



# Resolución Directoral

Lima, 08 de Abril de 2024



**VISTO:** El Expediente Administrativo Registro N° 04136-2024, que contiene el proyecto de Guía Técnica: "Guía de Práctica Clínica de Enfermedades Genéticas en Endocrinología Pediátrica", del Departamento de Pediatría, del Hospital Nacional "Dos de Mayo";

## CONSIDERANDO:

Que, la Ley N° 26842 - Ley General de Salud, establece que la protección de la salud es de interés Público y, por tanto, es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla, en el artículo VI Título Preliminar de la norma legal citada en su primer párrafo establece que es de interés público la provisión de servicios de salud, cualquiera sea la persona o institución que los provea. Es responsabilidad del Estado promover las condiciones que garanticen una adecuada cobertura de prestaciones de salud a la población, en términos socialmente aceptables de seguridad, oportunidad y calidad;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 826-2021/MINSA, se aprobó las "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", mediante el cual señala que: "(...) Cuando se aboca al diagnóstico o tratamiento de un problema clínico recibe el nombre de Guía de Práctica Clínica (GPC), y en este caso contiene recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica aplicable, desarrolladas sistemáticamente de modo que orienten y faciliten el proceso de toma de decisiones para una apropiada y oportuna atención de salud";

Que, a través de la Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA, se aprobó la NTS N° 117 MINSA/DGSP-V.01: "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", cuya finalidad es de contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por Guías de Práctica Clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos, con el objetivo de establecer el marco normativo para estandarizar los procesos de elaboración y el uso de Guías de Práctica Clínica que aprueba el Ministerio de Salud;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA, se aprobó el "Documento Técnico: Metodología para la elaboración de las Guías de Práctica Clínicas" cuya finalidad es contribuir a la mejora de la calidad de la atención en salud, con énfasis en la eficiencia, efectividad y seguridad; a través de la formulación de Guías de Prácticas Clínicas que respondan a las prioridades nacionales, regionales y/o local;

Que, el artículo 60° del Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional "Dos de Mayo", aprobado con Resolución Ministerial N° 696-2008-/MINSA, señala que el Departamento de Pediatría, es el órgano encargado de brindar atención integral a pacientes pediátricos, en su contexto bio-psico-social, familiar y comunitario, protegiendo, recuperando y rehabilitando su salud, depende de la Dirección General y tiene entre sus funciones: d) "Proponer, Ejecutar y evaluar protocolos y procedimientos de atención médica especializada en pediatría orientados a brindar un servicio eficiente y eficaz";

Que, la Guía Técnica: "Guía de Práctica Clínica de Enfermedades Genéticas en Endocrinología Pediátrica", tiene como finalidad: Proveer una guía basada en evidencia científica para el manejo de enfermedades genéticas en pacientes pediátricos evaluados por la especialidad de Endocrinología Pediátrica





del Hospital Nacional "Dos de Mayo", la cual también puede ser utilizada como referencia para otras instituciones;

Que, mediante Nota Informativa N° 58-2024- HNDM-OGC, de fecha 18 de marzo de 2024, la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad remite a la Dirección General el Informe N° 02-2024- HNDM/DP, de fecha 14 de marzo de 2024, expedido por el Jefe del Departamento de Pediatría, a través del cual justifica y sustenta la elaboración del proyecto de la Guía Técnica: "Guía de Práctica Clínica de Enfermedades Genéticas en Endocrinología Pediátrica", señalando entre sus conclusiones que: "La presente Guía técnica es necesaria para dar una atención integral y completa a los pacientes pediátricos con enfermedades genéticas en endocrinología pediátrica atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo";

Que, mediante Hoja de Ruta Registro N° 04136-2024, la Dirección General, remite el citado proyecto de Guía Técnica y solicita su oficialización a través del presente acto resolutivo;

Con las visaciones del Director Adjunto de la Dirección General, de la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad, del Jefe del Departamento de Pediatría y del Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica;

De conformidad con lo establecido la Resolución Ministerial N° 696-2008/MINSA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional "Dos de Mayo" y la Resolución Ministerial N° 0886-2023/MINSA, de fecha 15 de setiembre de 2023, que designa temporalmente al Director de Hospital III (CAP-P N° 001), de la Dirección General del Hospital Nacional "Dos de Mayo";

#### SE RESUELVE:

**Artículo 1°.- Aprobar la GUÍA TÉCNICA: "GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE ENFERMEDADES GENÉTICAS EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA", del Departamento de Pediatría, del Hospital Nacional "Dos de Mayo"; el que en dieciséis (16) páginas, forman parte integrante de la presente resolución.**

**Artículo 2°.- Disponer que, la Jefatura del Departamento de Pediatría, difunda y supervise el cumplimiento de la Guía aprobada mediante el artículo 1° de la presente Resolución.**

**Artículo 3°.- Disponer que, la Jefatura de la Oficina de Estadística e Informática de la Institución publique la presente resolución directoral en el portal institucional del Hospital <http://www.hdosdemayo.gob.pe>.**

Regístrese, comuníquese y publíquese;



VRGPIJEVT/dlpa  
C.c.  
- Dirección General.  
- Dirección Adjunta  
- Ofc. de Control Institucional  
- Ofc. de Pediatría  
- Ofc. Gestión de la Calidad.  
- Ofc. Asesoría Jurídica.  
- Ofc. Estadística e Informática  
- Archivo.

# HOSPITAL NACIONAL “DOS DE MAYO”

## GUIA TECNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE ENFERMEDADES GENÉTICAS EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

2024



# HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"

## DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

### Servicio de Pediatría

#### JEFATURA

**Dr. Walter Jesús Luque Uturnco**  
Jefe del Departamento de Pediatría

**Dra. Carla Alexandra Tassara Parodi**  
Jefe del Servicio de Pediatría

#### EQUIPO ELABORADOR

**Dr. Manuel André Virú Loza**  
Médico Endocrinólogo Pediatra

#### EQUIPO DE TRABAJO

Dr. Roberto Ajalcriña Guerrero

Dr. Jose Albuja Zapata

Dra. Patricia Borja Torres

Dra. Mariela Burga Reyes

Dra. Carmen Carhuapoma Colquicocha

Dra. Edith Encarnacion Ramirez

Dr. Dennis Guzman Fuentes

Dra. Judith Herrera Chavez

Dr. Samuel Idrogo Alfaro

Dra. Fanny Lazaro Alpaca

Dra. Jenny Lopez Salazar

Dr. Walter Luque Uturnco

Dr. Fernando Llave Heredia

Dra. Alexandra Mantilla Pachamoro

Dr. Johnny Morzán Delgado

Dra. Edith Narciso Castro

Dra. Lizette Nureña Noriega

Dra. Rossana Pajuelo Bustamante

Dr. Walter Peña Vasquez

Dra. Sara Quevedo Garcia

Dra. Milagros Quirico Torres

Dra. Faviola Rondan Guerrero

Dra. Iris Sayas Aviles

Dra. Carla Tassara Parodi

Dra. Prixi Uriol Alvino

Dr. Hector Vasquez Paz

Dra. Ynes Villacorta Sebastian

Dr. Gary Villar Martinez

Dr. Manuel Virú Loza



## INDICE

	Pág.
I. Finalidad	1
II. Objetivo	1
III. Ámbito de aplicación	1
IV. Proceso o procedimiento a estandarizar	1
V. Consideraciones Generales	
5.1. Definición	2
5.2. Etiología	2
5.3. Fisiopatología	3
5.4. Aspectos Epidemiológicos	4
5.5. Factores de riesgo asociados	
5.5.1. Medio Ambiente	4
5.5.2. Estilos de vida y antecedentes personales	4
5.5.3. Factores Hereditarios	4
VI. Consideraciones Específicas.	
6.1. Cuadro Clínico	
6.1.1. Signos y Síntomas	4
6.1.2. Interacción Cronológica	5
6.1.3. Gráficos, diagramas, fotografías	5
6.2. Diagnóstico	
6.2.1. Criterios de diagnóstico	5
6.2.2. Diagnóstico diferencial	6
6.3. Exámenes auxiliares	
6.3.1. De patología clínica	7
6.3.2. De imágenes	7
6.3.3. Especializados	8
6.4. Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive	
6.4.1. Medidas generales y preventivas	8
6.4.2. Terapéutica	8
6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento	10
6.4.4. Signos de alarma	10
6.4.5. Criterios de alta	10
6.4.6. Pronóstico	10
6.5. Complicaciones	11
6.6. Criterios de referencia y contrarreferencia	11
6.7. Fluxograma	12
VII. Anexos.	
Anexo N° 01: Nivel de evidencia para estudios de terapia (NICE)	13
Anexo N° 02: Grados de recomendación para estudios de terapia (NICE)	14
Anexo N° 03: Declaración de conflicto de intereses	15
VIII. Referencias bibliográficas o bibliografía	16



## GUIA TECNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE ENFERMEDADES GENÉTICAS EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

### I. FINALIDAD

Proveer una guía basada en evidencia científica para el manejo de enfermedades genéticas en pacientes pediátricos evaluados por la especialidad de Endocrinología Pediátrica en el Hospital Nacional Dos de Mayo, la cual también puede ser utilizada como referencia para otras instituciones.

### II. OBJETIVOS

#### 2.1. OBJETIVO GENERAL

- Brindar los lineamientos para ofrecer a los pacientes pediátricos con Enfermedades Genéticas asociadas a desórdenes evaluados por la especialidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Nacional Dos de Mayo una atención adecuada a través del Seguro Integral de Salud.

#### 2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Incrementar el grado de especialización en la atención de pacientes evaluados por la especialidad de Endocrinología Pediátrica en el Hospital Nacional Dos de Mayo.
- Lograr una estandarización para la solicitud de estudios genéticos en pacientes pediátricos evaluados por la especialidad de Endocrinología Pediátrica en el Hospital Nacional Dos de Mayo.
- Lograr la realización oportuna de estudios genéticos en pacientes pediátricos evaluados por la especialidad de Endocrinología Pediátrica en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

### III. AMBITO DE APLICACIÓN

El ámbito de aplicación de esta guía es el Departamento de Pediatría del Hospital Nacional Dos de Mayo.

#### POBLACIÓN OBJETIVO:

Todos los pacientes menores de 15 años que son atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

### IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

#### 4.1. NOMBRE:

- Guía de Práctica Clínica de Enfermedades Genéticas en Endocrinología Pediátrica.



**4.2. CÓDIGO:**

NOMBRE	CODIGO CIE 10
Trastornos adrenogenitales congénitos con deficiencia enzimática	E25.0
Síndromes de malformaciones congénitas asociadas principalmente con estatura baja	Q87.1
Síndromes de malformaciones congénitas con exceso de crecimiento precoz	Q87.3
Otros síndromes de malformaciones congénitas especificados	Q87.8
Malformaciones congénitas de la glándula suprarrenal	Q89.1
Malformaciones congénitas de otras glándulas endocrinas	Q89.2
Malformación congénita, no especificada	Q89.9

**V. CONSIDERACIONES GENERALES**

**5.1. DEFINICIÓN**

Existen varias enfermedades endocrinológicas en la edad pediátrica causadas por una mutación de un único gen (enfermedades monogénicas), para las cuales es imprescindible un estudio genético para llegar a un diagnóstico confirmatorio.

Además, también hay una diversidad de patologías endocrinas en niños que son parte de síndromes <sup>1</sup>. Los síndromes son aquellos signos y síntomas, fenómenos o características que habitualmente ocurren en conjunto, de manera que cuando una o más características están presentes el médico está alerta ante la posibilidad de ocurrencia de otras <sup>1</sup>. Muchos de estos síndromes asociados a problemas endocrinológicos se expresan desde el nacimiento, por lo que es importante un diagnóstico preciso y oportuno con la finalidad de mejorar el manejo y seguimiento a largo plazo.

**5.2. ETIOLOGÍA**

A continuación, se muestran los síndromes o malformaciones congénitas que con más frecuencia se asocian a patología endocrinológica en niños.



**Tabla 1. Clasificación de síndromes o malformaciones congénitas asociadas con mayor frecuencia a endocrinopatías según el tipo de afección endocrinológica**

- a) Insuficiencia adrenal: APS1, APS2, síndrome IMAGE, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, síndrome Triple A (o Allgrove), síndrome de Wolman, hipoplasia adrenal congénita ligada al X, síndrome de Zellweger.
- b) Diabetes insípida (central): Síndrome de Kabuki, síndrome de Wolfram (DIDMOAD).
- c) Diabetes insípida (nefrogénica): Síndrome de Bardet-Biedl.
- d) Diabetes mellitus: Síndrome de Alstrom (resistencia/deficiencia de insulina), APS2, síndrome de Bardet-Biedl (resistencia/deficiencia de insulina), síndrome de Down (tipo 1), síndrome de Klinefelter (tipo 1 y resistencia/deficiencia de insulina), síndrome de Prader-Willi (resistencia/deficiencia de insulina), síndrome de Turner (tipo 1 y resistencia/deficiencia de insulina), síndrome de Williams-Beuren (resistencia/deficiencia de insulina), síndrome de Wolfram (DIDMOAD) (defectos de la función de la célula beta).
- e) Tiroiditis autoinmune: APS2, síndrome de Down, síndrome de Turner.
- f) Hiperkortisolismo (independiente de ACTH): Síndrome de McCune-Albright.
- g) Hipogonadismo hipergonadotrópico: Síndrome 3M (varón), APS2, síndrome de Klinefelter, síndrome de Noonan, síndrome de Robinow, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, síndrome de Turner.
- h) Hiperinsulinismo: Síndrome de Beckwith-Wiedemann.
- i) Hiperparatiroidismo/hipercalcemia: Síndrome de McCune-Albright, síndrome de Williams-Beuren.
- j) Hipertiroidismo: Síndrome de delección 22q11.2, síndrome de Down, síndrome de McCune-Albright.
- k) Hipogonadismo hipogonadotrópico: Síndrome de Bardet-Biedl, síndrome CHARGE, síndrome IMAGE, síndrome Kallmann, síndrome Laurence-Moon, síndrome de Prader-Willi, hipoplasia congénita adrenal ligada al X.
- l) Hipoparatiroidismo: APS1, síndrome de delección 22q11.2.
- m) Hipotiroidismo: Síndrome de delección 22q11.2, síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Pallister-Hall, síndrome de Pendred, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Turner, síndrome de Van Wyk-Grumbach, síndrome de Williams-Beuren.
- n) Obesidad: Síndrome de delección de 22q11.2, síndrome de Alstrom, síndrome de Cohen, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Prader-Willi.
- o) Pubertad precoz: Síndrome de Prader-Willi, síndrome de Silver-Russell, síndrome de Williams-Beuren.
- p) Pseudopubertad precoz: Síndrome de McCune-Albright, síndrome de Van Wyk-Grumbach.
- q) Talla baja: Síndrome de delección 22q11.2, síndrome 3M, delecciones 18q, síndrome de Aarskog, síndrome CHARGE, síndrome Cornelia de Lange, síndrome de Down, síndrome de Kabuki, síndrome de Noonan, síndrome de Patau-Edwards, síndrome de Silver-Russell, síndrome de Seckel, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, síndrome de Turner, síndrome de Williams-Beuren.
- r) Estatura alta: Síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de X frágil, síndrome de Klinefelter, síndrome de Marfan, síndrome de McCune-Albright, síndrome de Sotos.

Fuente: Tomado de Tornese et al. (2019) <sup>1</sup>.

### 5.3. FISIOPATOLOGÍA

Las enfermedades genéticas son causadas por mutaciones dañinas <sup>2</sup>. Las mutaciones causan cambios estructurales y consecuentemente, alteraciones funcionales de los componentes afectados del material genético, conllevando finalmente a una síntesis deficiente de proteínas o una síntesis defectuosa de proteínas necesarias para mediar las actividades celulares <sup>2</sup>. Estas consecuencias funcionales se expresan en la construcción defectuosa de una o





más de las vías metabólicas que regulan cada aspecto de las funciones celulares  
 2. Los tipos básicos de alteraciones genéticas son los siguientes:

<b>Tabla 2. Tipos básicos de alteraciones genéticas</b>	
a)	Deleción o pérdida de parte de un gen, uno o varios genes, parte de un cromosoma, uno o más cromosomas, uno o más genes mitocondriales, o incluso un genoma completo.
b)	Duplicación/re-arreglo del material genético.
c)	Transcripción deficiente/defectuosa de ARNm.
d)	Modificaciones post-transcripción deficientes/defectuosas de ARNm.
e)	Traducción deficiente/defectuosa de ARNm conllevando a una producción deficiente/defectuosa de productos génicos.
f)	Modificaciones/tráfico de proteínas sintetizadas post-traducción deficientes/defectuosas.
g)	Síntesis deficiente/defectuosa de componentes regulatorios genéticos que incluyen la transcripción de nucleoproteínas, factores de transcripción, microARN, etc.

**Fuente:** Tomado de Salem (2016) <sup>2</sup>.

Independientemente del sitio, tipo, naturaleza o magnitud del evento mutacional que afecta drásticamente el material genético, las alteraciones resultantes en la función del gen desencadenan varios disturbios en una o más de las vías regulatorias metabólicas celulares debido a productos génicos deficientes/defectuosos, lo cual conlleva a cambios fisiopatológicos de un espectro amplio y variado en las funciones celulares <sup>2</sup>. Esto finalmente conduce al desarrollo de enfermedades genéticas <sup>2</sup>.

#### 5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La mayoría de las estimaciones de carga global por enfermedades genéticas provienen del estudio de Baird et al., el cual encontró que la incidencia documentada de desórdenes genéticos fue de alrededor de 5.32% de los nacimientos, quienes fueron seguidos hasta los 25 años <sup>3</sup>. Si se trata de estimar la proporción de casos de pacientes con enfermedades genéticas entre aquellos con una determinada característica, la tasa puede ser alta. Por ejemplo, aproximadamente el 50% de los casos de talla baja severa en niños tendría una causa genética <sup>4</sup>. Específicamente en países como el nuestro, también se debe tener en cuenta que se sabe que la frecuencia de desórdenes autosómico-recesivos es mayor en países en desarrollo, debido a los matrimonios consanguíneos en muchas comunidades <sup>3</sup>.

#### 5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

##### 5.5.1. Medio ambiente

- Exposición a mutágenos (factores químicos, físicos o biológicos capaces de afectar la integridad estructural del genoma) <sup>2</sup>.

##### 5.5.2. Estilos de vida y antecedentes personales

- Exposición de la madre a teratógenos (mutágenos que causan malformaciones congénitas en los fetos expuestos) <sup>2</sup>.

##### 5.5.3. Factores hereditarios

- Consanguinidad <sup>3</sup>.

#### VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.

##### 6.1. CUADRO CLÍNICO

##### 6.1.1. Signos y Síntomas

Una buena evaluación de signos y síntomas en el paciente es importante debido a que es el prerrequisito para poder luego hacer un estudio genético



dirigido y eficiente. Por tanto, se sugiere utilizar una terminología estandarizada como la que provee el proyecto denominado The Human Phenotype Ontology (HPO)<sup>5</sup>. Los síntomas y signos que podemos encontrar en las enfermedades genéticas en endocrinología pediátrica abarcan todo tipo de fenotipos, afectando – según la enfermedad – a cualquiera de cada uno de los órganos y sistemas del cuerpo humano.

6.1.2. **Interacción cronológica:** No aplica.

6.1.3. **Gráficos, diagramas, fotografías:** Ver la sección 6.7.

## 6.2. DIAGNÓSTICO

### 6.2.1. Criterios de Diagnóstico

Existen varias enfermedades endocrinológicas en niños que tienen base genética. Sin embargo, es un reto diagnosticar estas condiciones raras evaluando sólo características clínicas<sup>5</sup>.

En la práctica clínica, el diagnóstico genético es necesario para confirmar una sospecha de enfermedad genética endocrina, principalmente en los casos en los que las características clínicas son ambiguas<sup>5</sup>.

El primer paso para diagnosticar un trastorno endocrinológico de etiología genética consiste en el análisis de la información brindada por la evaluación de signos y síntomas, así como la proveniente de una serie de pruebas hormonales basales y dinámicas, suplementadas con pruebas de imágenes<sup>5</sup>.

Una vez se analiza la información clínica y los exámenes auxiliares, el siguiente paso es determinar si el paciente presenta un fenotipo específico de una o un grupo de enfermedades genéticas conocidas o si no existe un fenotipo característico<sup>5</sup> (pero hay sospecha de un desorden genético subyacente). Acorde a esto, se elige cuáles son los estudios genéticos más adecuados para el paciente<sup>5</sup>. Finalmente, se debe realizar una interpretación adecuada de estos estudios moleculares.

Existen algunas enfermedades o síndromes endocrinológicos de causa genética que son relativamente más frecuentes, los cuales se agrupan y describen a continuación. Además, en cada grupo se describe en qué situaciones sería importante realizar pruebas genéticas para llegar al diagnóstico definitivo.

- **Talla baja** (*Nivel de evidencia 2+; grado de recomendación D*): Se debe sospechar de una anomalía monogénica causante de talla baja en los casos que se describen a continuación.
  - Si la talla de ambos padres está en un percentil bajo, pero la deficiencia de talla del paciente es más profunda (<-2.5 desviaciones estándar)<sup>4</sup>.
  - Si el paciente tiene una deficiencia de talla similar a uno de los padres, entonces el defecto genético causal para la talla baja puede haber sido heredado de ese progenitor<sup>4</sup>.
  - Si ambos padres tienen talla normal pero el paciente tiene talla baja idiopática con una edad ósea normal<sup>4</sup>.
- **Desórdenes de diferenciación sexual, diabetes neonatal, diabetes MODY, hipoglucemia refractaria de causa endocrina e hipopituitarismo congénito** (*Nivel de evidencia 2+; grado de recomendación D*): Se sugiere pruebas genéticas en todos los casos.
- **Síndromes con compromiso endocrinológico** (*Nivel de evidencia 2+; grado de recomendación D*): Aquellos pacientes con un fenotipo de signos y síntomas compatibles con los mencionados en la Tabla 1 deben ser sometidos a estudios genéticos.



**6.2.2. Diagnóstico diferencial**

(Nivel de evidencia 2+; grado de recomendación D)

**Tabla 3. Diagnósticos diferenciales de etiología monogénica para los trastornos endocrinológicos más importantes <sup>6</sup>**

Talla baja	<p>Deficiencia aislada de GH (alteraciones en los genes GH1, RNPC3, GHRH-R, GHSR y BTK).</p> <p>Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (alteraciones en los genes POUF1 (PIT1), PROP-1, HESX-1, LHX3, LHX4, PITX1 y PITX2).</p> <p>Anomalías del receptor de GH (alteración en el gen GHR).</p> <p>Defectos de señalización de GH (alteración del gen STAT5b).</p> <p>Deficiencia de ALS (alteración del gen IGFALS).</p> <p>Deficiencia primaria de IGF-1 (gen GHR, STAT5b, STAT3, GH1, IGFALS, IGF-1, IGF-2 e IL2RG), anomalías del desacoplamiento de IGF-1 (PAPPA2) y defectos de IGF-1R (gen IGF-1R).</p>
Desórdenes de diferenciación sexual	<p>Alteración del desarrollo de la gónada con cariotipo 46,XX: disgenesia ovárica, quimera ovotesticular y DDS testicular.</p> <p>Alteración del desarrollo de la gónada con cariotipo 46,XY: disgenesia gonadal completa (DGC) y parcial (DGP).</p> <p>DDS con cariotipo 46,XX por exceso de andrógenos.</p> <p>DDS con cariotipo 46,XY por anomalías en la secreción o la acción de andrógenos.</p> <p>DDS con cariotipo 46,XY por anomalías en la secreción o la acción del factor inhibidor de los conductos de Müller y hormona anti-mülleriana.</p> <p>DDS con cariotipo 46,XX por falta de desarrollo de los conductos de Müller</p>
Diabetes neonatal	<p>Alteraciones en la región cromosómica 6q24.</p> <p>Alteraciones en los genes KCNJ11 (11p15.1), ABCC8 (11p15.1), INS (11p15.5), PLAGL1 y HYMAI, GCK (7p13), PDX1 (13q12.2), PTF1A (10p12.2), FOXP3 (Xp11.23), EIF2AK3 (2p11.2), GLIS3 (9p24.2), SLC2A2 (3q26.2), SLC19A2 (1q24.2), RFX6 (6q22.1), GATA6 y GATA4 (18q11.2 y 8p23.1).</p>
Diabetes MODY	<p>Alteraciones en los genes HNF4A (20q13.12), GCK (7p13), HNF1A (12q24.2), PDX1/IPF1 (13q12.2), HNF1B (17q12), NEUROD1 (2q32), KLF11 (2p25), CEL (9q34), PAX4 (7q32), INS (11p15.5), BLK (8p23-p22), ABCC8 (11p15.1), KCNJ11 (11p15.1).</p>
Hipoglucemia refractaria de causa endocrina	<p>Defectos de producción: Alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, aminoácidos y ácidos grasos.</p> <p>Déficit de hormonas contrarreguladoras: Déficit de ACTH/cortisol, GH y glucagón.</p> <p>Exceso de consumo periférico: Hiperinsulinismo congénito (genes de canalopatías: ABCC8 y KCNJ11; y genes de metabolopatías: GLUD1, GCK, HADH, HNF1A, HNF4A, SLC16A1 y UCP2).</p>
Hipopituitarismo congénito	<p>Alteraciones en los genes PROP1, POU1F1 (o PIT1), LHX3, LHX4, HESX1, OTX2, GLI2, SOX2, SOX3, GLI3, IGSF1, FGF8, FGFR1, NFKB2, PROKR2, PAX6, CHD7, PITX2, RBM28, RECQL4 y TP63.</p> <p>Síndromes: Aarskog-Scott (Gen FGD1), Bardet-Biedl (aprox. 20 genes implicados en fenotipos similares. Sospechar genes BBSS y MKKS), Jüberg-Hayward, Kearns-Sayre (genes mitocondriales), Pearson (genes mitocondriales), Prader-Willi, Anemia de Fanconi, Ataxia-Telangiectasia (síndrome de Louis-Baar) y Bloom.</p>

Fuente: Adaptado de Guerrero-Fernández (2020) <sup>6</sup>.



### 6.3. EXÁMENES AUXILIARES

#### 6.3.1. De Patología Clínica (Nivel de evidencia 2+; grado de recomendación D)

- **Talla baja:** Hemograma, bioquímica (calcio, fósforo, función hepática y renal, y perfil férrico), perfil tiroideo, IgA antitransglutaminasa, IgA total, gasometría venosa, cortisol libre urinario (repetido al menos 2 veces), IGF-1, IGFBP-3, pruebas de estimulación de GH y prueba de somatomedinas <sup>6</sup>.
- **Desórdenes de diferenciación sexual:** 17-hidroxiprogesterona, DHEA, androstenediona, testosterona, FSH, LH, cortisol, ACTH, progesterona, 17-hidroxipregnenolona, 11-desoxicortisol, hormona anti-mülleriana (AMH), inhibina B, esteroides en orina, prueba de estímulo con  $\beta$ -HCG y test de ACTH <sup>6</sup>.
- **Diabetes neonatal:** Glucemia, glucosuria, cetonemia, gasometría, HbA1c, péptido-C, insulina, anticuerpos antipancreáticos y tipaje de HLA clase II (riesgo de DM1) <sup>6</sup>.
- **Diabetes MODY:** Glucemia, prueba de sobrecarga oral de glucosa, HbA1c y anticuerpos antipancreáticos <sup>6</sup>.
- **Hipoglucemia refractaria de causa endocrina:** Mediciones realizadas en presencia de hipoglucemia (específicamente, glucemia en plasma venoso < 50 mg/dL) <sup>6</sup>, lo cual se denomina también muestra crítica. Estas mediciones deben provenir de sangre total capilar o venosa (cetonemia), plasma venoso (glucosa, hemograma, insulina, péptido-C, cortisol, GH, ácidos grasos libres, ACTH, amonio, ácido láctico, ácido pirúvico, perfil de acil-carnitinas, carnitina libre, carnitina total y aminoácidos) y orina proveniente de la primera micción siguiente a la hipoglucemia (cetonuria, cuerpos reductores y ácidos orgánicos) <sup>6</sup>.
- **Diagnóstico de hiperinsulinismo:** Evidencia de acción excesiva de la insulina en una muestra crítica, para lo cual existen los siguientes criterios:
  - $\beta$ -hidroxibutirato en plasma < 1.8 mmol/L <sup>7</sup>.
  - Ácidos grasos libres en plasma < 1.7 mmol/L <sup>7</sup>.
  - Respuesta glicémica a 0.5-1 mg de glucagón (IM/EV) > 30 mg/dL (15-45 min) <sup>7,8</sup>. Por vía EV se puede emplear glucagón a una dosis de 0.03 mg/kg <sup>8</sup>.
  - Infusión de glucosa para mantener la euglicemia (mg/kg/min) > 8 (neonatos), >7 (lactantes antes de los 6 meses) y 3-7 (luego de los 6 meses) <sup>7,8</sup>.
  - Criterios menos definitivos: Insulina en plasma > 1.25  $\mu$ U/mL y péptido-C > 0.5 ng/mL <sup>7</sup>.

Se considera **hiperinsulinismo congénito** a aquel que ocurre por una hipersecreción congénita de insulina y no incluye trastornos adquiridos como el insulinoma, hiperinsulinemia yatrogénica o síndrome de "dumping" <sup>8</sup>.

- **Hipopituitarismo congénito:** IGF-1, IGFBP3, T4 libre, TSH, prolactina, FSH, LH, estradiol/testosterona, ACTH, cortisol, pruebas hipotálamo-hipofisarias (prueba de hipoglucemia insulínica, prueba de TRH y prueba de gonadorelina), Na, K, Cl, osmolaridad en sangre y orina <sup>6</sup>.

#### 6.3.2. De Imágenes (Nivel de evidencia 2+; grado de recomendación D)

- **Talla baja:** Edad ósea <sup>6</sup>.
- **Trastornos de diferenciación sexual:** Ecografía abdomino-pélvica, resonancia magnética, genitografía, uretrografía retrógrada y cistoscopia/vaginoscopia <sup>6</sup>.



- **Diabetes neonatal:** Ecografía/Resonancia magnética pancreática <sup>6</sup>.
- **Diabetes MODY:** Ninguno <sup>6</sup>.
- **Hipoglucemia refractaria de causa endocrina:** Dependiendo del caso, puede estar indicado la realización de ecografía hepática, renal o cardíaca <sup>6</sup>. En casos de hiperinsulinismo congénito, se puede realizar un 18-F-Dopa PET-TAC, el cual permite discernir entre formas focales y difusas) <sup>6</sup>.
- **Hipopituitarismo congénito:** Edad ósea, resonancia magnética cerebral y del área selar-supraselar <sup>6</sup>.

### 6.3.3. De Exámenes Especializados (Nivel de evidencia 2+; grado de recomendación D)

- **Talla baja:** Cariotipo, microarray cromosómico, paneles de genes candidatos para genes sospechosos y WES (Whole Exome Sequencing o Exoma completo) <sup>4,6</sup>.
- **Trastornos de diferenciación sexual:** Cariotipo en sangre periférica, cariotipo gonadal (en caso de realizarse una biopsia), NGS (Next Generation Sequencing), MLPA (multiple ligation-dependent probe amplification) y array-CGH (comparative genomic hybridization) <sup>6</sup>.
- **Diabetes neonatal:** NGS (Next Generation Sequencing) <sup>6</sup>.
- **Diabetes MODY:** NGS (Next Generation Sequencing).
- **Hipoglucemia refractaria de causa endocrina:** En caso de hiperinsulinismo congénito, el estudio molecular debe comenzar, salvo sospecha clara de un origen distinto, con el análisis de las canalopatías (ABCC8 y KCNJ11) y, sin son descartadas, proseguir con el de las metabolopatías según lo indicado en la Tabla 3 <sup>6</sup>.
- **Hipopituitarismo congénito:** NGS (Next Generation Sequencing) <sup>6</sup>.

\* El NGS (Next Generation Sequencing) incluye al WES (Whole Exome Sequencing o Exoma Completo) y al WGS (Whole Genome Sequencing o Genoma Completo).

## 6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

### 6.4.1. Medidas generales y preventivas

Al tratarse de enfermedades causadas por alteraciones genéticas, la única medida preventiva es la consejería genética en caso de haber previamente un caso diagnosticado en la familia de alguna de las alteraciones descritas en esta guía. A través de esta consejería se podría prevenir la aparición de nuevos casos que puedan traer una carga económica a una determinada familia y a la sociedad.

### 6.4.2. Terapéutica

- **Talla baja (Nivel de evidencia 2+; grado de recomendación D):** El medicamento que se utiliza es la hormona de crecimiento recombinante humana (somatropina), la cual se emplea específicamente en pacientes con deficiencia de GH, síndrome de Noonan, síndrome de Prader-Willi, Pequeños para la edad gestacional (PEG) sin crecimiento recuperador ("catch-up") entre los 2 a 4 años, deficiencia del gen SHOX, síndrome de Turner, falla de crecimiento secundaria a enfermedad renal crónica y talla baja idiopática <sup>9</sup>. Para mayor detalle revisar la Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Talla Baja en Niños del Hospital Nacional Dos de Mayo <sup>9</sup>.



- **Trastornos de diferenciación sexual** (Nivel de evidencia 2+; grado de recomendación D): En los casos de hiperplasia adrenal congénita, los fármacos que se utilizan son la hidrocortisona y fludrocortisona, utilizando este último especialmente en las formas pierde sal <sup>10</sup>. Para mayor detalle revisar la Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz en Pediatría del Hospital Nacional Dos de Mayo <sup>10</sup>.
- **Diabetes neonatal** (Nivel de evidencia 2+; grado de recomendación D): El tratamiento inicial se realiza con insulino terapia subcutánea, utilizando primero una insulina basal como el 100% del total de insulina diaria, a una dosis inicial de 0.2-0.3 UI/kg/día (pudiendo luego llegar a una dosis de 0.2-0.73 UI/kg/día – mediana en 0.43 UI/kg/día) <sup>6</sup>. Los bolos pueden no ser necesarios inicialmente (empezar solo con basal) aunque puede llegar a requerirse hasta 0.26 UI/kg/día <sup>6</sup>. Las necesidades en cada toma suelen ser similares a lo largo del día <sup>6</sup>. En el caso de pacientes con mutaciones en KCNJ11 o ABCC8, hasta el 90% de los pacientes responden adecuadamente a una terapia con sulfonilureas, siendo la droga utilizada con mayor experiencia la glibenclamida <sup>6</sup>. Se recomienda iniciar este fármaco a una dosis de 0.5 mg/kg/día <sup>6</sup>. La transición de insulina subcutánea a glibenclamida debe realizarse en un medio controlado <sup>6</sup>.
- **Diabetes MODY** (Nivel de evidencia 2+; grado de recomendación D): De acuerdo al genotipo de diabetes MODY, los pacientes pueden no requerir medicación o necesitar recibir tratamiento con sulfonilureas, otros antidiabéticos orales o insulina <sup>6</sup>.
- **Hipoglucemia refractaria de causa endocrina** (Nivel de evidencia 2+; grado de recomendación D): El tratamiento antes de la confirmación etiológica se hará de acuerdo con la sospecha diagnóstica.
  - En ausencia de cetonemia (<0.5 mmol/L) <sup>6</sup>, o en ausencia de cuerpos cetónicos en orina post episodio de hipoglucemia < 50 mg/dL, hay dos conductas principales a tomar:
    - **Si hay hiperinsulinismo:** Se debe iniciar tratamiento con diazóxido a dosis de 5 mg/kg/día cada 12 horas vía oral, con ascensos de 2.5 mg/kg/día cada 48 horas si no hay respuesta <sup>6</sup>. La dosis de diazóxido puede incrementarse hasta 15 mg/kg/día, dividido en 2 a 3 dosis al día <sup>7,8</sup>. Para evitar la retención de fluidos asociada al diazóxido, particularmente en neonatos, se debe iniciar un diurético junto con el inicio de diazóxido, sobretodo si se usa dosis altas (>10 mg/kg/día) <sup>7,8</sup>. Se puede usar estas opciones: hidroclorotiazida 1-2 mg/kg/día y clorotiazida 10 mg/kg/día <sup>7,8</sup>.
    - En caso no haya hiperinsulinismo se debe sospechar un trastorno de la beta-oxidación, para lo cual se debe evitar periodos de ayuno (si es necesario, dar sueroterapia de mantenimiento a 6-8 mg/kg/min o aportes alimentarios frecuentes o con sonda nasogástrica a débito continuo) <sup>6</sup>.
  - En presencia de cetonemia también hay dos posibilidades de terapia principales <sup>6</sup>:
    - En caso de endocrinopatía, iniciar terapia hormonal sustitutiva <sup>6</sup>.
    - En caso de sospecha de trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono, suspender los aportes del sustrato sospechoso (en la galactosemia sustituir aportes lácteos por leche sin galactosa; en la fructosemia suspender alimentos que contengan fructosa) o planear alimentación con sonda nasogástrica versus gastrostomía para evitar periodos de ayuno prolongado (glucogenosis) <sup>6</sup>.



- Para otras causas es preciso mantener la terapia de mantenimiento hasta confirmar el origen o descartarse el carácter permanente de las mismas <sup>6</sup>.
- **Hipopituitarismo congénito** (Nivel de evidencia 2+; grado de recomendación D): El tratamiento depende de los déficits presentes <sup>6</sup>. En caso de déficit de ACTH, se trata con hidrocortisona <sup>6</sup>. En caso de deficiencia de TSH, la terapia es con levotiroxina <sup>6</sup>. En caso de déficit de GH, el tratamiento es con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) o somatropina <sup>6</sup>. En caso de déficit de FSH/LH la terapia consiste en administrar testosterona intramuscular o valerato de estradiol vía oral <sup>6</sup>. En caso de déficit de antidiurética el tratamiento consiste en administrar desmopresina, intravenosa, vía oral o intranasal <sup>6</sup>.

#### 6.4.3. Efectos adversos o colaterales (Nivel de evidencia 2+; grado de recomendación D)

Los efectos adversos de cada medicamento utilizado para una determinada enfermedad deberán ser debidamente informados por el médico tratante en el contexto del paciente. Al tratarse esta guía de un grupo de trastornos heterogéneos, está más allá del alcance de este documento describir los efectos adversos de cada uno de todos los medicamentos que se pueden utilizar en todas estas enfermedades. Sin embargo, para los medicamentos principales utilizados en talla baja, trastornos de diferenciación sexual (específicamente hiperplasia adrenal congénita) e hiperinsulinismo congénito, se remite al lector a revisar la Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Talla Baja en Niños del Hospital Dos de Mayo <sup>9</sup>, la Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz en Pediatría del Hospital Dos de Mayo <sup>10</sup> y el apartado de Hipoglucemia refractaria de causa endocrina asociada a hiperinsulinismo de la sección 6.4.2 del presente documento, respectivamente.

#### 6.4.4. Signos de alarma (Nivel de evidencia 2+; grado de recomendación D)

Al tratarse de problemas endocrinológicos de causa genética que comprometen distintos órganos y sistemas, no hay signos de alarma en común para un grupo tan heterogéneo de enfermedades. Sin embargo, debe recalcar que contar con un diagnóstico genético permite anticiparse a los potenciales problemas de salud futuros del paciente e identificar de forma individualizada los signos de alarma para cada caso.

#### 6.4.5. Criterios de Alta (Nivel de evidencia 2+; grado de recomendación D)

Los pacientes con trastornos endocrinológicos causados por alteraciones genéticas deberán tener seguimiento médico durante toda la edad pediátrica (hasta antes de cumplir 15 años), por lo que no serán dados de alta. La razón principal es que a largo plazo existe en la mayoría de estos trastornos un riesgo futuro de nuevos problemas de salud asociados a dichos trastornos.

#### 6.4.6. Pronóstico (Nivel de evidencia 2+; grado de recomendación D)

El pronóstico dependerá en gran medida de diagnóstico genético, ya que clínicamente en varias situaciones es imposible distinguir entre un trastorno y otro. Un diagnóstico preciso temprano de un desorden de etiología genética es la base para que los pacientes y sus familias puedan auto planificar sus vidas tan pronto como sea posible <sup>5</sup>.



**6.5. COMPLICACIONES** (Nivel de evidencia 2+; grado de recomendación D)

Las posibles complicaciones de estas enfermedades dependen en gran medida de tener un diagnóstico genético preciso, ya que en muchas de estas entidades no se puede hacer una distinción entre dos o más posibilidades diagnósticas sin un estudio genético. Por tanto, sin un diagnóstico genético preciso, en algunos casos puede haber incluso riesgo de dar una terapia contraindicada. Por ejemplo, el síndrome de Silver-Russell se caracteriza por retardo de crecimiento severo intrauterino y postnatal, macrocefalia relativa al nacer y rasgos faciales característicos <sup>5</sup>. Entre estas características, el retardo del crecimiento es el foco del manejo clínico, y la terapia se basa principalmente en el uso de la hormona de crecimiento recombinante humana (somatropina) <sup>5</sup>. Sin embargo, la heterogeneidad clínica de este síndrome produce una sobreposición de sus características con varios otros desórdenes de retraso de crecimiento congénito y por tanto un diagnóstico clínico erróneo <sup>5</sup>. Estos diagnósticos diferenciales comprenden varios síndromes caracterizados por predisposición a tumores (ej.: síndrome de Bloom o nanismo de Mulibrey), para los cuales el tratamiento con somatropina está contraindicado <sup>5</sup>.

**6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA****Criterios de referencia**

- El Hospital Nacional Dos de Mayo recibirá las referencias de los niveles I y II, con el fin de brindar atención en enfermedades genéticas con compromiso endocrinológico para realizar un diagnóstico y tratamiento especializado.
- Manejo en el nivel II: Las referencias del nivel I serán recibidas con el fin de proveer atención por un pediatra general. En caso el pediatra general confirme la presencia o sospecha de una enfermedad genética con afectación endocrinológica, el paciente deberá ser referido al Hospital Nacional Dos de Mayo.
- Manejo en el nivel I: En este nivel corresponde derivar al nivel II a todos aquellos niños que tengan sospecha de una enfermedad genética con compromiso endocrinológico. Así mismo, en caso el médico general lo considere más apropiado, este nivel podrá derivar pacientes con problemas complejos directamente al Hospital Nacional Dos de Mayo.

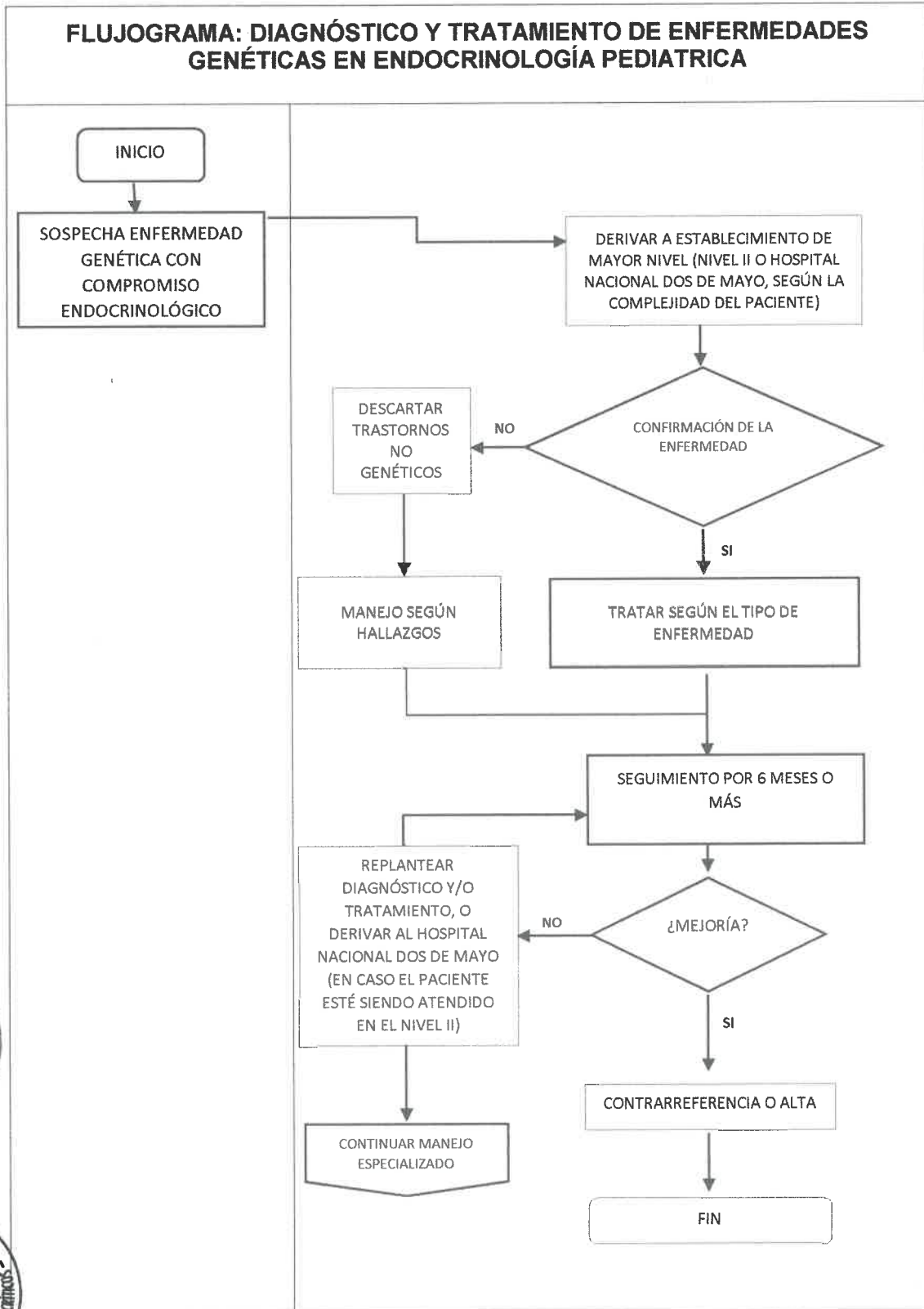
**Criterios de contrarreferencia**

- El Hospital Nacional Dos de Mayo realizará la contrarreferencia de los pacientes a su establecimiento de origen cuando se considere que el paciente no requiere tratamiento farmacológico ni seguimiento, ya sea porque el caso no lo amerita o debido a que el paciente ya ha culminado su tratamiento.
- Manejo en el nivel II: La contrarreferencia se realizará al establecimiento de origen en caso el paciente ya no requiera seguimiento o haya culminado su tratamiento.
- Manejo en el nivel I: El paciente recibirá el alta definitiva si el médico general determina que el paciente no presenta sospecha alguna de enfermedad genética con compromiso endocrinológico.





6.7. FLUXOGRAMA




**MINISTERIO DE SALUD**  
**HOSPITAL NACIONAL 'DOS DE MAYO'**  
 Dr. MANUEL ANDRÉ VIRU LOZA  
 C.M.P. 68916 R.N.E. 36619 - 500229  
 Médico Endocrinólogo Pediatra del  
 Servicio de Pediatría

**VII. ANEXOS**

**ANEXO N°01**

**Metodología de gradación de la evidencia: NICE**

**NIVEL DE EVIDENCIA PARA ESTUDIOS DE TERAPIA (NICE)\*\***

NIVEL DE EVIDENCIA	INTERPRETACIÓN
1++	Meta-análisis de gran calidad, Revisiones sistemáticas (RS) de Ensayos Clínicos (EC) con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con muy bajo riesgo de sesgos.
1+	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación
1-	Meta-análisis de gran calidad RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria de riesgo de sesgos*
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohorte o de casos-controles, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo*
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertas/os

\* Los estudios con un nivel de evidencia con signos “-” no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación. Adaptado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

\*\* National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods-chapter 7: Reviewing and grading the evidence. London. NICE update March 2005. The guidelines manual 2009.



**ANEXO N° 02**  
**Metodología de gradación de la evidencia: NICE**

**GRADOS DE RECOMENDACIÓN PARA ESTUDIOS DE TERAPIA (NICE)**

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	INTERPRETACION
<b>A</b>	Al menos un meta-análisis, o un EC con asignación aleatoria categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población blanco; o una RS o un EC con asignación aleatoria o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados.
<b>B</b>	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población blanco y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o evidencia que pueda extrapolarse de estudios calificados como 1++ o 1+
<b>C</b>	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestre globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++
<b>D</b>	Evidencia nivel 3 o 4, o extrapolación de estudios calificados como 2+, o consenso formal.
<b>D (BPP)</b>	Un buen punto de practica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía.



**ANEXO N°03  
DECLARACION DE CONFLICTO DE INTERESES**

El equipo de trabajo desarrollador de la presente Guía de Práctica Clínica **DECLARA NO TENER CONFLICTO DE INTERÉS**, de lo siguiente:

- a. No tener relación como Empleo y/o consultorías con alguna organización con el área objeto del presente grupo de trabajo.
- b. No apoyar en investigación, como financiamiento, colaboración, pago de viajes a reuniones de trabajo, adquisición de equipos de trabajo, auspicio y otro tipo de transferencia de fondos valoradas.
- c. No tener Interés de inversión. No tener inversiones en una institución comercial con intereses relacionados al área de estudio del presente grupo de trabajo.
- d. No tener propiedad intelectual, patente, marcas, o derechos de autor (incluyendo solicitudes pendientes), tener derechos sobre propiedad intelectual relacionados al área de estudio del presente grupo de trabajo.
- e. No haber proveído una opinión o testimonio, posiciones o declaraciones públicas de experto relacionado al área de estudio del presente grupo de trabajo.



**VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS O BIBLIOGRAFÍA.**

1. Tornese G, Pellegrin MC, Barbi E, Ventura A. Pediatric endocrinology through syndromes. *Eur J Med Genet.* 2020;63(1):103614. doi:10.1016/j.ejmg.2019.01.004
2. Salem MSZ. Pathogenetics. An introductory review. *Egypt J Med Hum Genet.* 2016;17(1):1-23. doi:10.1016/j.ejmhg.2015.07.002
3. Verma IC, Puri RD. Global burden of genetic disease and the role of genetic screening. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(5):354-363. doi:10.1016/j.siny.2015.07.002
4. Zhou E, Hauser BR, Jee YH. Genetic evaluation in children with short stature. *Curr Opin Pediatr.* 2021;33(4):458-463. doi:10.1097/MOP.0000000000001033
5. Eggermann T, Elbracht M, Kurth I, et al. Genetic testing in inherited endocrine disorders: joint position paper of the European reference network on rare endocrine conditions (Endo-ERN). *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):144. doi:10.1186/s13023-020-01420-w
6. Guerrero-Fernández J, González I. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica.* v. 1.1. Ergon; 2020.
7. De Leon DD, Arnoux JB, Banerjee I, et al. International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr.* Published online July 14, 2023:1-20. doi:10.1159/000531766
8. Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, et al. Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017;26(3):127-152. doi:10.1297/cpe.26.127
9. Virú-Loza MA. Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Talla Baja en Niños. Published online December 19, 2022.
10. Virú-Loza MA. Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de la Pubertad Precoz en Pediatría. Published online December 14, 2023.

