

8. ANEXO

Tabla 1. Manifestaciones clínicas SCdL³

CABEZA Y CUELLO			
Paladar hendido	HP:0000175	Paladar arqueado	HP:0000218
Comisuras de la boca hacia abajo	HP:0002714	Borde fino bermellón	HP:0000233
Línea implantación cabello anterior baja	HP:0000294	Surco nasolabial (filtrum) largo	HP:0000343
Línea implantación cabello posterior baja	HP:0002162	Micrognatia	HP:0000347
Erupción tardía de los dientes	HP:0000684	Puente nasal deprimido	HP:0005280
Dientes muy espaciados	HP:0000687	Narinas antevertidas	HP:0000463
Nariz corta	HP:0003196	Cuello corto	HP:0000470
Braquicefalia	HP:0000248	Atresia coanal	HP:0000453
OREJAS			
Orejas de implantación baja y rotación posterior	HP:0000368	Atresia del conducto auditivo externo	HP:0000413
Deficiencia auditiva neurosensorial	HP:0000407	Deficiencia auditiva conductiva	HP:0000405
Macrotia	HP:0000400		
OJOS			
Ptisis bulbi	HP:0000667	Blefaritis	HP:0000498
Miopía	HP:0000545	Ptoxis	HP:0000508
Microcórnea	HP:0000482	Estrabismo	HP:0000486
Catarata	HP:0000518	Glaucoma	HP:0000501
Nistagmo	HP:0000639		
PIEL – PELO – UÑAS			
Cejas muy arqueadas	HP:0002553	Pestañas rizadas	HP:0007665
Sinofridia	HP:0000664	Pestañas largas	HP:0000527
Ceja gruesa	HP:0000574	Hirsutismo generalizado	HP:0002230
Pliegues palmares transversales simples bilaterales	HP:0007598		

Tabla 1. Manifestaciones clínicas SCdL³ (continuación)

PRENATAL – CRECIMIENTO – PUBERTDAD			
Traslucencia nuchal aumentada	HP:0010880	Anormalidad del movimiento prenatal	HP:0001557
Nacimiento prematuro	HP:0001622	Retraso del crecimiento intrauterino	HP:0001511
Obesidad troncal	HP:0001956	Talla baja	HP:0004322
Retraso en el desarrollo	HP:0001508	Retraso severo del crecimiento postnatal	HP:0008850
Pubertad retrasada	HP:0000823	Amenorrea primaria	HP:0000786
Pezones hipoplásticos	HP:0002557		
VOZ			
Voz anormalmente grave	HP:0010300		
MUSCULOESQUELÉTICAS – EXTREMIDADES			
Displasia de cadera	HP:0001385	Rigidez articular	HP:0001387
Maduración esquelética retrasada	HP:0002750	Pectus excavatum	HP:0000767
Hipertonía	HP:0001276	Hipotonía	HP:0001252
Oligodactilia	HP:0012165	Colocación proximal del pulgar	HP:0009623
Mano pequeña	HP:0200055	Clinodactilia del quinto dedo	HP:0004209
Primer metacarpiano corto	HP:0010034	Dislocación de codo	HP:0003042
Dislocación de cadera	HP:0002827	Anomalía del cúbito	HP:0002997
Micromelia	HP:0002983	Sinostosis radiocubital	HP:0002974
Sindactilia del dedo del pie	HP:0001770	Pie pequeño	HP:0001773
Talipés	HP:0001883		
CARDIOVASCULAR			
Cutis marmorata	HP:0000965	Anormalidad de la morfología del sist. cardiovascular	HP:0030680
Defecto septal ventricular	HP:0001629	Comunicación interauricular	HP:0001631

Tabla 1. Manifestaciones clínicas SCdL³ (continuación)

GASTROINTESTINALES			
Reflujo gastroesofágico	HP:0002020	Dificultades alimentarias en la infancia	HP:0008872
Estenosis pilórica	HP:0002021	Vólvulo	HP:0002580
Malrotación intestinal	HP:0002566	Hernia diafragmática congénita	HP:0000776
GENITOURINARIAS			
Hipoplasia del pene	HP:0008736	Labios mayores hipoplásicos	HP:0000059
Reflujo vesicoureteral	HP:0000076	Hipospadias	HP:0000047
Criptorquidia	HP:0000028	Displasia renal multiquística	HP:0000003
Insuficiencia renal	HP:0000083	Anomalía del útero	HP:0000130
SISTEMA NERVIOSO			
Discapacidad intelectual grave	HP:0010864	Discapacidad intelectual	HP:0001249
Microcefalia	HP:0000252	TDAH	HP:0007018
Deficiencia neurológica del habla	HP:0002167	Ansiedad	HP:0000739
Alteración del sueño	HP:0002360	TOC	HP:0000722
Ventriculomegalia	HP:0002119	Crisis epiléptica	HP:0001250
Atrofia cortical cerebral	HP:0002120	Aplasia / hipoplasia del cerebelo	HP:0007360
Neuropatía periférica	HP:0009830	Autismo	HP:0000717

Abreviaciones: SCdL: Síndrome de Cornelia de Lange; HP: Human Phenotype Ontology Identifier; Sist: sistema; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TOC: trastorno obsesivo compulsivo.

Tabla 2. Criterios diagnósticos SCdL¹

Características cardinales (2 puntos cada una si está presente)
Sinofridia (HP: 0000664) y/o cejas gruesas (HP: 0000574)
Nariz corta (HP: 0003196), reborde nasal cóncavo (HP: 0011120) y/o punta nasal hacia arriba (HP: 0000463)
Surco nasolabial liso (HP: 0000319) y/o largo (HP: 0000343)
Bermellón delgado del labio superior (HP: 0000219) y/o comisuras de la boca hacia abajo (HP: 0002714)
Oligodactilia manos (HP: 0001180) y/o adactilia (HP: 0009776)
Hernia diafragmática congénita (HP: 0000776)
Características sugestivas (1 punto cada una si está presente)
Retraso global del desarrollo (HP: 0001263) y / o discapacidad intelectual (HP: 0001249)
Retraso del crecimiento prenatal (<2 DE) (HP: 0001511)
Retraso del crecimiento posnatal (<2 DE) (HP: 0008897)
Microcefalia (prenatal y / o postnatal) (HP: 0000252)
Manos pequeñas (HP: 0200055) y / o pies pequeños (HP: 0001773)
Hirsutismo (HP: 0001007)
Puntuación clínica
≥11 puntos, de los cuales al menos 3 son cardinales: SCdL clásico
9-10 puntos, de los cuales al menos 2 son cardinales: SCdL no clásico
4-8 puntos, de los cuales al menos 1 es cardinal: prueba molecular para SCdL indicada
<4 puntos: insuficiente para indicar prueba molecular de SCdL

Abreviaciones: SCdL: Síndrome de Cornelia de Lange; HP: Human Phenotype Ontology Identifier

Tabla 3. Principales síndromes progeroides^{17, 18}

Síndrome	OMIM	Gen – Herencia	Comienzo	Crecimien.	Cara y dientes	Piel, pelo, uñas	Músc- articul- huesos	Cerebro y SN	Vista y oído	Cardio- pulmón	Endocrino e inmune	Riesgo cáncer	Otras
SHGP	177670	LMNA AD	1-2 años	Retraso postnatal	Hipoplasia tercio medio facial, ojos prominentes, nariz fina, micrognatia, anomalías dentales	Lipodistrofia venas prominentes, Esclerodermia, alopecia, distrofia ungueal	Contracturas articulares Osteoporosis Osteólisis	Cognitivo normal	Queratitis por exposición Hipoacusia	Aterosclerosis, IAM, ACV, miocardiopatía dilatada e hipertrofica	Resistencia insulina Fenómeno Raynaud	N C	Voz aguda
Displasia mandibuloacral	619127	LMNA, ZMPSTE24 AR	4-5 años 2 años	Retraso postnatal	Hipoplasia mandibular, nariz fina, ojos prominentes, anomalías dentales	Lipodistrofia, venas prominentes, pigmentación piel moteada, alopecia, distrofia ungueal	Contracturas articulares acroosteólisis de clavícula y falanges distales	Cognitivo normal	Hipoacusia	N C	Resistencia insulina DM	N C	Glomerulosclerosis focal segmentaria
MDPL	615381	POLD1 AD	5 años	Retraso postnatal	Hipoplasia mandibular, nariz fina, ojos prominentes, anomalías dentales	Lipodistrofia Telangiectasias Esclerodermia Atrofia cutánea	Contracturas articulares osteoporosis, escoliosis / cifosis, masa muscular reducida	Cognitivo normal	Sordera Cataratas	N C	Hipogonadismo masculino Resist. Insulina	N C	N C
Nestor Guillermo	614008	BANF1 AR	2 años	Retraso postnatal	Hipoplasia tercio medio facial, micrognatia, anomalías dentales	Lipodistrofia, venas prominentes, hiperpigmentación piel, alopecia	Contracturas articulares, osteoporosis, osteólisis, escoliosis	Cognitivo normal	Proptosis	Aritmia, HTP	Niveles bajos de leptina y 25-OH- vitD	N C	N C
Dermopatía restrictiva	275210	LMNA, ZMPSTE24 AR	Neonatal	Retraso pre y postnatal	Fontanelas grandes, nariz fina y picuda, micrognatia, dientes natales	Piel tensa y traslúcida con erosiones, venas prominentes, alopecia, distrofia ungueal	Contracturas articulares, escoliosis, artrogriposis múltiple, displasia clavicular	N C	N C	Defecto septal atrial, Hipoplasia pulmonar	Hipoplasia adrenal	N C	Polihidramnios, placenta alargada, cordón umbilical corto, hipoquinesia fetal
Síndrome rotura de Nijmegen	251260	NBN AR	Neonatal	Retraso pre y postnatal	Microcefalia progresiva, fisuras palpebrales hacia arriba, cara media prominente, orejas grandes displásicas, retrognatia	Hipo e hiperpigmentación	Displasia de cadera	Disminución del desarrollo en la infancia, discapacidad intelectual leve a moderada, anomalías cerebrales estructurales	N C	N C	Insuficiencia ovárica prematura, inmunodeficiencia, infección recurrente	Linfoma NH, glioma, meduloblastoma, rabdomyosarcoma	Hidronefrosis, atresia anal

Tabla 3. Principales síndromes progeroides^{17, 18} (continuación)

Síndrome	OMIM	Gen – Herencia	Comienzo	Crecimien.	Cara y dientes	Piel, pelo, uñas	Músculo-articular-huesos	Cerebro y SN	Vista y oído	Cardio-pulmón	Endocrino e inmune	Riesgo cáncer	Otras
Ataxia telangiectasia	208900	ATM AR	2-8 años	Retraso postnatal	N C	Telangiectasias cutáneas, vitiligo, canas	N C	Ataxia cerebelosa progresiva, coreoateosis, distonía, convulsiones, temblor	Telangiectasias oculares, apraxia oculomotora	Bronquiectasias, enf. pulm. crónica, neumonía recurrente, fibrosis pulmonar, enf. pulm. intersticial y restrictiva	DM, pubertad tardía, hipogonadismo, inmunodeficiencia, infecc. recurrent.	Linfoma Leucemia	N C
Sind. Bloom	210900	BLM (RECQL3) AR	Neonatal 1-2 años	Retraso pre y postnatal	Microcefalia, nariz y orejas prominentes	Fotosensibilidad, hipertricosis, lesiones cutáneas telangiectasias y eritematosas	N C	Leve discapacidad intelectual en algunos pacientes	N C	Bronquiectasias, enfermedad pulmonar crónica	DM, inmunodeficiencias, infecciones recurrent, menopausia precoz, azoospermia	Linfoma Leucemia Carcinoma	Voz aguda, RGE, dificultad para alimentarse
Sind. Cockayne	211640	ERCC8 ERCC8 AR	Neonatal 2 años	Retraso pre y postnatal, enanismo caquéctico	Microcefalia, ojos hundidos, orejas grandes, nariz picuda, anomalías dentales	Fotosensibilidad, lipodistrofia, atrofia cutánea, cabello fino y seco, canas	Contrácturas articulares, osteoporosis, extremidades largas, manos y pies grandes	Discapacidad intelectual, retraso desarrollo, anomalías cerebrales, estructurales, ataxia, convulsiones, temblor	Retinopatía pigmentaria, cataratas, estrabismo, atrofia óptica, hipoacusia	Aterosclerosis, dilatación de la raíz aórtica, hipertensión, miocardiopatía, arritmia	Hipogonadismo	N C	Dificultad para alimentarse, hepatomegalia, esplenomegalia, insuficién. renal, criptorquidia
Disqueratosis congénita (SHH)	305000	ACD, CTC1, DKC1, NOLA2, NOLA3, PARN, RTEL1, TERC, TERT, TINF2, WRAP53 AD/ AR/ XLR	Neonatal	Retraso pre y postnatal variable	Microcefalia, anomalías dentales	Pigmentación reticular de la piel (parte superior pecho y cuello), leucoplasia oral, alopecia, canas, distrofia ungueal	Osteoporosis	Retraso desarrollo variable, hipoplasia cerebelosa, discapacidad intelectual	Epifora, blefaritis, retinopatía, estrabismo, cataratas, atrofia óptica, hipoacusia	Fibrosis pulmonar, defectos tabique auricular y ventricular, fibrosis miocárdica, miocardiopatía dilatada	Inmunodeficiencia, insuficiencia de la médula ósea, hipogonadismo	Carcinoma de células escamosas, neoplasias hematolinfoides	Enf. hepática, enteropatía, estenosis esofágica, estenosis uretral, criptorquidia

Tabla 3. Principales síndromes progeroides^{17, 18} (continuación)

Síndrome	OMIM	Gen – Herencia	Comienzo	Crecimiento	Cara y dientes	Piel, pelo, uñas	Músc- articul- huesos	Cerebro y SN	Vista y oído	Cardio-pulmón	Endocrino e inmune	Riesgo cáncer	Otras
Síndrome de Rothmund-Thomson	268400	ANAPC1 RECQL4 AR	Neonatal 3-6 meses	Retraso postnatal	Anomalías dentales	Eritema facial, poiquilodermia, alopecia, canas, distrofia ungueal	Osteoporosis, displasia esquelética	Discapacidad intelectual en algunos pacientes	Cataratas	N C	Hipogonadismo, infertilidad, hipotiroidismo	Osteosarcoma, Ca. Células basales y escamosas	Dificultad para alimentarse y GI, criptorquidia
Síndrome de Ruijs-Aalfs	616200	SPRTNAR	Niñez temprana	Retraso postnatal	Cara triangular, protuberancia frontal, micrognatia	Lipodistrofia, canas	Atrofia muscular, escoliosis, retardo de la edad ósea, pectus excavatum	Cognitivo normal	Cataratas	N C	N C	Ca hepatocelular	Bajo peso
Síndrome de Werner	277700	WRN (RECQL2) AR	Edad adulta	Retraso crecimiento en adolescencia	Facies "de pájaro"	Lipodistrofia, "esclerodermia", atrofia cutánea, hiperqueratosis, alopecia, canas	Osteoporosis, osteosclerosis, pie plano	Cognitivo normal	Cataratas, degeneración retiniana	Aterosclerosis, IAM, arritmia	DM, hipogonadismo, inmunodeficiencia	Ca. tiroides, melanoma maligno, meningioma, sarcomas, T. óseos, leucemia	Voz aguda
Síndrome Wiedemann-Rautenstrauch	264090	POLR3A AR	Neonatal	Retraso pre y postnatal	Macrocefalia, fontanelas grandes, cara triangular, dientes natales, anomalías dentales	Lipodistrofia, venas prominentes, acumulación de tej. graso, cabello escaso, canas	Hipotonía muscular, contracturas articulares, osteopenia, hipoplasia coxal	Discapacidad intelectual, ataxia, temblor intencional	Cataratas, atrofia óptica, hipoacusia	N C	Hipogonadismo hipogonadotrópico	N C	Dificultad para alimentarse, criptorquidia
Xeroderma pigmentoso	278700 278720 278730 278740 278760 278780 278760 610651	DDB2 ERCC1 ERCC2 ERCC3 ERCC4 ERCC5 POLH XPA XPC AR	2 años	N C	Microcefalia	Fotosensibilidad, atrofia e hiperpigmentación piel, poiquilodermia, telangiectasia	N C	Discapacidad intelectual, hiporreflexia, espasticidad, ataxia, convulsiones	Conjuntivitis, queratitis, hipoacusia	N C	N C	Carcinoma de células basales y escamosas, melanoma maligno	N C

Tabla 3. Principales síndromes progeroides^{17, 18} (continuación)

Síndrome	OMIM	Gen - Herencia	Comienzo	Crecimiento	Cara y dientes	Piel, pelo, uñas	Músc- articul- huesos	Cerebro y SN	Vista y oído	Cardio- pulmón	Endocrino e inmune	Riesgo cáncer	Otras
Sd. Progeroide de Fontaine	612289	SLC25A24 AD	Neonatal	Retraso pre y postnatal	Craneosinostosis, hipoplasia del tercio medio facial, anomalías dentales	Lipodistrofia, hipertricosis, uñas pequeñas	Escoliosis, falanges distales cortas	Retraso desarrollo psicomotor, cognitivo normal	Microftalmia, hipoacusia	Defectos cardíacos congénitos, hipoplasia pulmonar, neumotórax	N C	N C	Dificultad para alimentarse, hipoplasia genital, hernia umbilical
Sd. Progeroides cutis laxa	219150 278250 231070 612940	AEBP1, ALDH18A1 ATP6V0A2, ATP6V1A, ATP6V1E1, GORAB, PYCR1 AR	Neonatal	Retraso pre y postnatal variable	Fontanelas grandes, protuberancia frontal, prognatismo, orejas grandes que sobresalen	Piel arrugada en abdomen, dorso de manos y pies, venas prominentes	Hipotonía muscular, hiperextensibilidad articular, osteopenia, fracturas, luxación de cadera, escoliosis	Discapacidad intelectual variable, anomalías cerebrales, trastornos del movimiento	Escleróticas azules, opacidad córnea, cataratas	N C	N C	N C	N C
Sínd. GAPO	230740	ANTXR1 AR	Neonatal	Retraso postnatal	Macrocefalia relativa, protuberancia frontal, hipoplasia tercio medio facial, párpados y labios gruesos, pseudoanodoncia	Venas prominentes, alopecia, distrofia ungueal	Hiperextensibilidad articular, escoliosis, retraso edad ósea, osteomielitis	Discapacidad intelectual, epilepsia	Atrofia óptica, glaucoma, estrabismo, queratocono, fotofobia, distensión vestibular, hipoacusia	Aterosclerosis, miocardiopatía dilatada, malformación vascular, HTP	Disfunción gonadal	N C	Hepatomegalia, hernia umbilical, insuf renal, hipoplasia mamaria
Síndrome de Hallermann-Streiff	234100	N C AD?	Neonatal	Retraso pre y postnatal variable	Protub frontal, fontanelas grandes, nariz picuda, retrognatia, dientes natales, anomia dentales	Atrofia cutánea, venas prominentes, hipotricosis	Hipotrofia muscular, escápulas aladas, pectus excavatum	Cognitivo normal (mayoritariamente)	Microftalmia, cataratas, estrabismo, nistagmo	Defectos cardíacos raros	Defectos endocrinos raros	N C	Hipogonadismo
Enanismo hiperostótico de Lenz-Majewski	151050	PTDSS1 AD	Neonatal	Retraso pre y postnatal	Fronte prominente, fontanelas grandes, hipertelorismo, orejas grandes, anomalías dentales	Cutis laxa, venas prominentes, hipotricosis	Hipotonía muscular, hiperextensibilidad articular, sinfalangismo, hiperostosis progresiva, osteosclerosis	Discapacidad intelectual variable, anomalías cerebrales estructurales	Hipoacusia	N C	N C	N C	Atresia de coanas, hernia inguinal, criptorquidia

Tabla 3. Principales síndromes progeroides^{17, 18} (continuación)

Síndrome	OMIM	Gen – Herencia	Comienzo	Crecimiento	Cara y dientes	Piel, pelo, uñas	Músc- articul- huesos	Cerebro y SN	Vista y oído	Cardio- pulmón	Endocrino e inmune	Riesgo cáncer	Otras
Progeroide y marfanóide – lipodistrofia	616914	FBN1v AD	Neonatal	Crecimiento prenatal retrasado y postnatal acelerado	Fronte prominente, retrognatia	Lipodistrofia	Hiperextensibilidad articular, escoliosis, aracnodactilia, pectus excavatum	Ectasia dural, hidrocefalia detenida, cognitivo normal	Ectopia lentis, miopía, proptosis	Prolapso válvula mitral, dilatación raíz aórtica, HTA	N.C	N.C	Nacimiento prematuro
Sd. Penttinen	601812	PDGFRB AD	Infancia	Normal o crecimiento acelerado	Craneosinostosis, fontanelas grandes, pseudoprognatismo, anomalías dentales	Lipodistrofia, lesiones cutáneas hiperqueratósicas, venas prominentes, cabello escaso	Atrofia muscular, contracturas articulares, escoliosis, osteopenia, acroostelosis, pulgares anchos, alucinaciones	Cognitivo normal	Pterigium ocular, proptosis, hipoacusia	N.C	N.C	N.C	N.C
Sind. SHORT	269880	PIK3R1 AD	Neonatal	Retraso pre y postnatal	Cara triangular, alas nasales hipoplásicas, anomalías dentales	Lipodistrofia, piel fina y arrugada	Hiperextensibilidad articular	Retraso en el habla, cognitivo normal	Anomalia de Rieger, cataratas, glaucoma, hipoacusia	N.C	Resistencia insulina, DM	N.C	Hernia inguinal, nefrocacinosis
Distrofia miotónica tipo 1 (Enfermedad de Steinert)	160900	DMPK (tripleto CTG) AD	Cualquier edad 20 años	N.C	Cara "en forma de hacha", pérdida expresión facial, boca abierta	Alopecia frontal	Debilidad muscular distal, miotonía, luxación mandibular	Deterioro cognitivo frontoparietal (progresiva con la edad), somnolencia excesiva, apatía	Cataratas, hipoacusia	Arritmias y/o trastornos conducción cardíaca, dificultad respiratoria	DM, hipotiroidismo, hipogonadismo	N.C	Disartria, disfagia, trastornos del sueño
Sd. Seckel. Enanismo primordial osteodisplásico microcefálico tipo II	210720 210600 600546 606744 613676 613823 615807 616051 616171 616777	ATR, ATRIP, CDK5RAP2, CENPJ, CEP63, CEP152, DNA2, NIN, NSMCE2, PCNT, PLK4, RBBP8, TRAP1 AR	Neonatal	Retraso pre y postnatal	Microcefalia grave, nariz prominente, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, orejas pequeñas, displásicas, micrognatia, anomalías dentales	Hipo e hiperpigmentación	Displasia esquelética, escoliosis	Desarrollo cognitivo variable, anomalías cerebrovasculares	N.C	N.C	Resistencia insulina, DM, pubertad precoz	N.C	Hipospadias, criptorquidia, riñón ectópico

Abreviaciones: **SHGP**: síndrome de progeria de Hutchinson Gifford; **MDPL**: síndrome de hipoplasia mandibular - sordera - rasgos progeroides – lipodistrofia; **AD**: autosómica dominante; **AR**: autosómica recesiva; **IAM**: infarto agudo de miocardio; **ACV**: accidente cerebro vascular; **N.C**: no conocido; **DM**: diabetes mellitus; **HTP**: hipertensión pulmonar; **enf**: enfermedad; **pulm**: pulmonar; **Sd/Sind**: síndrome; **SHH**: síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson; **Ca**: carcinoma; **Gl**: gastrointestinal; **T. óseos**: tumores óseos; **HTA**: hipertensión arterial; **OMIM**: Online Mendelian Inheritance in Man.

Tabla 4. Valores de referencia

Grupo	Parámetro	Unidades	HCULB	HUMS	Cohorte Canadá (n=11999) (año: 2015) ³¹	Otros artículos
Eje adrenal	ACTH	pg/mL	0-46	7,2-63,3		
Eje adrenal	Cortisol 0 (basal)	µg/dL	5-25	5-25		Cohorte Alemania (n=4678) (año: 2019) ²⁷ 1-4 años ³⁴ : (H): 3,43-19,84; (M): 2,84-23,99 5-9 años ³⁴ : (H): 3,63-15,31; (M): 3,25-15,5 10-14 años ³⁴ : (H): 3,03-16,43; (M): 3,46-18,18 15-19 años ³⁴ : (H): 4,13-21,45; (M): 4,92-46,18 20-40 años ³⁴ : (H): 4,73-22,88; (M): 4,73-42,81
Eje adrenal	Prolactina	ng/mL	(M): 4,04-15,2; (F): 4,79-23,2	(M): 2,64-13,13 (F): 3,34-26,72		Hospital infantil la paz (Madrid) ²⁹ (año 2018) 2-12 meses: 5,3-63,3 2-3 años: 4,4-29,7 4-11 años: 2,63-21 12-13 años: (M): 2,84-24 / (F): 2,52-16,9 14-18 años: (M): 2,76-16,1 / (F): 4,2-39
Metabolismo lipídico	Colesterol total	mg/dL	Sin riesgo <200 Riesgo moderado 200-239 Riesgo alto > 240	120-220	3-5 años: 120-216 6-15 años: 116-205 16-19 años: 100-182 20-29 años: 116-228 30-39 años: 147-266 40-79 años: 139-274	
Metabolismo lipídico	Colesterol LDL (calculado)	mg/dL	Óptimo <100 Casi óptimo 100-129 Borderline 130-159 Alto 160-189 Muy alto >190	<150	6-24 años: 46-143 25-49 años: (M): 62-189; (F): 50-178 50-79 años: 73-189	
Metabolismo lipídico	Colesterol HDL	mg/dL	Mayor riesgo <40 Riesgo negativo >60	(M): ≥40 (F): ≥50	3-5 años: 31-73 6-14 años: 35-81 15-79 años: (M): 31-70; (F): 35-89	
Metabolismo lipídico	Triglicéridos	mg/dL	Normal <150 Borderline 150-199 Alto 200-499 Muy alto >500	30-175	6-29 años: 35-186 30-79 años: (M) 44-301; (F): 35-212	

Tabla 4. Valores de referencia (continuación)

Grupo	Parámetro	Unidades	HCULB	HUMS	Cohorte Canadá (n=11999) (año: 2015) ³¹	Otros artículos
Función cardíaca	Troponina T	ng/L		(M) $\leq 19,8$ (F) $\leq 11,6$		Cohorte caucásica (n=2707) (año: 2019) ³³ 65-74 años (M): 13-57,2; (F): 9-45,2 75-84 años (M): 19-63; (F): 14-48 >85 años: (M): 25-67,2; (F): 20-52 Cohorte CALIPER (n=598) (año: 2019) ³⁴ 0-6 meses: 77,7-108 6 meses – 1 año: 17,4-24,3 1-19 años: (M): 7-15; (F): 5-12
Función cardíaca	NT-ProBNP	pg/mL		< 300		Cohorte Alemania (n=690) (año: 2009) ³⁶ 0-2 días: 260-13224 3-11 días: 28-7250 <1 mes – 1 año: 5-1121 1-2 años: 31-675 2-6 años: 5-391
Metabolismo glucídico	Glucosa	mg/dL	60-100	< 18 años: 60-100 >18 años: 74-106	3-5 años: 75-111 6-11 años: 73-91 12-19 años: 75-93 20-54 años (M): 78-106 55-79 años: 76-115 20-39 años (F): 73-91 40-79 años (F): 80-107	
Metabolismo glucídico	Insulina	μU/mL	General: 2,6-24,9 Tanner I: 0,62-11,57 Tanner II: 0,69-13,75 Tanner III: 3,42-16,28 Tanner IV-V: 2,02-20,76	2-14		

Tabla 4. Valores de referencia (continuación)

Grupo	Parámetro	Unidades	HCULB	HUMS	Cohorte Canadá (n=11999) (año: 2015) ³¹	Otros artículos
Metabolismo glucídico	HOMA-IR		Prepuberal <3,5 Puberal <4,5			Cohorte España (n=2246) (año: 2011)³⁹ 20-29 años: (M): 0,58-5,06; (F): 0,59-4,18 30-39 años: (M): 0,57-5,56; (F): 0,55-4,67 40-49 años: (M): 0,63-6,21; (F): 0,53-4,38 50-59 años: (M): 0,54-4,58; (F): 0,51-4,31 60-69 años: (M): 0,52-4,52; (F): 0,57-4,74 70-79 años: (M): 0,47-6,58; (F): 0,79-5,06 ≥80 años: (M): 0,65-3,82; (F): 0,61-3,76 Cohorte caucásica (n=2753) (año: 2015)⁴⁰ 2 años (M): 0,28-2,08; (F): 0,28-2,03 3 años (M): 0,26-1,86; (F): 0,33-2,02 4 años (M): 0,29-2,07; (F): 0,33-1,92 5 años (M): 0,3-1,85; (F): 0,38-2,16 6 años (M): 0,31-1,84; (F): 0,44-2,41 7 años (M): 0,34-1,97; (F): 0,48-2,52 8 años (M): 0,39-2,18; (F): 0,53-2,62 9 años (M): 0,43-2,31; (F): 0,58-2,73 10 años (M): 0,41-2,33; (F): 0,62-2,97 11 años (M): 0,53-0,74; (F): 0,54-3,19 12 años (M): 0,62-2,94; (F): 0,59-3,32 13 años (M): 0,58-2,85; (F): 0,68-3,39 14 años (M): 0,46-2,8; (F): 0,81-3,39 15 años (M): 0,47-2,78; (F): 0,78-3,18 16 años (M): 0,6-2,74; (F): 0,57-2,95 17 años (M): 0,7-2,69; (F): 0,66-2,94
Eje tiroideo	TSH	mUI/L	0,6- 4,84	18-88 años: 0,38-5,33		Cohorte Dinamarca (n=2410) (año: 2019)⁴³ 6-9 años: 1,6-3 10-14 años: 1,7-3,1 15-18 años: 1,6-3 Hospital Infantil La Paz (Madrid) (año: 2020)⁴⁴ 1-12 meses: 0,6-7,3 1-5 años: 0,7-6,6 6-10 años: 0,6-5,8 11-18 años: 0,6-5,8 >18 años: 0,4-4,2
Eje tiroideo	T4L	ng/dL	0,97- 1,67	0,58-1,64		Cohorte Dinamarca (n=2410) (año: 2019)⁴³ 6-9 años: 1,01-1,19 10-14 años: 0,93-1,14 15-18 años: 0,92-1,15 Hospital Infantil La Paz (Madrid) (año: 2020)⁴⁴ 1-12 meses: 0,9-2,3 1-5 años: 0,8-1,8 6-10 años: 1-2,1 11-18 años: 0,8-1,9 >18 años: 0,9-2,5

Tabla 4. Valores de referencia (continuación)

Grupo	Parámetro	Unidades	HCULB	HUMS	Cohorte Canadá (n=11999) (año: 2015) ³¹	Otros artículos
Eje de crecimiento	IGF-1	ng/mL	General: 95-460 Tanner I: 53-332 Tanner II: 84-431 Tanner III: 114-773 Tanner IV: 217-843 Tanner V: 147-842 20-30 años: 116-358 30-40 años: 109-307			Cohorte Europa, Canadá, EE. UU. (n=14970) (año: 2014) ⁴⁵ 0 años (M): 1,11-3,18; (F): 1,05-3,27 1 año (M): 1,28-3,63; (F): 1,22-3,72 2 años (M): 1,46-4,07; (F): 1,38-4,15 3 años (M): 1,63-4,49; (F): 1,55-4,55 4 años (M): 1,8-4,87; (F): 1,71-4,93 5 años (M): 1,94-5,19; (F): 1,85-5,24 6 años (M): 2,03-5,38; (F): 1,94-5,4 7 años: 2,09-5,46; (F): 2,01-5,51 8 años (M): 2,15-5,55; (F): 2,09-5,62 9 años (M): 2,22-5,66; (F): 2,18-5,76 10 años (M): 2,3-5,8; (F): 2,27-5,9 11 años (M): 2,38-5,95; (F): 2,36-6,05 12 años (M): 2,46-6,09; (F): 2,44-6,18 13 años (M): 2,52-6,29; (F): 2,57-6,28 14 años (M): 2,58-6,27; (F): 2,58-6,36 15 años (M): 2,61-6,3; (F): 2,63-6,42 16 años (M): 2,63-6,31; (F): 2,68-6,47 17 años (M): 2,65-6,31; (F): 2,71-6,49 18 años (M): 2,67-6,32; (F): 2,74-6,51 19 años (M): 2,7-6,34; (F): 2,77-6,52 20 años (M): 2,72-6,36; (F): 2,8-6,55 21-25 años (M): 2,75-6,36; (F): 2,85-6,55 26-30 años (M): 2,68-6,12; (F): 2,75-6,21 31-35 años (M): 2,61-5,97; (F): 2,57-5,8 36-40 años (M): 2,57-5,98; (F): 2,5-5,7 41-45 años (M): 2,51-6,01; (F): 2,4-5,61 46-50 años (M): 2,37-5,89; (F): 2,34-5,61 51-55 años (M): 2,25-5,8; (F): 2,3-5,7 56-60 años (M): 2,13-5,71; (F): 2,23-5,71 61-65 años (M): 2,02-5,61; (F): 2,16-5,69 66-70 años (M): 1,92-5,48; (F): 2,05-5,57 71-75 años (M): 1,77-5,2; (F): 2,5-5,4 76-80 años (M): 1,67-5,01; (F): 1,95-5,49 81-85 años (M): 1,63-5,01; (F): 1,92-5,49 86-90 años (M): 1,66-5,23; (F): 1,96-5,67
Eje de crecimiento	IGF-BP3	µg/mL	General: 3,3-10 Tanner I: 1,3-6,3 Tanner II: 2,4-6,7 Tanner III: 3,3-9,1 Tanner IV: 3,5-8,6 Tanner V: 2,7-8,9 20-30 años: 3,4-7,8 30-40 años: 3,5-7			

Tabla 4. Valores de referencia (continuación)

Grupo	Parámetro	Unidades	HCULB	HUMS	Cohorte Canadá (n=11999) (año: 2015) ³¹	Otros artículos
Función renal	Creatinina	mg/dL	0,32-0,59	< 1 mes: 0,31-0,98 1 mes-1 año: 0,16-0,39 1-18 años: 0,26-0,77 >18 años (M): 0,67-1,17; (F): 0,51-0,95	3-5 años: 0,3-0,5 6-7 años: 0,4-0,6 8-9 años: 0,4-0,6 10-11 años: 0,4-0,7 12-15 años (M): 0,5-0,9 16-79 años (M): 0,7-1,2 12-16 años (F): 0,5-0,8 17-79 años: 0,6-1	
Función renal	Urea	g/L	0,15-0,36	< 1 mes: 0,08-0,25 1 mes – 18 años: 0,1-0,38 >18 años: 0,17-0,43	3-5 años: 0,09-0,19 6-7 años: 0,08-0,21 8-19 años (M): 0,08-0,2 20-39 años (M): 0,09-0,22 40-59 años (M): 0,1-0,24 8-59 años (F): 0,08-0,19 60-79 años: 0,10-0,26	
Función renal	Ácido úrico	mg/dL	2-5,1	(M): 3,5-7,2 (F): 2,6-6	3-5 años: 2,4-9 6-8 años: 1,9-5,0 9-10 años: 2,4-5,5 11-12 años: 2,6-5,8 13-79 años (M): 3,7-7,7, (F): 2,5-6,2	
Metabolismo mineral óseo	PTH	pg/mL	15-65	15-88		Cohorte Italia (n=1580) (año: 2014) ⁵⁰ 2-3 años: 14,8-28 4-5 años: 14,6-31 6-7 años: 14,8-31,6 8-9 años: 17-34 10-11 años: 18-32 12-13 años: 15-29,15 14-15 años: 18-31 ≥16 años: 15-26 Cohorte Australia (n=33652) (año: 2017) ⁵⁵ 18-29 años: 7,54-86,75 30-39 años: 11,31-89,58 40-49 años: 11,31-100,9 50-59 años: 14,14-102,78 60-69 años: 16,97-115,04 70-79 años: 16,03-138,62 >80 años: 16,03-138,62

Tabla 4. Valores de referencia (continuación)

Grupo	Parámetro	Unidades	HCULB	HUMS	Cohorte Canadá (n=11999) (año: 2015) ³¹	Otros artículos
Metabolismo mineral óseo	25 (OH) vitamina D	ng/mL	Deficiencia: 0-10 Insuficiencia: 10-30 Suficiencia: 30-150 Toxicidad: >150	Deficiencia: 0-10 Insuficiencia: 10-30 Suficiencia: 30-150 Toxicidad: >150		
Metabolismo mineral óseo	Calcio	mg/dL	9,4-10,8	0-10 días: 7,6-10,4 10 días – 2 años: 9-11 2-12 años: 8,8-10,8 12-60 años: 8,6-10 >60 años: 8,8-10,2	3-5 años: 9,4-10,6 6-15 años: 9,3-10,5 16-19 años: 9,2-10,4 20-39 años (M): 9,1-10,4; (F): 9-10,1 49-79 años: 9-10,2	Hospital Infantil La Paz (Madrid) (año: 2019)³⁷ 0-3 meses: 8,8-11,3 1-5 años: 9,4-10,8 6-12 años: 9,4-10,3 20 años (M): 9,1-10,2; (F): 8,8-10
Metabolismo mineral óseo	Fósforo	mg/dL	4,5-6,5	< 18 años: 4-7 >18 años: 2,5-4,5	3-5 años: 4,4-6 6-10 años: 4,4-5,7 11-15 años (M): 3,8-5,9; (F): 3,6-5,6 16-47 años: 2,9-4,7 48-79 años (M): 2,8-4,7; (F): 3,1-4,8	Hospital Infantil La Paz (Madrid) (año: 2018)³⁴ 0-3 meses: 4,8-7,4 1-5 años: 4,5-6,5 6-12 años: 3,6-5,8 13-20 años: 2,3-4,5
Metabolismo mineral óseo	Fosfatasa alcalina	UI/L	150-600	<30 días (M): 75-316; (F): 48-406 1 mes - 1 año (M): 82-383; (F): 124-341 1-4 años (M): 104-345; (F): 108-317 4-7 años (M): 93-309; (F): 96-297 7-10 años (M): 86-315; (F): 69-325 10-13 años (M): 42-362; (F): 51-332 13-16 años (M): 74-390; (F): 50-162 16-18 años (M): 52-171; (F): 47-119 >18 años: 30-120	3-5 años: 144-327 6-10 años: 153-367 11-15 años (M): 113-438; (F): 65-359 16-21 años (M): 56-167; (F): 44-107 22-79 años (M): 50-116; (F): 46-122	Cohorte Suecia (n=699) (año: 2014)³¹ 0,5-1 año: 104-455 2-8 años: 111-277 9-14 años: 76-479 15-18 años (M): 64-310; (F): 37-222

Abreviaciones: **LDL**: colesterol de baja densidad; **HDL**: colesterol de alta densidad; **HOMA-IR**: índice de resistencia a la insulina; **TSH**: hormona estimulante de la tiroides; **T4L**: T4 libre (tiroxina); **IGF-1**: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; **IGF-BP3**: proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina; **PTH**: hormona paratiroidea; **(H)**: hombres; **(M)**: mujeres

Tabla Suplementaria 1

Código	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Sexo	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	H	M	M	M	M	M	M	M	M
Edad (años)	3	5	5	8	9	11	11	15	15	16	20	25	30	31	37	2	2	3	3	4	7	14	17	23
Gen	N	S	R	N	N	N	S	N	N	N	N	N	A	N	N	H	N	N	N	N	N	N	N	N
Score	15	5	8	13	13	14	14	7	11	15	16	V	9	9	13	11	14	14	7	13	6	14	14	13
Estado Tanner	I	I	I	I	II	II	III	V	V	III	V	V	V	V	V	I	I	I	I	I	I	I	III	V
ACTH (pg/mL)	19.3	30.7	17.4	16.8	182	153.3	10.6	13.7	3.7	10.9	73.4	16.9	9.6	6.33	7.61	50.4	32.9	17	21	46.9	60	28.9	11	
Cortisol (basal) (pg/dL)	11.9	12.3	7.53	10.2	13	7.66	9.16	8.2	9.89	7.35	12.4	9.27	3.46	6.44	9.15	7.47	13.7	13.7	10.3	37.6	16.6	14.7	7.28	
Prolactina (ng/mL)	4.37	12.3	15.4	16.7	20.8	5.37	33.6	26.5	29.6	9.07	148	12.5	29.6	14	11.3	38	90.6	27	28.9	37.6	40.4	34.6	60	
Colesterol (mg/dL)	115	214	118	175	120	135	163	168	151	196	188	251	195	156	241	221	170	153	180	199	145	160	117	145
Triglicéridos (mg/dL)	95	164	59	120	246	74	86	86	102	149	168	133	141	45	187	367	153	130	73	59	99	218	46	91
HDL-c (mg/dL)	27	40	55	59	25	51	38	49	60	57	41	40	54	54	41	41	46	40	51	73	49	36	49	54
LDL-c (mg/dL)	69	141.2	51.2	92	45.8	69.2	107.8	101.8	70.6	109.2	73.4	184.4	112.8	93	162.6	106.6	93.4	87	114.4	126	76.2	80.4	58.8	72.8
Troponina T (ng/L)	3.68	3.68	5.25		10.18	7.32	4.22	3	3.56	3	4.16	3.4	3	3	3.52	6.52	3.82	3.71	4.02		3.16		10.53	
NT-ProBNP (pg/mL)	115	10.4	114		75.3	125	329	33.8	32.9	84.6	132	14	26.5	14.3	64.7	134	156	98.1	10.1		6.6	14.7	38.8	30.9
Glucosa (mg/dL)	90	90	107	72	94	86	91	82	79	75	86	85	115	80	87	71	87	84	105	82	93	90	87	102
HOMA-IR	4.53	7.2	4.54	0.36	2.16	1.82	1.76	1.9	2.85	2.67		6.23	10.73	3.28	2.01	2.66	0.43	2.97	1.96	0.43	1.72	1.86	2	3.7
Insulina	20.4	32.4	17.2	<2	9.32	8.57	7.85	9.38	14.6	14.4	1.33	0.69	1.57	1.29	1.04	15.2	<2	14.3	7.55	2.1	7.48	8.36	9.3	14.7
TSH	0.26	2.76	1.74	1.57	2.23	2.39	0.94	2.09	2.07	0.78	1.33	0.84	1.59	0.94	1.27	5.94	2.04	1.83	1.1	1.4	2.89	1.18	1.57	0.74
T4 libre	1.28	1.07	1.6	1.24	1.08	1.44	1.2	0.92	1.21	1.13	0.84	1.59	0.94	1.27	0.98	1.23	1.41	1.28	0.99	1.24	1.22	1.2	1.21	1.18
IGF-1	15	116	78.1	119	245	164	266	279	282	194	214	214	118	124	164	87.8	94.8	66.6	53.4	151	141	213	259	157
IGF-BP3	1.85	3.6	3.08	4.67	6.34	4.6	4.81	6.62	6.35	5.56	4.05	4.77	3.68	3.5	5.94	2.71	3.2	2.15	2.32	4.61	3.95	5.89	5.6	4.81
Creatinina	0.35	0.4	0.22	0.29	0.38	0.71	0.38	0.62	0.58	0.49	0.36	0.7	0.7	0.62	0.73	0.27	0.34	0.41	0.48	0.47	0.41	0.54	0.78	0.7
Urea	0.17	0.31	0.25		0.21	0.35	0.39	0.24	0.24	0.28	0.2	0.33	0.22	0.32	0.28	0.31	0.3	0.48	0.37	0.37	0.32	0.25	0.39	0.31
Ácido úrico	5.3	3.1	2.8	3	4.7	4	5	3.9	3.5	4.7	2.6	5.6	3.2	3.5	3.8	4.2	2.7	2.7	4.5	2.7	2.7	4.5	5.9	3.1
PTH	21.9	45.6	38.3	26.1	47.4	77.2	84.4	29.5	23.4	37.6	22.9	25.5	47.2	37.9	80.3	33.3	25.3	46.3	22.1	57.3	24	29.7	34.9	30.2
25 (OH) vitamina D	36.7	18.8	25.1	23.8	22.4	21.1	23.1	22.3	31.4	24.9	27.3	27.3	19.8	16	15.9	22.4	20.7	29	29	23.9	29.2	26.9	19.2	28.6
Calcio	9.57	10.28	9.69		9.18	9.43	9.65	9.97	9.67	9.63	9.01	9.51	8.74	9.33	8.35	10.9	10.29	10.14	10.23	9.89	9.74	9.87	9.37	9.66
Fósforo	4.02	4.36	3.4		4.7	5.16	4.42	3.68	3.06	3.57		2.64	3.08	3.06	2.1	5.17	5.48	5.47	4.64	5.1	4.48	3.6	3.28	3.75
Fosfatasa alcalina	179	266	210		236	276	128	129	108	192		67	52	43	60	282	185	169	207	241	203	110	135	

Abreviaciones: **ACTH**: hormona adrenocorticotropa; **HDL-c**: colesterol HDL (alta densidad); **LDL-c**: colesterol LDL (baja densidad); **HOMA-IR**: índice de resistencia a la insulina; **TSH**: hormona estimulante de la tiroides; **IGF-1**: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; **IGF-BP3**: proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina; **PTH**: hormona paratiroidea; **N**: NIPBL; **S**: SMC1A; **R**: RAD21; **A**: ANKRD11; **H**: HDC8 F: sexo femenino; **M**: sexo masculino