



ARTÍCULO ESPECIAL

Talla baja idiopática. Revisión y puesta al día

A. Carrascosa^{a,*}, A. Fernández Longás^b, R. Gracia Bouthelier^c, J.P. López Sigüero^d, M. Pombo Arias^e y R. Yturriaga^f, en representación del Grupo Español de Consenso[◇]

^a Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Hospital Universitario Miguel Servet, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

^c Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^d Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga, España

^e Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela, España

^f Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 4 de mayo de 2011; aceptado el 5 de mayo de 2011

Disponible en Internet el 1 de julio de 2011

PALABRAS CLAVE

Talla baja idiopática;
Talla baja;
Retraso de
crecimiento;
Consenso

Resumen Con la denominación de talla baja idiopática (TBI) se agrupan una serie de entidades clínicas de etiología desconocida que tienen en común un retraso crónico de crecimiento con talla inferior a -2 desviaciones estándar (DE), con preservación de la armonía entre los segmentos corporales y en las que, en su evolución espontánea, las expectativas de talla adulta son inferiores a -2 DE. Es un diagnóstico de exclusión que exige una evaluación clínica, bioquímica, hormonal y molecular minuciosa con el objetivo de descartar cualquier etiología conocida del retraso de crecimiento, especialmente el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD).

La TBI es un diagnóstico frecuente entre los pacientes que consultan por retraso de crecimiento, existiendo lagunas y controversias sobre su abordaje diagnóstico y terapéutico. Este documento de consenso recoge información actualizada sobre la definición, diagnóstico y tratamiento de la TBI, y aporta datos y recomendaciones que no han sido contemplados en documentos anteriores.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Abreviaturas: aGnRH, Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas; ALS, Subunidad ácido lábil (del inglés *acid-labile subunit*); DE, Desviaciones estándar; DGH, Deficiencia de GH; FSH, Hormona foliculoestimulante (del inglés *follicle stimulating hormone*); GH, Hormona de crecimiento (del inglés *growth hormone*); IGF-I, Factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (del inglés *insulin-like growth factor-I*); IGFBP, Proteína transportadora de IGFs (*IGF-binding proteina*); IMC, Índice de masa corporal; LH, Hormona luteinizante (del inglés *luteinizing hormone*); PEG, Pequeño para la edad gestacional; RCCD, Retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo; TBI, Talla baja idiopática.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ancarrascosa@vhebron.net (A. Carrascosa).

◇ El listado de los miembros del Grupo Español de Consenso se presenta en el Anexo 1.

KEYWORDS

Idiopathic short stature;
Short stature;
Growth disorders;
Consensus

Idiopathic short stature. A literature review and update

Abstract Idiopathic short stature (ISS) refers to all clinical conditions involving an alteration of growth (height < -2 SD) of unknown cause, with preservation of proportionality among body segments, with the expectation of adult height < -2 SDS, and in which a diagnosis of constitutional delay of growth and development has been previously ruled out. ISS is an exclusion diagnostic which requires clinical, biochemical, hormonal and molecular studies in order to rule out all known causes of growth retardation and short stature.

ISS is a frequent diagnosis among children with short stature. Despite its frequency, there is still controversy on the best diagnostic and therapeutic approach when treating patients with ISS. This consensus document contains updated information on the definition, diagnosis and treatment of ISS, and provides new data and recommendations that have not been addressed in previous documents.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Con la denominación de talla baja idiopática (TBI) se agrupan una serie de entidades clínicas de etiología y fisiopatología diversa y desconocida que tienen por común presentarse clínicamente como un retraso crónico de crecimiento y talla baja armónica. Es un diagnóstico de exclusión que exige una evaluación clínica, bioquímica, hormonal y molecular minuciosa con el objetivo de descartar cualquier etiología conocida del retraso de crecimiento¹⁻⁸.

En los últimos años, al conocerse su etiología, diversas entidades clínicas se han ido desgajando del concepto de TBI y así es esperable que siga ocurriendo en los próximos años. Sin embargo, estas entidades representan un número muy escaso del total de pacientes diagnosticados de TBI y ésta sigue siendo un diagnóstico frecuente entre los pacientes que consultan por talla baja. Por otro lado, se han evaluado nuevos tratamientos como la hormona de crecimiento (GH) (aprobado su uso en Estados Unidos), y están en fase de valoración otros agentes como los inhibidores de la aromatasa y el factor de crecimiento similar a la insulina de tipo I (IGF-I). Todos estos hechos han llevado a que diversas sociedades científicas pediátricas como la European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), la Growth Hormone Research Society (GHRS) y la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPE), (actualmente Pediatric Endocrine Society) auspiciasen un consenso sobre su diagnóstico y tratamiento que fue publicado en el año 2008².

En nuestro país, a un grupo de pediatras endocrinólogos, nos ha parecido oportuno recopilar en este documento información actualizada sobre su definición, diagnóstico y tratamiento, aportando datos y consideraciones que no habían sido contempladas en documentos anteriores.

Talla Baja Idiopática (TBI) y Retraso Constitucional del Crecimiento y del Desarrollo (RCCD). Concepto y rasgos diferenciales

La TBI agrupa un conjunto de entidades clínicas con proporciones armónicas entre los segmentos corporales, en las que existe una alteración del crecimiento de etiología

desconocida. Es una definición auxológica, e implica que la talla sea inferior a -2 desviaciones estándar (DE) de la de la población de referencia de la misma edad, sexo y estadio de desarrollo puberal. Cuando uno o varios miembros de la familia (padres, tíos, abuelos, hermanos, primos) presentan también talla baja hablamos de TBI con componente familiar y cuando esto no ocurre, de TBI sin componente familiar. Ambas situaciones pueden asociar o no cierto grado de retraso madurativo o del desarrollo. Los cuadros clínicos en los que, existiendo un componente familiar de retraso del desarrollo y del crecimiento durante la prepubertad y/o pubertad, pero en los que los familiares que lo presentaron alcanzaron una talla adulta normal, constituirían en sentido estricto el cuadro clínico conocido como retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo (RCCD)¹⁻⁸.

El consenso de GHRS, LWPE y ESPE sobre TBI, incluyó el RCCD como una más de las entidades clínicas que forman parte de la TBI². Sin embargo, esta consideración es desde nuestro punto de vista discutible, ya que si bien es cierto que en el RCCD existe una talla baja de la que no conocemos su etiología y en este sentido podría ser incluido dentro de la TBI, es también cierto que en su evolución espontánea la talla adulta alcanzada está en los límites de la normalidad, cosa que no ocurre en el resto de situaciones clínicas incluidas en la TBI. Además, el tratamiento actual propuesto para el RCCD (observación clínica, inducción de la pubertad con pequeñas dosis de esteroides gonadales cuando proceda) es muy diferente del que se está proponiendo en el resto de situaciones clínicas incluidas en la TBI (GH, inhibidores de la aromatasa, IGF-1). Son éstas las razones que nos llevan a considerar que los pacientes con RCCD no deberían ser incluidos en el concepto de TBI.

No obstante, hemos de señalar que el diagnóstico de RCCD no siempre es fácil y no se confirma hasta llegar a la talla adulta por lo que es necesario realizar un seguimiento continuo y meticuloso de estos pacientes hasta el final de su crecimiento. El RCCD puede manifestarse en sus formas más intensas ya durante el desarrollo prepuberal como un cuadro clínico de talla baja asociada a gran retraso de la maduración ósea (en general más de dos-tres años respecto a la edad cronológica) y normalidad de todas las funciones endocrinas y metabólicas. Este cuadro clínico también puede observarse en ciertas formas de TBI que asocien cierto grado de retraso

madurador. Los valores de talla adulta de los familiares que también lo presentaron pueden ser clave para diferenciar ambas formas. En el RCCD los familiares que presentaron RCCD tendrán una talla adulta normal mientras que en el retraso de desarrollo asociado a talla baja familiar, la talla adulta será baja (inferior a -2 DE).

Las formas menos intensas de RCCD se manifiestan como un retraso de crecimiento en edades próximas al inicio del desarrollo puberal, o en la edad de inicio del desarrollo puberal y la talla baja se acrecienta con el retraso puberal, recuperándose espontáneamente cuando éste se inicia alcanzándose siempre una talla adulta normal. En estos casos el crecimiento prepuberal fue casi siempre normal. Sin embargo, dado que otras entidades clínicas, en particular los trastornos de la función gastrointestinal^{9,10} y la hipoalimentación^{11,12} pueden estar en el origen del retraso puberal, estas entidades han de ser descartadas, aunque exista el contexto familiar de RCCD.

En resumen, nosotros proponemos que en la definición de TBI no sólo se contemple que la talla sea inferior a -2 DE de la correspondiente a la población de referencia de la misma edad, sexo y estadio de desarrollo puberal, sino también que las expectativas de alcanzar una talla adulta en su evolución espontánea sean también patológicas (inferiores a -2 DE), lo que implica excluir todos los casos sospechosos de RCCD. Consecuentemente, en este documento utilizaremos el término de TBI para referirnos a todos los sujetos con talla baja idiopática en los que el RCCD haya sido previamente excluido.

Siendo la definición de talla baja una definición auxológica es necesario disponer de estudios poblacionales actualizados de talla y peso¹⁻⁸. Afortunadamente, en nuestro país contamos con estudios recientes tanto de tipo transversal¹³⁻¹⁵ como longitudinal^{13,16-19}. Los primeros son útiles para valorar el peso y la longitud del recién nacido desde la semana 26 a la 42 de edad gestacional y también para valorar la talla prepuberal y adulta. Los segundos, proporcionan datos diferenciados por grupos maduradores según la edad en la que inician el brote de crecimiento puberal y son útiles para valorar el crecimiento en esta fase además de la velocidad de crecimiento a cualquier edad. Estos estudios corresponden a la población caucásica española. Respecto a la población inmigrante los datos correspondientes a la población de origen magrebí y subsahariano nacida en España son similares a los de la población caucásica. No se dispone de datos correspondientes a otras etnias que actualmente conviven en nuestro país (ver Estudios Españoles de Crecimiento 2010 en webs de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica y de la Asociación Española de Pediatría)^{20,21}.

Prevalencia de la TBI

La talla baja es un motivo de consulta frecuente en Endocrinología Pediátrica siendo esta percepción más frecuente en niños que en niñas²²⁻²⁴. Sin embargo los datos que tenemos sobre la prevalencia del diagnóstico de TBI entre todos los niños que consultan por talla baja son escasos y proceden de estudios con mayor o menor grado de sesgo. Los estudios farmacoepidemiológicos Pfizer International Growth Database (KIGS) y The National Cooperative Growth Study (NCGS),

mostraron que el 9,1% del total de 57.968 pacientes y el 17% del total de 47.223 pacientes, respectivamente, incluidos en ellos fueron catalogados como TBI^{25,26}. En nuestro país, un estudio reciente realizado en 21 centros de Endocrinología Pediátrica y en el que se evaluaron de forma consecutiva 363 pacientes que consultaban por talla baja, ha mostrado que en el 26,2% de los sujetos el diagnóstico fue de TBI y que en el 75,8% las causas de talla baja correspondían a otras etiologías²⁷. De cualquier forma, dada la dificultad inherente a la definición del concepto de TBI, indicar su prevalencia es muy dificultoso, pues siempre habrá sesgos en función de los criterios diagnósticos utilizados.

Diagnóstico de TBI

La elaboración de una historia clínica detallada, un examen físico minucioso y la realización de estudios bioquímicos y hormonales que descarten cualquier patología conocida y en particular el RCDD, son esenciales para su diagnóstico¹⁻⁸. En la tabla 1 se recogen las pruebas complementarias y las respectivas patologías que éstas descartan, en la evaluación del paciente con talla baja^{1-8,28-30}. Los criterios diagnósticos y el algoritmo diagnóstico de la TBI están recogidos en la tabla 2 y en la figura 1, respectivamente.

Para establecer el diagnóstico de TBI se debe descartar una deficiencia de GH^{1-8,31,32}. Este proceso conlleva la determinación de niveles plasmáticos de GH, IGF-I e IGFBP-3. Sin embargo, la interpretación individualizada de sus resultados no siempre es sencilla y plantea muchos problemas en la práctica clínica diaria.

La valoración clínica de la secreción fisiológica de GH es difícil debido a que esta hormona se segrega en forma pulsátil fundamentalmente durante el sueño y además tiene una vida media muy corta, entre 20-30 minutos³³. La secreción espontánea, evaluada en las primeras 3-4 horas de sueño, o durante las 12 ó 24 horas del día permite conocer la amplitud y frecuencia de los pulsos secretores de GH. Sin embargo, es un procedimiento costoso que requiere hospitalización y que además presenta dudas sobre su reproducibilidad, variando los valores obtenidos de un día a otro. Por estas razones esta prueba no se ha generalizado, quedando reservada para estudios clínicos realizados por grupos que dispongan de la estructura adecuada convenientemente validada².

En la clínica se valora la capacidad de secreción de GH en respuesta a dos estímulos, siendo los más utilizados ejercicio, hipoglucemia insulínica, arginina, hipoglucemia insulínica más arginina, clonidina, L-dopa, propranolol, glucagón + propranolol, ejercicio + propranolol. De todos ellos, el ejercicio es el más fisiológico y el menos agresivo, aunque es difícil de realizar en niños de corta edad. El resto tienen efectos secundarios, algunos de ellos potencialmente graves (hipoglucemia, hipotensión, bradicardia, broncoespasmo) y representan la respuesta de GH ante situaciones agudas no fisiológicas, cuya reproductibilidad y significado fisiológico, es discutible^{32,34-39}. Además, la selección del tipo de prueba de estimulación de GH varía considerablemente según el hospital y el país, habiéndose identificado hasta más de 13 estímulos diferentes³⁶.

El estímulo ideal sería aquel que fuese altamente reproducible, que generase un estímulo potente de secreción de GH y que tuviera un perfil de seguridad favorable^{6,38}.

Tabla 1 Pruebas complementarias en la evaluación de talla baja

Prueba	Patología por descartar
Hemograma, Metabolismo del Hierro	Anemia; infecciones
Bioquímica básica incluyendo ionograma	Enfermedades renales; enfermedades del metabolismo fosfocálcico
Equilibrio ácido-base	Acidosis tubular renal
Anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso.	Enfermedad celíaca y otros tipos de malabsorción
IgA total	
TSH, T4L	Hipotiroidismo
Orina: pH, densidad, glucosa, proteínas	Enfermedad renal
Cortisol libre en orina (si obesidad presente)	Síndrome de Cushing
Eje GH-IGF-I-proteínas de transporte (IGFBP-3, ALS) ^a	Deficiencia de GH Resistencia periférica al mecanismo de acción de la GH (receptor GH, vías de señalización intracelular, IGF-I, receptor IGF-I, ALS)
Estudios genético-moleculares	Síndrome de Turner en niñas (cariotipo) Síndrome Noonan Mutaciones gen <i>SHOX</i>
Radiografía de mano y muñeca izquierda	Maduración ósea
Serie ósea (sólo en caso de encontrar en la exploración auxológica desproporción en los segmentos corporales y en los que tienen una talla muy baja con respecto a la talla parental)	Displasias óseas
RM cerebral (en niños sin clínica de patología intracraneal o defectos de línea media no hay indicación para su realización. Se realizará sólo si el estudio auxológico y las pruebas bioquímicas sugieren alteración del eje GH-IGF-1)	Hipopituitarismo

GH: hormona de crecimiento. IGF-I: *insulin-like growth factor-I*. IGFBP-3: *IGF-binding protein-3*. RM: resonancia magnética. T4L: tiroxina libre. TSH: hormona estimulante del tiroides.

^a Ante la presencia de alteraciones se debe completar el estudio del eje GH-IGF-I con pruebas de estimulación de GH y el test de generación de IGF-I.

Desafortunadamente este estímulo no existe. Entre los factores de confusión^{6,32,35,38} en la valoración de la respuesta de GH a los estímulos destacaríamos: 1) los límites de corte para definir la normalidad y la patología son arbitrarios, han pasado de 5 ng/ml, a 7 ng/ml y últimamente a 10 ng/ml, sin justificación científica; 2) la unificación de los límites de corte para las pruebas más utilizadas no se corresponde con la realidad, existiendo pruebas más potentes que otras, aunque esa potencia no es similar en todos los pacientes; 3) no ha sido posible definir un patrón ideal contra el que pudieran compararse los resultados obtenidos en las diversas pruebas de estimulación, dificultando así la definición de su sensibilidad y especificidad; 4) falta de homogeneidad en la respuesta del mismo paciente ante dos estímulos diferentes; ante un estímulo, la respuesta puede situarse en límites deficitarios y ante otro estímulo, en límites normales; 5) falta de homogeneidad en la respuesta a estímulos pareados entre los diversos pacientes; por ejemplo, mientras en unos pacientes la hipoglucemia es un estímulo más potente que el ejercicio + propranolol, en otros pacientes ocurre lo contrario; 6) variabilidad metodológica en la realización de la misma prueba en diversos centros; y 7) variabilidad en la cuantificación de la GH plasmática en función del método utilizado: la cuantificación de la misma muestra puede variar de simple a doble.

Con el objetivo de potenciar la respuesta a la GH, algunos grupos priman previamente con esteroides sexuales. Con

este procedimiento se intenta mimetizar la pubertad, que es la época del desarrollo en donde la secreción de GH alcanza su máximo nivel³⁴. Existen diversos protocolos de impregnación con esteroides, pero hasta el momento no existen estudios comparativos al respecto. Sin embargo, hemos de señalar que, tanto en los pacientes en edad prepuberal como con retraso puberal, esta impregnación no es fisiológica. A los pacientes prepuberales les coloca en una situación farmacológica de hiperandrogenismo o de hiperestrogenismo (según el sexo) que, en nada, refleja su situación real. Pensamos que en los pacientes con retraso puberal y en los maduradores muy tardíos la mejor impregnación es la fisiológica, valorando la secreción de GH cuando la pubertad se haya iniciado.

De acuerdo con los datos actuales, los estímulos de secreción de GH servirían para identificar la deficiencia grave de secreción de GH (respuesta muy deficitaria, picos de GH < 5 ng/ml, en ambos estímulos de secreción de GH). Sin embargo, su utilidad sería más dudosa para el diagnóstico de situaciones clínicas en las que una deficiencia relativa de secreción de GH pudiese estar implicada en la génesis de la baja talla (respuesta normal en un estímulo y deficitaria en el otro). Por otro lado la secreción normal o elevada de GH en dos estímulos, junto con valores bajos de IGF-I no siempre se asocia a resistencia periférica al mecanismo de acción de la GH, sino que entidades como la secreción de moléculas de GH con actividad biológica disminuida u otras

Tabla 2 Criterios diagnósticos de TBI

1. Talla inferior a -2 DE de la correspondiente a sujetos de la misma edad, sexo y grado de desarrollo puberal junto a expectativas de que la talla adulta sea también baja (inferior a -2 DE).
2. Longitud y peso al nacimiento normales para la edad gestacional
3. Proporciones corporales normales sin evidencias de alteraciones esqueléticas
4. Ausencia de anomalías fenotípicas y rasgos dismórficos que sugieran cromosomopatías
5. Funciones gastrointestinal, hepática, cardíaca, pulmonar y renal normales
6. Ausencia de problemas nutricionales
7. Ausencia de trastornos psico-afectivos graves
8. Ausencia de alteraciones metabólicas
9. Función endocrinológica normal incluyendo la secreción de GH
10. Exclusión de los casos sospechosos de RCCD
11. Exclusión del síndrome de Turner en las niñas
12. Exclusión del síndrome de Noonan
13. Exclusión de mutaciones en el gen *SHOX*
14. Exclusión de mutaciones en genes relacionados con el mecanismo de acción periférica de la GH (receptor de GH, vías de señalización intracelular, IGF-I, receptor IGF-I, ALS)

aún no identificadas e incluidas en la TBI también podrían dar ese cuadro clínico. Si bien un test de generación de IGF-1 podría ayudar a su catalogación, éste no está bien estandarizado y presenta una amplia variabilidad en su respuesta^{2,40}. La valoración de la velocidad de crecimiento en respuesta a un tratamiento corto (6-12 meses) con GH puede ser una metodología más útil para discernir si estos pacientes responden o no al tratamiento con GH y pueden beneficiarse de él^{6,35}. En resumen existen muchos interrogantes sobre la interpretación de los datos obtenidos con los estímulos secretadores de GH y es motivo de discusión su utilidad clínica para informarnos si un paciente con talla baja puede responder o no al tratamiento con GH y decidir qué pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento con GH y quienes no^{35,38,41-43}.

Los niveles plasmáticos de IGF-I e IGFBP-3 están influenciados no sólo por la secreción de GH sino también por la edad, grado de desarrollo puberal, IMC y tipo de análisis utilizado, siendo muy amplios los límites de sus valores de normalidad, incluso cuando éstos se agrupan en función de la edad y desarrollo puberal. Estos hechos limitan su utilidad clínica para el diagnóstico individualizado y hacen de ellos un parámetro más, junto con la evaluación auxológica, bioquímica y hormonal, en el estudio de los pacientes con TBI^{2,6,31,40,44-46}.

Tratamiento de la TBI

Antes de instaurar un tratamiento se debe tener claro que su objetivo principal es el bienestar del niño y que no ha de tener efectos secundarios que repercutan sobre su salud ni a corto ni a largo plazo. Si bien es cierto que la apariencia

física ejerce una influencia importante sobre el entorno social de la persona y, por lo tanto, podría llegar a afectar el desarrollo personal y social de la misma, una mayor estatura no está necesariamente ligada a una mejoría en el desempeño psicosocial ni en la calidad de vida⁴⁷. Por tanto, es necesario sopesar a conciencia los riesgos y beneficios del tratamiento que se vaya a instaurar.

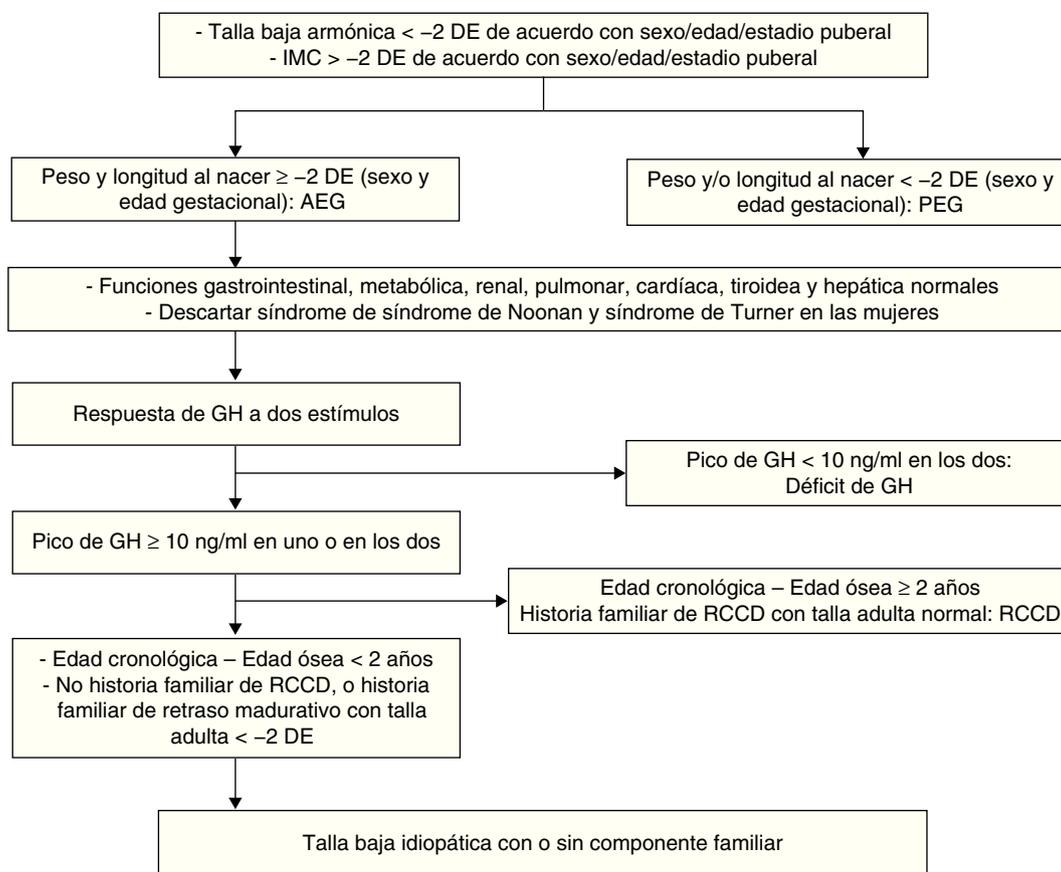
Hormona de crecimiento recombinante

La GH está siendo utilizada desde hace más de 50 años (la molécula recombinante desde 1985) en el tratamiento de los trastornos del crecimiento secundarios a una gran variedad de patologías: déficit de GH, síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica, niños nacidos pequeños para su edad gestacional sin recuperación postnatal de la talla a los 4 años de edad, síndrome de Prader-Willi y defectos moleculares del gen *SHOX*.

El uso de la GH en el tratamiento de la TBI fue aprobado en EE. UU. en el año 2003, estando basado en criterios auxológicos (talla $\leq -2,25$ DE), variando la dosis entre 42,8 y 52,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Si la respuesta al tratamiento se considera inadecuada (ganancia $< 0,3$ DE de talla durante el primer año) las dosis de GH pueden aumentarse².

Los datos de los que disponemos actualmente, parecen indicar que la utilización de GH en el tratamiento de la TBI sería segura y eficaz para promover el crecimiento en un porcentaje de pacientes, aunque con un grado variable en la respuesta individual^{35,48-55}, tabla 3. Hemos de señalar que casi todos los estudios se iniciaron en series de pacientes de edades avanzadas, en general superiores a 9-11 años de edad y en muchos de ellos los pacientes entraron en pubertad en el curso del primer año de tratamiento con GH. En estos estudios se observó que el aumento promedio en la talla adulta tras 4-7 años de tratamiento era variable y dependiente de la dosis, con un alto grado de dispersión de los valores individuales, en concordancia con la heterogeneidad de los pacientes incluidos. Con dosis de 28,5-34 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ la ganancia media osciló entre 0,93 y 1,55 DE de talla. Con dosis de 43-66 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ la ganancia media osciló entre 1,3 y 1,85 DE de talla. Hay que señalar que en los estudios en los que existió placebo⁵³, grupo control coetáneo⁵⁵ o grupo control histórico^{50,51}, también se observó una ganancia de talla en estos grupos que osciló entre 0,37 y 0,54 DE de talla, lo que viene a señalar la dificultad de incluir pacientes con características homogéneas en estas poblaciones, particularmente cuando el tratamiento se inicia a edades peripuberales o puberales y que algunos pacientes con RCCD han podido ser incluidos en estas series, tabla 3.

Sin embargo, más recientemente se ha observado que cuando el tratamiento se inicia en edades más tempranas ($7,6 \pm 1,8$ años) la ganancia con una dosis estándar de GH ($32,1 \pm 3,3$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) durante los dos primeros años de tratamiento, permaneciendo los pacientes prepúberales, es de $1,2 \pm 0,4$ DE de talla³⁵, tabla 3. La magnitud de la respuesta fue similar a la que se observó en un grupo de pacientes con deficiencia de GH (DGH, $n = 127$) y en otro grupo de pacientes pequeños para la edad gestacional (PEG) sin recuperación postnatal de talla (PEG; $n = 96$) de edades similares y en los que se habían utilizado dosis también similares de GH. No se observaron cambios significativos en los



AEG: adecuado para la edad gestacional; DE: desviación estándar; GH: hormona de crecimiento (*growth hormone*); IMC: índice de masa corporal; PEG: pequeño para la edad gestacional; RCCD: retraso constitucional del crecimiento y desarrollo con talla adulta normal.

Figura 1 Algoritmo para el diagnóstico de la talla baja idiopática.

valores de glucemia, ni en los índices *Homeostatic model assessment* (HOMA) y *quantitative insulin-sensitivity check index* (QUICKI) durante el tratamiento. Estos datos sugieren que el tratamiento con GH en estos pacientes cuando se inicia en edades prepuberales permite una ganancia significativa y con relevancia clínica durante los dos primeros años de tratamiento³⁵. Esta ganancia es similar^{48–51,55} e incluso superior^{48,52,55} a la obtenida cuando se emplean las mismas dosis de GH o incluso dosis superiores en edades más tardías y por periodos más prolongados de tiempo.

En resumen, los datos actuales sobre el uso terapéutico de GH en niños con TBI, indican que éste ha sido, a diversas dosis, eficaz para promover el crecimiento y conseguir una talla adulta superior a la esperada si hubiesen permanecido sin tratamiento. Sin embargo, un análisis más minucioso revela una amplia dispersión de los resultados y que hay pacientes buenos y malos respondedores, e incluso pacientes que no han respondido al tratamiento. Estos datos confirman la heterogeneidad etiológica y fisiopatológica del grupo de pacientes incluidos bajo la denominación de TBI, y sugieren que una vez iniciado el tratamiento, éste sólo debería continuarse si la ganancia de talla durante el primer año de tratamiento fuese superior a 0,3-0,4 DE de talla (estos valores están en discusión al no existir criterios bien definidos). La necesidad de ajustar las dosis de GH de forma

individualizada para cada paciente puede ser también considerada, tal como señalan diversos trabajos recientes^{35,55–57}.

Es posible que la exclusión exhaustiva de los casos sospechosos de RCCD, el inicio del tratamiento en edades más tempranas y la suspensión del tratamiento en los malos respondedores, puedan contribuir a delimitar de forma más precisa los pacientes que pueden o no beneficiarse del tratamiento con GH y a obtener mejores resultados, incluso empleando dosis similares a las utilizadas en el tratamiento de los pacientes con déficit de GH, tal y como sugieren los datos comentados más arriba³⁵. Sin embargo, existen lagunas en relación al momento de inicio del tratamiento y a las dosis a utilizar. Para establecer las dosis y la efectividad óptima del tratamiento son necesarios estudios de tipo longitudinal que iniciados en edades prepuberales se continúen hasta alcanzar la talla adulta^{2,6,35}.

Esteroides anabólicos

La oxandrolona es un andrógeno sintético que fue utilizado en niños prepuberales, pero que condiciona una aceleración significativa de la edad ósea y no conlleva incrementos significativos en la talla adulta, por lo que no está recomendado actualmente^{2,6}.

Tabla 3 Estudios recientes sobre la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con talla baja idiopática

Estudio	Dosis de hormona de crecimiento ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)	Edad al inicio del tratamiento (años); Número de pacientes	Talla al inicio del tratamiento \pm DE	Duración del tratamiento (años)	Ganancia de talla durante el tratamiento \pm DE
Rekers-Mombarg ⁴⁸	28,5	9,3 \pm 2,4; n = 47	-2,7 \pm 0,7	4,0	1,1 \pm 0,7
Hintz ⁴⁹	42,8	9,9 \pm 2,2; n = 50	-2,5 \pm 0,4		1,4 \pm 0,5
	42,8	Varones: 10,4 \pm 1,8; n = 57	-2,8 \pm 0,5	6,1 \pm 1,7	1,3 (media para toda la población)
	42,8	Mujeres: 9,7 \pm 2,1; n = 23	-2,7 \pm 0,4	5,5 \pm 1,7	
López-Siguero ^{50,51}	44,0	11,1 \pm 1,4; n = 35	-2,7 \pm 0,5	5,3 \pm 1,2	1,47
	Controles	10,8 \pm 2,2; n = 42	-2,4 \pm 0,4		0,37
Leschek ⁵²	31,4	10,5 \pm 1,6; n = 22	-2,7 \pm 0,6	4,6 \pm 1,6	0,93 \pm 0,16
	Placebo	12,9 \pm 1,1; n = 11	-2,8 \pm 0,6	4,1 \pm 1,7	0,42 \pm 0,07
Wit ⁵³	34,2	10,4 \pm 2,2; n = 17	-3,2 \pm 0,7	6,1 \pm 2,3	1,55
	52,8	10,1 \pm 2,1; n = 17	-2,8 \pm 0,6	7,0 \pm 2,2	1,85
Kemp ⁵⁴	42,8	10,5 \pm 1,7; n = 303	-3,0 \pm 0,7	7,0	1,8 \pm 0,7
Albertsson-Wikland ⁵⁵	33,0	11,5 \pm 1,3; n = 31	-2,7 \pm 0,5	5,9 \pm 1,1	1,1 \pm 0,8
	67,0	11,5 \pm 1,3; n = 50	-2,7 \pm 0,5	5,9 \pm 1,1	1,3 \pm 0,7
	Controles	12,0 \pm 1,3; n = 45	-2,6 \pm 0,4	5,9 \pm 1,1	0,5 \pm 0,8
Carrascosa ³⁵	32,1	7,6 \pm 1,8; n = 85	-3,2 \pm 0,7	2,0	1,2 \pm 0,4

IGF-I recombinante

El IGF-I recombinante ha sido utilizado en el tratamiento de la deficiencia grave de IGF-I (alteraciones en gen del receptor de GH, de las vías de señalización intracelular del receptor de GH y alteraciones del gen IGF-I) además de los casos de deleciones del gen GH1 de GH que han desarrollado anticuerpos a la GH. En EE. UU., Japón y Europa, su uso está aprobado para el tratamiento de resistencia periférica a la GH: deficiencia grave de IGF-I asociada a una secreción normal o elevada de GH⁵⁸⁻⁶¹. En pacientes con TBI, que no han respondido al tratamiento con GH, el IGF-I podría ser una opción terapéutica lógica, siempre y cuando quede correctamente demostrada su indicación, aunque aún se tienen pocos datos sobre la eficacia y seguridad de este tratamiento en este grupo de población^{60,61}.

Inhibidores de la aromatasa

Estudios experimentales y en humanos han demostrado que los estrógenos en ambos sexos son un importante factor regulador de la fusión epifisaria. La utilización terapéutica de inhibidores de la actividad aromatasa al disminuir la síntesis de estradiol conllevaría una fusión más tardía de las epifisis, prolongaría la ganancia de talla y resultaría en una talla adulta incrementada, tal como se observa en los modelos de patología humana observados en varones y que son secundarios a una mutación en el gen del receptor de estrógenos y a mutaciones en el gen de la enzima aromatasa. Es con esta idea que los inhibidores de la aromatasa han sido considerados en el tratamiento de la TBI en varones⁶²⁻⁶⁵.

Si bien, tomados en conjunto, los estudios llevados a cabo con los inhibidores de la aromatasa indicarían un efecto beneficioso sobre la talla, sólo un estudio ha seguido pacientes a talla final. Además estos estudios tienen limitaciones ya que todos los datos provienen de varones, sólo han sido estudiados un número limitado de sujetos y sólo tres estudios fueron aleatorios doble ciegos con controles⁶⁵.

Por último, y no menos importante, señalar que algunos aspectos sobre la seguridad de estos medicamentos requieren estudiarse con más detalle, sobre todo el efecto que la supresión de los estrógenos pudiera tener sobre la mineralización ósea, sobre la espermatogénesis y motilidad espermática, sobre el metabolismo de lípidos y de carbohidratos y sobre la función suprarrenal⁶⁶. Por tanto su uso, hasta no contar con estudios más amplios y a largo plazo, debe considerarse de carácter experimental en el tratamiento de la talla baja⁶⁷.

Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH)

La monoterapia con aGnRH en ambos sexos no ha arrojado resultados significativos y no se recomienda en el tratamiento de la TBI. Los efectos adversos son uno de los principales factores limitantes de esta terapia. Aunque los resultados de diferentes estudios son controvertidos, la combinación terapéutica de aGnRH con GH podría tener un valor potencial para mejorar la talla adulta en este grupo

de pacientes siempre y cuando sean utilizados un mínimo de 3 años⁶⁸⁻⁷⁰.

Apoyo psicológico

Se ha sugerido que el niño con talla baja tiene menor competencia social y tiene más problemas que sus pares con talla normal⁴⁷. La inteligencia de los niños con TBI es normal y sus problemas sociales se incrementan durante la adolescencia, por ser un período especialmente vulnerable. Sin embargo, los estudios realizados en adultos no son concluyentes en cuanto al impacto psicosocial de la talla baja⁷¹, lo que hace pensar que la situación pudiera ser transitoria. El tratamiento con GH en estos niños no mejora, en general, su funcionamiento psicosocial. Sin embargo, la percepción retrospectiva de la influencia del tratamiento, tanto en los niños como en sus padres, suele ser positiva⁷². La evaluación y el apoyo psicológico en los niños afectados son fundamentales en estrecha colaboración con el equipo médico, tanto para evitar falsas expectativas como para ayudarle a la mejor adaptación psicosocial a su medio⁷³.

Conclusiones

La TBI es una entidad clínica heterogénea en la que se incluyen aquellos niños en los que no se conoce la causa de su baja estatura y en los que se espera que su talla adulta sea también baja.

El diagnóstico de la TBI exige una evaluación clínica, bioquímica, hormonal y molecular minuciosa con el objetivo de descartar cualquier etiología conocida del trastorno del crecimiento.

No parece adecuado incluir dentro de la TBI aquellos casos de RCCD en los que la talla adulta de los familiares que presentaron RCCD es normal, ya que las expectativas de talla adulta y la actitud terapéutica en estos pacientes son netamente diferentes a las que hoy se preconizan para la TBI. De cualquier forma se recomienda un seguimiento minucioso de todos estos pacientes.

Sí estarían incluidos dentro de la TBI aquellos casos de retraso madurativo familiar en los que los familiares que lo presentaron alcanzaron una talla adulta también baja.

El objetivo principal del tratamiento de la TBI es alcanzar un crecimiento adecuado durante la infancia y una talla normal en la edad adulta, sin perder de vista la calidad de vida del paciente y la ausencia de efectos secundarios.

Los datos de los que disponemos actualmente parecen indicar que la utilización de GH en el tratamiento de la TBI sería segura y eficaz, aunque existe una amplia variabilidad en la respuesta individual. Este tratamiento deberá evaluarse semestralmente y únicamente estaría indicado en los pacientes en los que existiese una buena respuesta auxológica con ausencia de efectos secundarios.

La monoterapia con aGnRH no se recomienda en el tratamiento de la TBI.

Los inhibidores de la aromatasas están en fase de evaluación en el sexo masculino y están contraindicados en el sexo femenino.

El IGF-1 podría ser una indicación terapéutica en aquellos pacientes en los que la respuesta a la GH fuese insuficiente.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por Pfizer S.L.U, España, que ha facilitado las reuniones necesarias para la evaluación y análisis de los datos presentados en este proyecto.

Conflicto de intereses

El Prof. Antonio Carrascosa ha recibido honorarios por conferencias y participación en seminarios de Pfizer y Lilly.

El Prof. Manuel Pombo ha recibido honorarios por conferencias por parte de Pfizer.

El Dr. José Ignacio Labarta ha recibido honorarios por conferencias y participación en seminarios de Pfizer, Lilly, Merck Serono e Ipsen.

El Dr. Ildefonso Rodríguez ha recibido honorarios por conferencias y asesorías de Biométrica Clínica, Profármaco, Novonordisk, Pfizer, Ipsen y Merck Serono.

El resto de los autores y colaboradores declaran no tener conflicto de intereses que puedan influir de cualquier modo en la decisión de publicar o no este manuscrito.

Agradecimientos

Los autores agradecen la ayuda financiera de Pfizer S.L.U, España para mantener las reuniones necesarias en las que se han evaluado los datos bibliográficos y se han alcanzado los acuerdos que se exponen.

Anexo 1..

Grupo Español de Consenso: Joan Bel (Hospital Universitario German Trias i Pujol, Barcelona); María Caimarí (Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca); Lidia Castro (Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela); Ramón Cañete (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba); Rubén Díaz-Naderi (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona); Juan Manuel Fernández-García (Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada); Malena Gallego (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid); Ana Lucía Gómez-Gila (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla); Juan Pedro González-Díaz (Hospital Universitario de Canarias, Tenerife); José Ignacio Labarta (Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz); Jose Luis Lechuga (Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz); Cristina Luzuriaga (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander); Francisca Moreno (Hospital La Fe, Valencia); Mirentxu Oyarzábal (Hospital Virgen del Camino, Pamplona); Sofía Quinteiro (Hospital Universitario Materno-Infantil, Las Palmas De Gran Canaria); Isolina Riaño (Hospital de San Agustín, Avilés); Itxaso Rica (Hospital de Cruces, Bilbao); Ildefonso Rodríguez Rodríguez (Hospital Universitario Ntra. Sra. De la Candelaria, Sta. Cruz de Tenerife); Amparo Rodríguez Sánchez (Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid) y Diego Yeste (Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona).

Bibliografía

1. Castro Feijóo L, Barreiro Conde J, Cabanas Rodríguez P, Pombo Arias M. Talla baja idiopática. En: Pombo M, editor.

- Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2009. p. 180–8.
2. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. 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(11):4210–7.
 3. Diago Cabezudo JI, Carrascosa Lezcano A, del Valle Núñez CJ, Ferrández Longás A, Gracia Bouthelie R, Pombo Arias M. Idiopathic short stature: definition and treatment. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64(4):360–4.
 4. Goddard AD, Covello R, Luoh SM, Clackson T, Attie KM, Gesundheit N, et al. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. The Growth Hormone Insensitivity Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1093–8.
 5. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res*. 1996;45 Suppl 2:64–6.
 6. 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(2):89–110.
 7. Chueca MJ, Berrade S, Oyarzábal M. Talla baja y enfermedades raras. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2008;31:31-53. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci-arttext&pid=S1137-66272008000400004&lng=es> (consultado en octubre 2010).
 8. Argente J. Talla baja idiopática (TBI): estado actual. *Rev Esp Pediatr*. 2009;65(3):167–79.
 9. Catassi C, Fasano A. Celiac disease as a cause of growth retardation in childhood. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16(4):445–9.
 10. Taminau JA. Review article: The clinical importance of growth in children with inflammatory bowel disease: is it important to the gastroenterologist? *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26 Suppl 2:53–6.
 11. Walker SP, Wachs TD, Gardner JM, Lozoff B, Wasserman GA, Pollitt E, et al. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet*. 2007;369(9556):145–57.
 12. Zeitler PS, Travers S, Kappy MS. Advances in the recognition and treatment of endocrine complications in children with chronic illness. *Adv Pediatr*. 1999;46:101–49.
 13. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U B, A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, Lorenzo H, et al. Curvas y Tablas de Crecimiento (Estudios Longitudinal y Transversal). Bilbao: Fundación Faustino Orbegoza Eizaguirre; 2004.
 14. Carrascosa A, Ferrández Longás A, Yeste D, García-Dihinx J, Romo A, Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud in recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(6):544–51.
 15. Carrascosa A, Fernández-García J, Fernández-Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero J, Sánchez-González E, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(6):552–69.
 16. Ferrández Longás A, Baguer L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, Puga B, et al. Longitudinal Study of Normal Spanish Children from Birth to Adulthood. Anthropometric, Puberty, Radiological and Intellectual Data. *Pediatr Endocrinol Rev (PER)*. 2005;2 Suppl 4:423–642.
 17. Ferrández Longás A, Baguer L, Labarta J, Labena C, Mayayo E, Puga B, et al. Estudio longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento hasta la edad adulta. Datos antropométricos, puberales, radiológicos e intelectuales. ISBN 609-3217-6: 3-259 2005.
 18. Ferrández Longás A, Carrascosa A, Audí L, Baguer L, Rueda C, Bosch-Castañé J, et al. Pubertal growth standards according to age at pubertal growth spurt onset. Data from a Spanish longitudinal study including 458 subjects (223 boys and 235 girls). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009;8(7):715–26.
 19. Carrascosa A, Audí L, Bosch-Castane J, Gussinye M, Yeste D, Albus MA, et al. Influence of the age at the start of pubertal growth on adult height. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(17):645–9.
 20. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. Disponible en: <http://www.aeped.es/noticias/estudios-espanoles-crecimiento-2010>. Consultado en: Octubre 2010.
 21. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/download.asp?url=Publicaciones/Estudios.Espanoles.de.Crecimiento.2010.pdf>. Consultado en: Octubre 2010.
 22. Miller BS, Zimmerman D. Idiopathic short stature in children. *Pediatr Ann*. 2004;33:177–81.
 23. Martínez A, Coianis L, Heinrich JJ, Rodríguez A, Bergada C. Evaluation of short stature in children. *Helv Paediatr Acta*. 1982;37(6):563–70.
 24. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1994;125(1):29–35.
 25. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:41–7.
 26. Kemp StF. Growth hormone treatment of idiopathic short stature. History and demographic data from the NCGS. *Growth Horm IGF Res*. 2005;15 Suppl A:59–12.
 27. García L, Carrascosa A, Caveda E, Del Valle J, Duque N, Ferrández Longás A, et al. Prevalence of idiopathic Short Stature in a pediatric population attending endocrinology clinics in Spain (P01-077). *LWPE-ESPE 2009*.
 28. Binder G, Ranke MB, Martin DD. Auxology is a valuable instrument for the clinical diagnosis of SHOX haploinsufficiency in school-age children with unexplained short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4891–6.
 29. Castro-Feijóo L, Quinteiro C, Loidi L, Barreiro J, Cabanas P, Arevalo T, et al. Genetic basis of short stature. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(5 Suppl):30–7.
 30. Barrios V, Argente J, Muñoz MT, Pozo J, Chowen JA, Hernandez M. Diagnostic interest of acid-labile subunit measurement in relationship to other components of the IGF system in pediatric patients with growth or eating disorders. *Eur J Endocrinol*. 2001;144(3):245–50.
 31. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2004;363:1977–87.
 32. Audí L, Granada ML, Carrascosa A. Growth hormone secretion assessment in the diagnosis of short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1996;9 Suppl 3:313–24.
 33. Casanueva FF. Physiology of growth hormone secretion and action. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992;21(3):483–517.
 34. Marin G, Domene HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG, Cutler Jr GB. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(2):537–41.
 35. Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, Yeste D, Gussinye M, Albus MA, et al. Growth hormone (GH) secretory status evaluated by GH peak after two pharmacological GH release stimuli did not significantly influence the two-year catch-up growth induced by GH therapy in 318 prepubertal short children with idiopathic growth retardation. *Horm Res Paediatr*. 2011;75:106–14.
 36. Juul A, Bernasconi S, Clayton PE, Kiess W, DeMunck-Keizer Schrama S. European audit of current practice in diagnosis and treatment of childhood growth hormone deficiency. *Horm Res*. 2002;58(5):233–41.

37. Evans AJ. Screening tests for growth hormone deficiency. *J R Soc Med.* 1995;883:161P–5P.
38. Van Vught AJ, Nieuwenhuizen AG, Gerver WJ, Veldhorst MA, Brummer RJ, Westerterp-Plantenga MS. Pharmacological and physiological growth hormone stimulation tests to predict successful gh therapy in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22:679–94.
39. Pombo M, Barreiro J, Penalva A, Mallo F, Casanueva FF, Dieguez C. Plasma growth hormone response to growth hormone-releasing hexapeptide (GH-RP-6) in children with short stature. *Acta Paediatr.* 1995;848:904–8.
40. Buckway CK, Guevara-Aguirre J, Pratt KL, Burren CP, Rosenfeld RG. The IGF-I generation test revisited: a marker of GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;8611:5176–83.
41. Hilczer M, Smyczunska J, Lewinski A. Limitations of clinical utility of growth hormone stimulation tests in diagnosing children with short stature. *Endocr Regul.* 2006;40:69–75.
42. Tassoni P, Cacciari E, Cau M, Colli C, Tosi M, Zucchini S, Cicognani A, Pirazzoli P, Salardi S, Balsamo A, Frejaville E, Cassio A, Zappulla F. Variability of growth hormone response to pharmacological and sleep tests performed twice in short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:230–4.
43. Hintz RL. Growth hormone treatment of idiopathic short stature: Clinical studies. *Growth Horm IGF Res.* 2005;15 Suppl A:S6–8.
44. Cianfarani S, Liguori A, Boemi S, Maghnie M, Iughetti L, Wasniewska M, et al. Inaccuracy of insulin-like growth factor (IGF) binding protein (IGFBP)-3 assessment in the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency from childhood to young adulthood: association to low GH dependency of IGF-II and presence of circulating IGFBP-3 18-kilodalton fragment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;9011:6028–34.
45. Aguiar-Oliveira MH, Gill MS, De ABES, Alcantara MR, Miraki-Moud F, Menezes CA, et al. Effect of severe growth hormone (GH) deficiency due to a mutation in the GH-releasing hormone receptor on insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and ternary complex formation throughout life. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;8411:4118–26.
46. Blair JC, Savage MO. The GH-IGF-I axis in children with idiopathic short stature. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;138:325–30.
47. Visser-van Balen H, Sinnema G, Geenen R. Growing up with idiopathic short stature: psychosocial development and hormone treatment; a critical review. *Arch Dis Child.* 2006;915:433–9.
48. Rekers-Mombarg LT, Massa GG, Wit JM, Matranga AM, Buckler JM, Butenandt O, et al. Growth hormone therapy with three dosage regimens in children with idiopathic short stature. European Study Group Participating Investigators3. *J Pediatr.* 1998;1323(Pt 1):455–60.
49. Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. Genentech Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1999;3407:502–7.
50. López-Siguero JP, García-García E, Carralero I, Martínez-Aedo MJ. Adult height in children with idiopathic short stature treated with growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;139:1595–602.
51. López-Siguero JP, Martínez-Aedo MJ, Paz Cerezo M, Martínez Valverde A. Spontaneous development of idiopathic short stature. Analysis of a group of 42 children followed to their final body height. *An Esp Pediatr.* 1998;483:261–6.
52. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;897:3140–8.
53. Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, et al. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr.* 2005;1461:45–53.
54. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J, et al. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;909:5247–53.
55. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenas L, Ivarsson SA, Jonsson B, et al. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;9311:4342–50.
56. Keni J, Cohen P. Optimizing growth hormone dosing in children with idiopathic short stature. *Horm Res.* 2009;71 Suppl 1:70–4.
57. Kriström B, Aronson AS, Dahlgren J, Gustafsson J, Halldin M, Ivarsson SA, et al. Growth hormone (GH) dosing during catch-up growth guided by individual responsiveness decreases growth response variability in prepubertal children with GH deficiency or idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;942:483–90.
58. FDA. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020280s064lbl.pdf. Consultado en: October 2009.
59. Avances en el trastorno de la talla baja. XXXI Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Alicante, 23-25 de abril de 2009. *An Pediatr (Barc).* 2009; 70(Esp. Congreso.1):75-142.
60. Chernausek SD, Backeljauw PF, Frane J, Kuntze J, Underwood LE. Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I in children with severe IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;923:902–10.
61. Midyett LK, Rogol AD, Van Meter QL, Frane J, Bright GM. Recombinant Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I Treatment in Short Children with Low IGF-I Levels: First-Year Results from a Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009.
62. Mauras N. Strategies for maximizing growth in puberty in children with short stature. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009;383:613–24.
63. Hero M, Norjavaara E, Dunkel L. Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;9012:6396–402.
64. Turpin A, Popovic J, Karmazin A, Moore W, Jacobson J. Aromatase inhibitor may delay skeletal maturation and improve final adult height in females. Annual Meeting of the Endocrine Society (ENDO) Meeting Abstracts 2004; 120:OR32-5.
65. Lanes R, Pombo M. Medicamentos emergentes en el tratamiento de la baja talla. *Hormona y Factores de Crecimiento.* En prensa 2011.
66. Audí L. Inhibidores de la aromataza: ¿pueden mejorar el crecimiento esquelético? (Editorial). *Endocrinol Nutr.* 2009;565:215–7.
67. Dunkel L. Update on the role of aromatase inhibitors in growth disorders. *Horm Res.* 2009;71 Suppl 1:57–63.
68. Castro-Feijóo L, Quinteiro C, Cabanas P, Loidi L, Barreiro J, Domínguez F, et al. Idiopathic short stature: efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogues (GnRHa) with/without growth hormone (GH) therapy, and study of the GHR gene. European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) Meeting Abstracts. *Horm Res.* 2006;65 Suppl 4:171–2.
69. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, Antoniazzi F, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009;1234:e752–62.
70. Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, Hadjidakis D, Levidou G, Vakaki M, et al. The Efficacy and Safety of Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment in

- Childhood and Adolescence: A Single Center. Long-Term Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;95:109–17.
71. Lee JM, Appugliese D, Coleman SM, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH, et al. Short Stature in a Population-Based Cohort: Social, Emotional, and Behavioral Functioning. *Pediatrics.* 2009;124:903–10.
72. Lagrou K, Froidecoeur C, Thomas M, Massa G, Beckers D, Craen M, et al. Concerns, expectations and perception regarding stature, physical appearance and psychosocial functioning before and during high-dose growth hormone treatment of short pre-pubertal children born small for gestational age. *Horm Res.* 2008;696:334–42.
73. Visser-van Balen H, Geenen R, Kamp GA, Huisman J, Wit JM, Sinnema G. Long-term psychosocial consequences of hormone treatment for short stature. *Acta Paediatr.* 2007;965:715–9.