación de GH, siempre y cuando no exista una elevación de los niveles de

somatostatina en el hipotálamo. Una dosis suficiente debe producir somnolencia de moderada a profunda en todos los pacientes, y en un porcentaje importante puede causar hipotensión ortostática, por lo cual se debe vigilar la presión arterial durante la prueba e incluso las siguientes 12 horas o por lo menos 30 minutos después de que se haya normalizado si se presentó hipotensión [52-53].

- **Levodopa:** debido a su acción α adrenérgica, estimula la liberación de GHRH, y la adición de un antagonista de los receptores β -adrenérgicos, como por ejemplo el propanolol, incrementa su acción. Con su uso se ha encontrado una incidencia de falsos positivos elevada (44% con valores máximos de hormona del crecimiento de 7 ng/mL y 19% por debajo de 6 ng/mL) [54]. Es relativamente segura en niños, aunque puede producir náuseas, vomito y vértigo que persisten por varias horas después de la aplicación [55-57].
- **L-arginina:** el hidrocloreuro de L-arginina se usa debido a que reduce el tono somatostatínérgico del hipotálamo y produce simultáneamente estimulación sobre los receptores α -adrenérgicos con liberación de GHRH. La sensibilidad de la prueba con un punto de corte de 10 ng/mL para la GH, es del 75%. Esta prueba ha sido combinada con otros secretagogos, principalmente insulina y GHRH. Debido a la producción de amonio, la arginina debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad renal o hepática [21, 58-59].
- **Prueba de hipoglucemia inducida por insulina:** para muchos considerada la prueba con mejor sensibilidad y especificidad, con una exactitud para predecir deficiencia de GH que oscila entre el 85% en un punto de corte de 10 ng/mL y del 100% en un punto de corte de 3 ng/mL. La prueba se fundamenta en que al inducirse hipoglicemia a nivel hipotalámico, se disminuye la secreción de somatostatina y al mismo tiempo se estimulan los receptores α -adrenérgicos, lo que produce un episodio de liberación de GH agudo [60-61]. Esta prueba tiene la ventaja que la reserva de la corteza adrenal puede evaluarse concomitantemente, debido a que la hipoglicemia induce también la liberación de cortisol. No es de uso rutinario en niños, en especial en menores de 5 años y estaría contraindicada en todo paciente con cuadros conocidos de hipoglucemias sintomáticas severas. Los pacientes con deficiencia severa de hormona del crecimiento podrían ser particularmente propensos a desarrollar hipoglucemia y por esta razón, se recomienda usar la mitad de la dosis usual, cuando se sospecha hipopituitarismo. Para que la prueba tenga validez, los niveles de glucosa deben descender al menos el 50% del valor inicial, o menos de 40 mg/dL. La hipoglucemia sintomática debe tratarse con bolos de 2 cc/Kg de DAD10%. Si se sospecha hipopituitarismo, puede requerirse el uso de un bolo de hidrocortisona [8, 62-63].
- **Glucagón:** induce hiperglucemia con concomitante liberación de insulina, la disminución moderada en la glucemia estimula finalmente la secreción de GH. El glucagón inhibe además la secreción de somatostatina. En general es considerado seguro en niños pequeños. Los efectos secundarios más frecuentes de esta prueba son náusea, dolor abdominal y vómito. Resultados falsos positivos se reportan en un 20% [64-65].
- **GHRH:** la prueba con la GHRH, en términos generales, es bien tolerada. Los pacientes suelen presentar brote facial y deseo intenso pero transitorio de miccionar una vez se administra por vía intravenosa. Existe gran variabilidad en la respuesta de la GH, en parte debido a las fluctuaciones del tono somatostatínérgico endógeno. Un 15% de los niños normales tendrán un pico menor de 10 ng/mL y niveles estimulados normales de GH no podrían excluir la deficiencia de GH de origen hipotalámico, la causa más frecuente de deficiencia de GH. Inhibidores de la somatostatina endógena como la piridostigmina se han usado concomitantemente con GHRH para mejorar la respuesta y disminuir la variabilidad [65-67].

- **Sensibilización con esteroides sexuales:** se ha propuesto por diversos autores que en aquellos pacientes prepuberales que tienen una mala respuesta a una o dos pruebas farmacológicas de estimulación de GH, se realice una sensibilización con esteroides sexuales previos a la realización de la prueba, esto sustentado en que la respuesta secretora hipofisaria a estímulos farmacológicos es mejor cuando ya existe un desarrollo puberal [68]. No obstante, no hay consenso sobre el tipo de esteroide a utilizar, la vía ni la dosis. Algunos autores recomiendan usar Premarin, 5 mg por vía oral la noche previa y en la mañana antes de la realización de la prueba o Etinil estradiol 50 a 100 µg/día por 3 días consecutivos previos a la prueba o Testosterona depot 100 mg igualmente por 3 días consecutivos [69-70]. En un estudio realizado por Marin y colaboradores, el 68% de los pacientes prepuberales con talla normal quienes no fueron sensibilizados previamente con esteroides sexuales, fallaron en alcanzar un pico mayor de 7 ng/mL en las pruebas de estimulación [71].
- **Ejercicio:** la secreción de GH post-ejercicio ha sido utilizada como una prueba de tamización. A pesar de lo simple, lo seguro y el menor costo, cerca de un tercio de los niños normales tienen una respuesta ausente. Un ayuno de tres a cuatro horas previas a la prueba es lo recomendado. El paciente debe realizar de 20 a 40 minutos de ejercicio de moderada intensidad con una frecuencia cardiaca final mayor a 120 por minuto, aproximadamente. Las muestras se obtienen a los 20 y 40 minutos [72]. Donaubauer y colaboradores, estimaron una sensibilidad del 90% para el déficit de GH, pero sólo un 11% de especificidad [73].

Conclusiones

Para el diagnóstico del niño con talla baja no existe una “prueba de oro”. Es por ello que el clínico debe integrar todas las variables posibles. Los estudios complementarios únicamente tienen su justificación para confirmar una sospecha diagnóstica y no deben sustituir nunca a los datos de una historia clínica completa, una minuciosa exploración física y una cuidadosa evaluación seriada del crecimiento. Cuando la evaluación hormonal se considera, se debe iniciar con estudios de la función tiroidea, el sistema IGF-1 y las pruebas de estimulación farmacológica. Si bien las determinaciones de IGF-1 y de IGFBP-3 son pruebas disponibles en nuestro medio y son de gran utilidad en el diagnóstico de deficiencia severa de GH, además de tener mejor reproducibilidad cuando se las compara con las pruebas de GH, sus sensibilidades y especificidades aún no son óptimas. En la **tabla 9** se resumen en forma cualitativa los resultados esperados para las pruebas de laboratorio en las principales alteraciones del eje GH-IGF-1 en los niños, y en la **figura 7** se observa un algoritmo para el estudio del paciente con talla baja.

Tabla 9. Evaluación por el laboratorio del eje GH-IGF-1

	GH	IGF-1	IGFBP-3
Deficiencia de GH	↓	↓	↓
Deficiencia parcial de GH	Normal	↓ o Normal	↓ o Normal
Resistencia a la GH por deficiencia de IGF-1	↑	↓	↓
Talla baja por enfermedad sistémica	Normal	↓ o Normal	↓ o Normal
Talla baja por deficiencia nutricional	Normal o ↑	↓ o Normal	↓ o Normal
Niños normales con talla baja	Normal	↓ o Normal	Normal

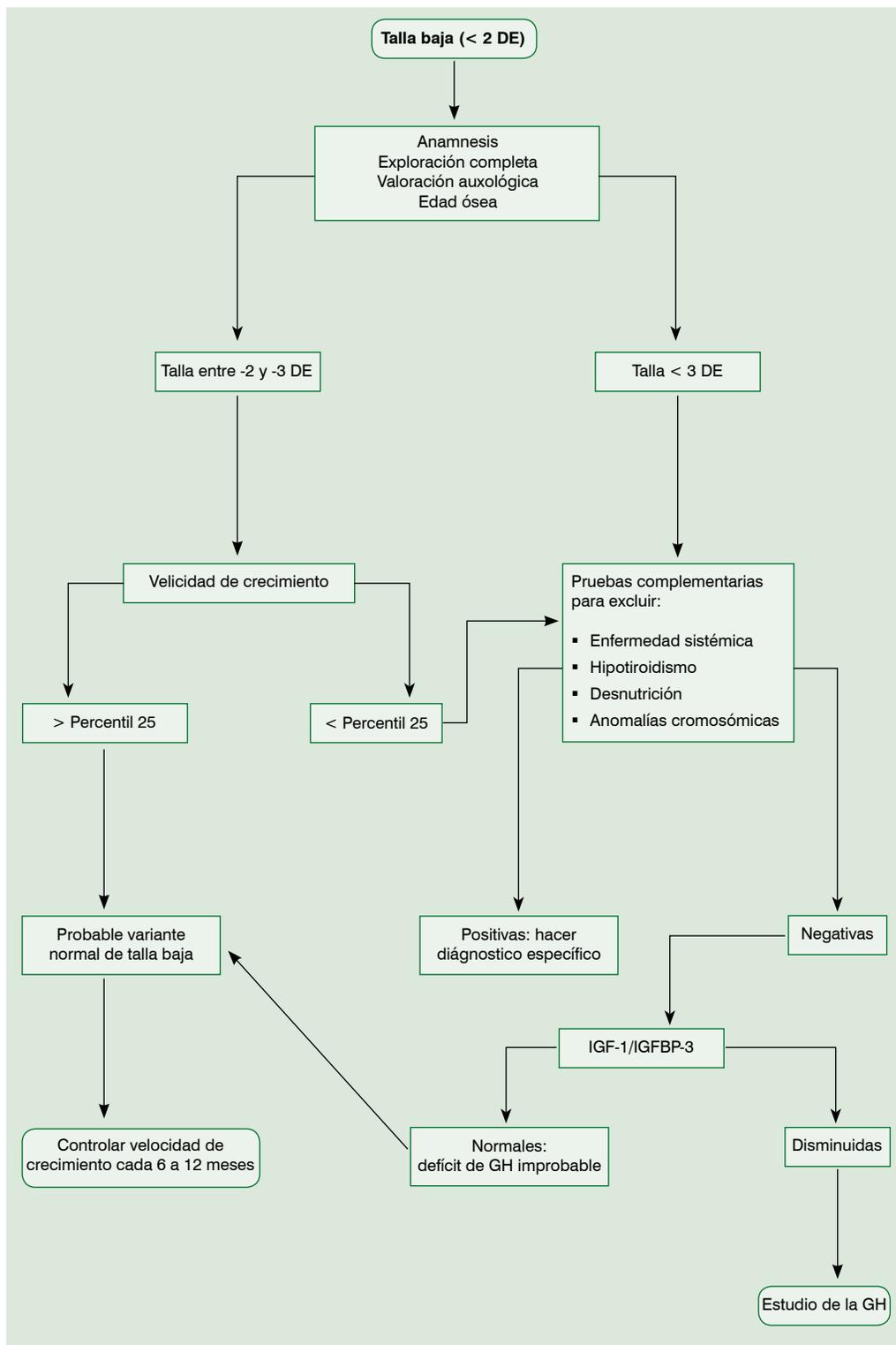


Figura 7. Algoritmo para el diagnóstico del paciente con talla baja.

Abstract: Short stature is defined as a condition in which the height of a child is more than two standard deviations below the corresponding mean height for a given age, sex and population group, or below the third percentile. Short stature is a common reason for visiting the pediatric endocrinologist; however there are variations in normal growth that have to be differentiated from pathological disorders. The assessment of the short child should include a complete and detailed clinical history, a careful examination, auxology, and diagnostic tests, including radiological examination in order to differentiate those children with a pathological growth from the normal short ones. This review summarizes the factors that influence growth, the basics of proper growth assessment, and works up of short stature.

Key words: Short stature, normal variants, clinical evaluation, diagnosis, dynamic testing.

Lopera-Cañaverall MV, Campuzano-Maya G, Balthazar-González V, Alfaro-Velásquez JM. Evaluation of the patient with short stature. *Medicina & Laboratorio* 2009; 15: 511-531.

Module 1 (clinica and laboratory), number 77. Editora Médica Colombiana S.A., 2009®.

Received on October 11, 2009; accepted on October 30, 2009.

Referencias

1. **Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al.** Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4210-4217.
2. **Rosenfeld RH, Cohen P.** Disorders of growth hormone/insulin-like growth factors secretion and action. In: Sperling MA, ed. *Pediatric endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders. 2008: 211-288.
3. **Kroeneberg H, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR.** *Williams textbook of endocrinology*, 11th ed Saunders. 2007.
4. **Martha PM, Jr., Rogol AD, Veldhuis JD, Kerrigan JR, Goodman DW, Blizzard RM.** Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 563-570.
5. **Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KK, Waters MJ, Johnson ML, Lizarralde G.** Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 51-59.
6. **Delbert AF.** Endocrinology test selection and interpretation. In: *The quest diagnostics manual*. 4a ed. Paperback. 2007.
7. **Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Frasier SD, Hasegawa Y, Hintz RL, et al.** Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1532-1540.
8. **Shah A, Stanhope R, Matthew D.** Hazards of pharmacological tests of growth hormone secretion in childhood. *BMJ* 1992; 304: 173-174.
9. 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: 3990-3993.
10. **Pérez-Sánchez PL, Medrano-Ortiz de Zárate ME, Reza-Albarrán A.** *Pruebas diagnósticas en endocrinología*. Sociedad Mexicana de Nutricion y Endocrinología. México, 2008.
11. **Pombo-Arias M.** *Tratado de endocrinología pediátrica*. 2 ed. Editorial Díaz de Santos. Santiago de Compostela, 1997.
12. **Calzada-León R.** *Identificación y manejo del niño con talla baja*. México, 2007.
13. **Bidder C, Warner JT.** Assessment of the short child. *Paediatrics and Child Health* 2009; 19: 522-528.
14. **Dorantes-Cuéllar A, Martínez-Sibaja C.** *Endocrinología clínica*. Editorial Manual Moderno. 3a ed. 2008.

15. **Balthazar-González V.** Estudio del paciente con talla baja. *Medicina & Laboratorio* 1996; 6: 41-50.
16. **Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P.** Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18: 89-110.
17. **Greulich WW, Pyle SI.** Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Vol. 2. Stanford University Press. Stanford, CA. 1959.
18. **Hamilton J, Blaser S, Daneman D.** MR imaging in idiopathic growth hormone deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1609-1615.
19. **Radovick S, MacGillivray MH.** Pediatric endocrinology: A practical clinical guide. Humana Press. New Jersey, 2003.
20. **Albertsson-Wikland K, Rosberg S.** Analyses of 24-hour growth hormone profiles in children: relation to growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 493-500.
21. **Pandian R, Nakamoto JM.** Rational use of the laboratory for childhood and adult growth hormone deficiency. *Clin Lab Med* 2004; 24: 141-174.
22. **Laron Z.** Usefulness of the growth hormone-releasing hormone test regardless of which fragment is used (GHRH 1-44, 1-40 or 1-29). *Isr J Med Sci* 1991; 27: 343-345.
23. **Cornblath M, Parker ML, Reisner SH, Forbes AE, Daughaday WH.** Secretion and Metabolism of Growth Hormone in Premature and Full-Term Infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 209-218.
24. **de Zegher F, Devlieger H, Veldhuis JD.** Properties of growth hormone and prolactin hypersecretion by the human infant on the day of birth. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1177-1181.
25. **Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z.** Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2001; 11: 137-165.
26. **Wikland KA, Kristrom B, Rosberg S, Svensson B, Nierop AF.** Validated multivariate models predicting the growth response to GH treatment in individual short children with a broad range in GH secretion capacities. *Pediatr Res* 2000; 48: 475-484.
27. **Kerrigan JR, Martha PM, Jr., Blizzard RM, Christie CM, Rogol AD.** Variations of pulsatile growth hormone release in healthy short prepubertal boys. *Pediatr Res* 1990; 28: 11-14.
28. **Saini S, Hindmarsh PC, Matthews DR, Pringle PJ, Jones J, Preece MA, et al.** Reproducibility of 24-hour serum growth hormone profiles in man. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34: 455-462.
29. **Lanes R.** Diagnostic limitations of spontaneous growth hormone measurements in normally growing prepubertal children. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1284-1286.
30. **Hourd P, Edwards R.** Current methods for the measurement of growth hormone in urine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 155-170.
31. **Phillip M, Chalew SA, Stene MA, Kowarski AA.** The value of urinary growth hormone determination for assessment of growth hormone deficiency and compliance with growth hormone therapy. *Am J Dis Child* 1993; 147: 553-557.
32. **Albini CH, Quattrin T, Vandlen RL, MacGillivray MH.** Quantitation of urinary growth hormone in children with normal and abnormal growth. *Pediatr Res* 1988; 23: 89-92.
33. **Georges P, Liefoghe J, Ponchaux D, Forzy G, Di Nicola L, Chaussain JL.** Urinary growth hormone excretion: results of a multicenter study in France. *Horm Res* 1997; 47: 30-37.
34. **Pirazzoli P, Mandini M, Zucchini S, Gualandi S, Vignutelli L, Capelli M, et al.** Urinary growth hormone estimation in diagnosing severe growth hormone deficiency. *Arch Dis Child* 1996; 75: 228-231.
35. **Tillmann V, Buckler JM, Kibirige MS, Price DA, Shalet SM, Wales JK, et al.** Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 531-535.
36. **Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM.** The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* 1998; 19: 203-223.
37. **Reiter EO, Lovinger RD.** The use of a commercially available somatomedin-C radioimmunoassay in patients with disorders of growth. *J Pediatr* 1981; 99: 720-724.
38. **Rosenfeld RG.** Is growth hormone deficiency a viable diagnosis? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 349-351.
39. **Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jorgensen K, et al.** Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 744-752.
40. **Brabant G, von zur Muhlen A, Wuster C, Ranke MB, Kratzsch J, Kiess W, et al.** Serum insulin-like

- growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Horm Res* 2003; 60: 53-60.
41. **Yamanaka Y, Fowlkes JL, Wilson EM, Rosenfeld RG, Oh Y.** Characterization of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) binding to human breast cancer cells: kinetics of IGFBP-3 binding and identification of receptor binding domain on the IGFBP-3 molecule. *Endocrinology* 1999; 140: 1319-1328.
 42. **Martin JL, Baxter RC.** Insulin-like growth factor-binding protein from human plasma. Purification and characterization. *J Biol Chem* 1986; 261: 8754-8760.
 43. **Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Gauggel E, Zeisel HJ, Bierich JR.** A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1292-1298.
 44. **Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T, Kotoh S, Tsuchiya Y, Nose O, et al.** Usefulness and limitation of measurement of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) for diagnosis of growth hormone deficiency. *Endocrinol Jpn* 1992; 39: 585-591.
 45. **Sklar C, Sarafoglou K, Whittam E.** Efficacy of insulin-like growth factor binding protein 3 in predicting the growth hormone response to provocative testing in children treated with cranial irradiation. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 129: 511-515.
 46. **Smith WJ, Nam TJ, Underwood LE, Busby WH, Celnicker A, Clemmons DR.** Use of insulin-like growth factor-binding protein-2 (IGFBP-2), IGFBP-3, and IGF-I for assessing growth hormone status in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1294-1299.
 47. **Sperling M.** Disorders of growth hormone/insulin-like growth factor secretion and action. In: *Pediatric Endocrinology*. 3a ed. 2008. 254-334.
 48. **Maghnie M, Salati B, Bianchi S, Rallo M, Tinelii C, Autelli M, et al.** Relationship between the morphological evaluation of the pituitary and the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone Plus arginine in children and adults with congenital hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1574-1579.
 49. **Nagel BH, Palmbach M, Petersen D, Ranke MB.** Magnetic resonance images of 91 children with different causes of short stature: pituitary size reflects growth hormone secretion. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 758-763.
 50. **Sheppard MC.** Growth hormone assay standardization: an important clinical advance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 157-161.
 51. **Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, et al.** Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 2003; 143: 415-421.
 52. **Gil-Ad I, Topper E, Laron Z.** Oral clonidine as a growth hormone stimulation test. *Lancet* 1979; 2: 278-279.
 53. **Magnan E, Cataldi M, Guillaume V, Mazzocchi L, Dutour A, Razafindraibe H, et al.** Role of growth hormone (GH)-releasing hormone and somatostatin in the mediation of clonidine-induced GH release in sheep. *Endocrinology* 1994; 134: 562-567.
 54. **Laron Z, Mannheimer S, Nitzan M, Goldman J.** Growth hormone, glucose, and free fatty acid levels in mother and infant in normal, diabetic and toxæmic pregnancies. *Arch Dis Child* 1967; 42: 24-28.
 55. **Carel JC, Tresca JP, Letrait M, Chaussain JL, Lebouc Y, Job JC, et al.** Growth hormone testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in childhood: a population register-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2117-2121.
 56. **Loche S, Cappa M, Borrelli P, Faedda A, Crino A, Cella SG, et al.** Reduced growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in children with simple obesity: evidence for somatomedin-C mediated inhibition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 27: 145-153.
 57. **Weldon VV, Gupta SK, Klingensmith G, Clarke WL, Duck SC, Haymond MW, et al.** Evaluation of growth hormone release in children using arginine and L-dopa in combination. *J Pediatr* 1975; 87: 540-544.
 58. **Merimee TJ, Rabinowitz D, Fineberg SE.** Arginine-initiated release of human growth hormone. Factors modifying the response in normal man. *N Engl J Med* 1969; 280: 1434-1438.
 59. **Penny R, Blizzard RM, Davis WT.** Sequential arginine and insulin tolerance tests on the same day. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29: 1499-1501.
 60. **Iovino M, Monteleone P, Steardo L.** Combined alpha-adrenergic stimulation results in biphasic response of growth hormone release in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 217-220.
 61. **Hanew K, Utsumi A.** The role of endogenous GHRH in arginine-, insulin-, clonidine- and l-dopa-induced GH release in normal subjects. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 197-202.

62. **Gale EA, Bennett T, Macdonald IA, Holst JJ, Matthews JA.** The physiological effects of insulin-induced hypoglycaemia in man: responses at differing levels of blood glucose. *Clin Sci (Lond)* 1983; 65: 263-271.
63. **Ranke MB.** Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests. In: Ranke, MB, ed. *Diagnosis of endocrine function in children and adolescents*. 3a ed. Basilea, Karger, 2003: 107-128.
64. **Mitchell ML, Byrne MJ, Sanchez Y, Sawin CT.** Detection of growth-hormone deficiency. *N Engl J Med* 1970; 282: 539-541.
65. **Chanoine JP, Rebuffat E, Kahn A, Bergmann P, Van Vliet G.** Glucose, growth hormone, cortisol, and insulin responses to glucagon injection in normal infants, aged 0.5-12 months. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3032-3035.
66. **Gelato MC, Malozowski S, Caruso-Nicoletti M, Ross JL, Pescovitz OH, Rose S, et al.** Growth hormone (GH) responses to GH-releasing hormone during pubertal development in normal boys and girls: comparison to idiopathic short stature and GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 174-179.
67. **Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, Bellone S, Loche S, Cappa M, et al.** Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3323-3327.
68. **Rosenfeld RG.** Evaluation of growth and maturation in adolescence. *Pediatr Rev* 1982; 4: 175-183.
69. **Deller JJ, Jr., Boulis MW, Harriss WE, Hutsell TC, Garcia JF, Linfoot JA.** Growth hormone response patterns to sex hormone administration in growth retardation. *Am J Med Sci* 1970; 259: 292-297.
70. **Martin LG, Clark JW, Connor TB.** Growth hormone secretion enhanced by androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28: 425-428.
71. **Marin G, Domene HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG, Cutler GB, Jr.** The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 537-541.
72. **Greene SA, Torresani T, Prader A.** Growth hormone response to a standardised exercise test in relation to puberty and stature. *Arch Dis Child* 1987; 62: 53-56.
73. **Donaubauer J, Kratzsch J, Fritsch C, Stach B, Kiess W, Keller E.** The treadmill exhausting test is not suitable for screening of growth hormone deficiency! *Horm Res* 2001; 55: 137-140.



Orquídea. *Cymbidium*
Germán Campuzano Maya