



Viernes 10 de febrero de 2012
Seminario:
Abordaje de la talla baja
y de las alteraciones de la pubertad

Moderadora:

M.ª José Torregrosa Bertet

Pediatra. Miembro del Grupo de Vías Respiratorias de la AEPap. CS L'Eliana. Valencia.

Ponentes/monitores:

■ **Lourdes Ibáñez Toda**

Profesor Asociado de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Ibáñez Toda L, Marcos Sala MV. Abordaje de la talla baja. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2012. Madrid: Exlibris Ediciones; 2012. p. 95-104.

Abordaje de la talla baja

Lourdes Ibáñez Toda

Profesor Asociado de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu.
Universidad de Barcelona.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y
Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de
Salud Carlos III, Madrid.
libanez@hsjdbcn.org

María Victoria Marcos Salas

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Terrassa, Barcelona.
Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades
Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

RESUMEN

Exponemos la evolución clínica de un paciente con talla baja y antecedentes de bajo peso al nacer para la edad de gestación, por consiguiente, pequeño para la edad gestacional (PEG). Aproximadamente el 10-15% de los niños nacidos PEG no realizan una recuperación espontánea, o "catch-up" de peso y talla en los primeros dos años de vida, y son candidatos para el tratamiento con hormona del crecimiento recombinante (rhGH). Se propone el esquema diagnóstico de la talla baja destacando las variantes normales que no requieren intervención terapéutica; se exponen las características clínicas y analíticas diferenciales que permiten llegar al diagnóstico y se mencionan las entidades susceptibles de tratamiento con rhGH.

INTRODUCCIÓN

El patrón de crecimiento de un individuo resulta de la interacción de *factores endógenos* (genéticos, hormonales, metabólicos, receptividad de los tejidos), y *factores exógenos* (nutrición, actividad física, influencias psicosociales). Los factores endógenos determinan entre el 50% y el 80% de la talla adulta; entre ellos, diferentes polimorfismos genéticos de reciente descripción parecen jugar un papel determinante, tanto en el tamaño al nacer como en el crecimiento postnatal. La importancia de los factores exógenos queda reflejada en el incremento de talla que se observa en los países

industrializados, debido a las mejores condiciones sociales, sanitarias y económicas.

La mayoría de los factores implicados en la regulación del crecimiento actúan de manera simultánea; sin embargo, algunos de ellos juegan un papel más determinante en la vida intrauterina o extrauterina:

- a) *Crecimiento prenatal-primer año de la vida postnatal*: el crecimiento depende mayoritariamente de factores genéticos, y además, en la vida fetal, está condicionado por el tamaño materno y por el aporte de nutrientes a través de la placenta. La GH no juega un papel primordial, mientras que la insulina y los factores de crecimiento tisulares semejantes a la insulina tipo 1 (IGF-I) y tipo 2 (IGF-II) son fundamentales en esta etapa¹. Diferentes polimorfismos genéticos, presentes en genes fetales o de los progenitores, y con menor frecuencia placentarios, están implicados en la variabilidad del tamaño al nacer².
- b) *Crecimiento prepuberal*: desde el final del primer año de vida hasta el período prepuberal. El crecimiento está determinado por factores genéticos, y la GH y los IGFs son también importantes.

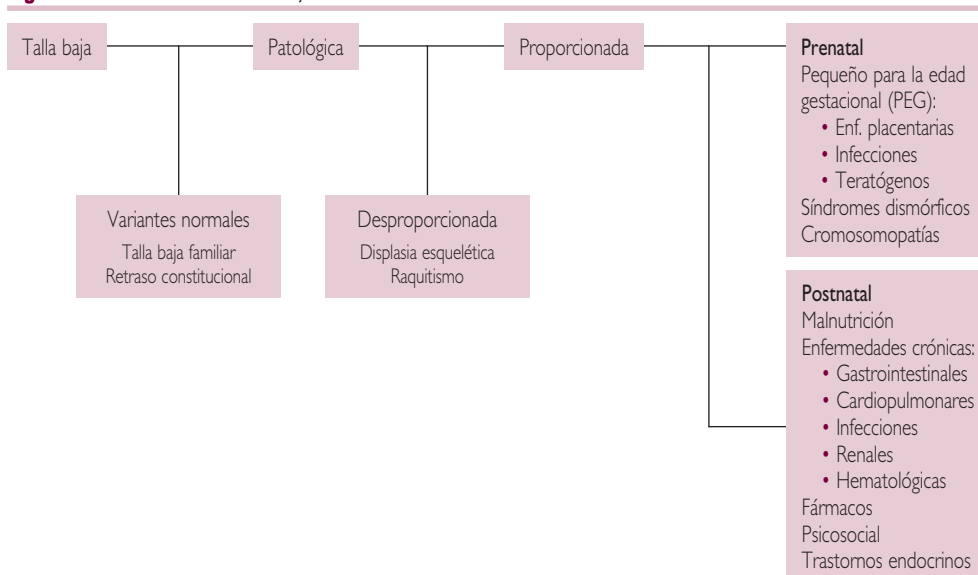
- c) *Puberal*: los esteroides sexuales producidos por las gónadas son los determinantes del crecimiento puberal, los factores genéticos y la GH tienen un papel más secundario, aunque el incremento puberal de la secreción de GH (estimulada por las hormonas sexuales) es imprescindible para garantizar un crecimiento adecuado durante la pubertad.

Se considera que *la talla es baja* cuando ésta se sitúa por debajo de -2,5 desviaciones estándar (DE) de la media para la edad, sexo y grupo étnico del individuo. Hablamos de *talla baja extrema* cuando ésta se encuentra por debajo de -3 DE.

La existencia de una talla dentro de los límites normales no excluye la posibilidad de un crecimiento anómalo. Por este motivo hay que valorar siempre la *velocidad de crecimiento*, que depende de la edad y sexo, pero también de otros factores, como el ritmo individual de maduración, o el componente genético de talla. En general, una velocidad de crecimiento mantenida inferior a -1 DE de la media para la edad y sexo (aproximadamente el percentil 10) debe hacer considerar patología asociada.

Desde el punto de vista práctico, los *hipocrecimientos* se pueden dividir en dos categorías principales (figura 1):

Figura 1. Clasificación de la talla baja.



- a) *Variantes normales*: se trata de niños sanos con un potencial de crecimiento inferior al de la media poblacional (talla baja familiar), o con un patrón de maduración tardía (retraso constitucional). La potencial "normalidad" de estas entidades está en la actualidad cuestionada, ya que diversos estudios han evidenciado que estos pacientes pueden presentar modificaciones genéticas, como polimorfismos o mutaciones del eje GH/IGFs³.
- b) *Talla baja patológica*: en general se puede identificar una causa que justifica la talla baja. En este grupo, cabe distinguir la talla baja proporcionada o hipocrecimiento armónico, de la desproporcionada o hipocrecimiento disarmónico. En este último apartado se encuentran las displasias esqueléticas y las enfermedades óseas metabólicas (raquitismos). Dentro del grupo de hipocrecimientos armónicos es importante diferenciar los de inicio prenatal de los de inicio postnatal. En este grupo se encontraría también la *talla baja idiopática*, entidad mal definida que incluiría aquellos pacientes con retraso de crecimiento de etiología no filiada, y con aparente integridad del eje GH/IGFs. En algunos de ellos, sobre todo los que asocian talla baja familiar, se han descrito mutaciones de genes implicados en el crecimiento, como el SHOX (*short stature homeobox-containing gene*)⁴. Las mutaciones del gen SHOX han sido recientemente incorporadas en las indicaciones de tratamiento con hormona de crecimiento.

ESQUEMA DIAGNÓSTICO

En primer lugar, hay que comprobar que el paciente tiene un crecimiento por debajo de -2,5 DE (o del percentil 3) para las curvas poblacionales, y que además presenta una velocidad de crecimiento patológica. El segundo paso es determinar la cronología del hipocrecimiento y los síntomas acompañantes sospechosos de patología, mediante la historia clínica y un examen físico detallado. Es importante determinar la existencia de signos y síntomas específicos que orientan hacia una talla baja patológica, por ejemplo, la existencia de una talla < -3 DE, una talla desproporcionadamente baja para la talla

Tabla 1. Signos y síntomas sugestivos de talla baja patológica

- Talla < -3,0 DE
- Talla desproporcionadamente baja para la talla familiar
- Historia/examen físico sugestivos de enfermedad crónica (peso << talla)
- Velocidad de crecimiento < p10
- Proporciones corporales anómalas
- Rasgos dismórficos

familiar; o estigmas característicos de determinadas patologías (tabla 1).

La situación más frecuente es un hipocrecimiento armónico, y en ese caso, el screening inicial debe incluir: hemograma, función hepática, renal, tiroidea, marcadores de celiaquía, inmunoglobulinas, IGF-I, radiografía de mano entera y de muñeca para la determinación de la edad ósea. Considerar un cariotipo en niñas cuando exista una gran desproporción con la talla familiar, y ausencia de signos puberales. Las causas endocrinológicas constituyen una pequeña proporción de las causas de talla baja, por lo que es fundamental descartar primero una enfermedad sistémica, principalmente la *intolerancia al gluten*.

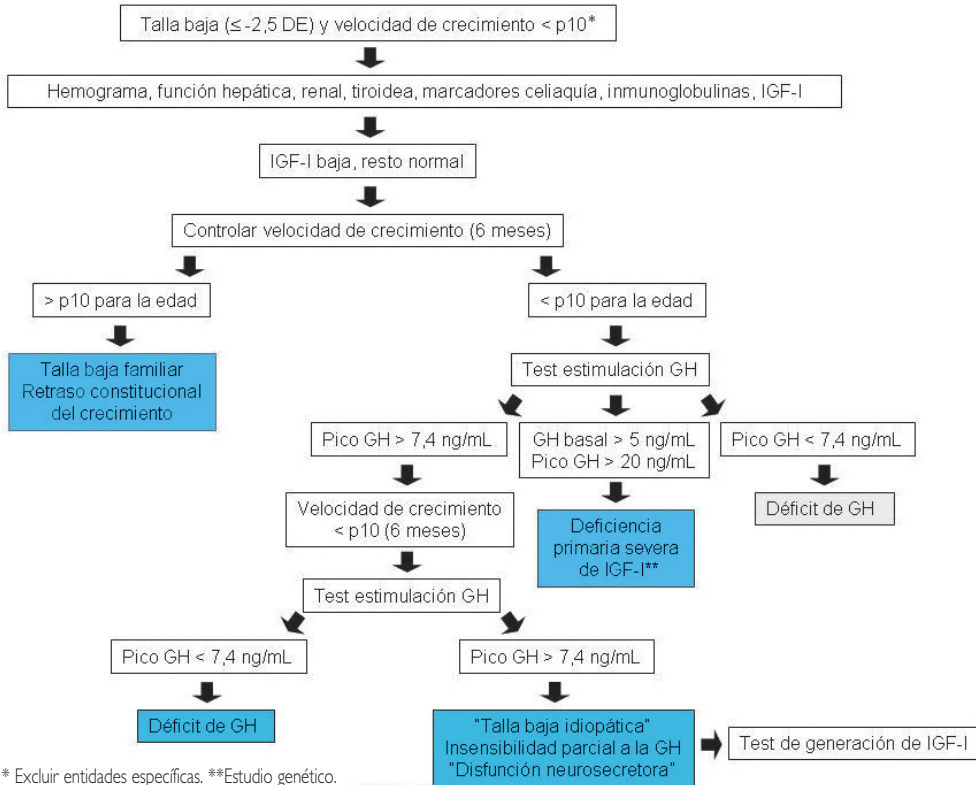
Si los niveles de IGF-I son bajos, y la edad ósea se encuentra retrasada, con normalidad de las demás variables, y se comprueba durante un período de 6 meses que la velocidad de crecimiento es normal, lo más probable es que el paciente presente una *variante normal de talla baja*. En estos casos, sólo se requiere seguimiento auxológico. En cambio, si la velocidad de crecimiento es patológica, es aconsejable explorar la integridad del eje GH/IGF-I, mediante una prueba de estimulación de GH. La determinación de GH basal no tiene valor, salvo en los casos excepcionales de deficiencia primaria severa de IGF-I o insensibilidad total a la GH. Existen diferentes tests, que utilizan distintas sustancias estimulantes de la síntesis de GH a dosis farmacológicas. El diagnóstico de deficiencia de GH requiere una prueba de estimulación patológica, es decir, con una respuesta de GH < 7,4 ng/mL. Existe una gran variabilidad intra e interindividual en la respuesta, y hasta un 36% de los individuos con talla normal pueden presentar una respuesta patológica.

Si las concentraciones de IGF-I son bajas, y la respuesta de la GH al test de estimulación es normal, pero el ritmo de crecimiento del paciente es insuficiente, caben varias posibilidades. En niños con talla ≤ -3 DE, que presenten unas concentraciones basales de GH elevadas, y una respuesta elevada al test de estimulación (> 20 ng/mL), podemos sospechar la existencia de una deficiencia primaria severa de IGF-I. Esta situación es excepcional, siendo mucho más frecuente encontrar una respuesta "normal" de GH a los tests de estimulación ($>7,4$ y < 20 ng/mL). Muchos de estos pacientes se catalogan de *talla baja idiopática*, y para algunos autores, presentan además una *insensibilidad parcial a la GH*. Otros autores consideran que estos pacientes presentan una *disfunción neurosecretora*. No existe un consenso acerca de la metodología diagnóstica a seguir en estos casos para llegar al diagnóstico etiológico, pero puede ser útil la práctica de un *test de generación de IGF-I*, que consiste en administrar rhGH a

dosis de 0,05 mg/Kg/dosis durante 5 días y determinar si aumentan las concentraciones de IGF-I. La falta de incremento sería indicativa de *insensibilidad parcial o total a la GH*. En estos casos, verdaderamente excepcionales, estaría indicado un estudio genético, y se puede considerar tratamiento con IGF-I recombinante (rhIGF-I, mecasermin). El algoritmo diagnóstico se muestra en la figura 2.

El esquema diagnóstico propuesto es aplicable a la gran mayoría de pacientes con talla baja y velocidad de crecimiento patológica. Sin embargo, existen entidades específicas –susceptibles de tratamiento con rhGH, en las que no es necesario realizar tests de estimulación. Entre ellas se encuentra el *síndrome de Turner*, en el que el cariotipo característico junto a los datos auxológicos, es suficiente para poder indicar tratamiento con rhGH. Otra entidad relativamente frecuente es la *talla baja en pacientes PEG* y sin crecimiento recuperador postnatal.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la talla baja.



* Excluir entidades específicas. **Estudio genético.
GH: hormona de crecimiento.

A continuación, se expone el caso clínico de un paciente PEG con talla baja, detallando el esquema diagnóstico y terapéutico a seguir en estos casos. Se resumen asimismo las indicaciones de tratamiento con rhGH y con rhIGF-I aprobadas en la actualidad, y se detallan las características clínicas de las variantes normales de la talla baja y de la talla baja idiopática.

CASO CLÍNICO

Paciente de 6 años y 5 meses que consulta por presentar talla baja.

Antecedentes familiares: madre de 38 años, padre de 45 años, ambos sin enfermedades conocidas. Talla media parental: 173 cm (-0,5 DE)⁵. Un hermano de 10 años sano, con crecimiento regular a lo largo del percentil 50.

Antecedentes personales: producto de un segundo embarazo que cursó con preeclampsia. Parto inducido a las 38 semanas, cesárea electiva. Peso al nacer: 2010 gr (-2,7 DE), longitud: 45 cm (-2,1 DE)⁵, perímetro craneal: 33 cm. Período neonatal sin incidentes.

Alimentación materna exclusiva durante los primeros dos meses; posteriormente recibe lactancia artificial. Introducción de alimentación complementaria a los 6 meses. Refiere alimentación completa, sin intolerancias.

No hay antecedentes patológicos de interés, excepto por dificultades en el aprendizaje sin catalogar.

Desde el nacimiento, crecimiento por debajo del percentil 3, con una velocidad de crecimiento dentro de límites normales pero situada a -1 DE para la edad.

Examen físico: peso de 16,9 Kg (-2,0 DE) y talla de 106,2 cm (-2,7 DE). No se observan signos dismórficos. Genitales prepuberales. La exploración por aparatos es normal.

Exámenes complementarios y evolución. Análítica basal: hemograma, glucosa, perfil lipídico, función hepática, renal

y tiroidea normales. Marcadores de celiaquía negativos, insulina: <0,5 mIU/mL (límite inferior para la edad), IGF-I: 30 ng/mL (normal: 90-224), IGFBP-3: 0,8 mg/dL (normal: 1,2-4,9), edad ósea de 5 años⁶.

El seguimiento clínico a los 6 meses confirma que la velocidad de crecimiento (4,8 cm/año) se sitúa por debajo de la media para la edad. Se decide iniciar tratamiento con rhGH a dosis de 0,04 mg/Kg/dosis, con buena respuesta terapéutica, incrementándose la velocidad de crecimiento en los primeros 6 meses a 7 cm/año. En los siguientes 18 meses, completa la recuperación de su carril de crecimiento (percentil 25-50, correspondiente a -1,0 DE). La analítica de control muestra un incremento de las cifras de IGF-I y de insulina (231 ng/mL y 8,7 mIU/mL, respectivamente). La edad ósea a los 8 años es igual a la edad cronológica.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG) SIN CRECIMIENTO RECUPERADOR

Se considera que un neonato es PEG cuando el peso y/o la longitud al nacer son iguales o inferiores a - 2 DE para la población de referencia, sexo y edad de gestación⁷. La incidencia de recién nacidos PEG se sitúa alrededor del 6-8%, y la tendencia es al aumento; entre los factores determinantes se encontrarían la edad avanzada de las madres actuales y/o la frecuencia en aumento de la fertilización *in vitro*.

Aproximadamente un 85%-90% de los recién nacidos PEG realizan una recuperación de peso y talla durante los primeros 2 años de vida. El seguimiento de pacientes sin recuperación postnatal han demostrado que la talla adulta alcanzada es significativamente inferior a su potencial genético⁷. Algunos de estos pacientes presentan una secreción baja de GH, mientras que otros tienen una respuesta normal a las pruebas de estimulación, con valores bajos de IGF-I. Se han descrito mutaciones y polimorfismos genéticos del gen de la IGF-I que podrían explicar este fenotipo en un pequeño porcentaje de casos⁸. En algunos pacientes, el hipocrecimiento prenatal

y la ausencia de recuperación postnatal podrían deberse a mutaciones del gen que codifica el receptor de la IGF-I⁸; en estos casos, las concentraciones de IGF-I son elevadas pero inefectivas.

El tratamiento con rhGH en niños PEG determina un aumento de la velocidad de crecimiento a corto y largo plazo; el incremento de talla final depende de la dosis utilizada y del momento de inicio del tratamiento; la respuesta es superior si la terapéutica se instaura precozmente y parece ser, al menos inicialmente, dosis dependiente^{9,10}. La GH parece tener efectos beneficiosos sobre la tensión arterial, y el perfil lipídico. Sin embargo, también se acompaña de un aumento de las concentraciones de glucosa e insulina, de una disminución de las cifras de adiponectina de alto peso molecular, que es una proteína producida por la grasa con efectos antidiabéticos, y de una reducción del tejido adiposo subcutáneo sin cambios en la grasa visceral¹¹. Estos cambios endocrino-metabólicos podrían explicar que algunos pacientes presenten un moderado avance puberal, y una talla final inferior a la esperada¹². En los niños PEG que realizan recuperación espontánea de peso y talla, el patrón metabólico es muy similar; y en la composición corporal presentan un aumento de grasa visceral¹³. En niñas PEG con crecimiento recuperador que desarrollan pubertad adelantada, los sensibilizantes de la insulina modulan el *timing* puberal, normalizan la edad de la menarquia y determinan un incremento de la talla final; por este motivo se postula que el hiperinsulinismo puede tener un papel etiológico clave¹⁴. La condición de PEG puede alterar el desarrollo neurocognitivo independientemente de que se produzca un crecimiento compensador; estos pacientes suelen tener más dificultades de aprendizaje, por lo que se recomienda que realicen estimulación precoz¹⁵.

La práctica totalidad de pacientes PEG que realizan crecimiento recuperador lo hacen en los primeros meses de vida¹⁶. Por consiguiente, la *derivación al endocrinólogo pediatra* en los PEG sin crecimiento recuperador debe realizarse a partir de los 2 años de edad en los PEG a término, y a partir de los 3 años de edad en los PEG pretérmino.

En Europa, el *tratamiento con rhGH* está indicado en los niños PEG sin crecimiento recuperador desde 2003⁷.

Los criterios de tratamiento son los siguientes: 1) peso y/o longitud al nacer $\leq -2,0$ DE para la media poblacional; 2) ausencia de recuperación postnatal: talla $\leq 2,5$ DE para la edad cronológica; 3) velocidad de crecimiento igual o inferior al percentil 10 para la edad; 4) edad ósea al menos un año retrasada con respecto a la edad cronológica; 5) normalidad del metabolismo hidrocarbonado y lipídico previo al inicio del tratamiento.

INDICACIONES APROBADAS DE TRATAMIENTO CON RHGH Y RHIGF-I

Las indicaciones de tratamiento con rhGH se han ampliado en los últimos años, debido en parte a la disponibilidad del producto, y en parte a la presión social y comercial para su utilización. Si bien existe consenso en cuanto a beneficio sobre talla final y ausencia de efectos secundarios significativos para determinadas entidades, en otras patologías menos definidas se necesitan estudios a largo plazo para poder determinar las posibles repercusiones¹⁷.

El tratamiento con rhIGF-I está indicado en los casos con insensibilidad total a la GH (o deficiencia primaria severa de IGF-I), pero en situaciones de insensibilidad "parcial" su utilización es discutible.

En la tabla 2 se resumen las indicaciones aprobadas de tratamiento con rhGH y con rhIGF-I.

VARIANTES NORMALES DE TALLA BAJA

Talla baja familiar

La talla baja familiar es un motivo frecuente de consulta. Se clasifica como un hipocrecimiento armónico de carácter postnatal. Una buena anamnesis permite llegar a establecer el diagnóstico en la mayoría de los casos. Es suficiente realizar el cálculo de la talla diana y comprobar que la talla del paciente se encuentra en el rango espe-

Tabla 2a. Indicaciones pediátricas del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante y dosis recomendadas

Indicación	Aprobación	Dosis de rhGH
Déficit de hormona de crecimiento	1985	0,025-0,035 mg/kg/d
Síndrome de Turner	1992	0,045-0,067 mg/kg/d
Insuficiencia renal crónica	1993	0,045-0,050 mg/kg/d
Síndrome de Prader-Willi*	2000	0,030-0,035 mg/kg/d
Pequeño para la edad gestacional	2003	0,035-0,067 mg/kg/d
Mutaciones del gen SHOX**	2008	0,045-0,050 mg/kg/d

*Sólo Genotonorm®, Pfizer

**Sólo Humatrope®, Lilly

Tabla 2b. Indicaciones pediátricas del tratamiento con IGF-I recombinante y dosis recomendadas

Indicación	Aprobación	Dosis de rhIGF-I (Mecasermin, Increlex®)
Deficiencia primaria severa de IGF-I: <ul style="list-style-type: none"> • Talla ≤ -3 DE para edad/sexo • IGF-I < p 2,5 para edad/sexo • Respuesta GH suficiente a los tests de estimulación • Exclusión formas "secundarias" (malnutrición, hipotiroidismo, corticoterapia) Estudio genético y test de generación IGF-I opcionales	2007	60-120 mg/kg/d (cada 12 horas)

rado, en general dentro de la normalidad, y que la velocidad de crecimiento se mantiene a lo largo del seguimiento en límites estrictamente normales.

La somatometría al nacimiento es normal y en los dos primeros años presentan una desaceleración de su velocidad de crecimiento y se sitúan en el percentil genético que les corresponde por la talla familiar. Posteriormente crecen a un ritmo normal. La pubertad ocurre a una edad normal así como el estirón puberal, y la talla final es baja, pero en el rango esperable según su familia. La edad ósea se corresponde con la edad cronológica.

Retraso constitucional de crecimiento y desarrollo

Constituye otro motivo frecuente de consulta, fundamentalmente en varones. Es un trastorno en el *tempo* de la

maduración. Existe un ralentecimiento en el ritmo de crecimiento y maduración con un retraso puberal y con el estirón puberal más tarde de lo esperable. La edad ósea está retrasada respecto a la edad cronológica pero la talla final se sitúa en el rango de la talla genética, en ocasiones en el límite bajo, ya que el brote puberal tardío puede ser de menor magnitud.

Es importante conocer los antecedentes familiares ya que uno o ambos progenitores describen una pubertad tardía. La deceleración del crecimiento es más evidente en los años prepuberales y puberales respecto a las curvas de normalidad, para más tarde alcanzar el percentil esperado. En un mismo individuo pueden ocurrir los dos trastornos: tener una talla genética baja y asimismo antecedentes familiares de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. Estos casos son difíciles y en ocasiones requieren estudios complementarios y valoración por el especialista.

TALLA BAJA IDIOPÁTICA

Es una entidad mal definida que incluye aquéllos pacientes con una talla inferior a -2 DE en los que no se encuentra una etiología específica, después de descartar entidades conocidas. Para algunos autores, se puede asociar con talla baja familiar¹⁸.

No suelen existir antecedentes de hipoprecimiento prenatal (peso y longitud al nacer normales); la velocidad de crecimiento se encuentra por encima del percentil 10 para la edad; la edad ósea puede ser adecuada a la edad cronológica, o encontrarse ligeramente retrasada. El inicio puberal es variable, dependiendo de la maduración ósea, pero en general se inicia a una edad parecida a la media poblacional. La talla adulta suele ser igual o ligeramente inferior al percentil 3, por lo que puede encontrarse en el mismo rango o estar por debajo de la talla media parental.

La respuesta de la GH a los tests de estimulación está en el rango normal, pero en ocasiones las concentraciones de IGF-I son bajas, y aumentan después de administrar GH, al realizar un test de generación de IGF-I, lo que permitiría identificar aquellos pacientes que podrían ser candidatos a recibir rhGH. Es muy posible que en algunos de estos niños la secreción de GH sea insuficiente para garantizar un crecimiento "normal". Este último punto, y los resultados de algunos estudios, han llevado a la aceptación de la talla baja por criterios auxológicos como indicación de tratamiento con rhGH en EE.UU.

En la literatura existen diversos estudios sobre los efectos de la rhGH en niños con talla baja idiopática, con resultados contradictorios. Algunos autores no encuentran mejoría de la talla tras la administración de rhGH¹⁹, aunque la mayoría muestra un incremento de talla en los primeros años de tratamiento, que está en relación con la dosis administrada, y con las concentraciones de IGF-I y GH previas al tratamiento²⁰. Los estudios con resultados a talla final demuestran una ganancia variable y en general inferior al pronóstico teórico de talla realizado antes del tratamiento. En estos estudios, no se describen efectos secundarios del tipo de epifisiolisis de la cabeza femoral, hipertensión endocraneal, o diabetes tipo 2; el número de casos con hiperlipemia, hipotiroidismo, ginecomastia, escoliosis, otitis media o

coxalgia es similar en el grupo tratado con GH y en el grupo que recibió placebo²¹. La heterogeneidad de los resultados es comprensible si se tiene en cuenta que en los últimos años se han identificado alteraciones genéticas del eje GH/IGFs en algunos de estos pacientes²²; estas alteraciones podrían resultar en una *insensibilidad parcial a la acción de la GH*. En estos casos, se podría considerar de manera puntual la utilización de rhIGF-I.

Quedan, sin embargo, muchos puntos oscuros que no hacen recomendable la utilización sistemática de la rhGH en la talla baja idiopática: 1) los estudios incluyen pacientes muy heterogéneos; 2) las dosis utilizadas en los diversos ensayos son distintas; 3) en muchos estudios no existe un grupo control; 4) la conclusión de "efectos beneficiosos sobre la talla final" se obtiene comparando la talla adulta alcanzada con el pronóstico teórico hecho antes de iniciar el tratamiento; 5) la talla alcanzada suele ser inferior a la esperada por la población y sexo.

En conclusión, los potenciales beneficios derivados de un discreto incremento de la talla deben compararse con el riesgo de efectos adversos, el coste del tratamiento, y el disconfort determinado por las múltiples inyecciones.

COMENTARIOS FINALES

- Las causas más frecuentes de talla baja son las variantes normales.
- Los pacientes con talla baja son susceptibles de estudio cuando ésta se encuentra por debajo de -2,5 DE para la edad y sexo, y se acompaña de una velocidad de crecimiento patológica.
- En las indicaciones de tratamiento con rhGH de reciente aceptación desconocemos las posibles repercusiones a largo plazo de esta terapéutica sobre el metabolismo hidrocarbonado y la talla final.
- La asociación de rhGH con otras terapéuticas que modifiquen el *tempo* puberal o los potenciales efectos secundarios de la GH pueden constituir una alternativa válida en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenfeld RG. Insulin-like growth factors and the basis of growth. *N Engl J Med.* 2003;349:2184-6.
2. Dunger DB, Petry CJ, Ong KK. Genetics of size at birth. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 2:S150-5.
3. Wassenaar MJ, Dekkers OM, Pereira AM, Wit JM, Smit JW, Biermasz NR, et al. Impact of the exon 3-deleted growth hormone (GH) receptor polymorphism on baseline height and the growth response to recombinant human GH therapy in GH-deficient (GHD) and non-GHD children with short stature: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3721-30.
4. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr.* 2011;75:81-9.
5. Ferrández-Longás A, Mayayo E, Labarta JI, Bagué L, Puga B, Rueda C, et al. Estudio longitudinal de crecimiento y desarrollo. Centro Andrea Prader. Zaragoza 1980-2002. En: Patrones de crecimiento y desarrollo en España. Atlas de gráficas y tablas. Madrid: Ergon; 2004. p.61-115.
6. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford: Stanford University Press; 1959.
7. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:804-10.
8. Randhawa RS. The insulin-like growth factor system and fetal growth restriction. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008;6:235-40.
9. De Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy in children born small for gestational age: height gain over the long term is less dose-dependent than over the short term. *Pediatrics.* 2005;115:e458-62.
10. Argente J, Gracia R, Ibáñez L, Oliver A, Borrajo E, Vela A, et al. Improvement in growth after two years of growth hormone therapy in very young children born small for gestational age and without spontaneous catch-up growth: Results of a multi-center, controlled, randomized, open clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3095-101.
11. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Jaramillo A, Marín S, de Zegher F. Growth hormone therapy in short children born small-for-gestational-age: effects on abdominal fat partitioning and on circulating follistatin and high-molecular-weight adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:2234-9.
12. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics.* 2009;124:e519-31.
13. Ibáñez L, López-Bermejo A, Suárez L, Marcos MV, Díaz M, de Zegher F. Visceral adiposity without overweight in children born small-for-gestational-age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:2079-83.
14. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Pubertal metformin therapy to reduce total, visceral and hepatic adiposity. *J Pediatr.* 2010;156:98-102e1.
15. Puga B, Puga PG, de Arriba A, Armendariz Y, Labarta JI, Longas AF. Psychomotor and intellectual development (Neurocognitive Function) of children born small for gestational age (SGA). Transversal and longitudinal study. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009;6 Suppl 3:358-70.
16. Markestad T, Vik T, Ahlsten G, Gebre-Medhin M, Skjaerven R, Jacobsen G, et al. Small-for-gestational-

age (SGA) infants born at term: growth and development during the first year of life. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1997;165:93-101.

17. Collett-Solberg PF. Update in growth hormone therapy of children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:573-9.
18. 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.
19. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ.* 2011;11;342:c7157.
20. Wit JM, Rekers-Mombarg LTM, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, et al. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr.* 2005;146:45-53.
21. Cohen P, Germak J, Rogol AD, Weng W, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. Variable degree of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) sensitivity in children with idiopathic short stature compared with GH-deficient patients: evidence from an IGF-based dosing study of short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2089-98.
22. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3140-8.