

Talla baja

J. Pozo Román

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



Resumen

El crecimiento es el proceso fisiológico más característico de la edad pediátrica. Aunque la talla adulta y la edad a la que ésta se alcanza están, en cada sujeto, determinadas genéticamente, el resultado final puede variar dependiendo de la compleja interacción a lo largo de todo el periodo de crecimiento de factores genéticos y ambientales. La talla baja supone un motivo de preocupación para los padres y es una causa muy frecuente de consulta en Pediatría y en Endocrinología Pediátrica; si bien, en la gran mayoría de los casos se tratará de variantes normales de talla baja que, salvo una adecuada información, no requerirán tratamiento. El conocimiento de las características normales del crecimiento y de los factores implicados en su regulación en los distintos periodos de la vida es una condición imprescindible para poder valorar la normalidad o anormalidad en el crecimiento de un niño. En esta revisión, se intenta resumir de forma sencilla, los aspectos básicos que, desde el ámbito de la Atención Primaria, permitan al pediatra: 1) valorar si el crecimiento de un niño es normal o no; 2) conocer las causas que con más frecuencia pueden provocar su alteración; 3) saber cómo orientar el diagnóstico y cuándo remitir al especialista (a partir de la historia clínica, de la edad ósea y, en algunos casos, de un reducido número de pruebas complementarias fácilmente disponibles); y 4) conocer las opciones terapéuticas disponibles.

Abstract

Growth is the most characteristic physiological process of the pediatric age. Although adult stature and age at which this is reached are genetically determined in each subject, the final result may vary according to the complex interaction of genetic and environmental factors over the growth period. Short stature causes concern for the parents and is a very frequent cause for consultation in Pediatrics and Pediatric Endocrinology. However, in most of the cases, this is due to normal variants of short stature which, except for adequate information, do not require treatment. Knowledge of the normal characteristics of the growth and of the factors involved in its regulation in the different periods of life is an essential condition to be able to evaluate the normality or abnormality in the growth of a child. In this review, an attempt is made to give a simple summary of the basic features which, from a community setting, allow the pediatrician to: 1) evaluate if the growth of a child is normal or not; 2) know the causes that most often may cause its alteration; 3) know how to orient the diagnosis and when to send the patient to the specialist (based on the clinical history, bone age and, in some cases, on a reduced number of easily available complementary tests); and 4) know the available therapeutic options.

Palabras clave: Talla baja; Crecimiento; Hipocrecimiento; Fracaso de crecimiento.

Key words: Short stature; Growth; Deficient growth; Growth failure.

Pediatr Integral 2011; XV(6): 544-566

Introducción

La talla baja es un motivo habitual de preocupación para los padres, de consulta al pediatra de Atención Primaria y de derivación a consultas de Endocrinología Infantil; pese a ello, la mayoría de los niños que consultan por talla baja son niños normales en los que la utilización de tratamientos intempestivos no conlleva beneficios significativos y sí potenciales efectos secundarios. De ahí, la importancia de ser riguroso en el diagnóstico y en la información que se transmite a los padres.

El crecimiento es el proceso biológico más característico de la edad pediátrica y se extiende desde el mismo momento de la concepción hasta la finalización de la maduración esquelética y sexual. Conlleva, no sólo un incremento de masa, sino una progresiva maduración que lleva al sujeto a adquirir la plena capacidad funcional.

La talla y el ritmo madurativo de un sujeto concreto están determinados por una multitud de mecanismos genéticos y epigenéticos que interactúan a lo largo de todo el proceso de crecimiento con factores ambientales intrínsecos y extrínsecos; de forma que, para que el potencial genético de crecimiento de un determinado sujeto no se vea limitado, es imprescindible una buena nutrición, un entorno psicosocial adecuado, un medio interno normal y un funcionamiento normal, no sólo de las estructuras físicas que lo llevan a cabo, sino también de los mecanismos biológicos que lo regulan. Estudios de asociación genómica han podido identificar, al menos, 200 genes asociados con la talla, que sólo explicarían un 10% de su varianza. Esta multiplicidad de genes y factores implicados (“todo debe funcionar bien”) hace que la valoración del crecimiento de un niño constituya un indicador sensible de su estado de salud y bienestar, deba ser objeto de un estrecho seguimiento por parte del pediatra y forme parte de los programas de prevención de la salud en los niños (“control del niño sano”).

El problema de la talla baja tiene una doble vertiente, médica y social, que condiciona el que sea un motivo frecuente de consulta y de preocupación para los padres⁽¹⁾. Desde el punto de vista médico, el hipocrecimiento

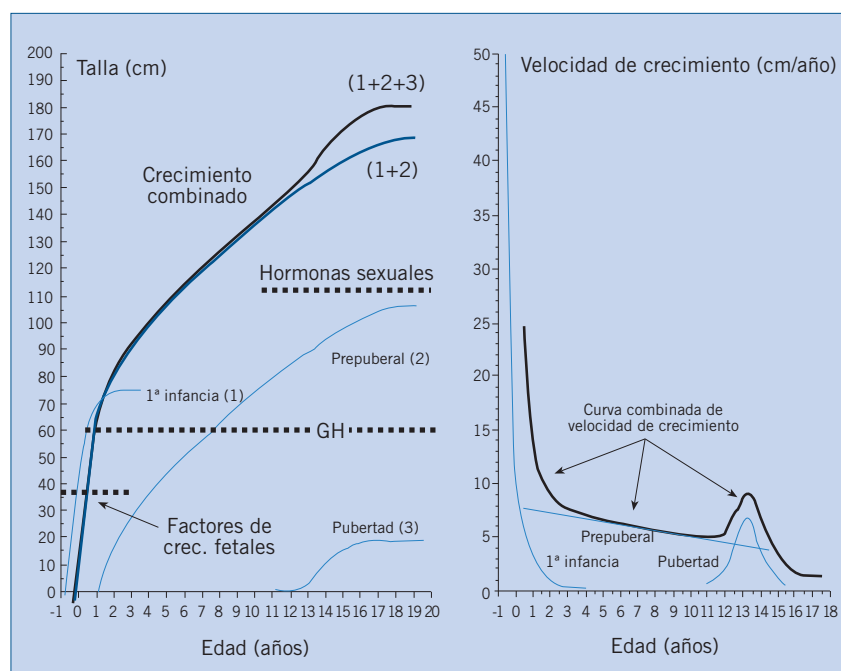


Figura 1. Gráfica de Kalberg, donde se ponen de manifiesto los tres componentes de la curva normal de crecimiento humano: 1) fetal-primera infancia, 2) prepuberal o segunda infancia, y 3) puberal, así como los principales mecanismos hormonales que regulan el crecimiento en estas tres etapas de la vida: factores de crecimiento, hormona de crecimiento y hormonas sexuales (Ref. 4).

puede ser la manifestación inicial o principal de muchas patologías, en ocasiones graves, y la ausencia de un diagnóstico precoz y correcto puede retrasar el inicio de un tratamiento y, en ocasiones, condicionar definitivamente la talla adulta. Desde el punto de vista social, no sólo la talla baja es considerada como una causa de estrés psicosocial para el niño y un factor limitante de su éxito social y profesional en la edad adulta, especialmente en el caso de los varones, sino que los medios de comunicación y, en ocasiones, los propios médicos, hemos transmitido a la sociedad el concepto erróneo de que toda talla baja puede y debe ser tratada. La consecuencia es que, la mayoría de los niños que consultan por talla baja, son niños normales que no requieren tratamiento y en los que la utilización de tratamientos intempestivos, además de suponer un coste económico elevado, no conlleva beneficios significativos y sí potenciales efectos secundarios que en algunos casos podrían ser graves. De ahí, la importancia de establecer un diagnóstico correcto y de transmitir a los padres una información adecuada y veraz.

Bases fisiopatológicas del crecimiento normal

El conocimiento de las características normales del crecimiento de un niño y de sus factores reguladores es la base para poder detectar situaciones patológicas. No es posible valorar si el crecimiento de un niño es normal o patológico si no se conocen las características normales del proceso, los principales factores que lo regulan y cómo la variabilidad normal o determinadas patologías pueden modificar el patrón de crecimiento.

Patrón de crecimiento

La curva que representa el crecimiento humano normal muestra una morfología sigmoide característica^(2,3), formada por dos periodos de crecimiento muy rápido, prenatal-dos primeros años y puberal, separados por un periodo de crecimiento más lento y estable, entre los 3 años y el inicio del estirón puberal (*growth spurt*).

A finales de la década de los ochenta, Kalberg⁽⁴⁾ propuso un modelo matemático de la curva de crecimiento humana (Fig. 1) que intenta relacionar sus distintos componentes con los factores

biológicos responsables. Su objetivo, al menos teórico, sería detectar precozmente la alteración de uno de estos factores biológicos reguladores del crecimiento, mediante la detección de la ausencia o del retraso en la aparición del componente de la curva dependiente de él, lo que permitiría una más rápida orientación diagnóstica de las distintas patologías. Según este modelo, conocido como “modelo ICP” (*fetal-infancy, childhood, puberty*), la curva de crecimiento normal estaría formada por la suma y solapamiento de tres componentes matemáticos-biológicos: 1) **fetal-primera infancia**, representado por una función exponencial; 2) **prepuberal o de la segunda infancia**, representado por una función polinomial de segundo grado; y 3) **puberal**, representado por una función logística.

Componente fetal-primera infancia

El crecimiento fetal, en ausencia de anomalías genéticas, no depende prácticamente del genotipo, sino que está limitado por el espacio disponible para crecer (tamaño uterino y materno) y por la nutrición, que depende, a su vez, de la función placentaria (aporte de oxígeno y nutrientes).

El componente fetal-primera infancia se extendería desde la media gestación hasta aproximadamente los 2-3 años. Durante el periodo fetal, la VC es muy rápida (62 cm/año entre la 12 y 24 semanas de gestación) y continúa siéndolo durante los tres primeros años de vida postnatal; si bien, la deceleración de la VC en el periodo postnatal es clara respecto a la vida intrauterina: 25 cm el 1^{er} año, 10-12 cm el 2^o año y 8 cm el 3^o año.

El crecimiento fetal, en ausencia de anomalías genéticas, no depende prácticamente del genotipo, sino que está limitado por el espacio disponible para crecer (tamaño uterino y materno) y por la nutrición, que depende, a su vez, de la función placentaria (aporte de oxígeno y nutrientes). Después del nacimiento y durante los primeros meses de vida, pese a que la nutrición continúa siendo el principal factor determinante del crecimiento, la influencia del genotipo sobre el patrón y la VC se va poniendo progresivamente de manifiesto; como consecuencia de

ello, se incrementa significativamente la correlación (r) entre la talla del niño y la talla media parental (TMP) o la talla adulta, que pasa de 0,2-0,3 en el momento del nacimiento a 0,7-0,8 a los 3 años de edad. También, es consecuencia de la influencia del genotipo el que los niños, en función de su potencial de crecimiento (talla familiar alta, media o baja) y/o ritmo de maduración (rápido, normal o lento), rasgos ambos determinados genéticamente, experimenten, en el caso de las tallas altas familiares o de los maduradores rápidos, un periodo de aceleración (*catch-up growth*) o, en el caso de las tallas bajas familiares o de los maduradores lentos, de deceleración del ritmo de crecimiento (*catch-down growth*), que les llevará a establecer su propio canal de crecimiento (fenómeno de “canalización”), habitualmente, entre el 2^o y 3^{er} año de vida.

La deceleración normal en el ritmo de crecimiento que experimentan los niños con talla baja familiar o maduración tardía, entre aproximadamente los 1-3 años de vida, es responsable de que numerosos niños sean remitidos innecesariamente a la consulta de Endocrinología Pediátrica por fracaso del crecimiento.

Regulación hormonal

Los mecanismos hormonales que regulan el crecimiento fetal son, en gran medida, desconocidos⁽⁵⁾; no obstante, en los últimos años, se ha podido establecer la importancia capital del sistema de los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGFs –*insulin-like growth factors*–), especialmente de la insulina y de los IGFs números 1 y 2 (IGF-I e IGF-2). Tanto los niveles de IGFs como los de sus proteínas específicas de transporte, las IGFbps (*IGFs binding proteins*), son estrechamente regulados en cada tejido dependiendo de su estado de desarrollo y son influenciados significativamente por el estado de nutrición. El IGF-2 sintetizado en los tejidos parece ser el principal factor regulador del crecimiento embrionario; mientras que, en la gestación tardía, el principal factor regulador sería el IGF-I producido por el feto en el hígado y en otros tejidos. Al contrario de lo que ocurre en la vida postnatal, la producción de IGF-I fetal no es dependiente de GH,

sino que parece estar regulada por la insulina, cuya secreción estaría regulada, a su vez, por la disponibilidad de glucosa por el feto. Aunque la hormona de crecimiento (GH), el principal regulador del crecimiento postnatal, no es determinante en el crecimiento fetal, sí tiene un mínimo impacto en el final de la gestación; así, los pacientes con deficiencia congénita de GH o insensibilidad completa a su acción tienen, a menudo, longitudes al nacimiento normales, pero ligeramente disminuidas respecto a la media. Esta situación se mantiene durante los primeros meses de vida extrauterina, aunque la influencia de la GH en el control del crecimiento se va poniendo de manifiesto de forma gradual y progresiva y está claramente presente a los 6 meses de vida.

Componente prepuberal o de la segunda infancia

El principal determinante del componente prepuberal es el genotipo y su principal regulador el eje GH-IGFs, aunque otras hormonas y factores de crecimiento locales contribuyen también al control normal del crecimiento. La diferencia en la VC a lo largo de todo el periodo prepuberal es la principal responsable de la diferencia de talla adulta entre los sujetos con talla familiar alta o baja.

La deceleración de la VC, observada en condiciones normales desde el momento del nacimiento, continúa durante todo el periodo prepuberal, pero de forma mucho más lenta, debido a la suma del componente prepuberal (Fig. 1). Este se pone de manifiesto, habitualmente, entre los 6 y 12 meses (media de 10 meses y excepcional por encima de los 12 meses), como un incremento del ritmo de crecimiento o, mejor dicho, como una disminución de la deceleración previa del crecimiento, y se extiende hasta la finalización del crecimiento; de forma que, entre los 6 meses y los 3 años, la curva de crecimiento normal resultaría del solapamiento y suma de los componentes fetal-primera infancia y prepuberal y entre el inicio de la pubertad y la finalización del crecimiento de la de los componentes prepuberal y puberal. El retraso en la aparición del componente prepuberal puede tener repercusiones

negativas sobre la talla adulta. Así, en los países en vías de desarrollo y como consecuencia de la malnutrición crónica (binomio infección-malnutrición), suele aparecer tardíamente (entre los 12 y 24 meses) y es la causa principal de la diferencia de talla media adulta entre los países desarrollados y en vías de desarrollo (la diferencia se inicia alrededor de los 4-6 meses y alcanza unos 7-8 cm al finalizar el 2º año de vida).

La reducción progresiva del ritmo de crecimiento que mantiene la VC entre 5-7 cm/año durante la mayor parte del periodo prepuberal persiste hasta el inicio del estirón puberal, momento en que se alcanza el nadir de VC (4,5 y 5 cm/año). Este fenómeno, conocido como “depresión prepuberal de la VC”, es especialmente manifiesto en los sujetos que maduran tardíamente, que llegan a alcanzar, en las fases inmediatamente previas al estirón puberal, VC de 2-3 cm/año. Durante el periodo de crecimiento estable y alrededor de los 7 años, se observa, en ocasiones, un ligero incremento transitorio de la VC que afecta preferentemente a los miembros y que coincide con la adrenarquía (*mid-childhood growth spurt*).

Durante el periodo prepuberal, el principal regulador del crecimiento es el genotipo; de ahí, las importantes variaciones que experimenta la VC en función del potencial de crecimiento y del ritmo madurativo de cada niño. Así, los niños con talla familiar baja o maduración lenta tienden a crecer con una VC media inferior al percentil 50; mientras que, los niños con talla familiar alta o maduradores rápidos tienden a hacerlo con una VC media por encima del percentil 50. Esta diferencia en la VC, mantenida a lo largo de todo el periodo prepuberal, es la principal responsable de la diferencia de talla adulta entre los sujetos con talla familiar alta o baja. Por el contrario, las diferencias de VC entre maduradores rápidos y lentos no suelen afectar significativamente a la talla adulta; ya que, se compensan, al menos parcialmente, gracias a un mayor o menor número de años de crecimiento prepuberal.

Regulación hormonal

El principal regulador de la VC durante el periodo prepuberal y, en general en el periodo postnatal, es el eje GH-

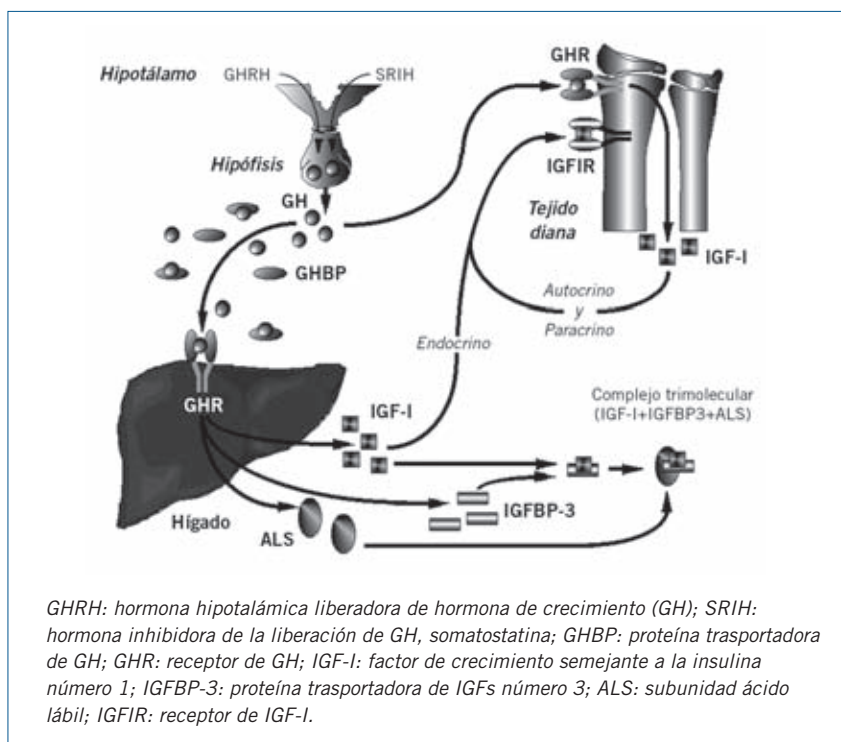


Figura 2. Representación esquemática del sistema GH-IGFs. Se representan las acciones endocrinas, paracrinas y autocrinas de IGF-I, así como la formación del complejo trimolecular de alto peso molecular, formado por IGF-I, IGFBP-3 y ALS

IGFs, aunque otras hormonas [insulina, hormonas tiroideas, andrógenos suprarrenales (responsables del *mid-childhood growth spurt*), glucocorticoides, leptina, paratohormona, vitamina D...] y factores de crecimiento locales contribuyen también a la regulación del crecimiento, con frecuencia a través de interacciones con el eje GH-IGFs.

Dada la importancia en el control del crecimiento postnatal y la complejidad de sus posibles alteraciones, es necesario conocer, al menos someramente, las características principales de sus componentes y mecanismos de acción (Fig. 2). La GH es sintetizada y secretada, de forma pulsátil (4-6 pulsos secretorios/día) y con un predominio nocturno, por las células somatotropas de la adenohipófisis⁽⁶⁾. Posee acciones directas estimulantes del crecimiento, pero la mayoría de ellas son mediadas por los IGFs y especialmente por el IGF-I. La GH circula en la sangre unida (50%) a una proteína de transporte específica, la GHBP (*growth hormone binding protein*), cuyos niveles séricos son un indicador indirecto del número de receptores de GH (RGH); ya que, la GHBP

es idéntica a la porción extracelular del receptor, del que deriva por rotura proteolítica. Cuando la GH se une al RGH, éste debe dimerizar para poder transmitir el mensaje al interior de la célula, que no es otro que inducir la expresión de determinados genes, como es el caso del IGF-I, a través de diferentes vías intracelulares, de las cuales, la vía MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), la STAT (*signal transducers and activators of transcription*) y la PI3-K (*phosphatidylinositol 3-OH kinase*) son las mejor caracterizadas.

Los IGFs (IGF-I e IGF-2), previamente conocidos como somatomedinas⁽⁷⁾, son péptidos de estructura similar a la insulina producidos en el hígado y en los tejidos periféricos, especialmente en hueso y músculo que, de forma endocrina (IGFs circulantes) o paracrina-autocrina (IGFs sintetizados en los tejidos), ejercen acciones mitogénicas y anabolizantes sobre la mayoría de las células.

- El IGF-I es el más relacionado con la GH, sus niveles séricos se mantienen relativamente constantes a lo largo del día, disminuyen en las situaciones de deficiencia/resisten-

cia a la GH y aumentan en las de hipersecreción. Fisiológicamente, son muy bajos en el RN y se incrementan lentamente a lo largo de la infancia hasta alcanzar durante la pubertad valores semejantes a los observados en la acromegalia. En la práctica clínica, sus niveles séricos se utilizan como un reflejo indirecto de la secreción de GH, aunque su interpretación no siempre es sencilla; por ejemplo, durante los 3-4 primeros años de vida, así como en situaciones de malnutrición (causa por sí misma de hipocrecimiento), sus concentraciones séricas son muy bajas y pueden ser indistinguibles de las encontradas en situaciones de deficiencia/resistencia a la GH.

- IGF-2 es un factor de crecimiento fundamental en la vida intrauterina, pero su función en el crecimiento postnatal parece ser menor y, en cualquier caso, peor conocida. Es menos dependiente de GH que IGF-I y, aunque sus niveles séricos disminuyen en situaciones de deficiencia de GH, no se incrementan en las de hipersecreción y, en general, no se utilizan clínicamente.

Aproximadamente, el 99% de los IGFs circulantes lo hacen unidos a proteínas de transporte específicas, las IGFBPs (IGFs binding proteins). La más importante, al menos desde el punto de vista clínico, es la IGFBP-3, que se une al 75-90% de los IGFs circulantes y forma junto con otra proteína, la ALS (subunidad ácido-lábil), un complejo trimolecular de alto peso molecular que limita la salida de los IGFs a los tejidos, aumentando su vida media y su concentración sérica, al tiempo que evita sus efectos hipoglucemiantes, derivados de su similitud molecular con la insulina. Tanto IGFBP-3 como ALS son proteínas producidas en el hígado por estímulo directo de la GH. La determinación de los niveles séricos de cualquiera de ellas puede, al igual que ocurre con los de IGF-I, utilizarse como reflejo indirecto de la secreción de GH. La más utilizada clínicamente ha sido la determinación de IGFBP-3 que, teóricamente, presenta algunas ventajas sobre la de IGF-I: concentraciones séricas más elevadas (preferible en niños menores de 3 años), menor variación con la edad y el de-

sarrollo puberal y menor impacto del estado nutricional; sin embargo, la mayoría de los estudios no han demostrado claras ventajas de ninguna de ellas en el diagnóstico de la deficiencia de GH. En la práctica clínica, su determinación combinada puede mejorar la especificidad diagnóstica y disminuir los posibles errores de laboratorio.

Componente puberal

La aparición del componente puberal está determinada por el genotipo y condicionada por la presencia de los esteroides sexuales, que actúan sinérgicamente con la GH provocando el estirón puberal, el cierre de los cartílagos de crecimiento y la finalización de este. Una maduración normal, pero adelantada o retrasada respecto a la media, modifica la edad a la que se alcanza la talla final, pero no la magnitud de ésta.

El componente puberal se suma al prepuberal a una edad variable, que es determinada por el genotipo, responsable del ritmo de maduración individual y del momento en que se inicia la pubertad. Su aparición se manifiesta por una clara inflexión en la curva de crecimiento, el llamado “estirón puberal”.

En las niñas, la aparición del botón mamario (estadio II de Tanner) marca el inicio puberal, a una edad media de 10,5-11 años, y suele coincidir con el inicio del “estirón puberal”. La menarquia es un fenómeno tardío que se produce alrededor de 2 años después del inicio puberal (estadio IV de Tanner), cuando el estirón está prácticamente finalizado. El crecimiento postmenarquia es muy variable, entre 4 y 11 cm (media de 6-7 cm).

En los varones, el inicio de la pubertad lo marca el incremento del volumen testicular (≥ 4 ml), que se produce a una edad media de 11,5-12 años. A diferencia de las niñas, el estirón puberal no coincide con el inicio de la pubertad, sino que se inicia más tardíamente, aproximadamente un año después (12,5-13 años), en un estadio III de Tanner y, aproximadamente, 2 años más tarde que en las niñas.

El crecimiento cesa en los varones y mujeres a una edad media de 21 y 17 años, respectivamente. La ganancia de talla, desde el inicio del estirón hasta

la finalización del crecimiento, supone unos 25-30 cm en los varones y unos 23-27 en la mujeres (15-20% de la talla adulta) y predomina proporcionalmente el aumento del tronco sobre el de extremidades. La magnitud del estirón puede ser algo mayor en los sujetos con talla familiar alta, pero contribuye poco a la diferencia de talla entre sujetos con talla familiar alta o baja. En lo que al ritmo de maduración se refiere, los maduradores rápidos no sólo crecen a un mayor ritmo durante el periodo prepuberal, sino que tienen un estirón puberal más potente que los maduradores normales y estos, a su vez, mayor que el de los maduradores tardíos, compensándose así el mayor o menor número de años de crecimiento prepuberal. Los dos años más de crecimiento prepuberal que tienen los niños (8-10 cm) y la mayor amplitud de su estirón puberal (3-5 cm) determinan los 12,5-13 cm de diferencia entre la talla adulta de ambos sexos, así como la mayor longitud proporcional en ellos de las extremidades respecto al tronco (mayor crecimiento prepuberal).

Regulación hormonal

La responsabilidad de la aparición del componente puberal de la curva de crecimiento corresponde a los esteroides sexuales, no sólo porque poseen acciones anabolizantes directas sobre el cartílago de crecimiento sino, también, porque incrementan la secreción de GH; de forma que, la actuación sinérgica de esteroides sexuales (especialmente, estradiol) y GH sería la responsable del estirón puberal, pero también del cierre de los cartílagos de crecimiento y de la finalización de éste.

Fenómenos de “crecimiento de recuperación”, “canalización” y “programación”

La capacidad de recuperación de la talla perdida tras la curación o mejoría de una enfermedad crónica fue observada a principios del siglo XX en animales de experimentación, en los que una restricción nutricional mantenida provocaba un retraso de crecimiento que se corregía cuando ésta se suspendía. Prader y cols. (1963) denominaron a este fenómeno “crecimiento de recuperación” (catch-up growth) y puede definirse como: el incremento en el ritmo de

crecimiento por encima de los límites normales para la edad y/o el grado de maduración de un sujeto, que se produce durante un tiempo limitado después de un periodo de detención del crecimiento y que permite recuperar, total o parcialmente, el crecimiento perdido⁽⁸⁾. En general, cuanto más precoz, grave y prolongada sea la enfermedad, menos posibilidades hay de que pueda recuperarse completamente. Se pueden distinguir tres tipos de “crecimiento de recuperación”, cada uno de los cuales puede ser completo o incompleto, según el mecanismo compensador que actúe: sólo un incremento transitorio de la VC tras la finalización de la actuación de la noxa responsable (tipo I, el más clásico), sólo una prolongación del tiempo de crecimiento (tipo II) o una mezcla de los dos anteriores (tipo III).

La existencia del “crecimiento de recuperación” presupone la existencia en cada persona de una tendencia a mantenerse dentro de un estrecho carril de crecimiento, fenómeno que se conoce, desde Waddington (1942), como “**canalización del crecimiento**”. Según esta hipótesis, cuando un sujeto, como resultado de la acción de una determinada noxa, se desvía, hacia arriba o hacia abajo, de su canal de crecimiento, el organismo es capaz de percibirlo; de forma que, cuando esa noxa desaparece o se corrige, tiende a recuperar el carril de crecimiento que mantenía previamente a su aparición. Los mecanismos fisiológicos que median el fenómeno de la “canalización” del crecimiento son poco conocidos. Existen dos hipótesis que intentarían explicarlo, pero los datos experimentales que sustentan ambas son todavía insuficientes y cabe la posibilidad de que ni ninguna sea cierta o de que ambas coexistan en mayor o menor medida⁽⁸⁾:

- **Hipótesis neuroendocrina.** Postula (Tanner, 1963) que los tejidos en crecimiento producirían una sustancia inhibidora que liberaría a la sangre; de forma que, sus niveles séricos reflejarían el tamaño del organismo y actuarían a modo de “retrocontrol negativo” sobre un área, probablemente cerebral (“somatostato”), capaz de reconocer a partir de esta sustancia el tamaño del cuerpo y poner en marcha mecanismos capaces de normalizarlo.

- **Hipótesis de la placa de crecimiento.** Según esta hipótesis (Baron, 1994), el “crecimiento de recuperación” sería una propiedad intrínseca de la placa de crecimiento.

En cualquier caso, no siempre que una noxa altera el crecimiento se produce un crecimiento de recuperación. Se ha postulado la existencia de “**periodos críticos**” o “**de ventana**”⁽²⁾, durante los cuales, la actuación de una noxa, como podría ser la malnutrición, durante un periodo relativamente corto de tiempo, podría alterar definitivamente la talla adulta. Estos periodos críticos, de alta vulnerabilidad, corresponderían a los momentos de máximo crecimiento, como es el caso de la pubertad y, especialmente, del periodo fetal y primer año de vida, cuando los fenómenos de proliferación celular son más intensos. Esta hipótesis, denominada como “**programación**” (Alan Lucas, 1991), conlleva una repercusión mucho más amplia que la afectación aislada del crecimiento; ya que, según ella, la actuación de la noxa durante ese periodo crítico sería capaz de inducir cambios permanentes, morfológicos y funcionales (expresión génica, replicación celular, estructura y función de órganos, composición corporal, secreción/acción de hormonas y factores del crecimiento...), que modificarían la susceptibilidad al desarrollo en la vida adulta de determinadas enfermedades degenerativas (**hipótesis de Baker o del origen fetal de las enfermedades del adulto**), como sería el caso de: obesidad, síndrome metabólico o enfermedades cardiovasculares⁽⁹⁾.

Concepto y epidemiología del hipocrecimiento

No existe un consenso internacional que establezca el concepto de **talla baja/hipocrecimiento**. En la práctica clínica, dentro del concepto, debemos englobar tanto la **talla baja** como el **fracaso en el crecimiento**⁽¹⁰⁾, dos conceptos íntimamente relacionados, pero que no siempre van unidos.

- **Talla baja.** Según se analice la talla como dato aislado o en el contexto individual y familiar de un paciente, podemos considerar como tallas bajas:

- 1) Las tallas por debajo de -2 SDS (percentil 2,3) para la edad, sexo y etnia del sujeto. En la clínica, solemos utilizar con más frecuencia el percentil 3, equivalente a -1,88 SDS (\approx -2 SDS), que es el representado habitualmente en las gráficas de crecimiento. Una talla inferior a -2 SDS no siempre es patológica; de hecho, la mayor parte de ellas se consideran “variantes de la normalidad”. En cualquier caso: “cuanto más alejada esté una talla de la media, mayor será el riesgo o la probabilidad de que obedezca a una causa patológica”.
 - 2) Las tallas que, aun estando entre ± 2 SDS, se encuentran más de 2 SDS por debajo del carril de crecimiento correspondiente a su talla genética o talla diana (TD).
 - 3) Las tallas que, incluso siendo altas en un momento determinado, tienen una expectativa de talla adulta (PTA: predicción de talla adulta) más de 2 SDS por debajo de su TD.
- **Fracaso de crecimiento.** Cuando la VC, independientemente de la talla, se mantiene persistentemente disminuida. Al igual que ocurre con la talla, no existe un consenso que establezca con claridad qué es una VC disminuida, aunque suele considerarse como “potencialmente” patológica una VC inferior a -1 SDS (\approx percentil 25) para su edad y sexo, mantenida durante más de 2-3 años.

Es difícil establecer la incidencia o la prevalencia del hipocrecimiento en un momento dado; habida cuenta de la aparición a lo largo de la infancia de nuevos casos (patología crónica, alteraciones hormonales...) y de la recuperación de otros (pequeños para su edad gestacional que se recuperan, patologías que se curan o tratan...). Si consideramos aisladamente el concepto estadístico de hipocrecimiento, como una talla por debajo de -2 SDS, el 2,3% de la población entraría en el concepto hipocrecimiento; no obstante, el número de sujetos que se miden en los estudios poblacionales es insuficiente para

determinar con fidelidad los extremos de la curva de Gauss que representa la distribución de la talla y, dado que es más factible que el crecimiento sea severamente frenado que fuertemente acelerado, teóricamente es probable que el porcentaje de tallas bajas sea mayor que el 2,3%. Si consideramos, además, las otras posibles definiciones de hipocrecimiento, el porcentaje aumentaría aún más; por lo que es posible que, el número de niños afectados de hipocrecimiento sea superior al 3-5%.

Etiopatogenia y clasificación de los hipocrecimientos

Dentro de los hipocrecimientos, clásicamente, se han diferenciado dos grandes grupos etiopatogénicos: los hipocrecimientos normales o variantes normales de talla baja (VNTB) y los hipocrecimientos patológicos. En la actualidad (Tabla I), tienden a clasificarse más como: hipocrecimientos de causa conocida e hipocrecimientos de causa desconocida o idiopáticos (TBI).

Hipocrecimientos de causa conocida

Representan alrededor del 20% de los hipocrecimientos⁽¹¹⁾ y serían la consecuencia de trastornos patológicos que alterarían la capacidad de crecimiento intrínseca de los tejidos (osteocondrodisplasias, alteraciones del metabolismo óseo, retrasos de crecimiento intrauterino, cromosomopatías y síndromes dismórficos), sus mecanismos reguladores (hipocrecimientos de causa endocrinológica) o el ambiente interno (malnutrición y patología crónica en diferentes órganos y sistemas) y emocional del niño (hipocrecimiento psicosocial). Desde un punto de vista etiopatogénico y diagnóstico (Tabla I), pero también terapéutico⁽¹⁰⁾, es útil diferenciar, dentro de los hipocrecimientos, el momento de su inicio (**pre o postnatal**) y si se conservan o no las proporciones corporales normales (armónico o disarmónico).

Los hipocrecimientos de inicio prenatal suelen ser el resultado de una agresión al ambiente fetal o de un defecto genético; por el contrario, los de inicio postnatal suelen responder, en general, a una agresión iniciada fuera del periodo de vida intrauterino. En lo que se refiere al mantenimiento o no de la armonía

Tabla I. Clasificación etiopatogénica de los hipocrecimientos

Hipocrecimientos de etiopatogenia conocida

Disarmónicos

- Congénitos: osteocondrodisplasias (pueden ser de inicio pre o postnatal)
- Adquiridos: secundarios a malformaciones, radioterapia...

Armónicos de inicio prenatal (RNPEG)

- Debidos a factores fetales:
 - Defectos cromosómicos (Turner, Down, Prader-Willi...)
 - Síndromes (Silver-Russell, Cornelia de Lange, Noonan...)
 - Alteración de los mecanismos reguladores (insulina, IGFs...)
- Debidos a factores uterinos y placentarios:
 - Malformaciones uterinas o del cordón
 - Implantación placentaria anómala
- Debidos a factores maternos:
 - Malnutrición
 - Tóxicos (drogas, alcohol, tabaco...)
 - Patología cardíaca y vascular
 - Infecciones congénitas (TORCH)

Armónicos de inicio postnatal

- Malnutrición:
 - Malnutrición calórico-proteica
 - Déficit de micronutrientes (Fe, Zn, vit. D...)
- Infecciones/infestaciones crónicas y/o recurrentes:
 - Infestación por *Giardia lamblia*
 - Inmunodeficiencias (SIDA...)
- Enfermedades crónicas:
 - Gastrointestinales (celiaquía, EII, FQ, intestino corto, enteropatía autoinmune...)
 - Hepáticas (atresia de vías biliares, hepatitis crónicas, fracaso hepático, trasplante hepático...)
 - Renales (glomerulares, intersticiales, tubulares)
 - Cardíacas (especialmente las cardiopatías cianosantes)
 - Pulmonares (FQ, asma, displasia broncopulmonar, apnea obstructiva, secuestro pulmonar...)
 - Metabólicas (DM mal controlada, EIM...)
 - Hematológicas (anemia crónica severa, hemocromatosis)
 - Neoplásicas (leucemias, linfomas, tumores del SNC, trasplante de médula ósea...)
 - Sistema nervioso central (PCI, mielomeningocele, retraso mental...)
 - Reumatológicas (artritis crónica juvenil, LES...)
- Enfermedades endocrinológicas:
 - Déficit o insensibilidad a la GH/IGF-I
 - Hipotiroidismo
 - Hiper cortisolismo
 - Pubertad y pseudopubertad precoces
 - Pseudohipoparatiroidismo
 - Raquitismos hereditarios (hipocalcémicos e hipofostáticos)
 - Diabetes mellitus mal controlada
 - Diabetes insípida no tratada
- Deprivación psicosocial

Hipocrecimientos de etiopatogenia desconocida (talla baja idiopática)

Variantes normales de talla baja

- Talla baja familiar (TBF)
- Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (RCCP)
- Asociación de TBF y RCCP

Otras causas de diagnóstico no aclarado

*EII: enfermedad inflamatoria intestinal; FQ: fibrosis quística; DM: diabetes mellitus; EIM: errores innatos del metabolismo; PCI: parálisis cerebral infantil; LES: lupus eritematoso sistémico; GH: hormona de crecimiento; IGF: factor de crecimiento semejante a la insulina; RNPEG: recién nacidos pequeños para su edad gestacional. SNC: sistema nervioso central.

corporal, los hipocrecimientos disarmónicos son siempre patológicos y pueden ser congénitos (osteochondrodisplasias) o, menos frecuentemente, adquiridos (radioterapia espinal); por el contrario, los armónicos pueden ser normales o patológicos.

Hipocrecimientos de inicio prenatal

Son conocidos como RNPEG (recién nacidos pequeños para su edad gestacional) y el 80-90% experimentan un crecimiento de recuperación, parcial o total, durante el primer o segundo año de vida y alcanzan una talla dentro de la normalidad (entre ± 2 SDS).

Se suele considerar a un recién nacido (RN) como RNPEG cuando su peso (PRN) y/o su longitud al nacimiento (LRN) se encuentran, al menos, 2 SDS por debajo de la media para su edad gestacional (≤ -2 SDS). En los países desarrollados, sólo el 4-7% de los RN son RNPEG; sin embargo, es una de las causas más importantes de talla baja, ya que, el antecedente de RNPEG se encuentra en el 20% de los adultos con talla baja⁽¹²⁾.

El patrón de crecimiento de los RNPEG suele ser bastante característico⁽¹⁰⁾. El 80-90% experimentan un crecimiento de recuperación, parcial o total, durante el primer o segundo año de vida y alcanzan una talla dentro de la normalidad (entre ± 2 SDS). El 10-20% restante mantienen la talla baja después de los 2 años y en, al menos, un 50% de estos, la talla final será baja. La edad ósea (EO) suele estar retrasada, pese a lo cual la pubertad se inicia habitualmente a una edad normal o incluso ligeramente adelantada, corrigiéndose rápidamente el retraso en la maduración ósea y alcanzando una talla final baja, que, en la mayoría de los casos, es similar en SDS a la talla prepuberal. Cuando el RN presenta una disminución combinada del PRN y de la LRN (RNPEG armónico), el riesgo de alcanzar una talla adulta baja es mayor que cuando solo se afecta el PRN (RNPEG disarmónico).

Desde el punto de vista etiopatogénico, una tercera parte de los RNPEG se deberían a factores fetales (cromosomopatías, anomalías congénitas y síndromes dismórficos) y las otras dos terceras partes a factores maternos (malnutri-

ción, infecciones, tóxicos...) y uterino-placentarios (malformaciones uterinas, arteria umbilical única...); no obstante, hasta en un 40% de los casos no se identifica ninguna causa patológica.

En general y en comparación con los RN de peso adecuado a su EG, los RNPEG presentan una elevada morbilidad perinatal, así como una serie de secuelas frecuentes a largo plazo, como son, entre otras: la disminución del rendimiento intelectual y psicológico, el hipocrecimiento postnatal y el desarrollo de anomalías hormonales (pubarquia prematura e hiperandrogenismo ovárico) y metabólicas en la edad adulta (resistencia a la insulina, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular).

Multitud de cuadros sindrómicos (Russell-Silver, Seckel, Cornelia de Lange, Noonan, Prader-Willi...), muchos de ellos de causa genética (mutaciones, deleciones, disomías uniparentales...), al igual que ocurre en la mayoría de las cromosomopatías, presentan, como una de sus principales manifestaciones clínicas, talla baja, con frecuencia, pero no siempre, de inicio prenatal. El hipocrecimiento se asocia frecuentemente, además de a rasgos dismórficos más o menos específicos y marcados, a malformaciones en diferentes órganos y a un grado variable de retraso mental; de ahí, la importancia de buscar sistemáticamente, en la exploración de todo niño con talla baja, la presencia de rasgos sindrómicos que orienten hacia este tipo de diagnósticos.

Entre las cromosomopatías, merecen especial mención por su frecuencia: el síndrome de Down (trisomía 21; 1:600 RN vivos) y el síndrome de Turner (45, X0, y sus variantes; 1:2.500-3.000 RN vivos). Las características fenotípicas del síndrome de Down hacen que su diagnóstico se realice, habitualmente, en el periodo neonatal; por el contrario, el diagnóstico del síndrome de Turner suele hacerse más tardíamente. Sus rasgos sindrómicos característicos (baja implantación posterior del cabello y en forma de "M", pterigium colli, acortamiento de metacarpianos, cúbito valgo, tórax en coraza...) pueden ser poco manifiestos o pasar desapercibidos, aunque el fracaso de crecimiento, sobre todo a partir de

los 2-3 años (sólo un 16% son RNPEG), es prácticamente constante; tanto es así, que: "en cualquier niña con talla baja de causa desconocida, aun en ausencia de cualquier rasgo sindrómico, es obligada la realización de un cariotipo".

Osteochondrodisplasias

La desproporción entre los distintos segmentos corporales (hipocrecimiento disarmónico) debe hacer pensar en la existencia de una displasia ósea u osteochondrodisplasia; no obstante, no siempre la disarmonía corporal es claramente evidente, lo que hace que determinadas displasias óseas entren a formar parte del diagnóstico diferencial de los hipocrecimientos armónicos.

Las osteochondrodisplasias representan anomalías primarias del hueso y del cartílago, de base genética y herencia variable, que, habitualmente, dan lugar a una talla baja disarmónica. Individualmente son entidades raras, pero colectivamente integran un grupo numeroso (2-5:10.000 RN) y, en función de sus características clínicas, radiológicas y forma de herencia, se distinguen más de 300 tipos diferentes⁽¹³⁾. El hipocrecimiento y la desproporción entre miembros y tronco pueden ser debidos a un acortamiento preferentemente de los miembros (acondroplasia, hipocondroplasia, discondrosteosis de Leri-Weill, condrodisplasia metafisaria...), del tronco (mucopolisacaridosis, displasia espondiloepifisaria...) o de ambos (displasia metatrópica...), y puede o no estar presente en el momento del nacimiento.

En los últimos años, se ha producido un considerable avance en el conocimiento de las bases moleculares de las condrodisplasias. Ahora sabemos que, aunque son muchos los genes implicados, si dejamos aparte las mutaciones del gen SHOX, que no siempre dan lugar a hipocrecimientos disarmónicos, mutaciones en sólo dos loci son responsables de las formas más frecuente de displasia ósea y, por consiguiente, de la mayoría de los casos: COL2A1 (gen del colágeno tipo 2 en 12q13.1-q13.3), responsable de la mayoría de las displasias espondiloepifisarias; y FGFR3 (gen del receptor tipo 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos en 4p16.3), responsable de

acondroplasia (la osteocondrodisplasia más frecuente y conocida; 1: 15.000-40.000 RN vivos), hipocondroplasia, displasia de SADDAN y displasia tanaotófica.

El diagnóstico genérico de “ostecondrodisplasia” es relativamente sencillo ante un paciente con marcada disarmonía corporal; sin embargo, un diagnóstico más preciso puede ser difícil incluso para expertos en este tipo de patologías debido a la multitud de cuadros clínicos y a su variable expresividad clínica. Por otra parte, en algunas osteocondrodisplasias, la disarmonía corporal puede ser poco manifiesta; de forma que, con facilidad, pueden ser incluidas entre los hipocrecimientos armónicos de etiología incierta o idiopática. Entre las osteocondrodisplasias que, por su frecuencia, expresividad clínica, herencia dominante y patrón de crecimiento, pueden confundirse con un hipocrecimiento armónico y, en especial, con variantes normales de talla baja, se encontrarían la hipocondroplasia y la haploinsuficiencia del gen *SHOX* (*short stature homeobox-containing gen*)⁽¹⁴⁾. También, recientemente, se ha publicado que mutaciones en heterocigosis en el gen del receptor-B del péptido natriurético (*NPR2*; 9p13), cuya alteración en homocigosis es causa de la displasia acromesomélica tipo Maroteaux, podrían ser responsables de un porcentaje relativamente importante de hipocrecimientos armónicos, englobados habitualmente en el grupo de TBI⁽¹⁵⁾; no obstante, estos resultados no han sido posteriormente confirmados.

Hipocondroplasia

Ha sido descrita como una “forma leve” de acondroplasia; no obstante, aunque ambas enfermedades se heredan de forma autosómica dominante y se deben a mutaciones en el mismo gen (*FGFR3*), no se han descrito familias en las que coincidan ambas entidades. La mutación responsable más frecuente es Asn540Lys, pero sus bases moleculares son más heterogéneas que en el caso de la acondroplasia y otros genes podrían estar implicados. Desde el punto de vista clínico, no presentan el aspecto facial característico de la acondroplasia, el hipocrecimiento y la rizomelia son menos marcados y el incurvamiento de

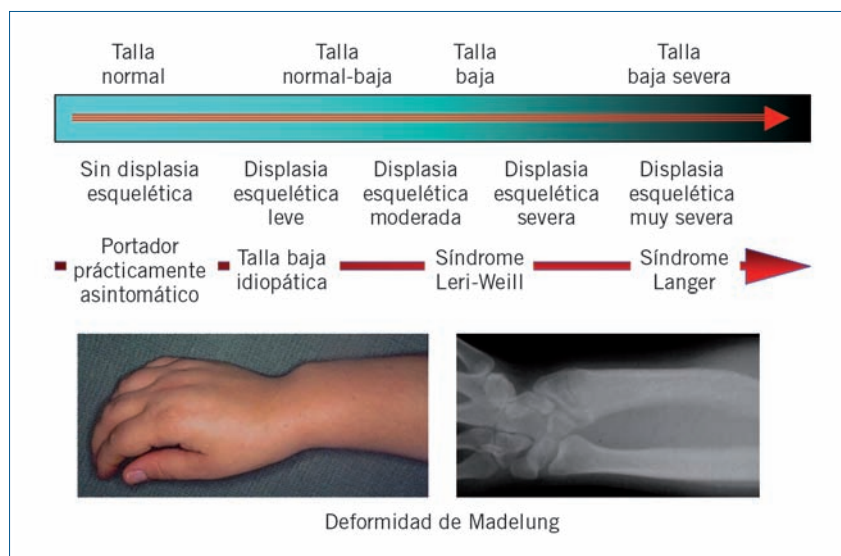


Figura 3. Esquema donde se representa la variable expresividad clínica y fenotípica de la insuficiencia del gen *SHOX* que viene a ser un *continuum* que abarca desde formas muy severas de talla baja desproporcionada a formas muy leves de talla baja o normal, armónica o disarmónica, con o sin otras anomalías clínicas y radiológicas

las piernas y el genu varum son frecuentes. Como en la acondroplasia, es característica la reducción progresiva de la distancia interpeduncular lumbar, de L1 a L5, y las anomalías en la pelvis. La talla adulta se sitúa alrededor de 132-150 cm, pero el hipocrecimiento puede no ser manifiesto hasta los dos años y confundirse, dados los antecedentes familiares, con una forma extrema de talla baja familiar.

Síndromes por deficiencia del gen SHOX

El gen *SHOX*, localizado en la región PAR1 (región pseudoautosómica 1) en el extremo distal de Xp e Yp, es expresado en gran cantidad en el tejido óseo, especialmente en las placas de crecimiento de las extremidades, donde parece intervenir en la proliferación y apoptosis de los condrocitos. Su patrón de expresión, en el área media de los miembros y en el 1º y 2º arcos faríngeos, explicaría las manifestaciones clínicas más características de su haploinsuficiencia: hipocrecimiento mesomélico (acortamiento de antebrazos y parte inferior de las piernas), cubitus valgo, deformidad de Madelung (acortamiento e incurvación del radio con subluxación dorsal del extremo distal del cúbito, triangularización de los huesos del carpo y fusión prematura de las

epífisis), acortamiento de metacarpiños y metatarsianos, paladar ojival, desarrollo anormal de las orejas, micrognatia y cuello corto. Estas manifestaciones clínicas son más marcadas en mujeres y después de la pubertad pero, en cualquier caso, muestran una marcada variabilidad fenotípica, incluso entre los miembros de una misma familia con idéntica alteración molecular (falta de correlación genotipo-fenotipo); de hecho, el fenotipo clínico es un *continuum* (Fig. 3) que abarca desde formas muy severas de talla baja desproporcionada a formas muy leves de talla baja o normal, armónica o disarmónica, con o sin otras anomalías clínicas y radiológicas⁽¹⁴⁾. Así, en lo que se refiere a la talla adulta, ésta es de, aproximadamente, 145 cm en mujeres y 155 en varones; si bien, alrededor del 50% de los pacientes muestran una talla en los límites de la normalidad. Al comparar con los hermanos no afectados, la pérdida de talla supone, de media, unos 14,4 cm (2,4 SDS) en mujeres y unos 5,3 cm (0,8 SDS) en varones.

Las mutaciones o deleciones en homocigosis o heterocigosis compuesta del gen *SHOX*⁽¹⁴⁾ son excepcionales y serían responsables de una forma severa de osteocondrodisplasia, la llamada **displasia mesomélica de Langer** (déficit medio de talla de -6,2 SDS con aplasia de cúbito y peroné entre otras alteraciones).

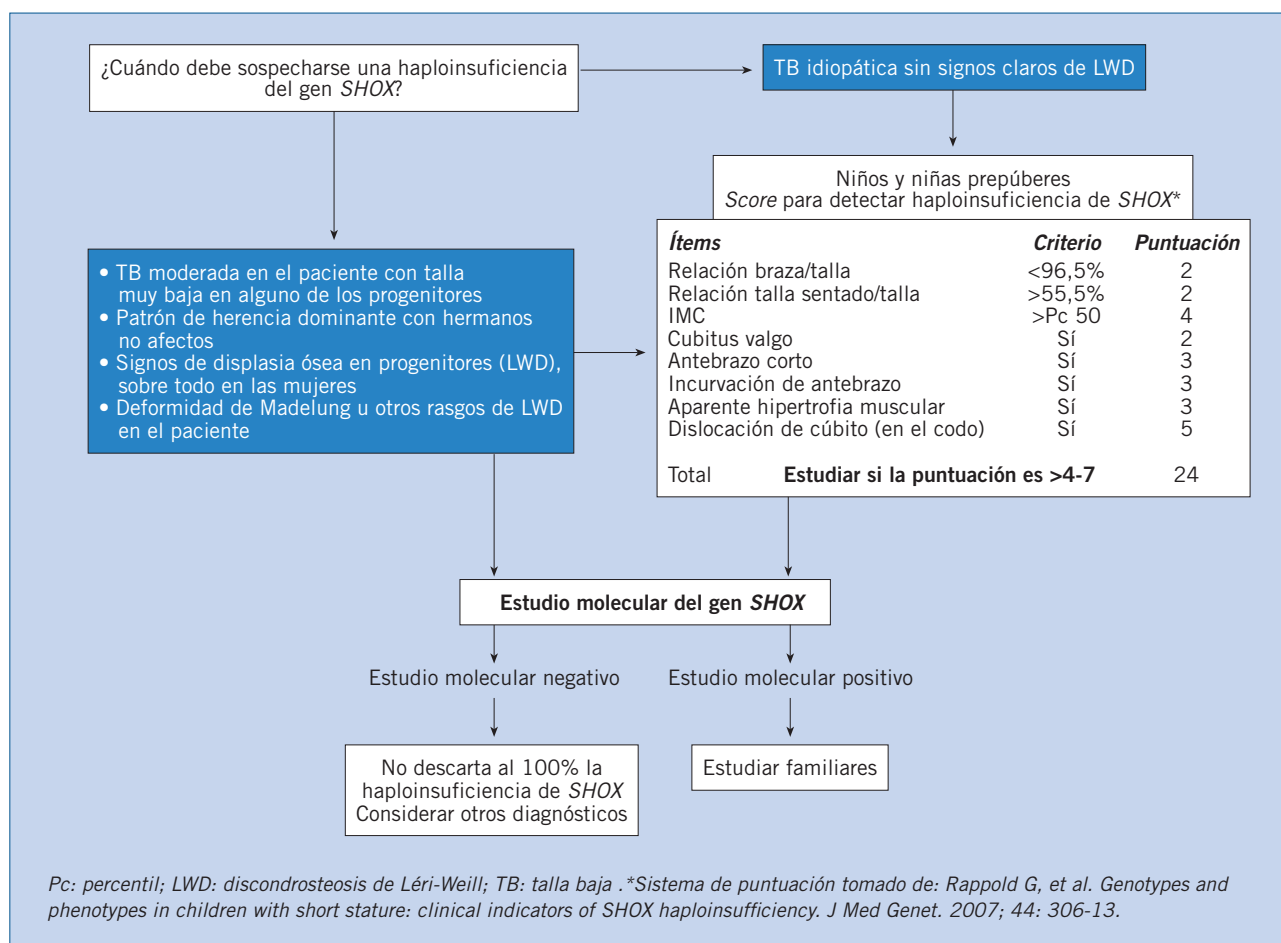


Figura 4. Esquema donde se representan aquellas circunstancias clínicas y antropométricas que deben hacer sospechar una haploinsuficiencia del *SHOX* y solicitar estudio genético

Por el contrario, las mutaciones o deleciones en heterocigosis (heredadas con carácter pseudoautosómico dominante) en *SHOX*/*PAR1*, aunque su incidencia no está plenamente establecida, parecen ser frecuentes (1:1.000-2.000) y serían responsables de la mayoría de los casos de **discondrosteosis de Léri-Weill** (60-80%), así como de alrededor del 2-5% de las tallas bajas aparentemente armónicas, consideradas *a priori* como **talla baja idiopática**⁽¹⁶⁾. También, algunas de las manifestaciones clínicas del síndrome de Turner serían atribuibles a la haploinsuficiencia del *SHOX*. Recientemente, se ha desarrollado un sistema de puntuación basado en los hallazgos clínicos y antropométricos (Fig. 4), que permitiría optimizar la selección de pacientes en los que debería excluirse una haploinsuficiencia del *SHOX* y que no presentan las manifestaciones clínicas características del síndrome de Léri-

Weill, como la clásica deformidad de Madelung.

La incidencia de mutaciones o deleciones en heterocigosis en *SHOX*/*PAR1* parece ser muy superior a la de otras formas de hipocrecimiento mucho mejor conocidas, como la deficiencia de GH (1:3.500-10.000 RN) o el propio síndrome de Turner (1:2.500 niñas RN), lo que, de confirmarse, supondría que las mutaciones o deleciones en este gen representarían la causa monogénica más frecuente de talla baja en la especie humana.

Malnutrición

En los países en vías de desarrollo, la malnutrición, junto con los procesos infecciosos y parasitarios, especialmente gastrointestinales, actúan de manera sinérgica (binomio infección-malnutrición) en la génesis del fracaso de crecimiento.

En los países subdesarrollados o en vías de desarrollo, el binomio infección-malnutrición (Fig. 5) es con mucho la causa más frecuente de hipocrecimiento⁽¹⁰⁾. En los países desarrollados, la escasez de alimentos es un situación excepcional y los hipocrecimientos de causa nutricional suelen ser secundarios a: patologías crónicas, dietas inadecuadas en su cantidad (ejercicio excesivo) o composición (vegetarianas estrictas, macrobióticas...) o trastornos más o menos severos de la conducta alimentaria (anorexia nerviosa, síndrome del miedo a la obesidad, fallo de medro...). En cualquier caso, el resultado final de todas estas situaciones es un aporte insuficiente de macro (malnutrición calórico-proteica) o de micronutrientes (minerales y vitaminas).

En la malnutrición calórico-proteica, una pérdida o inadecuada ganancia

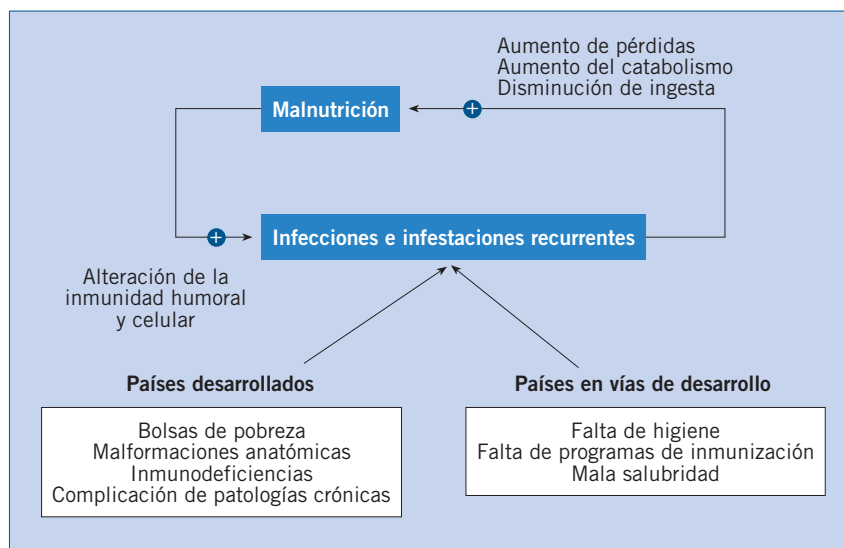


Figura 5. Esquema en que se refleja la interacción entre malnutrición e infección-infestación recurrente en la génesis del hipocrecimiento. La malnutrición (asociada a la pobreza, a enfermedades crónicas, a dietas inadecuadas...) determina alteraciones en la inmunidad humoral y celular favoreciendo los procesos infecciosos y parasitarios, especialmente gastrointestinales, lo que a su vez induce una mayor malnutrición (incremento de pérdidas y catabolismo con disminución de aportes), cerrando así el círculo vicioso del binomio malnutrición-infección

ponderal suele acompañar o preceder a la alteración del crecimiento en uno o dos años; si bien, no siempre es así, y el fracaso de crecimiento, acompañado de retraso de la maduración ósea y de la pubertad, puede ser el mecanismo de adaptación a la disminución de nutrientes, sin que se altere la relación peso/talla u otros marcadores clínicos/bioquímicos de malnutrición⁽¹⁷⁾. En este proceso adaptativo, todo el sistema hormonal está implicado, pero son de especial importancia las alteraciones en el eje GH-IGFs (resistencia a la GH, con niveles séricos normales o elevados de GH y disminuidos de IGF-I y de IGFBP-3).

En lo referente a los déficit aislados de micronutrientes, se ha demostrado que, además de las deficiencias de calcio y fósforo, algunos oligoelementos, como: yodo, hierro, cobre, cromo y cinc⁽¹⁸⁾, son capaces de provocar cuadros de retraso de crecimiento en humanos. En los déficit vitamínicos aislados, la alteración del crecimiento no suele ser una manifestación clínica precoz, con excepción hecha de la vitamina D que, al igual que el calcio y el fósforo, está directamente implicada en la mineralización y crecimiento del hueso.

Infecciones e infestaciones recurrentes

Son características de los países subdesarrollados, donde los procesos infecciosos y parasitarios, especialmente gastrointestinales, actúan de manera sinérgica con la malnutrición en la génesis del fracaso de crecimiento⁽¹⁰⁾. En los países desarrollados, las infecciones recurrentes son poco frecuentes pero, cuando alteran el crecimiento, suelen reflejar la existencia de malformaciones anatómicas (renales, pulmonares...) o inmunodeficiencias subyacentes (SIDA...) y contribuir al fracaso de crecimiento asociado a otras patologías crónicas. La malnutrición parece ser el principal mecanismo fisiopatológico implicado en estas formas de hipocrecimiento; ya que, la alimentación suplementaria durante los periodos de infección parece evitar o, al menos, disminuir sus repercusiones negativas sobre el crecimiento.

Enfermedades crónicas

Cualquier patología crónica (gastrointestinal, renal, cardíaca, pulmonar, hematológico...) si es lo suficientemente grave y prolongada, puede provocar un hi-

poecrecimiento. Cuanto más precoz, grave y prolongada sea la enfermedad, menos posibilidades hay de que pueda recuperarse completamente.

El fracaso en el crecimiento y la talla baja consiguiente son hallazgos habituales en los niños que padecen enfermedades crónicas (revisión en 10); de hecho, prácticamente, cualquiera de ellas puede producirlo si es lo suficientemente intensa y duradera (Tabla I). El porcentaje de hipocrecimientos secundarios a enfermedades crónicas resulta difícil de establecer, pero se calcula que supone alrededor de un 10-15%; no obstante, es probable que este porcentaje esté infravalorado y, además, que se incremente en los próximos años como consecuencia de la mayor supervivencia en muchas de las enfermedades crónicas.

Los factores etiopatogénicos implicados en el fracaso del crecimiento asociado a las enfermedades crónicas son múltiples y varían dependiendo de la enfermedad de base, pero suelen estar en relación con: malnutrición, alteraciones metabólicas, efectos secundarios de la terapia, infecciones sobreañadidas y, posiblemente también, con los trastornos psicológicos que acompañan al padecimiento de una enfermedad crónica. Dentro de ellos, la malnutrición, a la que se puede llegar por múltiples mecanismos (disminución de aportes o incremento de pérdidas o demandas), es uno de los factores más importantes y constantes.

En lo que se refiere a las manifestaciones clínicas, las específicas de la enfermedad de base serán, en la mayoría de los casos, las predominantes en el cuadro clínico y el fracaso del crecimiento será solo un síntoma más. No obstante, en determinadas patologías, como: el hipocrecimiento nutricional, la enfermedad celíaca, la enfermedad inflamatoria intestinal o la acidosis tubular renal, entre otras, el hipocrecimiento puede ser, durante años, el único o el principal síntoma de la enfermedad subyacente.

El patrón de crecimiento suele ser similar en todas ellas. La aparición de la enfermedad va a determinar un enlentecimiento más o menos marcado del ritmo de crecimiento que suele acom-

pañarse de un retraso simultáneo de la maduración ósea y del desarrollo puberal. En caso de curación o mejoría significativa, se producirá una “crecimiento de recuperación” que puede permitir recuperar, total o parcialmente, la talla perdida. La medida en que el hipocrecimiento puede ser compensado depende de diferentes factores: edad de inicio, gravedad y duración del fracaso en el crecimiento, etiología y patogénesis de la enfermedad y, también, de factores individuales propios de cada sujeto. En general: “cuanto más precoz, grave y prolongada sea la enfermedad que ocasiona la alteración del crecimiento, menos posibilidades hay de que pueda recuperarse completamente”.

Enfermedades endocrinológicas

El porcentaje de retrasos de crecimiento de origen endocrinológico es muy escaso (5%) y, en concreto, las deficiencias de GH suponen menos de un 1-2% de los hipocrecimientos⁽¹⁰⁾.

Deficiencia de GH

Su incidencia oscila entre 1:3.500-1:10.000 RN vivos. El déficit de GH puede presentarse de forma aislada o asociado a otras deficiencias de hormonas hipofisarias (hipopituitarismos) y puede ser congénito (alteraciones genéticas, malformaciones de línea media...) o adquirido (tumores, traumatismos, histiocitosis, infecciones, radioterapia...). En la mayoría de los casos, el déficit es idiopático y sólo en aproximadamente un 20% de los casos es posible identificar una causa orgánica responsable. Entre las formas idiopáticas, es frecuente el hallazgo en la RM craneal de determinadas anomalías morfológicas, como son: hipoplasia hipofisaria, tallo hipofisario ausente o muy reducido y neurohipófisis ectópica. Esta asociación, conocida como “síndrome de sección del tallo hipofisario”, aunque de etiopatogenia no aclarada, constituye un dato diagnóstico relevante y conlleva un mayor riesgo de desarrollar en el tiempo otras deficiencias hipofisarias. Se supone que un 5-30% de las formas idiopáticas tendrían una base genética, bien por mutaciones en el gen de GH (deficiencia o GH biológicamente inactiva) o de GHRH (hormona hipo-

talámica liberadora de GH) que condicionarían una deficiencia aislada de GH, o bien por mutaciones en genes que codifican para factores de transcripción implicados en el desarrollo de la hipófisis (HESX1, LHX3, LHX4, POU1F1, PRO1...) que condicionarían deficiencias hipofisarias múltiples⁽⁶⁾.

La manifestación clínica más característica de la deficiencia de GH es el fracaso de crecimiento, que se acompaña de una marcada disminución de la VC y de retraso de la EO. La secreción espontánea de GH y/o la respuesta de GH a los diferentes test de estimulación están disminuidas, al igual que los niveles séricos de IGF-I e IGFBP-3. En las formas congénitas o graves de inicio muy precoz, el hipocrecimiento puede estar presente ya en los primeros meses de vida y acompañarse de un fenotipo característico: cara de “muñeca”, voz aguda, incremento periabdominal de la grasa, manos y pies pequeños, disminución de la masa muscular... Clásicamente, el déficit congénito de GH se ha asociado a complicaciones perinatales (sufrimiento fetal, presentación podálica, fórceps, hipoglucemia e hiperbilirrubinemia conjugada), así como a un pene pequeño en los varones (frecuente deficiencia asociada de gonadotropinas). En las formas adquiridas de inicio más tardío, el hipocrecimiento puede ser la única manifestación clínica.

Insensibilidad a la GH

Se definiría como la ausencia de una apropiada respuesta metabólica y de crecimiento a la GH endógena o a la GH administrada a dosis fisiológica de sustitución. La insensibilidad adquirida a la GH es una situación clínica relativamente frecuente; ya que, se asocia a patologías crónicas y, especialmente, a la malnutrición calórico-proteica. Por el contrario, la formas de insensibilidad congénita a la GH, por anomalías en el receptor de GH (RGH), salvo en determinadas poblaciones con alto grado de consanguinidad, son extraordinariamente infrecuentes⁽⁶⁾. En la mayoría de los casos, se trataría de mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta, de herencia autosómica recesiva, que darían lugar a una insensibilidad total a la acción de la GH. El hipocrecimiento en estos casos es severo y el fenotipo

característico (síndrome de Laron), similar en muchos aspectos al de la deficiencia completa de GH. Los niveles séricos de GH son normales o elevados, variables los de GHBP (habitualmente, disminuidos) y disminuidos los de IGF-I e IGFBP-3. Se han descrito, también, formas congénitas de insensibilidad parcial a la GH, debidas a mutaciones en heterocigosis del RGH, que darían lugar a formas de hipocrecimiento menos severas. Asimismo, se han descrito recientemente situaciones excepcionales de insensibilidad total o parcial a la GH por alteración de los mecanismos post-receptor encargados de la transmisión del mensaje de GH (mutaciones en STAT-5b), así como por deficiencia de ALS (mutaciones en el gen de ALS), deficiencia de IGF-I (mutaciones en el gen de IGF-I) o resistencia a IGF-I (mutaciones en el receptor de IGF-I).

Hipotiroidismo

Representa, en la actualidad, menos de un 1% del total de hipocrecimientos, gracias a la aplicación generalizada del *screening* neonatal, al mejor control en las áreas de bocio endémico y a la mejoría, en general, en el diagnóstico y tratamiento de los hipotiroidismos adquiridos (tiroiditis linfocitaria crónica, lo más frecuente). El hipocrecimiento y el retraso en la EO y en el inicio de la pubertad son hallazgos habituales en las situaciones de hipotiroidismo prolongado.

Hipercortisolismo

La alteración del crecimiento en situaciones de hipercortisolismo crónico (síndrome de Cushing) es un fenómeno prácticamente constante y suele ser, junto con la obesidad, la manifestación clínica más precoz. El síndrome de Cushing es debido, en la mayoría de los casos, a una hipersecreción de ACTH (enfermedad de Cushing), a un tumor suprarrenal o a la administración exógena y mantenida de glucocorticoides. Salvo en este último caso, el hipercortisolismo es una causa excepcional de hipocrecimiento en la infancia. Los tumores adrenales suelen producir, además de cortisol, cantidades excesivas de andrógenos, lo que puede enmascarar los efectos inhibidores de los glucocorticoides sobre el crecimiento.

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la alteración del crecimiento son múltiples. El efecto “tóxico” de los glucocorticoides sobre la placa de crecimiento puede persistir, al menos en parte, una vez suprimida su fuente y comprometer definitivamente la talla final; de forma que, en general, cuanto mayor sea la duración y la intensidad de la exposición, menos posibilidades hay de que el crecimiento de recuperación sea completo. La utilización de glucocorticoides en terapia a días alternos, si es posible, puede minimizar, al menos parcialmente, sus efectos deletéreos sobre el crecimiento.

Exceso de esteroides sexuales

La pubertad y la pseudopubertad precoces son una forma muy especial de hipocrecimiento; ya que, el exceso de esteroides sexuales durante la fase prepuberal determina una aceleración anormal de la VC y de la EO y, por tanto, un hipercrecimiento transitorio; sin embargo, la estimulación desproporcionada de la maduración epifisaria conduce, simultáneamente, a un cierre precoz de los cartílagos de crecimiento y a una talla final baja. Estos efectos son el resultado de una acción directa de los esteroides sexuales sobre la placa de crecimiento, pero también de un incremento de la secreción de GH. El incremento de esteroides sexuales durante la infancia puede obedecer a numerosas causas y puede resultar de una activación precoz, idiopática o de causa orgánica, del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal (pubertad precoz verdadera) o puede producirse independientemente de las gonadotropinas hipofisarias (pseudopubertad precoz), como sería el caso, entre otros, de la hiperplasia suprarrenal congénita.

Pseudohipoparatiroidismo (PHP)

Representan un grupo heterogéneo de enfermedades, extremadamente infrecuentes, que se caracterizan por una resistencia en los órganos diana (hueso y riñón) a la acción de la paratohormona (PTH). Desde el punto de vista bioquímico, se caracterizan por hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles supranormales de PTH que no se acompañan de incremento de $1-25(\text{OH})_2$ vitamina D ni de hiperfosfatúria. Muchos de estos pacientes presentan, además, un fenotipo peculiar (talla baja, obesidad, cara redonda, retraso mental leve-moderado) y anormalidades óseas (osteodistrofia hereditaria de Albright). Estas incluirían, fundamentalmente: acortamiento de metacarpianos, metatarsianos y falanges, radio curvo, cúbito valgo, coxa vara y genu valgo.

tipo peculiar (talla baja, obesidad, cara redonda, retraso mental leve-moderado) y anormalidades óseas (osteodistrofia hereditaria de Albright). Estas incluirían, fundamentalmente: acortamiento de metacarpianos, metatarsianos y falanges, radio curvo, cúbito valgo, coxa vara y genu valgo.

Hipocrecimiento psicosocial

Se define el hipocrecimiento de causa psicosocial como: “un síndrome de talla baja y/o retraso puberal que se produce en niños y adolescentes en situaciones de hostigamiento psicológico o privación afectiva y para el que no se encuentra otra explicación”⁽¹⁹⁾.

Los mecanismos fisiopatológicos que median esta forma de hipocrecimiento son desconocidos, aunque en algunos casos se han implicado alteraciones en el eje de la GH-IGFs. Su diagnóstico es difícil y requiere un alto índice de sospecha.

Hipocrecimientos de causa desconocida (talla baja idiopática)

El concepto de TBI agruparía situaciones normales y patológicas de hipocrecimiento de inicio postnatal, cuyo único denominador común es nuestra incapacidad para alcanzar un diagnóstico etiopatogénico. Se estima que, aproximadamente, el 80 % de los niños que consultan por talla baja podrían ser diagnosticados de TBI.

La definición de TBI (*idiopathic short stature* en la terminología anglosajona) es el resultado del reciente 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⁽²⁰⁾. En esta reunión, se definió la TBI como: una condición en la que la talla de un individuo se encuentra más de 2 SDS por debajo de media para su edad, sexo y grupo de población, sin evidencia de anomalías sistémicas, endocrinas, nutricionales o cromosómicas. Esta definición, según establece el propio consenso, incluye a los niños con VNTB y excluye, específicamente, a niños con: peso y/o talla baja para su EG, fenotipo dismórfico o disarmónico (displasia

ósea, síndrome de Turner, entre otros), trastorno psiquiátrico o emocional grave u otras causas claramente identificables de talla baja (por ejemplo: enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, malnutrición, deficiencia o insensibilidad a la GH, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, etc.).

Las VNTB serían hipocrecimientos armónicos de inicio postnatal que resultarían de la variabilidad normal tanto de la talla como del ritmo madurativo que existe en la especie humana⁽¹⁰⁾. Nuestro desconocimiento de los mecanismos fisiológicos que subyacen al control genético del crecimiento y del ritmo madurativo, así como nuestra incapacidad para predecir con fiabilidad la talla adulta de un niño, han condicionado su inclusión en el grupo de TBI. Dentro de las VNTB se incluyen: la **talla baja familiar (TBF)**, el **retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (RCCP)** y la frecuente asociación de ambos patrones de crecimiento (Tabla II). El término de TBF hace referencia a un grupo de individuos con talla baja, por otro lado sanos, que maduran a un ritmo normal y cuyos familiares más próximos son de talla baja. Por su parte, los pacientes con RCCP serían sujetos sanos que, como consecuencia de un ritmo de maduración más lento que la media de la población (alrededor del 60% tienen antecedentes familiares de maduración tardía), presentan durante la infancia una talla baja, inadecuada para su contexto familiar, retraso de la maduración ósea (2-3 años), inician la pubertad tardíamente y alcanzan la talla adulta a una edad superior a la media de la población. En ambas situaciones, la talla final es acorde con el contexto familiar, aunque este resultado no es exclusivo de las variantes normales; dado que, existen hipocrecimientos patológicos hereditarios susceptibles de condicionar una talla final acorde con el contexto familiar.

El concepto de TBI es controvertido, artificial y heterogéneo; ya que, incluye situaciones normales y patológicas, cuyo único denominador común es nuestra incapacidad para alcanzar un diagnóstico etiopatogénico. Se estima que, aproximadamente, el 80% de los niños que consultan por talla baja podrían ser diagnosticados de TBI. La inmensa mayoría de estos niños (80-85%) corresponderían a VNTB y un pequeño porcentaje

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

Características clínicas	TBF	RCCP	TBF + RCCP
• PRN y LRN	Normal	Normal	Normal
• Antecedentes familiares	Talla baja	Maduración tardía	Talla baja Maduración tardía
• Inicio del hipocrecimiento	Postnatal	Postnatal	Postnatal
• Ritmo de maduración	Normal	Lento	Lento
• Ritmo de crecimiento lento	Entre 1-4 años	Entre 1-4 años	Entre 1-4 años
		Peripuberal	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.*

(15-20%) a patologías en las que, por desconocimiento o dificultad diagnóstica, no se llega a alcanzar un diagnóstico, como sería el caso de: hipocrecimientos nutricionales, hipocrecimientos psicosociales, alteraciones infrecuentes o menores en el eje GH-IGFs, así como osteocondrodisplasias, cuadros sindrómicos o alteraciones genéticas (microdeleciones, duplicaciones, disomías uniparentales...) de escasa expresividad clínica, entre otras posibles causas. Por consiguiente, las bases del diagnóstico de TBI serían: la definición de talla baja, las patologías que deben ser excluidas y la sistemática y pruebas complementarias mínimas que deben llevarse a cabo antes de establecer dicho diagnóstico (véase apartado de "Diagnóstico"). Por consiguiente, a medida que nuestros conocimientos y métodos de diagnóstico, sobre todo moleculares, mejoren y puedan aplicarse en estos pacientes, muchos de estos niños diagnosticados de TBI deberán ser reclasificados a otros grupos de patología conocida.

Orientación diagnóstica y pruebas complementarias

La valoración del crecimiento de un niño exige un amplio conocimiento por parte del pediatra de las características del crecimiento normal, de cómo recoger con precisión e interpretar los parámetros auxológicos básicos y de la forma en que las distintas patologías alteran el crecimiento; ya que, si consideramos la multiplicidad de posibles etiologías, el diagnóstico diferencial de los hipocrecimientos es uno de los más amplios de la Pediatría.

La evaluación inicial (Tabla III) de todo paciente que consulta por hipocrecimiento incluirá, como en cualquier otra patología, una historia clínica exhaustiva y un examen clínico completo, al que debe añadirse una valoración auxológica básica (véase apartado de "Regreso a las bases" en este mismo número de *Pediatría Integral*), la determinación de la maduración ósea (edad ósea) y, si es posible, el análisis del patrón de crecimiento a partir de los datos aportados por los padres o acumulados en la historia del niño⁽²¹⁾. Los datos obtenidos de esta evaluación inicial nos permitirán, al menos, determinar si se trata de un hipocrecimiento armónico o disarmónico y si es de inicio prenatal o postnatal, y así orientar el diagnóstico y las pruebas complementarias (véase algoritmo diagnóstico).

Si el hipocrecimiento es disarmónico, prenatal o postnatal

Si la talla baja se asocia con unas proporciones corporales anormales, debe remitirse al especialista y considerarse como una osteocondrodisplasia, aunque no se llegue a un diagnóstico preciso. Éste va a depender en gran medida de la experiencia del especialista y del radiólogo; ya que, el estudio radiológico de todo el esqueleto es la prueba diagnóstica más importante, al permitir determinar qué partes del esqueleto están más afectadas y la búsqueda de signos específicos de determinadas osteocondrodisplasias. A menudo y, dada la aparición tardía de las deformidades y de algunas de las anomalías radiológicas, es necesario repetir el examen a lo largo

de la infancia y valorar cuidadosamente la armonía corporal o la presencia de deformidades en los progenitores. El estudio anatomopatológico del cartílago y del hueso puede ser también de utilidad en algunos casos, aunque rara vez se lleva a cabo. Cuando existe la sospecha clínica de un osteocondrodisplasia de base genética conocida y la metodología está disponible (acondroplasia, hipochondroplasia, mucopolisacaridosis, haploinsuficiencia de *SHOX*, entre otras), pueden realizarse estudios bioquímicos o moleculares que confirmen el diagnóstico, lo que permitirá un adecuado consejo genético y un diagnóstico prenatal precoz.

Si el hipocrecimiento es armónico y de inicio prenatal

Si el hipocrecimiento es armónico y de inicio prenatal, debe observarse la evolución del niño y, si este no recupera su carril de crecimiento en el primer o segundo año de vida, debería remitirse al especialista, habida cuenta de la escasa posibilidad de recuperación espontánea del crecimiento a partir de esa edad y la posibilidad de tratamiento con GH a partir de los 4 años.

Si no existe constancia de patología materna o placentaria que justifique el inicio prenatal del hipocrecimiento, y especialmente si el niño presenta retraso mental o psicomotor, alguna malformación, un fenotipo peculiar o algún rasgo sindrómico, debe considerarse la posibilidad de que se trate de una cromosomopatía o de un síndrome dismórfico; por lo que, estaría indicada la realización de un cariotipo y la remisión

Tabla III. Puntos de especial interés en la anamnesis y exploración de un niño que consulta por talla baja o hipocrecimiento**Historia familiar**• **Componente familiar de talla:**

- Talla de padres, hermanos u otros familiares próximos (árbol genealógico)
- Presencia de hipocrecimiento disarmónico en familiares

• **Ritmo madurativo familiar:**

- Pubertad adelantada o retrasada en padres, hermanos u otros familiares próximos
- Edad de la menarquia o estirón puberal en padres, hermanos u otros familiares próximos

• **Consanguinidad:** incrementa mucho el riesgo de trastornos genéticos recesivos• **País de origen, etnia y generación en el país:** determina qué gráficas de crecimiento utilizar• **Enfermedades hereditarias**• **Enfermedades endocrinológicas, autoinmunes...**• **Rasgos fenotípicos anormales en familiares:** riesgo de cuadros sindrómicos hereditarios• **Ambiente familiar (económico/cultural/social)****Historia personal**• **Gestacional:**

- Bienestar fetal y crecimiento intrauterino
- Ganancia ponderal y nutrición
- Inicio de movimientos fetales
- Patología gestacional (hemorragias, tóxicos...)

• **Perinatal:**

- Edad gestacional, PRN, LRN y PC
- Parto (instrumental, presentación, SFA...)
- Hipogluceemia/ictericia prolongada

• **DPM, rendimiento escolar y alt. de conducta** (retraso mental, síndromes, hipocrecimiento psicosocial...)• **Nutrición y ganancia ponderal** (hipocrecimientos nutricionales y enfermedades crónicas)• **Enfermedades previas y tratamientos** (hipocrecimientos asociados a patología crónica):

- Corticoterapia (dosis, continua/alterna, duración)
- Quimioterapia (medicamento, dosis, duración, edad...)
- Radioterapia (edad, dosis, localización...)
- Fracturas (posibilidad de maltrato y de hipocrecimiento psicosocial)

• **Anamnesis por aparatos:** signos o síntomas que puedan sugerir patología crónica de escasa expresividad (hipotiroidismo, celiacía...)• **Patrón de crecimiento y de ganancia ponderal:** reconstruir curvas de peso y talla• **Desarrollo puberal:** inicio y progresión de los caracteres sexuales secundarios. Menarquia**Exploración física completa**• **Búsqueda de rasgos sindrómicos** (Turner, Noonan, Silver-Rusell, Prader-Willi...)• **Búsqueda de signos de patología crónica inadvertida** (malnutrición, hábito malabsortivo, obesidad y distribución de la grasa corporal, hipertensión arterial, tiroidomegalia, hepatoesplenomegalia...)• **Signos de negligencia, abuso o privación emocional**• **Medición de parámetros antropométricos:** valoración auxológica básica:

- Talla, peso, perímetro cefálico e índice de masa corporal
- Velocidad de crecimiento
- Valorar armonía/disarmonía (brazo, talla sentado, cociente segmento superior/segmento inferior...)

• **Desarrollo puberal:**

- Estadios de Tanner/volumen testicular
- Presencia de micropene y/o criptorquidia

PRN: peso al nacimiento; LRN: longitud al nacimiento; PC: perímetro cefálico al nacimiento; DPM: desarrollo psicomotor; SFA: sufrimiento fetal agudo.

al especialista. Existe un número considerable de cuadros sindrómicos en los que el hipocrecimiento, de inicio prenatal o postnatal, es una de sus principales

características. Muchos de ellos tienen una base genética, pero la mayoría no muestran alteraciones en el cariotipo convencional y su reconocimiento

requiere de una gran experiencia por parte del médico que lo observa.

Si se ha diagnosticado un síndrome de base genética conocida y la meto-

dología está accesible (síndromes de Prader-Willi, Noonan, Cornelia de Lange...), es recomendable confirmar molecularmente el diagnóstico clínico, lo que permitirá: establecer un diagnóstico de certeza, orientar a los padres sobre la futura evolución del paciente y realizar un adecuado consejo genético. En caso de que las características clínicas del paciente no orienten hacia un diagnóstico concreto, se puede considerar, en colaboración con el genetista clínico, la posibilidad de realizar lo que se conoce como “estudios de asociación a lo ancho del genoma” o GWAS (*genoma-wide association studies*). Dentro de estos estudios, los más utilizados en la detección de estas patologías son: los *arrays*-SNP (SNP: *single nucleotide polymorphism*), que permiten detectar cientos o miles de SNPs (variaciones de una sola base en el ADN), que son el tipo de polimorfismo más frecuente; y los *arrays*-CGH (CGH: hibridación genómica comparada) que permiten detectar variaciones en la dosis o número de copias del genoma (microdeleciones, microduplicaciones o disomías uniparentales). En cualquier caso, la interpretación de los GWAS no es fácil; ya que, si bien sirven para indicarnos genes que podrían estar implicados en una enfermedad, no establecen una relación causa-efecto, lo que debe comprobarse y no siempre es fácil. Así, por ejemplo, un reciente estudio⁽²²⁾ realizado con *array*-CGH en 95 pacientes sindrómicos no diagnosticados, permitió detectar imbalance genético en 30 pacientes (31%), que, en al menos 16 de ellos (17%), parecía estar relacionado con el fenotipo anormal y en 8 de ellos no había sido descrito previamente.

Si el hipocrecimiento es armónico y de inicio postnatal

Si la talla no está severamente afectada, entre -2 y -3 SDS, existen antecedentes familiares de TBF o de RCDP y no existen datos sugerentes de hipocrecimiento patológico (véase algoritmo diagnóstico), en la mayoría de los casos se tratará de una VNTB. Estos hallazgos, junto con un patrón de crecimiento característico y una predicción de talla adulta acorde con la talla familiar, permitirán establecer un diagnóstico provisional de VNTB. La constatación, a los 6 y 12 meses, de la existencia de una VC normal, prácticamente con-

firmará el diagnóstico. Si, por el contrario, la VC es patológica, se deberá reconsiderar el diagnóstico y valorar la realización de estudios complementarios o la remisión del paciente al especialista.

Si la afectación de la talla es severa, por debajo de -3 SDS, o existen otros datos sugerentes de patología (véase algoritmo diagnóstico), deberán realizarse pruebas complementarias. En muchos de los casos, la valoración inicial nos permitirá establecer un diagnóstico de sospecha y orientar estas pruebas hacia una patología específica (nutricional, gastrointestinal, respiratoria...). Si no existen datos sugerentes de patología específica, será necesario practicar, junto con un seguimiento estrecho de la evolución clínica y auxológica del paciente, una serie de pruebas de laboratorio que permitan descartar aquellas enfermedades en las que el hipocrecimiento pueda ser la manifestación inicial o que, por su escasa expresividad clínica, puedan pasar desapercibidas:

- **Hemograma y ferritina:** parámetros de utilidad en el diagnóstico de anemia, enfermedades hematológicas, malnutrición y malabsorción.
- **Velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR):** útiles en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias paucisintomáticas, especialmente enfermedad inflamatoria intestinal.
- **Bioquímica básica** (glucemia, urea, creatinina, albúmina, transaminasas, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, ionograma...): diagnóstico de enfermedad crónica (hepática, renal, metabólica), alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, malnutrición, deficiencia de Zn, etc.
- **Gasometría, pH y análisis de orina:** útiles para descartar enfermedad renal, acidosis tubular renal y otras tubulopatías, especialmente en menores de 3 años.
- **IgA y anticuerpos para enfermedad celíaca (antiendomio y antitransglutaminasa IgA):** entre un 2 y un 8% de los niños con talla baja sin síntomas gastrointestinales presentan una enfermedad celíaca y, entre un 7 y un 10% de los celíacos, padecen una deficiencia de IgA que puede enmascarar el diagnóstico; por ello, la determinación de esta inmuno-

globulina es imprescindible para la interpretación de los niveles de anticuerpos específicos. No obstante, aunque estos poseen una buena especificidad y sensibilidad, la prueba diagnóstica fundamental continúa siendo la biopsia intestinal.

- **T4L y TSH:** en un niño con talla baja es obligado descartar un hipotiroidismo, ya que la sintomatología puede ser muy escasa.
- **IGF-I:** es una proteína dependiente de GH y un marcador sensible de su posible deficiencia/insuficiencia; no obstante, su especificidad es menor y puede encontrarse disminuida en situaciones no deficitarias, especialmente si se acompañan de un cierto grado de malnutrición. Su determinación puede complementarse con la IGFBP-3, también GH-dependiente y menos sensible a la malnutrición, especialmente en niños pequeños o con regular estado nutricional.
- **Cariotipo:** debe realizarse en toda niña con talla baja de causa no explicada para descartar un síndrome de Turner. En varones, su indicación es más discutible. Un cariotipo 46,XY/45,X0 se ha descrito en niños con talla baja sin anomalías genitales, aunque lo habitual es que las presenten; por lo que, en varones con talla baja debe realizarse un cariotipo, al menos, si presenta anomalías genitales. También estaría indicado en pacientes con talla baja asociada a retraso psicomotor o rasgos dismórficos.
- **Rx de mano y muñeca izquierda (EO):** la EO se utiliza en el cálculo de la PTA y puede orientar a determinadas patologías. Está habitualmente retrasada en los trastornos de crecimiento secundarios (patologías crónicas, endocrinopatías...) y en muchos de los niños con TBI; más aún, la ausencia de retraso en la EO, prácticamente, excluye una situación de deficiencia de GH. Por el contrario, en la mayoría de los trastornos primarios o intrínsecos del crecimiento (síndromes dismórficos, osteocondrodisplasias...), el retraso de la EO es menor o inexistente. Un cuidadoso análisis de la radiografía de mano puede sugerir la existencia de displasia ósea no diagnosticada (braquidactilias,

haploinsuficiencia del SHOX, pseudo-hipoparatiroidismo...), en cuyo caso, al igual que ocurre cuando el hipocrecimiento es disarmónico, debería realizarse un estudio radiológico del resto del esqueleto.

Estas pruebas básicas son las propuestas en la mayoría de los protocolos nacionales e internacionales de talla baja idiopática, pero pueden ampliarse o completarse en función de la historia clínica, de la evolución o de los resultados de las pruebas previas, con otros estudios:

- **Prealbumina, fólculo, proteína transportadora de retinol** (sospecha de malnutrición y malabsorción).
- **Estudio en heces de sangre, grasa o parásitos** (sospecha de malabsorción, lamblisis).
- **Iones en sudor** (sólo si hay malnutrición, patología respiratoria recivante y sospecha de fibrosis quística).
- **Cortisol libre en orina** (sólo si obesidad con sospecha de hipercortisolismo).
- **Mapa óseo** (sólo si hay disarmonía y sospecha de osteocondrodisplasias).
- **Estudio del eje de GH-IGF-I:** es necesario descartar una deficiencia/insensibilidad a la GH para poder establecer el diagnóstico de TBI. La determinación de los niveles séricos de IGF-I carece de la sensibilidad y especificidad suficientes para establecer o descartar una alteración en el eje de la GH; de hecho, alrededor del 25-50% de las TBI presentan niveles séricos de IGF-I por debajo de -2 SDS y pacientes deficitarios de GH pueden presentar niveles séricos de IGF-I dentro del rango bajo de la normalidad. La mayoría de los autores está de acuerdo en que, si los niveles séricos de IGF-I son claramente normales (entre ± 1 DE para la edad y sexo), la EO no está retrasada de forma marcada y la VC es normal, la probabilidad de que exista un trastorno en el eje GH-IGF-I es muy escasa y no sería necesario realizar más estudios de valoración. Si, por el contrario, los niveles de IGF-I están por debajo de -2 DE para la edad y sexo o por debajo de la media junto con otros datos clínicos sugerentes de deficiencia de GH, estos deberían llevarse a cabo⁽²³⁾. No

existe un acuerdo sobre qué y cómo deberían realizarse estos estudios de valoración del eje GH-IGF-I (test de estimulación farmacológica con/sin primación, qué test, estudios de secreción espontánea, test de generación de IGF-I, niveles séricos de ALS, GHBP, estudio genéticos...); en cualquier caso, la rareza de estos cuadros de deficiencia/resistencia a la GH y la dificultad de interpretación de estas pruebas recomiendan su realización por personal experimentado y siempre en un contexto clínico compatible.

- **Estudio de otros ejes hormonales hipofisarios:** si existen datos sugerentes de patología o se diagnostica una deficiencia de GH, sobre todo si existe lesión de línea media o anomalías en la RM craneal.
- **RM craneal:** sólo debería realizarse en el contexto de una talla baja cuando exista un alto índice de sospecha de deficiencia de GH o de lesión intracraneal (lesiones de línea media, detención brusca del crecimiento, cefalea, vómitos u otros signos de hipertensión intracraneal). En estos casos, debería hacerse con contraste y centrada en el área hipotálamo-hipofisaria, para poder detectar pequeñas alteraciones como, por ejemplo: ensanchamiento del tallo pituitario (histiocitosis o disgerminomas), hipoplasia hipofisaria, neurohipófisis ectópica, estrechamientos o sección del tallo, displasia septo-óptica, entre otras. El hallazgo de anomalías, especialmente el llamado síndrome de sección del tallo hipofisario, puede ser relevante para confirmar el diagnóstico de deficiencia de GH.
- **Estudios genéticos:** representan el paso final en los estudios de hipocrecimiento y deberían estar orientados a genes concretos, en función del diagnóstico y los hallazgos clínicos y hormonales: deficiencia aislada de GH con historia familiar positiva (GHI, GHRH...), deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (LHX3, LHX4, PROP1, HESX1...), deficiencia primaria de IGF-I (GHR, STAT5b, IGF-I, IGF1ALS...), resistencia a IGF-I (IGF1R...), etc. También podemos realizar estudios GWAS en pacientes con TBI, sin otras alteracio-

nes, en cuyo caso la posibilidad de detectar deleciones, duplicaciones o disomías uniparentales podría oscilar entre un 5 y un 10%⁽²⁴⁾.

Opciones terapéuticas en la talla baja

La talla baja no es una enfermedad, sino un síntoma. Por ello, en muchos casos, el tratamiento, salvo una adecuada información al niño y a sus padres, no será necesario; en otros, consistirá únicamente en el tratamiento de la enfermedad responsable; y, por último, en un pequeño número de pacientes, puede ser necesaria la utilización de tratamientos específicos para estimular o mejorar el crecimiento.

Orientación general

En la práctica, disponemos de un número limitado de terapias capaces de influir beneficiosamente sobre el crecimiento, como son: la GH y el IGF-I recombinantes; el tratamiento con fármacos moduladores de la pubertad y el alargamiento óseo⁽¹⁰⁾.

Tratamiento con GH

La GH estimula el crecimiento longitudinal de los huesos largos de manera prácticamente dosis-dependiente y es el tratamiento específico de los déficit de GH; no obstante, se ha utilizado experimentalmente en la mayoría de las formas de hipocrecimiento (TBI, displasias esqueléticas, síndromes dismórficos...)⁽²⁵⁾. En la actualidad, las indicaciones aceptadas para el tratamiento con GH en España, además de la deficiencia de GH (niños y adultos), son: el síndrome de Turner, el hipocrecimiento asociado a insuficiencia renal crónica, la falta de recuperación de la talla en los RNPEG, el síndrome de Prader-Willi y la haploinsuficiencia del gen SHOX. La GH se administra por vía subcutánea, diaria, habitualmente antes de acostarse, en una dosis única de 0,025-0,035 mg/kg/día, en los pacientes deficitarios, y de 0,045-0,05 mg/kg/día, en el resto de situaciones no deficitarias.

Los riesgos conocidos del tratamiento con GH en los pacientes deficitarios son escasos, las más frecuentes: epifisiolisis de la cabeza femoral y pseudotumor cerebral (hipertensión intracraneal benigna), con una frecuencia aproximada, en ambos ca-

sos, de 1:1.000 niños tratados. A dosis más altas y mantenidas, puede haber disminución de la sensibilidad a la insulina y desarrollo de rasgos acromegaloides. En cualquier caso, la experiencia a largo plazo en pacientes no deficitarios y con dosis altas de GH es escasa y sus potenciales riesgos, desconocidos. Esta incertidumbre debería hacer extremar la prudencia sobre su uso indiscriminado en patologías en las que sus hipotéticos beneficios no hayan sido suficientemente probados.

Tratamiento con IGF-I

El IGF-I recombinante está disponible en España desde 2008. Estaría indicado es la resistencia genética a la acción de la GH (anomalías en el receptor de GH o en sus vías de señalización intracelular) o bien por mutaciones en el gen de IGF-I⁽²⁷⁾. La dosis recomendada es de 0,04-0,08 mg/kg/día (máximo: 0,12 mg/kg/día), repartida en dos dosis y administrada, cada 12 horas, por vía subcutánea, preferentemente antes de una comida para prevenir hipoglucemias.

La experiencia clínica en la utilización del IGF-I recombinante es escasa y prácticamente limitada al tratamiento de pacientes con insensibilidad congénita a la GH (síndrome de Laron). Los estudios a corto y medio plazo demuestran en ellos la eficacia del tratamiento, aunque sus resultados son menores que los obtenidos con la GH en los pacientes deficitarios. Los efectos secundarios más frecuentes que hasta ahora se han visto asociados al tratamiento con IGF-I son: hipoglucemias, aumento del tejido linfático (amígdalas, adenoides, bazo y timo), náuseas, vómitos, cefalea y papiledema (*pseudotumor cerebri*), prurito y aumento de transaminasas.

Tratamiento con moduladores de la pubertad

La utilización de fármacos moduladores de la pubertad en el tratamiento de la talla baja es relativamente reciente y sus efectos beneficiosos insuficientemente probados; por lo que, su indicación no ha sido aceptada y su utilización debería ser considerada todavía experimental. Los fármacos más utilizados han sido los **análogos de GnRH** (aGnRH) y, más recientemente, los **inhibidores de 3ª generación de la aromatasa** (IA: anastrozole y letrozole), la enzima que

cataliza, en condiciones normales, el paso de andrógenos a estrógenos.

El objetivo de los aGnRH en el tratamiento de la talla baja sería frenar la producción de esteroides sexuales, alargando el periodo de crecimiento prepupal. Los estudios disponibles indican que, administrados aisladamente en pacientes con talla baja y pubertad normal o adelantada, no son útiles para mejorar la talla adulta y que, asociados con GH conducirían, en el mejor de los casos, a un beneficio modesto en la talla adulta, cuando el tratamiento combinado se mantiene durante al menos 3 años.

En el caso de los IA, su objetivo sería enlentecer el cierre de las placas de crecimiento (mediado, principalmente, por los estrógenos) y prolongar el crecimiento lineal. Los estudios iniciales, en varones con RCCP y TBI, son muy prometedores y sugieren beneficios en la talla adulta de alrededor de 5 cm tras 1-2 años de tratamiento; no obstante, el escaso número de pacientes tratados y la limitada disponibilidad de datos a talla final aconseja limitar todavía su utilización a estudios controlados.

Tratamiento quirúrgico de la talla baja

Se basa en la realización de alargamientos óseos, habitualmente en tibias, fémures y húmeros. Su objetivo no es sólo obtener una talla más alta, sino también mantener o mejorar la proporcionalidad de los segmentos corporales y, en casos concretos, conseguir mejorías funcionales. Su indicación más habitual, generalmente a partir de los 9-12 años, son las displasias óseas, especialmente aquellas con huesos sólidos y afectación preferente de extremidades, como la acondroplasia. En las tallas bajas no displásicas, la indicación de la elongación ósea es más controvertida y suele realizarse una vez finalizado el crecimiento, cuando otros tratamientos han fracasado en la consecución de una talla "aceptable". Antes de aconsejar este tipo de terapia, es importante informar al paciente y a sus padres de que las grandes elongaciones (30-35 cm en extremidades inferiores, 10-12 cm en las superiores) conllevan procesos de larga duración, dolorosos, en los que las incidencias y complicaciones (infecciosas, cicatriciales, óseas, musculotendinosas, vasculares y nerviosas) son relativamen-

te frecuentes y, en ocasiones, graves, con resultados no siempre satisfactorios. Por ello, el paciente debe estar muy motivado y sólo deberían ser llevadas a cabo por unidades muy experimentadas.

Tratamiento específico de las distintas formas de talla baja

Retrasos de crecimiento intrauterino

El 80-90% de los hipoprecrecimientos prenatales alcanzan una talla en los 2-4 primeros años de vida dentro de la normalidad y no requieren tratamiento. En el 10-20% que no lo hace, estaría indicado el tratamiento con GH que no sólo mejora la talla final de muchos de estos pacientes, sino que parece ejercer también efectos positivos sobre la composición corporal, la tensión arterial y el metabolismo lipídico.

Cuadros síndromicos y cromosomopatías

El hipoprecrecimiento asociado a los cuadros síndromicos y cromosomopatías carece, en general, de tratamiento específico. En Europa, sólo el síndrome de Turner (1,4 mg/m²/día) y el síndrome de Prader-Willi (1 mg/m²/día, sin sobrepasar los 2,7 mg/día) son, actualmente, indicaciones aceptadas para el empleo de la GH. Recientemente, en 2007, la FDA (*Food and Drug Administration*) norteamericana ha aprobado, también, la utilización de la GH en el síndrome de Noonan⁽²⁶⁾.

Osteocondrodisplasias

El tratamiento de la mayoría de las osteocondrodisplasias es sintomático y ortopédico. Si el hipoprecrecimiento se produce sobre todo a expensas del acortamiento de las extremidades inferiores y la calidad del hueso lo permite, el alargamiento óseo puede ser una alternativa. En España, sólo en los hipoprecrecimientos por haploinsuficiencia del SHOX está aceptada la utilización de la GH (0,045-0,050 mg/kg/día), aunque la experiencia a talla final es todavía muy escasa, así como sus potenciales efectos secundarios.

Hipoprecrecimientos secundarios a enfermedades crónicas

Cuando el hipoprecrecimiento es el resultado de una enfermedad crónica (insuficiencia renal, fibrosis quística, ma-

labción...), los esfuerzos terapéuticos deben dirigirse a mejorar la nutrición y, si es posible, curar la enfermedad de base. En los últimos años, la sensibilidad creciente respecto a las secuelas que sobre el crecimiento tienen estas enfermedades ha conducido a la modificación de muchos de los protocolos de tratamiento al objeto de minimizar dichas secuelas e, incluso, a que se instauren terapias específicas encaminadas a mejorar el pronóstico de talla de estos pacientes, como es el caso, en algunas de ellas, de la administración de GH: insuficiencia renal crónica (IRC), enfermedad inflamatoria intestinal, corticoterapia crónica, artritis reumatoide y trasplantes hepático y cardíaco, entre otros. Salvo en el caso de la IRC, donde la indicación de GH ha sido aceptada, la utilización de la GH en el resto de situaciones continúa siendo experimental.

Hipocrecimientos secundarios a patología endocrinológica

La mayoría de los hipocrecimientos secundarios a patología endocrinológica tienen un tratamiento específico: GH en la deficiencia de GH, IGF-I en la de insensibilidad congénita a la GH, levotiroxina sódica en los hipotiroidismos, hidrocortisona en la hiperplasia suprarrenal congénita, aGnRH en la pubertad precoz central, etc. El tratamiento del hipercortisolismo crónico requiere la supresión de la fuente de cortisol, habitualmente mediante la extirpación del tumor productor de ACTH (adenoma hipofisario) o del tumor suprarrenal productor de cortisol (suprarrenaloma). En aquellos casos en que el hipercortisolismo es yatrogénico, se debe intentar administrar los corticoides a días alternos y reducir, en la medida de lo posible, tanto la duración como la dosis.

Hipocrecimiento psicossocial

El tratamiento del hipocrecimiento de causa psicossocial es, al igual que su diagnóstico, complejo y difícil. En algunos casos, será suficiente con mejorar el aporte nutricional y modificar las actitudes familiares para conseguir un adecuado crecimiento de recuperación, pero, en la mayoría de los casos, sólo un adecuado tratamiento psicológico y la separación del niño del ambiente familiar, no siempre posible, permitirá una normalización del crecimiento.

Talla baja idiopática

Las VNTB englobadas dentro del concepto de TBI no suelen requerir ningún tipo de tratamiento, salvo el apoyo psicológico y el aporte de una adecuada información a los padres y al paciente sobre la normalidad del cuadro clínico, su previsible patrón de crecimiento y las expectativas de talla adulta. En algunos pacientes con RCCP, el retraso en el crecimiento y, sobre todo, la aparición tardía de los caracteres sexuales secundarios puede determinar una mala adaptación psicossocial y baja autoestima. En estos casos, puede estar indicada la utilización durante un corto periodo de tiempo de esteroides sexuales a dosis bajas; en concreto, en los varones, donde este tipo de problema es más frecuente, suelen administrarse entre 1 y 3 ciclos, de 3-6 meses de duración cada uno, de testosterona depot (50-100 mg/mes, por vía intramuscular), con intervalos de 3-4 meses sin tratamiento.

En el año 2003, la FDA norteamericana y posteriormente otros países han aprobado el uso de la GH (0,035-0,050 mg/kg/día) en pacientes con TBI. Pocas veces, una indicación de tratamiento ha generado y sigue generando, tanta polémica y tanto papel gastado en consideraciones clínicas, éticas, económicas y de toda índole. En resumen, los dos principales argumentos para esta aprobación fueron: 1) que la talla baja sería responsable de problemas psicossociales tanto en la infancia como en la edad adulta que condicionarían un menor estatus social y una menor calidad de vida; y 2) que desde 1993, se han ido aprobando indicaciones para la GH en situaciones no deficitarias basándose sólo en la talla baja y en su repercusión psicológica. Por consiguiente, la etiología de la talla baja no debería ser moralmente relevante en la decisión de quién debe o no ser tratado con GH; ya que, el objetivo del tratamiento sería corregir las consecuencias psicossociales negativas de la talla baja.

En España y en el resto de Europa, la situación es distinta y, aunque multitud de tratamientos en esta indicación se están realizando desde las consultas privadas en un marco legal, digamos poco claro, la indicación de GH en la TBI no ha sido todavía aceptada por la Agencia Europea del Medicamento por múltiples motivos. En primer lugar, por-

que los estudios más recientes indican que la talla baja, aunque puede conllevar alguna situación de estrés emocional, no se asocia a problemas psicopatológicos, ni a menor estatus social, ni a menor calidad de vida. En segundo lugar, porque la relación coste-beneficio es mala: elevado coste económico (10.000-15.000 €/año de tratamiento) con discretos efectos beneficiosos sobre la talla final (1-1,5 cm/año de tratamiento). Por último porque, aunque los efectos secundarios a corto-medio plazo son escasos, existe un cierto grado de incertidumbre sobre sus efectos a largo plazo.

Otras opciones terapéuticas, como los IA o la asociación de GH y aGnRH, son todavía objeto de discusión y deberían ser considerados sólo en el marco de estudios controlados.

Funciones del pediatra de Atención Primaria (AP)

Aunque no existe un consenso establecido sobre cuándo el pediatra de Atención Primaria debe iniciar un estudio por talla baja, qué pruebas debe realizar y qué criterios debe emplear para remitir a un paciente a una consulta especializada, un intento de aproximación a cuál debería ser su papel en esta patología queda reflejado en el algoritmo diagnóstico. En cualquier caso, en mi opinión, podríamos resumirlas en:

- Monitorizar el crecimiento y desarrollo de todos los niños a lo largo de la infancia y adolescencia, lo que forma parte de los programas de prevención de la salud infantil desde que estos se pusieron en marcha hace más de cien años y permite detectar precozmente situaciones de fracaso de crecimiento y talla baja.
- Realizar los pasos iniciales en la orientación diagnóstica de estos pacientes: historia clínica, exploración, valoración auxológica y pruebas complementarias básicas, disponibles en prácticamente cualquier Centro de Salud, estableciendo el diagnóstico, en muchos casos y decidiendo, en otros, la necesidad de derivación al especialista.
- Realizar el seguimiento de la gran mayoría de los hipocrecimientos, como sería el caso de las VNTB, pero también de otras causas de talla baja que no requieran tratamientos especializa-

dos y siempre con la potencial colaboración del especialista, si lo considera necesario en función de la evolución del paciente o de las circunstancias individuales de cada caso.

- Por último, y no por ello menos importante, es su labor de tranquilizar e informar a los padres y al niño, transmitiéndoles una información veraz y realista de las expectativas de crecimiento de sus hijos y de las opciones terapéuticas disponibles en cada caso, evitando crear falsas expectativas respecto a la bondad de tratamientos cuyos efectos sobre la talla final son discretos o escasamente probados y cuyos efectos secundarios a largo plazo son inciertos y, en algunos casos, potencialmente graves.

Bibliografía

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

- 1.** Pozo J. Retraso del crecimiento; talla baja. En: del Pozo J, Redondo A, Gancedo MC, Bolívar V, eds. Tratado de Pediatría Extrahospitalaria. 2ª edición. Tomo I). Madrid: Ergon; 2011. p. 603-22.
- 2.** Tojo R, Leis R. Crecimiento normal. En: Cruz-Hernández M, ed. Tratado de Pediatría. 10ª edición. Madrid: Ergon; 2011. p. 885-96.
- 3.** Hernández M. El patrón de crecimiento humano y su evaluación. En: Pombo M, ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4ª edición. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España SAU; 2009. p. 152-74.
- 4.* Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. Acta Paediatr Scand. 1989; (Suppl. 350): 70-94.
- 5.** Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine regulation of feto-placental growth. Horm Res. 2009; 72: 257-65.
- 6.** Rosenfeld RG, Cohen P. Disorders of growth hormone/insulin-like growth factor secretion and action. En: Sperling MA, ed. Pediatric Endocrinology. 3ª edición. Philadelphia (USA): Saunders Elsevier; 2008. p. 254-334.
- 7.*** Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. Growth Horm IGF Res. 2003; 13: 113-70.
- 8.** Boersma B, Wit JM. Catch up growth. Endo Rev. 1997; 18: 646-61.
- 9.* Barker DJP. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. Nutrition. 1997; 13: 807-13.
- 10.** Pozo J, Argente J. Hipocrecimiento armónico. En: Cruz-Hernández M, ed. Tratado de Pediatría. 10ª edición. Madrid: Ergon; 2011. p. 916-31.
- 11.*** 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.
- 12.** Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. CONSENSUS STATEMENT: 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.
- 13.* Bueno-Sánchez M, Ramos-Fuentes FJ. Hipocrecimiento disarmónico: displasias esqueléticas. En: Cruz-Hernández M, ed. Tratado de Pediatría. 10ª edición. Madrid: Ergon; 2011. p. 916-31.
- 14.** Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. Horm Res Paediatr. 2011; 75: 81-9.
- 15.* Olney RC, Bükülmez H, Bartels CF, Pricke-TTCR, Espiner EA, Potter LR, Warman ML. Heterozygous Mutations in Natriuretic Peptide Receptor-B (NPR2) Are Associated with Short Stature. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 1229-32.
- 16.* Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. J Med Genet. 2007; 44: 306-13.
- 17.* Lifshitz F. Nutrition and growth. J Clin Res Paediatr Endocrinol. 2009; 1: 157-163.
- 18.** Suskind DL. Nutritional deficiencies during normal growth. Pediatr Clin North Am. 2009; 56: 1035-53.
- 19.* Pozo J, Argente J. Retraso de crecimiento de causa psicosocial. En: Pombo M, et al. eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4ª edición. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana; 2009. p. 199-203.
- 20.** Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM; 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.
- 21.** Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. Horm Res. 2009; 72: 206-17.
- 22.* Krepischi-Santos AC, Vianna-Morgante AM, Jehée FS, et al. Whole-genome array-CGH screening in undiagnosed syndromic patients: old syndromes revisited and new alterations. Cytogenet Genome Res. 2006; 115: 254-61.
- 23.** 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.
- 24.* Wit JM, Kiess W, Mullis P. Genetic evaluation of short stature. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011; 25: 1-17.
- 25.** Pozo J, Argente J. La hormona de crecimiento (GH) en Pediatría. Rev Horm Crecim. 2007; X(2): 108-32.
- 26.** Collett-Solberg PF. Update in growth hormone therapy of children. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 573-9.
- 27.* Collett-Solberg PF, Misra M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. The role of recombinant human insulin-like growth factor-I in treating children with short stature. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 10-8.
- 28.** Carel JC. Management of short stature with GnRH agonist and co-treatment with growth hormone: a controversial issue. Mol Cell Endocrinol. 2006; 254-255: 226-33.
- 29.** Shulman DI, Francis GL, Palmert MR, Eugster EA; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee. Use of aromatase inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and adolescent development. Pediatrics. 2008; 121: e975-83.

Bibliografía recomendada

- Cruz-Hernández M, ed. Tratado de Pediatría. 10ª edición. Madrid: Ergon; 2011. p. 916-31.

La nueva edición (10ª) del Tratado de Pediatría del Prof. Cruz, de reciente aparición, revisa y actualiza en diferentes capítulos a lo largo de la obra el crecimiento normal, su valoración y por supuesto las alteraciones del crecimiento.

- 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.
- Wit JM, Reiter EO, Ross JL, Saenger PH, Savage MO, Rogol AD, Cohen P. Idiopathic short stature: Management and growth hormone treatment. Growth Horm IGF Res. 2008; 18: 111-35.

Estos dos trabajos recogen las reflexiones de expertos de reconocido prestigio internacional, norteamericanos y europeos, reunidos en el año 2007 en Santa Mónica, California, para analizar los diferentes aspectos de la talla baja idiopática (TBI), lo que representa alrededor del 80% de los hipocrecimientos. Fueron la base del consenso internacional sobre el diagnóstico y tratamiento de la TBI publicado posteriormente, en el año 2008 (referencia 20 de la bibliografía). Son dos amplias revisiones que analizan en profundidad todos los aspectos de la TBI y, por ende, de la talla baja en general. Su lectura detenida es muy recomendable para todos aquellos que quieran profundizar en este tema tan controvertido.

Caso clínico

Motivo de consulta

Niña de 6 años y 9 meses remitida por talla baja, desde aproximadamente el año de vida.

Antecedentes familiares

Madre: 39 años, sana; talla: 150,2 cm (-1,9 DE), con hábito corporal armónico; menarquia a los 12 años; G/AV: 3/0/3. Padre: 45 años, sano; talla: 154,4 cm (-3,5 DE), impresión de disarmonía corporal con acortamiento mesomélico de extremidades (deformidad de Madelung en ambos antebrazos); edad de desarrollo puberal, al parecer normal. Sin antecedentes de consanguinidad. Dos hermanos varones de 19 años y 18 años, con talla 142 cm (-5,6 DE); y 164,7 cm (-1,8 DE), respectivamente. Abuelos maternos con talla normal. El abuelo paterno tiene una talla \approx 145 cm (-5,0 DE) y la abuela paterna de \approx 145 cm (-2,8 DE).

Antecedentes personales

Embarazo, parto y periodo neonatal: normales con PRN: 2.660 g (-1,6 DE), LRN: 48 cm (-0,7 DE) y PC: 34 cm (P50); Pruebas metabólicas: normales. Alimentación: normal, sin alergias ni intolerancias digestivas. Desarrollo psicomotor: normal. Enfermedades anteriores: dos episodios de infección urinaria a los 4 años. Resto sin interés.

Exploración

Edad: 6 años y 9 meses. Talla: 102 cm (-3,4 DE). Peso: 18,4 kg (P10); velocidad de crecimiento: 4,6 cm/año (-1,5



Figura 6. Aunque la afectación esquelética en esta paciente es leve, en la radiografía de mano y muñeca de la paciente se observa la triangulación carpal característica de este cuadro clínico, así como su empeoramiento con la edad y el desarrollo puberal

DE); IMC: 17,7 kg/m² (+0,5 DE); braza: 95 cm. Talla sentado: 60 cm. Buen estado general. Impresión de discreto acortamiento de extremidades, sobre todo de antebrazos, con leve deformidad dorsal de la extremidad distal de ambos antebrazos sugerente de deformidad de Madelung. Cuello normal sin bocio. Abdomen blando, depresible sin masas ni visceromegalias palpables. Auscultación cardiopulmonar:

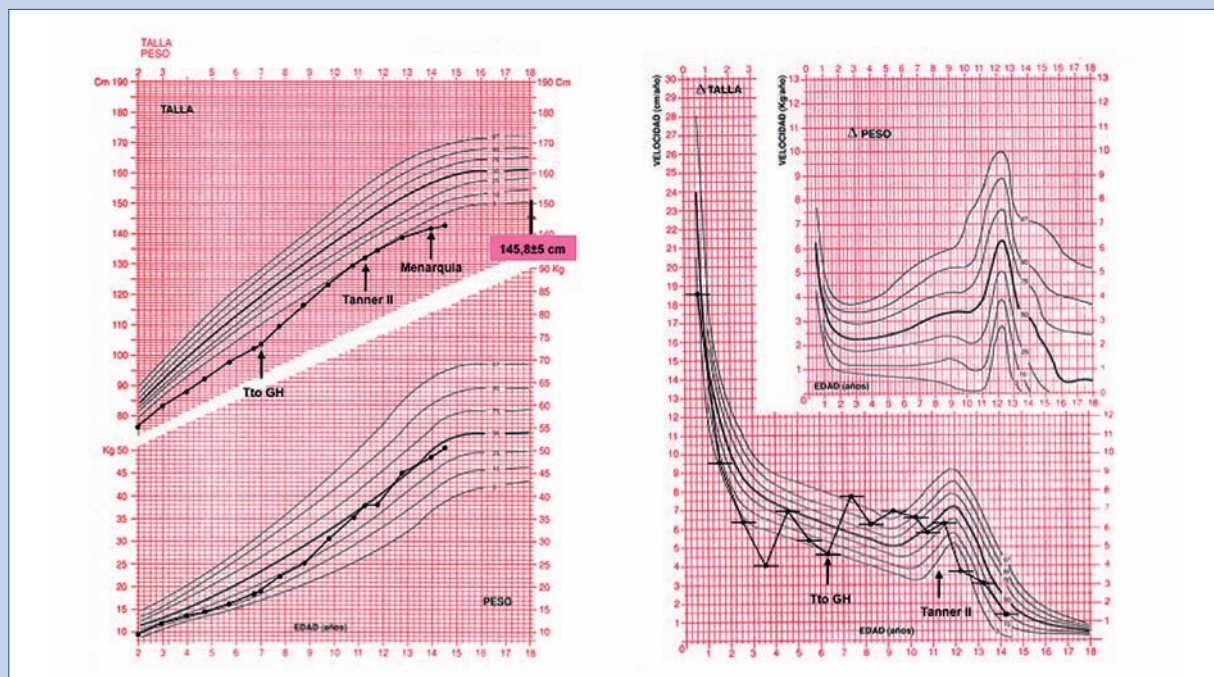


Figura 7. Gráficas de talla, peso y velocidad de crecimiento de la paciente, antes y después del tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

Caso clínico

normal. Genitales externos femeninos normales en estadio I de Tanner (T1, P1, Aa). Valoración de la armonía corporal: Talla – Braza = 7 cm (VN <4 cm); relación Braza/Talla: 93% (VN: $\geq 96,6$ %); relación Talla sentado/Talla en bipedestación: 58,8% (VN $\leq 55,5$ %).

Pruebas complementarias

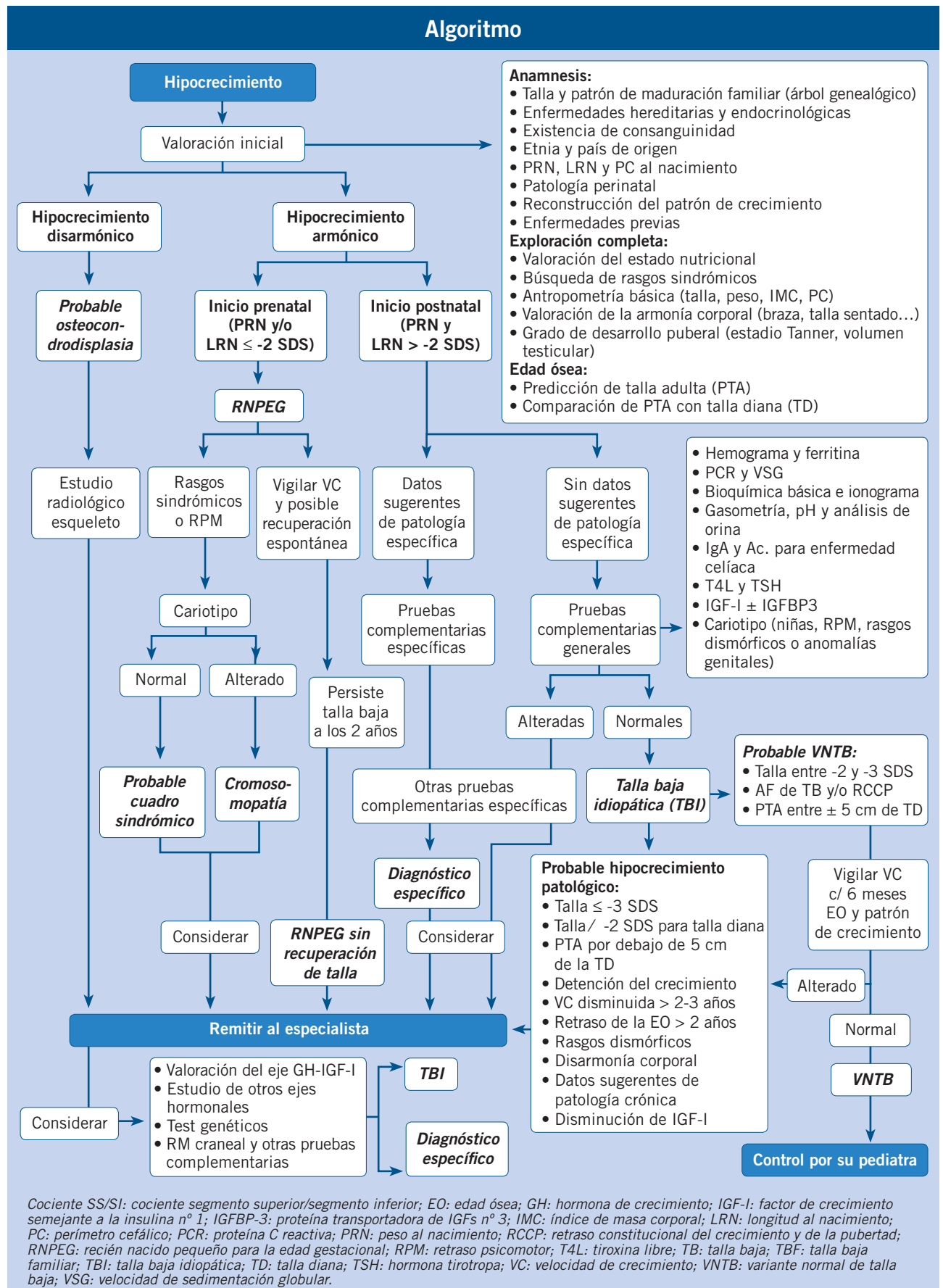
- Hemograma, Fe y ferritina: normales.
- Bioquímica básica: normal.
- Inmunoglobulinas: normales.
- Anticuerpos para enfermedad celíaca: negativos.
- Función tiroidea (T4L y TSH): normal.
- IGF-I: 102 ng/ml (-0,58 DE); IGFBP-3: 1,86 mg/l. (-1,36 DE).

- Edad ósea: 5 años para una edad cronológica de 6 años y 9 meses (Fig. 6).
- Cariotipo: femenino normal (46, XX).
- Mapa óseo: normal, salvo leve triangulización del carpo con incurvación del antebrazo y ensanchamiento de la distancia cúbito-radio, sugerente de deformidad de Madelung.

Evolución y tratamiento

La paciente recibió tratamiento con hormona de crecimiento a la dosis de 0,053 mg/kg/día con aceptable respuesta terapéutica pero sin que se haya logrado normalizar la talla adulta (Fig. 7). La talla casi final, a los 14 años y 6 meses, fue de 142,4 cm (-2,4 DE).

Algoritmo



Cociente SS/SI: cociente segmento superior/segmento inferior; EO: edad ósea; GH: hormona de crecimiento; IGF-I: factor de crecimiento semejante a la insulina nº 1; IGFBP-3: proteína transportadora de IGFs nº 3; IMC: índice de masa corporal; LRN: longitud al nacimiento; PC: perímetro cefálico; PCR: proteína C reactiva; PRN: peso al nacimiento; RCCP: retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad; RNPEG: recién nacido pequeño para la edad gestacional; RPM: retraso psicomotor; T4L: tiroxina libre; TB: talla baja; TBF: talla baja familiar; TBI: talla baja idiopática; TD: talla diana; TSH: hormona tirotrópica; VC: velocidad de crecimiento; VNTB: variante normal de talla baja; VSG: velocidad de sedimentación globular.