

Talla baja idiopática y variantes normales de talla baja

J. Pozo Román

Médico adjunto del Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid. Profesor Asociado de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid



Resumen

La talla baja idiopática (TBI) se define, como: una talla > 2 SDS por debajo de la media para su edad, sexo y grupo de población, sin evidencia de enfermedad alguna. Representa alrededor del 80% de las tallas bajas (TB) y, aunque, teóricamente, solo incluye niños con TB sin patología, lo cierto es que englobaría TB normales (variantes normales de talla baja), alrededor del 80%, y TB patológicas, un 15-20%, en las que, por desconocimiento o dificultad diagnóstica, no se llega a alcanzar un diagnóstico. Lo que diferencia un grupo de otro es la capacidad, en el primer caso, de alcanzar una talla final acorde a su contexto familiar; mientras que, en el segundo, la talla final es inadecuada a su contexto familiar. Los avances fisiopatológicos más relevantes de los últimos años, en lo referente al conocimiento del crecimiento normal y patológico han resultado del desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico genético. No obstante, no se ha establecido hasta dónde debe llegar el esfuerzo diagnóstico en una TBI para excluir causas patológicas. La necesidad de tratamiento es muy controvertida, pero cuando este se realiza, la hormona de crecimiento (GH) sola o asociada a moduladores de la pubertad es el más utilizado.

Abstract

Idiopathic short stature (ISS) is defined as: height > 2 SDS below the corresponding mean height for a given age, sex, and population group, with no evidence of disease. It represents around 80% of short statures (SS) and, although, theoretically, it only includes children with SS without pathology, the truth is that it would include around 80% of normal SS (normal variants of short stature), and 15-20% of pathological SS, in which, due to ignorance or diagnostic difficulty, a diagnosis is not reached. What differentiates one group from another is the ability, in the first case, to reach a final height according to the family context; while, in the second, the final height is inadequate to the family context. The most relevant pathophysiological advances in recent years in terms of knowledge of normal and pathological growth have resulted from the development of new genetic diagnostic techniques. However, it has not been established how far the diagnostic effort in an ISS should go to exclude pathological causes. The need for treatment is highly controversial, but when this is done, growth hormone (GH) alone or associated with modulators of puberty is the most used.

Palabras clave: Talla baja; Talla baja idiopática; Variantes normales de talla baja; Hormona de crecimiento, aspectos éticos.

Key words: Short stature; Idiopathic short stature; Normal variants short stature; Growth hormone, ethical issues.

Introducción y concepto

Talla baja idiopática sería la de aquel individuo con una talla más de 2 SDS (percentil 2,3) por debajo de la media para su edad, sexo y población, sin evidencia de enfermedad alguna.

La talla baja (TB) es la causa más frecuente por la que un niño es remitido a la consulta de Endocrinología y la mayoría de ellos serían diagnosticados de talla baja idiopática

(TBI) si nos atenemos al concepto internacionalmente aceptado de TBI. Dicho concepto es el resultado de un consenso entre expertos de las sociedades Americana (*Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society*) y Europea de Endocrinología Pediátrica (*European Society for Paediatric Endocrinology*), así como de la *Growth Hormone Research Society*, reunidos en Santa Mónica (California) en octubre de 2007⁽¹⁻³⁾. En esta reunión de expertos, se definió la TBI, como:

una condición en la que la talla de un individuo se encuentra más de 2 SDS (percentil 2,3) por debajo de la media para su edad, sexo y grupo de población, sin evidencia de anomalías sistémicas, endocrinas, nutricionales o cromosómicas. La definición, según establecía el propio consenso, incluiría a los niños clásicamente catalogados como variantes normales de TB (VNTB) y excluiría, específicamente, niños: nacidos pequeños para su edad gestacional (RN-PEG:

peso y/o longitud < -2 SDS para su EG y sexo), con fenotipo dismórfico o disarmónico (displasias óseas, síndromes), con trastorno psiquiátrico o emocional grave, así como con cualquier otra causa de TB claramente identificable (celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, malnutrición, deficiencia o insensibilidad a la GH, hipotiroidismo, Cushing, etc.). Las VNTB serían aquellos hipoprecrecimientos armónicos de inicio postnatal que resultarían de la variabilidad normal, tanto de la talla como del ritmo madurativo de la especie humana, incluyendo: la TB familiar (TBF), el retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (RCCP), y la mezcla frecuente de ambos cuadros clínicos⁽⁴⁾.

El concepto de TBI es un concepto controvertido, basado en la exclusión de patologías reconocibles. Teóricamente, solo incluiría niños con TB sin patología, pero lo cierto es que, bajo el paraguas de TBI, se englobarían situaciones de TB normales y patológicas, cuyo único denominador común sería nuestra incapacidad para alcanzar un diagnóstico etiopatogénico. Para algunos autores, el término de TBI solo debería aplicarse a hipoprecrecimientos de etiología desconocida donde la expectativa de talla final sea baja (al menos, 2 SDS por debajo de su talla diana) y no acorde con su contexto familiar. Por consiguiente, deberían descartarse las VNTB (TBF y RCCP), cuya talla final es acorde a la familiar, y especialmente el RCCP, cuya talla final, si no va asociado a TBF, se sitúa, en la mayoría de los casos, dentro de la normalidad^(5,6).

Alrededor del 60-70% de los pacientes diagnosticados de TBI alcanzan una talla adulta dentro de la normalidad, especialmente aquellos con retraso de la edad ósea (EO); si bien, en la mayoría en los casos en percentiles bajos (talla media adulta en $-1,5$ SDS). Aunque algunos factores puedan asociarse con un peor pronóstico de talla adulta, es difícil predecir que niños no alcanzarán una talla normal y podrían verse beneficiados de algún tipo de tratamiento. Esta incapacidad para predecir con fiabilidad la talla adulta, así como el desconocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al control genético del crecimiento y del ritmo madurativo, han condicionado la inclusión de las VNTB en el grupo de TBI.

Tabla I. Criterios de hipoprecrecimiento/talla baja

- Tallas ≤ -2 SDS (percentil 2,3) para la edad, sexo y etnia del sujeto
- Tallas que, aun estando entre ± 2 SDS para la población general, se sitúan ≥ 2 SDS por debajo del carril de crecimiento correspondiente a su TD
- Expectativas de talla adulta (predicción de talla adulta) más de 2 SDS por debajo de la TD
- VC < -1 SDS (\approx percentil 25) para edad y sexo, pero mantenida más de 2-3 años

SDS: desviación estándar. VC: velocidad de crecimiento. TD: talla diana o, también, "talla genética".

- La TD es la talla esperable para los hijos de una pareja determinada, asumiendo un proceso normal de herencia y unos efectos ambientales sobre el crecimiento, similares en ambas generaciones. La fórmula más comúnmente empleada para calcularla es la desarrollada por Tanner a partir de la talla media parental (TMP) ajustada al sexo del niño.

• Niños: $TD = \text{Talla del padre} + (\text{Talla de la madre} + 13 \text{ cm}) / 2 = TMP + 6,5 \text{ cm}$ ($\pm 10 \text{ cm}$).

• Niñas: $TD = (\text{Talla del padre} - 13 \text{ cm}) + \text{Talla de la madre} / 2 = TMP - 6,5 \text{ cm}$ ($\pm 9 \text{ cm}$).

- TD corregida (TD_c) = $0,72 \times [\text{talla padre (SDS)} + \text{talla madre (SDS)}] / 2$; rango de la TD = $\pm 1,6$ SDS (v. en el artículo).

Epidemiología

El 80% de los niños que consultan por TB podrían ser diagnosticados de TBI. El 80-85% de ellos corresponderían a VNTB y un 15-20% a patologías en las que, por desconocimiento o dificultad diagnóstica, no se llega a alcanzar un diagnóstico.

La prevalencia total de TB en la población infantil es difícil de establecer, debido a los diferentes criterios empleados en su definición (Tabla I). Si consideramos aisladamente el concepto estadístico (talla < -2 SDS para la edad, sexo y etnia del sujeto), el 2,3% de la población entraría en el concepto de TB; no obstante, el número de sujetos que se miden en los estudios poblacionales es insuficiente para determinar con fiabilidad los extremos de la curva

de Gauss que representa la distribución de la talla y, dado que, es más factible que el crecimiento se vea gravemente frenado que acelerado, es probable que el porcentaje de TB sea superior al 2,3%. Si consideramos, además, las otras posibles definiciones de hipoprecrecimiento, recogidas en la tabla II, es muy probable que el número de niños con hipoprecrecimiento sea superior al 3-5%.

En cualquier caso, se estima que, aproximadamente, el 80% de los niños que consultan por TB podrían ser diagnosticados de TBI. La inmensa mayoría de ellos, un 80-85%, corresponderían a VNTB y un pequeño porcentaje, entre un 15-20%, a patologías en las que, por desconocimiento o dificultad diagnóstica, no se llega a alcanzar un diagnóstico.

Tabla II. Características clínicas de las variantes normales de talla baja

	TBF	RCCP	TBF+RCCP
- PRN y LRN	Normal	Normal	Normal
- Antecedentes familiares	Talla baja	Maduración tardía	Talla baja Maduración tardía
- Inicio del hipoprecrecimiento	Postnatal	Postnatal	Postnatal
- Ritmo de maduración	Normal	Lento	Lento
- Ritmo de crecimiento lento	Entre 1-4 años	Entre 1-4 años Peripuberal	Entre 1-4 años Peripuberal
- Inicio de la pubertad	Normal	Tardío	Tardío
- Talla final	Baja	Normal	Baja

*TBF: talla baja familiar; RCCP: retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad; TBF+RCCP: asociación de TBF y RCCP; PRN: peso al nacimiento; LRN: longitud al nacimiento.

Etiopatogenia

Hipocrecimientos nutricionales y psicosociales, alteraciones menores en el eje de la GH, así como osteocondrodisplasias, cuadros sindrómicos o alteraciones genéticas de escasa expresividad clínica, entre otras potenciales causas, se encontrarían detrás de supuestas formas de TBI.

Los avances fisiopatológicos más relevantes de los últimos años, en lo referente al crecimiento normal y patológico, han venido de la mano de la genética⁽⁵⁻¹¹⁾. El potencial de crecimiento, así como el ritmo madurativo de cada individuo están regulados por mecanismos genéticos y epigenéticos que interactúan a lo largo de todo el proceso de crecimiento con factores ambientales intrínsecos y extrínsecos. Esta interacción está regulada a través de factores endocrinos, paracrinos y autocrinos, que actúan sobre las placas de crecimiento de los huesos largos, controlando la osificación endocondral. Esta conlleva la formación de tejido óseo a partir de cartilaginoso, lo que determina el crecimiento de los huesos en longitud y el aumento de talla. La osificación endocondral supone la progresión armónica de tres procesos:

1. Proliferación de los condrocitos.
2. Su diferenciación e hipertrofia, con secreción de componentes a la matriz extracelular.
3. Su senescencia, degeneración y apoptosis, seguida de mineralización e invasión vascular.

Factores genéticos

Las variaciones normales en la talla son debidas en un 80% a factores genéticos, hereditarios; mientras que, el 20% restante se deberían a factores ambientales que contribuyen a la diferencia de talla entre las poblaciones y que serían responsables de la evolución secular de la talla a través de generaciones. La evidencia acumulada indica también la importancia de la epigenética como una causa importante de la diversidad fenotípica heredada y adquirida en humanos.

Numerosos estudios han puesto de manifiesto la heredabilidad de la talla, entre otros: la mayor correlación de la talla de niños adoptados con la de sus padres biológicos que con la de sus padres de adopción o entre gemelos

monocigóticos y dicigóticos. La talla es un rasgo poligénico y los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han permitido identificar más de 700 variantes génicas comunes en la población general (presentes en $\geq 5\%$), cada una de las cuales tendría una pequeña repercusión sobre la talla final. Se calcula que los efectos aditivos de estas variantes comunes supondrían, al menos, la mitad de la variabilidad en la talla adulta de una población. La causa del resto de la variabilidad de base genética no ha sido identificada, pero podrían estar implicadas variantes génicas menos frecuentes o más raras, así como interacciones entre variantes génicas. Los efectos combinados de cientos de genes explicarían mucha de la variación dentro del rango normal de talla, pero la presencia de variantes más raras jugaría un papel prominente a medida que la talla baja y se hace más extrema (formas de TB monogénica)⁽⁷⁾.

El ritmo madurativo de un sujeto también está condicionado por factores genéticos⁽⁸⁾. Estos serían responsables de entre un 50 y un 80% de la variabilidad normal en el inicio de la pubertad, que es de unos 4-5 años entre individuos normales y con condiciones de vida similares. Este factor hereditario ha sido, también, plenamente demostrado mediante estudios familiares y de concordancia entre gemelos. Los estudios GWAS han permitido identificar alrededor de 400 *loci* relacionados con el momento de la menarquia, aunque la influencia aislada de cada uno de ellos sobre la edad de esta es, en condiciones normales, escasa, y solo explicaría alrededor del 25% de la heredabilidad⁽⁹⁾.

Factores ambientales

Los factores ambientales, probablemente a través de mecanismos epigenéticos (metilación del ADN, modificación de las histonas y/ silenciación de genes asociado a ARN), son capaces de influir en la talla adulta y en el ritmo madurativo. Estos factores pueden ser múltiples (nutrición, estrés, disruptores endocrinos...) y con frecuencia son comunes a ambos procesos. Así, por ejemplo, condiciones nutricionales, psicosociales o socioeconómicas desfavorables condicionan una peor talla adulta y un desarrollo puberal más tardío; mientras que, una buena

nutrición y un ambiente psicosocial y socioeconómico favorable se asocian a unas tallas más altas y a un desarrollo puberal más temprano. La mejoría nutricional, de salud y de condiciones generales de vida parece ser, de hecho, la responsable del mayor crecimiento y de la tendencia a una maduración más rápida observada en los países occidentales en los últimos 150 años, lo que se ha denominado: "tendencia secular del crecimiento y desarrollo".

Factores reguladores endocrinos

El eje de la GH es el eje hormonal más importante en la regulación del crecimiento lineal y alrededor del 25% de los pacientes con TBI muestran niveles disminuidos o en el rango bajo de la normalidad de IGF-1 (factor de crecimiento semejante a la insulina número 1) y, en menor medida de IGFBP3 (proteína transportadora de IGFs número 3). Ambas proteínas son dependientes de GH, lo que sugiere en estos pacientes un cierto grado de deficiencia o resistencia a la GH. Las dificultades que plantea el diagnóstico de la deficiencia idiopática de GH (DIGH), en sus distintas formas clínicas (deficiencia total, parcial, alteraciones de la secreción espontánea...) y el hecho de que un alto porcentaje de estas deficiencias se corrijan espontáneamente tras la pubertad sugiere que, al menos, algunos de los pacientes diagnosticados de DIGH no serían verdaderas deficiencias, sino formas de TBI, probablemente VNTB o hipocrecimientos nutricionales, psicosociales o sindrómicos con escasa expresividad clínica. Por el contrario, algunas mutaciones patológicas en genes relacionados con el eje de la GH, podrían condicionar sutiles cambios en la secreción de GH o en alguno de los componentes de su eje distal que podrían confundirse con VNTB. Así, por ejemplo: mutaciones en el gen de la GH (GH biológicamente inactiva), mutaciones en heterocigosis en la porción extracelular del receptor de GH, anomalías en la transmisión de la señal de GH al núcleo (mutaciones en STAT5B...) o anomalías en biodisponibilidad del IGF-I como resultado de mutaciones en homocigosis o heterocigosis (portadores) de la subunidad ácido lábil (ALS) del complejo trimolecular que forman IGF-1, IGFBP3 y ALS,

pueden dar lugar a cuadros clínicos de talla baja más o menos graves con niveles más o menos disminuidos de IGF1 e IGFBP3. Se han descrito también modificaciones epigenéticas en el gen de IGF1 (metilación del promotor 2) como responsables de dos casos de TBI. Más recientemente, se han descrito mutaciones en homocigosis en la papalisina 2 (*PAPP-A2*), la enzima proteolítica que rompe el complejo trimolecular IGF-IGFBP3-ALS, lo que determinaría una falta de liberación de IGFs a los tejidos, y que cursa con niveles séricos muy elevados de los tres componentes del complejo y una afectación leve-moderada de la talla. Nuevos componentes del eje distal de la GH, como las staniocalcinas, que regulan la actividad de la PAPP-2, podrían ser otros posibles candidatos a alteraciones del eje distal de la GH, susceptibles de ser confundidas con formas de TBI.

Factores reguladores paracrinós y autocrinos

Los factores paracrinós/autocrinos son sustancias secretadas por los condrocitos que actúan sobre sí mismos (mecanismo autocrino) o sobre las células próximas (mecanismo paracrino), regulando su crecimiento, diferenciación o proliferación. Además de los IGFs (factores de crecimiento semejantes a la insulina), otros factores han sido reconocidos como necesarios para el normal crecimiento de los condrocitos, entre ellos: factores de crecimiento de los fibroblastos (FGFs), péptido natriúrico tipo C (CNP), proteína relacionada con la paratohormona (PTHrP) o proteínas morfogenéticas del hueso (BMPs). Mutaciones en estos factores o en sus receptores pueden alterar el crecimiento; así, por ejemplo, mutaciones inactivantes en *NPR2* (receptor de CNP) serían, para algunos autores, responsables de alrededor del 2% de las tallas bajas aparentemente idiopáticas no displásicas.

Factores implicados en la osificación endocondral

La importancia del eje de la GH en el control postnatal del crecimiento hizo pensar, inicialmente, que genes implicados en sutiles modificaciones de este eje y, por consiguiente, en la secreción-acción de la GH, podrían ser los prin-

cipales responsables de la variabilidad normal de la talla adulta; sin embargo, los estudios GWAS han descartado esta hipótesis y lo que han puesto de manifiesto es que la mayoría de los genes implicados en esta variabilidad están relacionados con la placa de crecimiento y la osificación endocondral. Así, pequeñas variaciones (polimorfismos) de los genes implicados en este proceso (factores de transcripción, vías intracelulares de comunicación...) estarían detrás de una parte importante de la variabilidad normal en la talla adulta; mientras que, mutaciones inactivantes o activadoras serían responsables de hipocrecimientos patológicos, la mayoría disarmónicos (displasias óseas), aunque, en ocasiones, la desproporción puede ser mínima o inexistente. Este sería el caso, por ejemplo, del gen *SHOX* (*short stature homeobox gene*; Xp22.33 y Yp11.2), que codifica un factor de transcripción en las placas de crecimiento. Mutaciones inactivantes de este gen en homocigosis condicionan una displasia ósea severa, la displasia mesomélica de Langer; mientras que, mutaciones inactivantes en heterocigosis (haploinsuficiencia), bien en el propio gen o en áreas próximas que codifican para factores de transcripción (*enhancers*), determinan una displasia más leve (discondrosteosis de Leri-Weil) o formas de TB armónica, frecuentemente diagnosticadas de TBI. La haploinsuficiencia del gen *SHOX* es la causa monogénica más frecuente de TB en la especie humana, con una prevalencia en población general de 1:2.000-4.000, y se cree que su haploinsuficiencia sería responsable de alrededor del 2-4% de las TBIs.

Se han descrito más de 400 formas de displasia ósea, cuya manifestación principal, además de la TB, suele ser la pérdida de las proporciones corporales normales, que no siempre es fácilmente apreciada, dada la variabilidad normal que también existe en este aspecto. Determinados genes, implicados en la regulación de la placa de crecimiento y responsables de diferentes formas de displasia ósea, además del ya comentado gen *SHOX*, han sido implicados en los últimos años con mayor frecuencia en casos de TBI, como por ejemplo: *NPR2* (*natriuretic peptide receptor B*; 9p13), *FGFR3* (*fibroblast growth factor receptor 3*; 4p16.3), *NPPC* (*natriure-*

tic peptide precursor C; 2q37), *ACAN* (*aggrecan*; 15q26.1) e *IHH* (*indian hedgehog homolog*; 2q35). Muchos de estos genes (*SHOX*, *NPR2*, *ACAN*, etc.) en situaciones de homocigosis producen displasias óseas muy graves con marcada afectación de la talla y, en ocasiones, con grave disarmonía corporal; mientras que, en heterocigosis serían responsables de formas menos extremas de talla baja armónica o mínimamente disarmónicas, susceptibles de ser etiquetadas de TBI.

Manifestaciones clínicas

Variantes normales de talla baja (VNTB)

Las VNTB representan los hipocrecimientos armónicos de inicio postnatal que resultarían de la variabilidad normal, tanto en la talla como en el ritmo madurativo que existe en la especie humana.

Dentro de las VNTB se incluyen: la TBF, el RCCP y la frecuente asociación de ambos patrones de crecimiento^(1,4,5). Las principales características auxológicas de estos pacientes quedan reflejadas en la tabla II. Su principal diferencia respecto a las otras formas de TBI, es que su talla final es acorde a su contexto familiar.

Talla baja familiar (TBF)

El término de TBF hace referencia a un grupo de individuos con talla baja, por otro lado, sanos, cuyos familiares más próximos son de talla baja y cuya talla final es baja, pero adecuada a su contexto familiar. El patrón de crecimiento de los niños con TBF es característico. Nacen con peso y longitud normales, y entre los 1 y 4 años de edad, experimentan una deceleración de su ritmo de crecimiento (fenómeno de canalización del crecimiento) que les lleva a situar su carril de crecimiento en el que les correspondería en función de su talla familiar, habitualmente por debajo, pero próximos al P3. A partir de ese momento, mantienen el carril de crecimiento y una velocidad de crecimiento (VC) normal, aunque la mayor parte del tiempo por debajo del P50. Su EO se mantiene acorde con su edad cronológica e inician la pubertad a una edad normal, el estirón puberal

es también normal y alcanzan una talla final baja, pero acorde con su contexto familiar.

En el diagnóstico diferencial de estos pacientes con otras formas de TBI o de hipoprecimientos en general, debe valorarse si la talla de los progenitores es el resultado de una herencia poligénica (TBF) o ha podido ser el resultado de una enfermedad intercurrente (enfermedades crónicas, déficits hormonales, recién nacidos pequeños para su edad gestacional...). En este sentido, el hallazgo en el árbol genealógico familiar de marcadas discordancias entre hermanos y padres o el hallazgo de TB muy severas (<-3 SDS), debe hacer pensar en la posibilidad de una afectación individual o en la existencia de mutaciones de herencia dominante asociadas a TB, como sería, por ejemplo, el caso de la haploinsuficiencia del gen *SHOX*.

El cálculo de la talla diana o genética suele hacerse mediante la fórmula desarrollada por Tanner en la década de los 70 (Tabla I): talla media de los padres más (varones) o menos (mujeres) 6,5 cm, con 1 SD de, aproximadamente, 5 cm. Sirve para determinar la talla esperable para el niño en función de la talla de sus padres y compararla con las predicciones de talla, realizadas en este caso para un determinado niño, habitualmente en función de su EO y talla alcanzada (método de Bayley-Pinneau). Aunque el método de Tanner sigue siendo el más utilizado para calcular la talla diana, sabemos que, por el “fenómeno de regresión a la media”, el método tiende a infraestimar la talla diana cuando las tallas de los padres son bajas y tiende a sobrestimarla cuando son altas. Por ello, y para ajustarlas más al fenómeno de tendencia secular del crecimiento (aumento de talla de $\approx 1,5$ cm/década, en la mayoría de los países industrializados), se han desarrollado nuevas fórmulas para el cálculo de la talla diana (TD). En este sentido, el Consenso que estableció el concepto de TBI^(1,3), recomienda utilizar una fórmula de TD corregida (TD_c) = $0,72 \times [\text{talla padre (SDS)} + \text{talla madre (SDS)}]/2$; rango de la TD = $\pm 1,6$ SDS.

Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (RCCP)

Los pacientes con RCCP serían sujetos sanos que, como consecuencia

de un ritmo de maduración más lento que la media de la población, presentan durante la infancia una TB, inadecuada para su contexto familiar y un desarrollo puberal tardío, alcanzando una talla adulta acorde a su contexto familiar, pero a una edad superior a la media de la población. El patrón de crecimiento de los niños con RCCP es también característico: nacen con peso y longitud normales y, entre los 1 y 4 años de edad, experimentan una deceleración de su ritmo de crecimiento (fenómeno de canalización del crecimiento) que les lleva a situar su carril de crecimiento por debajo del que les correspondería para su talla familiar. A partir de ese momento, mantienen el carril de crecimiento alcanzado y una VC normal, aunque la mayor parte del tiempo, también por debajo del P50. Coincidiendo con la caída inicial en la VC, su EO se retrasa progresivamente hasta ≥ 2 SDS para su edad y sexo; de forma que, su talla, aunque inadecuada para su edad cronológica, es acorde a su contexto familiar si utilizamos la talla en relación con la EO. Justo antes del inicio puberal, la VC desciende tanto más cuanto más se retrase el inicio puberal (marcada depresión prepuberal de la VC), especialmente en varones; de forma que, la talla se aleja aún más de los percentiles normales. El estirón puberal se produce tardíamente (2-3 años más tarde de la media) y suele ser menos potente que en los maduradores normales, como mecanismo de compensación al mayor número de años de crecimiento. La talla final se alcanza tardíamente (sujetos “tardanos”) y es, en la mayoría de los casos, normal y acorde con su contexto familiar; si bien, en un 15-20% de los casos, por causas desconocidas, la talla final es algo más baja que su talla diana (Tabla II). Se han desarrollado curvas de talla y VC para maduradores tardíos que deberían ser empleadas en estos pacientes.

El RCCP parece ser algo más frecuente en varones (2:1-5:1) y, entre un 50 y un 75% de los pacientes tienen una historia familiar de retraso puberal. Su patrón de herencia es variable (AD, AR, bilineal o ligada al X), aunque la mayoría exhibe un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia variable. Una mutación en el gen del receptor de la ghrelin (*GHSR*) con este

tipo de herencia ha sido descrito recientemente en dos mujeres con RCCP.

Alrededor del 40% de los pacientes con RCCP tienen también antecedentes de TBF (asociación de TBF y RCCP). En estos casos, el hipoprecimiento durante la infancia puede ser muy importante. El patrón de crecimiento suele ser similar al de los RCCP puros (Tabla II), pero la talla final es baja, aunque acorde con su contexto familiar.

Talla baja idiopática

Lo que diferencia las VNTB del resto de las TBI es la talla final, que en las VNTB es acorde con su talla diana y en el resto de TBI se sitúa por debajo de su talla diana.

Lo que diferencia las VNTB del resto de las TBI es la talla final, que en las VNTB es acorde con su talla diana y en el resto de TBI se sitúa por debajo de su talla diana (para algunos autores, al menos, 2 SDS)⁽⁵⁾. Sin embargo, su diferenciación a lo largo del periodo de crecimiento es difícil. La EO puede ser normal, retrasada o adelantada; el patrón de crecimiento puede ser superponible al de cualquiera de las VNTB; y los niveles de IGF1 pueden ser normales o disminuidos. La EO, por sí sola, no permite establecer, de manera fiable, el momento de inicio puberal, lo que dificultaría el diagnóstico diferencial del RCCP de otros hipoprecimientos con retraso de la EO. Los errores en las predicciones de talla adulta, derivados de los errores en su metodología y el amplio rango de variabilidad que muestran dichas predicciones y la propia talla diana en condiciones normales, tampoco permite establecer una clara separación entre TB con talla final acorde o no con su contexto familiar.

Diagnóstico

La aproximación inicial al diagnóstico es la misma de cualquier TB y no existe un consenso establecido de hasta dónde debe llegar el esfuerzo diagnóstico de exclusión de causas patológicas de TB para establecer el diagnóstico de TBI.

El concepto de TBI como una talla inferior a -2 SDS para la edad, sexo y población, en la que se ha descartado patología (diagnóstico de exclusión), conlleva que se trataría de sujetos sanos

con talla baja, pero no establece hasta dónde debe llegar el esfuerzo diagnóstico para excluir causas patológicas de talla baja. Una aproximación al diagnóstico diferencial de la TBI queda reflejada en el Algoritmo incluido al final de este artículo.

La anamnesis, una cuidadosa exploración general, auxológica y dismorfológica, así como unas pruebas complementarias básicas (hemograma, VSG, bioquímica básica, gasometría, metabolismo P-Ca, función tiroidea, IGF-1, IGFBP-3, marcadores de celiaquía y una edad ósea) son la base del estudio inicial de cualquier TB. Mayores estudios en el eje de la GH pueden ser necesarios, dependiendo de los niveles séricos de IGF-1 e IGFBP-3 y de las características del patrón de crecimiento. Dentro del esfuerzo diagnóstico habitual en niños con TB, un cariotipo debe realizarse siempre en niñas y, probablemente, también en varones (mosaicismo 45X/46,XY con talla baja aislada), así como un estudio radiográfico del esqueleto ante la mínima sospecha de displasia ósea o ante graves discordancias entre la talla del paciente y la talla media parental. No hay consenso sobre si todos los niños con aparente TBI deberían ser evaluados para haploinsuficiencia del gen *SHOX*, responsable de entre un 2-4% de las TBI; probablemente, la utilización del *score* de Rappold G, et al.⁽¹²⁾ podría ayudar a seleccionar los pacientes que deberían someterse a este estudio.

Probablemente, el esfuerzo diagnóstico en pacientes con características clínicas y auxológicas claramente sugerentes de tratarse de VNTB (talla entre -2 y -3 SDS, VC normal y predicción de talla adulta acorde a su contexto familiar) no debería sobrepasar este punto; aunque, sí debería realizarse un seguimiento. En el resto de los pacientes con TBI, la información disponible indica que un porcentaje significativo (20-25%) podrían tener una base genética. Este porcentaje se incrementa significativamente si los pacientes estudiados presentan: anomalías congénitas, rasgos sindrómicos, antecedentes de PEG, datos sugerentes de displasia ósea, discapacidad intelectual, microcefalia, talla inferior a -3 SDS o predicción de talla adulta por debajo de 2 SDS para su talla diana^(6, 7,11).

La aplicación de estudios genéticos a pacientes con aparente TBI ha ido evolucionando en los últimos años^(6,7,10,11). Inicialmente, se estudiaron genes aislados sospechosos por la presencia de rasgos fenotípicos sugerentes, mediante secuenciación de Sanger (*SHOX*, *FGFR3*, *PTPN11*...) y, posteriormente, pequeños grupos de genes responsables de las patologías genéticas consideradas más frecuentes (MLPA: amplificación de múltiples sondas dependientes de ligasa). Este tipo de estudios permitió establecer un diagnóstico patológico en alrededor de un 5% de los pacientes. El desarrollo y difusión de nuevas técnicas de diagnóstico genético, especialmente: los CGH-array (*array-comparative genomic hybridization*), las técnicas para el estudio de enfermedades de impronta y las de secuenciación masiva de nueva generación (paneles de genes, exoma o genoma completo), han permitido avanzar en el diagnóstico de las causas monogénicas o genéticas de talla baja (cuadros dismórficos, displasias óseas, anomalías en los ejes hormonales, etc.):

- Los array-CGH (CGH: hibridación genómica comparada) permiten detectar variaciones en la dosis o número de copias (CNVs) del genoma (microdeleciones, microduplicaciones). Los estudios de CGH array han demostrado que entre un 4 y un 10% de las tallas bajas podrían ser debidas a variaciones en el número de copias (CNVs). Entre las CNVs más frecuentemente encontradas en estudios de pacientes con talla baja se encontrarían las microdeleciones en: 22q11.21 (síndrome de DiGeorge/velocardiofacial), 15q26 (haploinsuficiencia del receptor de IGF1 -*IGF1R*-), 1p36.33 (síndrome de delección de 1p36) y Xp22.23 (haploinsuficiencia del gen *SHOX*). No obstante, muchos de estos pacientes con CNVs presentan rasgos dismórficos más o menos marcados, malformaciones asociadas o retraso madurativo, que hacen sospechar la presencia de una patología genética de base.
- Técnicas más o menos específicas para el diagnóstico de enfermedades de impronta genética, entre otras: FISH (hibridación *in situ* fluorescente); MS-MLPA (amplificación

de múltiples sondas dependientes de ligasa y específicas de metilación); estudio de microsatélites; array-SNPs (SNP: *single nucleotide polymorphism*); y pirosecuenciación. Entre las enfermedades de impronta, se encontrarían algunos de los síndromes más frecuentes asociados a TB: Silver-Russell, Temple, Prader-Willi y pseudohipoparatiroidismo, entre otros.

- Técnicas de secuenciación masiva de nueva generación (*next generation sequencing* -NGS-), capaces de detectar mutaciones patológicas puntuales en la secuencia de ADN (alteraciones monogénicas), así como nuevos genes y vías implicadas en el crecimiento. La mayor limitación de este tipo de aproximación multigénica es su interpretación y el hallazgo de variantes génicas de significado incierto (se desconoce si estas variantes son patológicas o simples polimorfismos no patológicos). Entre las causas monogénicas de TBI que se encuentran con más frecuencia están las rasopatías, especialmente el síndrome de Noonan, con una frecuencia estimada de 1:1.000-2.500 personas (se han descrito mutaciones en, al menos, 16 genes, implicados en el fenotipo del síndrome de Noonan, el más frecuente el *PTPN11*), y mutaciones en los genes implicados en el proceso de osificación endocondral y, en menor medida, en el eje de la GH ya comentados previamente.

Algoritmos de cómo aproximarse, desde un punto de vista diagnóstico, a las bases genéticas de la TB han sido propuestos recientemente^(7,11) y es probable que, a medida que este tipo de estudios se abaraten y generalicen, pasen a formar parte de la evaluación habitual de niños con TBI⁽⁶⁾. El propósito de estos estudios radica, no solo en llegar a obtener un diagnóstico que finalice la realización de pruebas diagnósticas, sino también permitir realizar un seguimiento orientado a las comorbilidades asociadas al diagnóstico, realizar un adecuado consejo genético y valorar si una determinada terapia está o no indicada o contraindicada, como podría ser, por ejemplo, la contraindicación o prudencia en el empleo de la GH en síndromes con predisposición al

desarrollo de neoplasias (síndrome de Bloom, síndrome de Fanconi...).

Tratamiento

No existen criterios internacionales que establezcan qué pacientes deberían ser tratados ni cuál es el tratamiento más idóneo, aunque la rhGH (hormona de crecimiento humana recombinante) y los fármacos que modulan el inicio o el desarrollo de la pubertad han sido los más empleados⁽¹³⁻²¹⁾.

Aspectos generales del tratamiento de la TBI

La decisión de tratar un paciente con TBI conlleva no solo aspectos auxológicos y bioquímicos-hormonales, sino también aspectos psicosociales, éticos y económicos, que deben ser tenidos en consideración; ya que, no en balde, estamos hablando de tratar a un niño que por definición es un “niño sano”.

Habitualmente, uno de los aspectos más importantes a la hora de decidir tratar o no tratar a un paciente con TBI son los aspectos auxológicos, en concreto: la gravedad del hipocrecimiento y las expectativas de talla adulta. En general, niños con talla inferior a -2 SDS, o que están más de 2 SDS por debajo de su talla diana y cuya expectativa de talla se sitúa por debajo de -2 SDS para su edad y sexo, serían los principales potenciales candidatos a tratamiento. No obstante, la escasa fiabilidad de los métodos de predicción de talla adulta basados en la EO supone un grave hándicap para la toma de decisiones. El coste económico, la relación coste-eficacia, la larga duración del tratamiento (varios años), las molestias para el paciente y, por supuesto, los potenciales riesgos de “tratar” (potenciales efectos secundarios del tratamiento, incluidos los psicológicos) o de “no tratar” (repercusión psicosocial de la TB), son también factores a tener en consideración a la hora de indicar un tratamiento en un niño, teóricamente sano, con TBI. También, con cierta frecuencia, el motivo del tratamiento obedece más a deseos y expectativa de los padres que a una aspiración o repercusión expresada por el niño.

Las dos premisas básicas que sostienen el empleo de tratamiento en la TBI, como son: que la talla baja supone un hándicap en la vida de un sujeto, por lo

que debería ser tratada, y que el aumento de la talla inducido por el tratamiento mejora la calidad de vida, no están plenamente demostradas. Aunque es claro que una talla baja extrema puede considerarse un hándicap, no hay clara evidencia de que tener una talla baja leve-moderada pueda ser considerado de la misma manera. Múltiples estudios han analizado desde el punto de vista psicológico las consecuencias en la infancia de una talla baja con/sin retraso puberal e incluso de las consecuencias de una talla baja en la edad adulta, pero los resultados de esas investigaciones no son concluyentes⁽¹³⁾. En general, los niños con talla baja son objeto frecuente de bromas por sus compañeros e infantilizados por los adultos, lo que, sin duda, puede tener efectos negativos sobre su autoestima, ajuste social y conducta, pero la variabilidad individual es muy grande; de forma que, en algunos casos, es posible demostrar una psicopatología asociada a la talla baja y en otros casos no. En adultos con talla baja, Christensen, et al.²² encontraron una correlación significativa entre talla y calidad de vida; de forma que, los individuos con talla inferior a -2 SDS exhibían una reducción significativa en su calidad de vida. Es posible que un incremento de la talla inducido por el tratamiento pueda mejorar esta circunstancia, pero los beneficios del tratamiento, discretos en la mayoría de los casos, condicionan que muchos pacientes al finalizar el tratamiento continúen presentando una TB.

Fármacos que modulan el inicio o el desarrollo de la pubertad

Testosterona y estradiol

En varones con TBI y retraso puberal (CDGP), este puede ser psicológicamente más importante que la talla baja que, además, en muchos casos, terminará situándose dentro de la normalidad. En estos casos, en que no es necesario incrementar la talla final, se han empleado desde hace años ciclos cortos de ésteres de testosterona, 3-6 meses, a dosis bajas (50-100 mg/mes por vía im) y a partir de los 13-14 años (EO >12 años). Estos ciclos aceleran el ritmo de crecimiento, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y el propio inicio espontáneo de la pubertad sin comprometer la talla adulta. De igual forma, aunque menos frecuente,

en niñas, el empleo de estrógenos a dosis bajas, durante un periodo de 3-6 meses, provoca similares efectos^(13,14).

Análogos de GnRH (aGnRH)

Los aGnRH *depot* (triptorelina y leuprolide) son potentes agonistas de la GnRH (hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas) que probablemente por un mecanismo de *down-regulation* de sus receptores inhiben la secreción de gonadotropinas y, secundariamente, de esteroides sexuales. Han sido utilizados desde los años ochenta y son el tratamiento estándar de la pubertad precoz central. Su utilización en pacientes con TBI con edad de inicio puberal normal, o en niñas con pubertad adelantada (inicio entre los 8 y 9 años) en un intento de alargar el tiempo de crecimiento y mejorar la talla adulta no ha demostrado una eficacia significativa⁽¹⁵⁾. Durante el tratamiento con aGnRH, la densidad mineral ósea disminuye y el IMC tiende a aumentar, aunque ambos fenómenos se normalizan tras la supresión del tratamiento.

Inhibidores de la aromatas (IA)

La base para la utilización de estos fármacos radica en que varones con mutaciones inactivantes en el receptor de estrógenos o en la aromatas, la enzima encargada de la síntesis de estrógenos a partir de precursores androgénicos, exceden su talla genética como consecuencia de un cierre tardío de las placas de crecimiento. Por tanto, la inhibición de la síntesis de estrógenos, mediante IA, podría potencialmente retrasar el cierre de las placas de crecimiento e incrementar la talla final en pacientes con TBI. La disminución de formación de estrógenos circulantes incrementa las gonadotropinas, lo que determina un incremento de los niveles de testosterona en varones y una hiperestimulación ovárica en niñas, motivo por el que estos fármacos no se utilizan en la TBI en niñas.

Los estudios iniciales en varones con RCCP y TBI, tratados con IA por vía oral (anastrozole o letrozole), mostraron clara mejoría en las predicciones de talla adulta (5-7 cm), pero los resultados a talla final, aunque muy escasos, no parecen reflejar el potencial beneficio sugerido. Una reciente revisión sistemática de Cochrane⁽¹⁶⁾ ha puesto de mani-

Tabla III. Discrepancias entre la FDA y la EMA respecto a la aprobación del tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en la talla baja idiopática (TBI)*

FDA (<i>Food and Drug Administration</i>)	EMA (<i>European Medicines Agency</i>)
<p>Consideraciones</p> <ul style="list-style-type: none"> - La talla baja (TB) es una desventaja, tanto para niños como para adultos, independientemente de su causa - Los sujetos con TB pueden experimentar desventajas respecto a sus compañeros de talla normal: <ul style="list-style-type: none"> • Niños: infantilización, <i>bullying</i>, exclusión de actividades... • Adultos: aislamiento social, dificultades para el matrimonio, percepción de menor competencia, imposibilidad de acceso a determinadas profesiones... - La eficacia y seguridad del tratamiento con GH es similar en la TBI a la observada en otras indicaciones aprobadas de TB no deficientes de GH 	<p>Consideraciones</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los niños con TBI son sujetos sanos y diferentes de los niños con talla baja secundaria a una enfermedad - Los niños que consultan por TB serían los que experimentan más problemas psicosociales que los que no consultan - Incluso si una forma extrema de TB se considerara una desventaja, no hay evidencia sólida de que tener una TB afecte el bienestar psicosocial del niño, ni de que la GH pueda mejorarlo (beneficio modesto del tratamiento sobre la talla adulta) - Hay dudas de la seguridad a largo plazo del tratamiento con GH
<p>Conclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - Las desventajas de una talla baja son independientes del diagnóstico y se ha aprobado la utilización de la GH en otras situaciones de TB no deficientes de GH. No tratar con GH la TBI sería una inequidad - La FDA aprobó la utilización de la GH en la TBI en 2003 	<p>Conclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - Existe un desbalance riesgo-beneficio en el tratamiento con GH de la TBI y, en estas circunstancias, el tratamiento con GH sería una intervención cosmética injustificable - La EMA rechazó la utilización de la GH en la TBI en 2007

*Información extraída de la referencia 23.

fiesto una escasa calidad en la evidencia de los estudios con IA en TBI, que no sostienen su utilización habitual. Además, se han descrito potenciales efectos secundarios, entre ellos: aumento de deformidades vertebrales (no corroborado en otros estudios), marcado incremento de los niveles de testosterona, sobre todo en los tratados con letrozol, aumento de LDL-colesterol y triglicéridos y una potencial afectación de la espermatogénesis. En la actualidad, se considera que este tratamiento debería estar limitado a ensayos controlados.

Hormona de crecimiento

El tratamiento con rhGH, pese a ser enormemente controvertido, es el principal tratamiento empleado en la TBI, solo o asociado a moduladores de la pubertad. Su utilización en la TBI fue aprobado en EE.UU. por la FDA (*Food and Drug Administration*), en junio de 2003, a la dosis de 0,045 mg/kg de peso y, posteriormente, en otros países. La FDA (*Food and Drug Administration*) incluyó unos criterios más restrictivos para la indicación del tratamiento que la propia definición de TBI: una talla inferior a -2,25 SDS (percentil 1,2) y un ritmo de crecimiento que hiciera improbable alcanzar una talla adulta dentro del rango normal, entendiendo por tal:

una talla inferior a 63 pulgadas (160 cm) en varones, y a 59 pulgadas (150 cm) en mujeres⁽³⁾. Por el contrario, en Europa, la indicación de tratamiento fue rechazada por la EMA (*European Medicines Agency*) en 2007 (Tabla III), debido a diferencias de opinión en relación con la eficacia, beneficio clínico y relación riesgo-beneficio⁽²³⁾.

Los primeros ensayos de tratamiento con GH en pacientes no deficitarios de GH, se iniciaron a principio de la década de los ochenta; sin embargo, y pese a los años transcurridos y los múltiples ensayos clínicos llevados a cabo, todavía es controvertido el grado de efectividad de esta terapia en los niños con TBI. Un primer metaanálisis con datos muy limitados (Finkelstein, et al. en 2002)⁽¹⁷⁾ sugirió una ganancia media de talla de 4-6 cm (rango de 2,3-8,7 cm), con una media de 1 cm por año de tratamiento. En 2011, Deodati y Cianfarini⁽¹⁸⁾, llevaron a cabo un metaanálisis más detallado de los ensayos disponibles, incluyendo grados de calidad (alta, moderada, baja y muy baja) de acuerdo a la Sociedad de Endocrinología. El objetivo era determinar de forma sistemática el impacto del tratamiento con GH en la talla adulta de niños con TBI. La revisión sistemática de la literatura mostró que de los 19 ensayos a largo

plazo, solo 10 eran ensayos controlados: 3 randomizados (RCTs), que incluían 115 niños (79 casos y 36 controles); y 7 no randomizados (non-RCTs), que incluían 477 niños (181 casos y 296 controles). De estos 10 ensayos, ninguno tenía una evidencia de alta calidad, dos RCTs fueron considerados de moderada calidad, 1 de baja-moderada calidad y 6 nonRCT de baja calidad. La mejoría media alcanzada en estos estudios fue de unos 4 cm (0,65 SDS) respecto a los controles, ligeramente inferior a la obtenida en otras situaciones de indicación de la rhGH. Por el contrario, un reciente estudio “retrospectivo” en 123 niños con TBI y tratamiento con rhGH a dosis altas (0,046 mg/kg/día) sugiere beneficios superiores a 4 cm, con una media en varones de 9,5 cm (7,4-11,6 cm) y en mujeres de 8,6 cm (6,7-10,5 cm)⁽²⁰⁾.

Salvo algunos estudios, como el ya comentado, la mayoría de ellos indican una mejoría media en la talla adulta de 4-5 cm (tras 4-5 años de tratamiento), pero con una significativa variabilidad interindividual en la respuesta a la rhGH⁽²¹⁾. No hay claros predictores de dicha respuesta y los pacientes se comportan, en este sentido, como un *continuum*. Se han sugerido como potenciales predictores de la respuesta a GH: un mayor déficit de talla respecto a la talla

diana, un inicio del tratamiento más temprano (<10 años en niños y <9 años en niñas), así como una mayor elevación en los niveles de IGF-I tras el tratamiento. Padres más altos, mayor retraso en la EO y mejor predicción de talla al inicio del tratamiento se correlacionaron con mejores resultados de talla final. Hay también una clara relación dosis-respuesta, pero con gran variabilidad inter-paciente; por lo que, se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja e incrementarla hasta que sea eficaz (entre 0,035 y 0,067 mg/kg/día). No hay datos que sostengan la utilización de dosis mayores de 0,067 mg/kg/día.

En 2016, la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Americana publicó una nueva guía para la utilización de la GH en TBI⁽²⁴⁾. Las recomendaciones de esta guía son poco específicas, pero mucho más conservadoras que sus predecesoras y sugieren que la indicación de rhGH en niños con TBI se realice no solo en función de una talla < -2,25 SDS, sino valorando “caso a caso” y ponderando repercusiones físicas-psicológicas y riesgos-beneficios. También, la nueva guía recomienda una dosis inicial de 0,035 mg/kg/día y valorar los beneficios obtenidos, en SDS de talla e impacto psicológico, al cabo de un año de tratamiento, optimizando la dosis, pero sin superar los 0,067 mg/kg/día.

La seguridad de la GH en el tratamiento de la TB ha sido estudiada a lo largo de más de 30 años y se ha demostrado que a corto-medio plazo es un tratamiento seguro, con baja frecuencia de efectos secundarios (<3%). En concreto, en los niños con TBI, los efectos secundarios de la rhGH son similares, incluso menores, a los observados en otras formas de talla baja tratadas con rhGH (hipertensión intracraneal, deslizamiento de la cabeza femoral, rasgos acromegaloides, escoliosis, pancreatitis, edemas, artralgias...)^(25,26); no obstante, la seguridad a largo plazo de la rhGH ha sido cuestionada recientemente por estudios observacionales que sugerían un riesgo aumentado de mortalidad y morbilidad en adultos jóvenes tratados con GH durante la infancia (cáncer óseo y accidentes cerebrovasculares)^(27,28). Aunque estos datos no han sido confirmados en estudios posteriores⁽²⁹⁾, al menos, en pacientes con TBI no deja de existir un cierto grado de incertidumbre sobre sus

potenciales efectos secundarios a largo plazo; por lo que, parece esencial mantener una actitud de prudencia a la hora de indicar tratamientos con rhGH en estos pacientes.

En España, y como consecuencia de su falta de aprobación por la EMA, la rhGH se está utilizando en el tratamiento de la TBI, como medicamento “fuera de indicación” (medicamento *off-label*)⁽³⁰⁾, habitualmente en el ámbito de la medicina privada. De hecho, su utilización es amplia y se calcula que la utilización *off-label* de la rhGH en España puede llegar a ser del 35% en algunas CC.AA. El Real Decreto 1015/2009, por el que se regula la utilización de medicamentos en situaciones especiales, define los medicamentos *off-label* o su “uso fuera de indicación”, como: “aquellos medicamentos utilizados en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada”. La utilización de un medicamento *off-label* se encuentra en un terreno de grises, ya que no está contraindicado, pero su indicación no se encuentra recogida como habitual en la ficha técnica, bien por falta de estudios que lo avalen, o bien porque la legislación nacional de ese medicamento no la contempla, aunque pueda tener su aprobación en otros ámbitos internacionales. La legislación contempla en el uso *off-label* de un medicamento, una serie de condiciones:

- Carácter excepcional con falta de alternativas terapéuticas autorizadas.
- Necesidad de justificar en la historia clínica la necesidad de su empleo (cierta evidencia científica que avale su uso).
- Obligación de informar de los posibles beneficios y potenciales riesgos.
- Necesidad de obtener un consentimiento del paciente o sus representantes legales.

Tratamientos combinados con hormona de crecimiento

La combinación de rhGH y análogos de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) en el tratamiento de la TBI ha sido ampliamente utilizada, pero los datos disponibles solo sugieren una mejoría discreta⁽¹⁵⁾. Un ensayo randomizado y controlado⁽³¹⁾, para analizar los efectos sobre la talla adulta de una combinación de rhGH con aGnRH *vs* no tratamiento, en 32 adolescentes con

TBI, expectativa de talla adulta inferior a -2 SDS y pubertad relativamente temprana (estadio II-III de Tanner), produjo un beneficio medio en la talla adulta de los pacientes tratados de solo 4,9 cm, aunque con gran variabilidad interindividual (rango entre -4 cm y +12,3 cm).

La combinación de rhGH con IA⁽³²⁾ o con IGF-1⁽³³⁾ en el tratamiento de la TBI, aunque parece inicialmente prometedora, requiere de mayores estudios y no debería aplicarse salvo en ensayos controlados.

Papel del pediatra de Atención Primaria (AP)

La TB es una causa frecuente de preocupación y consulta en Pediatría. Las VNTB constituyen la causa más importante, tanto de TB como de TBI, y su estudio y seguimiento puede ser, en gran medida, competencia del pediatra de AP. Pero quizás, en un momento en que la utilización “*off-label*” de la GH es, en mi opinión, excesiva, la labor del pediatra de AP en el asesoramiento a los padres sobre su utilización en pacientes con TBI, puede ser muy importante. Algunos pediatras transmiten a los padres que: “hoy día, la talla baja es un problema de dinero”. Creo que es necesario evitar este tipo de afirmaciones y transmitir a los padres la importancia de una valoración individual, en función de la repercusión real que sobre el niño tiene la TB, y una visión más realista de lo que se puede esperar de estos tratamientos, y que podríamos resumir en:

- Beneficios discretos, a veces, nulos, en la talla final, aunque con gran variabilidad interindividual (media de mejoría de 4-6 cm tras 4-5 años de tratamiento).
- Elevado coste económico para la familia (≈ 6.000-9000 €/año).
- Molestias derivadas de su administración diaria subcutánea.
- Posible repercusión psicológica en el niño, que resultaría de la sensación de enfermedad que genera el tratamiento y de la frustración si las expectativas son demasiado elevadas y no llegan a cumplirse.
- De que, aun siendo un tratamiento bastante seguro, existe un cierto grado de incertidumbre sobre los riesgos a largo plazo.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.*** 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.
- 2.** Wit JM, Reiter EO, Ross JL, Saenger PH, Savage MO, Rogol AD, et al. Idiopathic short stature: management and growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res.* 2008; 18: 111-35.
- 3.*** Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. 2007 ISS Consensus Workshop participants. 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: 4210-7.
- 4.*** Pozo J. Crecimiento normal y talla baja. *Pediatr Integral.* 2015; XIX(6): 411.e1-23.
- 5.** Feldman PM, Lee MM. Normal variant and idiopathic short stature. En: Radovick S, Misra M, eds. *Pediatric Endocrinology: A Practical Clinical Guide* (Third Edition). Cham (Suiza): Springer International Publishing AG; 2018. p. 61-79. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-73782-9>.
- 6.*** Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The challenge of defining and investigating the causes of idiopathic short stature and finding an effective therapy. *Horm Res Paediatr.* 2019; 92: 71-83.
- 7.*** Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 3080-92.
- 8.** Howard SR, Dunkel L. The genetics basis of delayed puberty. *Neuroendocrinology.* 2018; 106: 283-91.
9. Day FR, Thompson DJ, Helgason H, Chasman DI, Finucane H, Sulem P, et al. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk. *Nat Genet.* 2017; 49: 834-41. doi: 10.1038/ng.3841.
- 10.** Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M, van Duyvenvoorde HA, Ruivenkamp CA, Kant SG. Mechanisms in Endocrinology: Novel genetic causes of short stature. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174: R145-173.
- 11.** Argente J, Pérez-Jurado LA. Genetic causes of proportionate short stature. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018; 32: 499-522.
- 12.*** Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet.* 2007; 44: 306-13.
- 13.** Ranke MB. Treatment of children and adolescents with idiopathic short stature. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9: 325-34.
- 14.*** Wit JM, Oostdijk W. Novel approaches to short stature therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015; 29: 353-66.
- 15.** Carel JC. Management of short stature with GnRH agonist and co-treatment with growth hormone: a controversial issue. *Mol Cell Endocrinol.* 2006; 254-5: 226-33.
- 16.** McGrath N, O'Grady MJ. Aromatase inhibitors for short stature in male children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD010888. DOI: 10.1002/14651858.CD010888.pub2.
- 17.** Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002; 156: 230-40.
- 18.*** Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ.* 2011; 342: c7157. doi: 10.1136/bmj.c7157.
- 19.** Deodati A, Cianfarani S. The Rationale for Growth Hormone Therapy in Children with Short Stature. *J Clin Res Paediatr Endocrinol.* 2017; 9 (suppl2): 23-32.
20. Sotos JF, Tokar NJ. Growth hormone significantly increases the adult height of children with idiopathic short stature: comparison of subgroups and benefit. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2014; 1: 15. doi: 10.1186/1687-9856-2014-15.
- 21.*** Bryant, J, Baxter, L, Cave, CB, Milne, R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art. No.: CD004440. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004440.pub2>.
- 22.** Christensen TL, Djurhuus CB, Clayton P, Christiansen JS. An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 67: 407-12.
- 23.* Murano MC. A Disability Bioethics Reading of the FDA and EMA Evaluations of Growth Hormone for Idiopathic Short Stature Children. *Health Care Anal* (2020). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10728-020-00390-1>.
- 24.** Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016; 86: 361-97.
- 25.** Allen DB. Safety of growth hormone treatment of children with idiopathic short stature: the US experience. *Horm Res Paediatr.* 2011; 76 Suppl 3: 45-7.
- 26.** Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 167-77.
27. Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 416-25.
28. Poidvin A, Touzé E, Ecosse E, Landier F, Béjot Y, Giroud M, et al. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *Neurology.* 2014; 83: 780-6.
- 29.*** Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, Butler G, Carel JC, et al. Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 1661-72.
- 30.** Díaz-López I, Poncela-García JA, Carranza-Ferrer M. Uso fuera de ficha clínica de la hormona de crecimiento. Aspectos legislativos y revisión científica de su evidencia. *Rev Esp Endocrinol Paediatr.* 2017; 8: 30-41.
- 31.** van Gool SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 1402-8.
- 32.** Mauras N, Ross JL, Gagliardi P, Yu YM, Hossain J, Permuy J, et al. Randomized Trial of Aromatase Inhibitors, Growth Hormone, or Combination in Pubertal Boys with Idiopathic, Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101: 4984-93.
- 33.** Backeljauw PF, Miller BS, Dutaillay P, Houchar A, Lawson E, Hale DE, et al. MS316 Study Group. Recombinant human growth hormone plus recombinant human insulin-like growth factor-1 coadministration therapy in short children with low insulin-like growth factor-1 and growth hormone sufficiency: results from a randomized, multicenter, open-label, parallel-group, active treatment-controlled trial. *Horm Res Paediatr.* 2015; 83: 268-79.

Bibliografía recomendada

- Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. 2007 ISS Consensus Workshop participants. 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: 4210-7.

Artículo de obligada lectura, donde queda recogido el consenso entre expertos de las sociedades Americana (*Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society*) y Europea de Endocrinología Pediátrica (*European Society for Paediatric Endocrinology*), así como de la *Growth Hormone*

Research Society, sobre el concepto, diagnóstico y tratamiento de la talla baja idiopática.

– Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 3080-92.

Excelente artículo de revisión publicado en la mejor revista de Endocrinología clínica, donde se resumen las bases genéticas del crecimiento normal y patológico, y se plantea un algoritmo diagnóstico ante la sospecha de una talla baja de causa monogénica.

– Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The challenge of defining and investigating the causes of idiopathic short stature and finding an effective therapy. *Horm Res Paediatr.* 2019; 92: 71-83.

Artículo de revisión muy reciente y bastante actualizado, en la revista de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica, donde se revisan todos los aspectos de la TBI: concepto, orientación diagnóstica, bases genéticas y tratamiento.

Caso clínico

Varón de 8 años y 6 meses de edad que consulta por talla baja. Refiere la madre que creció poco desde los 6 meses, y que cuando fue a la guardería, a los 2 años, era ya uno de los más pequeños; desde entonces, siempre ha sido pequeño respecto a sus compañeros de clase. Los datos auxológicos aportados desde los 4 años, muestran carril de crecimiento paralelo, pero por debajo del P3, con aparente velocidad de crecimiento normal.

- **Antecedentes familiares.** Madre: 41 años, sana, G/A/V: 2/0/2, con talla de 157,2 cm (P10-25; -0,71 SDS) y menarquia a los 14 años. Padre: 44 años, hipercolesterolemia poligénica, talla de 177,4 cm (P50-75; +0,30 SDS). Edad de desarrollo puberal: al parecer normal. Un hermano de 6 años y 4 meses, sano, con talla en P50. Sin otros antecedentes familiares de interés.
- **Antecedentes personales.** Embarazo, controlado, sin patología y con ecografías normales. Parto espontáneo: en la semana 40 de edad gestacional (EG), eutócico y cefálico. Periodo neonatal: normal, con PRN: 2.800 g (-1,25 SDS para su EG) y LRN; 48 cm (-1,44 SDS para su EG). No precisó reanimación ni presentó patología en el 1^{er} mes de vida, salvo un soplo sistólico, siendo diagnosticado de estenosis pulmonar leve sin repercusión hemodinámica. Alimentación: lactancia materna 4 meses, mal comedor, costaba que ganara peso, pero sin alergias ni intolerancias alimenticias. Desarrollo psicomotor: normal, diagnosticado de trastorno por déficit de atención, en tratamiento con metilfenidato. Regular rendimiento escolar, recibe apoyos en el colegio y en casa (sin adaptación curricular). Enfermedades anteriores: catarros y otitis frecuentes no supuradas los primeros años de guardería (oye bien); estenosis valvular pulmonar leve (controlada en cardiología, sin tratamiento); criptorquidia derecha intervenida a los

2,5 años. Sin otros antecedentes personales de interés, salvo la presencia de hematomas frecuentes (le han dicho que tiene fragilidad capilar).

- **Exploración.** Talla: 116,5 cm (P<3; -2,3 SDS). Peso: 19,5 kg (P<3). Perímetro cefálico: 52 cm (P25-50 para su edad cronológica). IMC: 14,3 kg/m² (P10; -1,26 SDS). Buen estado general. Coloración normal de piel y mucosas. Múltiples nevus y hematomas en pierna de distinta evolución cronológica. Cicatriz inguinal derecha postquirúrgica. Rasgos fenotípicos peculiares: cara triangular con frente amplia, micrognatia, orejas de implantación baja y rotación posterior, línea de implantación posterior del cabello baja y en “M”, hendiduras palpebrales de con leve inclinación antimongoloide y *pectus carinatum-excavatum*. Sin disarmonía corporal. Sin adenias significativas. Cráneo: normal. Cuello: normal, sin bocio. Abdomen blando, depresible, no doloroso, sin masas ni visceromegalias. Auscultación cardiopulmonar: normal, salvo el soplo sistólico II/VI en foco pulmonar ya conocido. Genitales masculinos normales, en estadio puberal I de Tanner (G1, P1, Aa), con testes en bolsas de 2 mL de volumen y pene normal.
- **Pruebas complementarias.** El protocolo inicial de pruebas complementarias solicitadas ante una talla baja, incluyendo: hemograma, VSG, bioquímica básica, gasometría, metabolismo P-Ca, función tiroidea, IGF-1, IGFBP-3 y marcadores de celiaquía, fue normal. La edad ósea se encontró retrasada: 6 años y 6 meses para una edad cronológica de 8 años y 6 meses. Predicción de talla adulta (método de Bayley-Pinneau): 166,4 ± 5 cm (-1,52 SDS), para una talla diana (método de Tanner) de 173,8 ± 5 cm (-0,3 SDS). El cariotipo solicitado fue normal (45,XY).

El paciente fue diagnosticado de talla baja idiopática.



Cuestionario de Acreditación

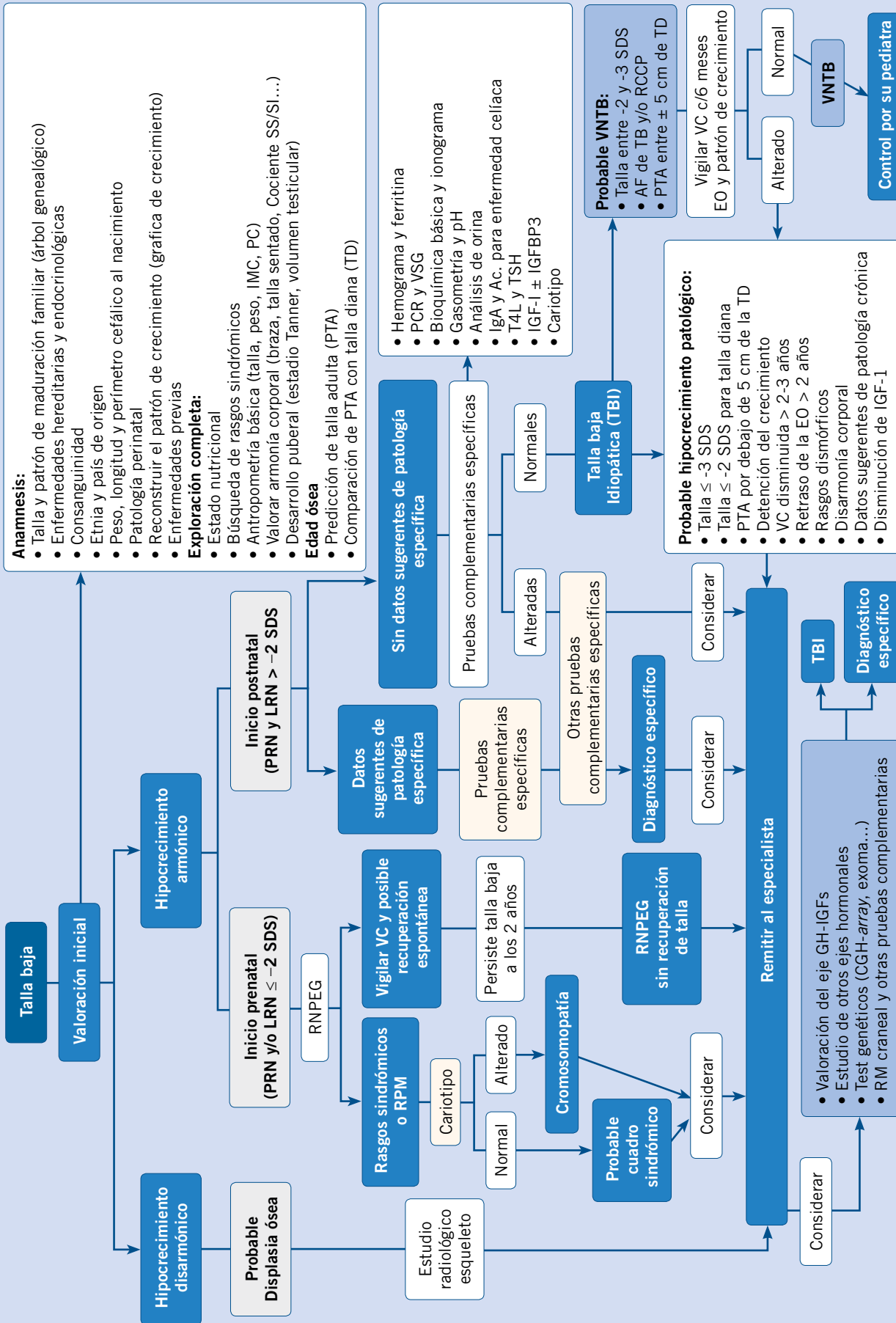
Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web:

www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación

continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.

Algoritmo diagnóstico de la talla baja/hipocrecimiento en Atención Primaria *



PRN: peso al nacimiento; LRN: longitud al nacimiento; IMC: índice de masa corporal; VC: velocidad de crecimiento; EO: edad ósea; RPM: retraso psicomotor; Cociente SS/Si: cociente segmento superior/segmento inferior; RNPEG: recién nacido pequeño para su edad gestacional; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; Ac: anticuerpos; VNTB: variante normal de talla baja; Eje GH-IGF-1: eje de la hormona de crecimiento; RM: resonancia magnética. *Modificado con permiso de referencia 4.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Talla baja idiopática y variantes normales de talla baja

17. ¿Cuál de las siguientes formas de talla baja/hipocrecimiento estaría incluida en el concepto de talla baja idiopática (TBI) establecido por el Consenso Internacional de expertos en 2007?
- Variante normal de talla baja.
 - Hipocrecimiento psicosocial.
 - Hipocondroplasia.
 - Hipocrecimiento de inicio prenatal.
 - Talla baja asociada a la haploinsuficiencia del gen *SHOX*.
18. La utilización de la hormona de crecimiento (GH) en la talla baja idiopática (TBI) fue aprobada en EE.UU. por la FDA (*Food and Drug Administration*) en 2003 y exigía que la talla fuera INFERIOR a:
- 2,0 SDS para la edad y sexo.
 - 3,0 SDS para la edad y sexo.
 - 2,5 SDS para la edad y sexo.
 - 2,25 SDS para la edad y sexo.
 - 3,5 SDS para la edad y sexo.
19. Las variaciones normales en la talla se cree que son DEBIDAS:
- Factores genéticos, 50%, y ambientales, 50%.
 - Factores genéticos, 80%, y ambientales, 20%.
 - Factores genéticos, 70%, y ambientales, 30%.
 - Factores genéticos, 60%, y ambientales, 40%.
 - Factores genéticos, 90%, y ambientales, 10%.
20. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto a los fármacos moduladores de la pubertad en el tratamiento de la talla baja idiopática (TBI) es FALSA?
- La administración de testosterona a dosis bajas, en varones con talla baja asociada a retraso puberal, puede acelerar el ritmo de crecimiento, así como el inicio espontáneo de la pubertad.
 - Los inhibidores de la aromatasas (IA) reducen la síntesis de estrógenos y retrasan el cierre de las placas de crecimiento; por lo que, estarían plenamente indicados en el tratamiento habitual de la talla baja.
 - Los análogos de GnRH (aGnRH) detienen la progresión de la pubertad, pero su administración aislada en pacientes con talla baja y pubertad adelantada no parece mejorar significativamente las expectativas de talla final.
 - Durante el tratamiento con aGnRH es frecuente que el IMC aumente.
 - El tratamiento combinado con hormona de crecimiento e IA en varones con talla baja, se considera un tratamiento experimental.
21. Las últimas recomendaciones de la Sociedad Americana de Endocrinología Pediátrica sobre la utilización de la hormona de crecimiento (GH) en el tratamiento de la talla baja idiopática (TBI) plantean todo lo siguiente EXCEPTO:
- La indicación de tratamiento con GH en niños con TBI debería basarse únicamente en la magnitud del hipocrecimiento.
 - La indicación de tratamiento con GH en niños con TBI debería establecerse "caso a caso" y ponderando repercusiones físicas-psicológicas y riesgos-beneficios.
 - La dosis inicial debería ser más baja de lo propuesto inicialmente.
 - Los beneficios obtenidos del tratamiento (SDS de talla e impacto psicológico), deberían ser valorados y reconsiderados al cabo de un año de tratamiento.
 - Como norma de buena práctica, recomiendan que la evaluación y tratamiento de estos niños la realicen médicos con experiencia.
22. ¿Cuál de los siguientes aspectos de la anamnesis y exploración del paciente debería hacernos SOSPECHAR la posibilidad de que exista una base genética de su talla baja:
- El carril de crecimiento paralelo, pero por debajo del P3.
 - El retraso de 2 años en la edad ósea.
 - La presencia de malformaciones y de rasgos sindrómicos.
 - La magnitud del hipocrecimiento (< -2 SDS).
 - La normalidad de los niveles séricos de IGF-I e IGFBP-3.
23. Numerosos datos de la historia del paciente y, especialmente, la estenosis pulmonar, los rasgos fenotípicos y la moderada afectación de la talla, entre otras características son muy sugerentes de un SÍNDROME frecuentemente diagnosticado como talla baja idiopática:
- Síndrome de Prader-Willi.
 - Síndrome de Silver Rusell.
 - Síndrome de Noonan/rasopatía.
 - Síndrome de Aarskog.
 - Síndrome de Seckel.
24. La mutación MÁS FRECUENTE responsable del síndrome que presenta el paciente se localiza en el gen:
- No es una causa monogénica, sino un defecto de impronta.
 - PTPN11*.
 - NSD1*.
 - FGD1*.
 - ATR*.