



Viernes 6 de febrero de 2015

Escuela monográfica:

Endocrinología

Ponentes/monitores:

■ **Obesidad, síndrome metabólico y diabetes**

Emilio García García

Unidad de Endocrinología Pediátrica.

Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

■ **Alteraciones de la talla y la pubertad**

Lourdes Ibáñez Toda

Profesora Titular de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona.

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

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Ibáñez Toda L, Marcos Salas MV. Abordaje de la talla baja. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2015. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2015. p. 85-94.



Abordaje de la talla baja

Lourdes Ibáñez Toda

Profesora Titular de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu.

Universidad de Barcelona.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y

Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM),

Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

libanez@hsjdbcn.org

María Victoria Marcos Salas

Unidad de Endocrinología Pediátrica.

Hospital de Terrassa, Barcelona.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes

y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM),

Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

RESUMEN

Exponemos la evolución clínica de una paciente con talla baja y antecedentes de bajo peso al nacer para la edad de gestación, por consiguiente, pequeña para la edad gestacional (PEG). Aproximadamente el 10-15% de los niños nacidos PEG no realizan una recuperación espontánea de peso y talla en los primeros dos años de vida, y por tanto, no alcanzan el percentil que genéticamente les corresponde. Estos pacientes son candidatos a recibir tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (rhGH), con buena respuesta inicial en la mayoría de los casos. Sin embargo, dado que la etiología del PEG es heterogénea, los resultados en relación a mejoría de la talla final son variables, y dependen en gran parte del momento de inicio de la pubertad y del grado de progresión de misma.

Se propone el esquema diagnóstico de la talla baja destacando las denominadas "variantes normales" que a día de hoy no requieren intervención terapéutica; se exponen las características clínicas y analíticas diferenciales que permiten llegar al diagnóstico de talla baja patológica y se mencionan las entidades susceptibles de tratamiento con rhGH.

INTRODUCCIÓN

El patrón de crecimiento de un individuo es el resultado de la interacción de factores endógenos (genéticos, hormonales, meta-

bólicos, receptividad tisular), y factores exógenos (nutrición, actividad física, influencias psicosociales). Los factores endógenos determinan entre el 50% y el 80% de la talla adulta; en los últimos años, se han identificado múltiples genes asociados con el tamaño al nacer y con el crecimiento postnatal. La importancia de los factores exógenos queda reflejada en el incremento de talla que se observa en países industrializados, debido a las mejores condiciones socio-sanitarias y económicas.

La mayoría de los factores implicados en la regulación del crecimiento actúan de manera simultánea; sin embargo, algunos de ellos son más determinantes en la vida intra- o extrauterina:

- a) Crecimiento prenatal-primer año de vida postnatal: el crecimiento depende fundamentalmente de factores genéticos, y en la vida fetal, está además condicionado por el tamaño materno y por el aporte de nutrientes a través de la placenta. La hormona de crecimiento (GH) no juega un papel primordial, mientras que la insulina y los factores de crecimiento tisulares semejantes a la insulina tipo 1 (IGF-I) y tipo 2 (IGF-II) son fundamentales en esta etapa¹. Diversos polimorfismos genéticos, presentes en genes fetales o de los progenitores, y con menor frecuencia placentarios, están implicados en la variabilidad del tamaño al nacer².
- b) Crecimiento prepuberal: desde el final del primer año de vida hasta el período prepuberal. El crecimiento está determinado por factores genéticos; la GH y los IGFs juegan también un papel primordial.
- c) Puberal: los esteroides gonadales determinan el crecimiento puberal, los factores genéticos tienen un papel más secundario; el incremento puberal de la síntesis de GH (en sinergia con las hormonas sexuales) es fundamental para un crecimiento puberal adecuado.

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

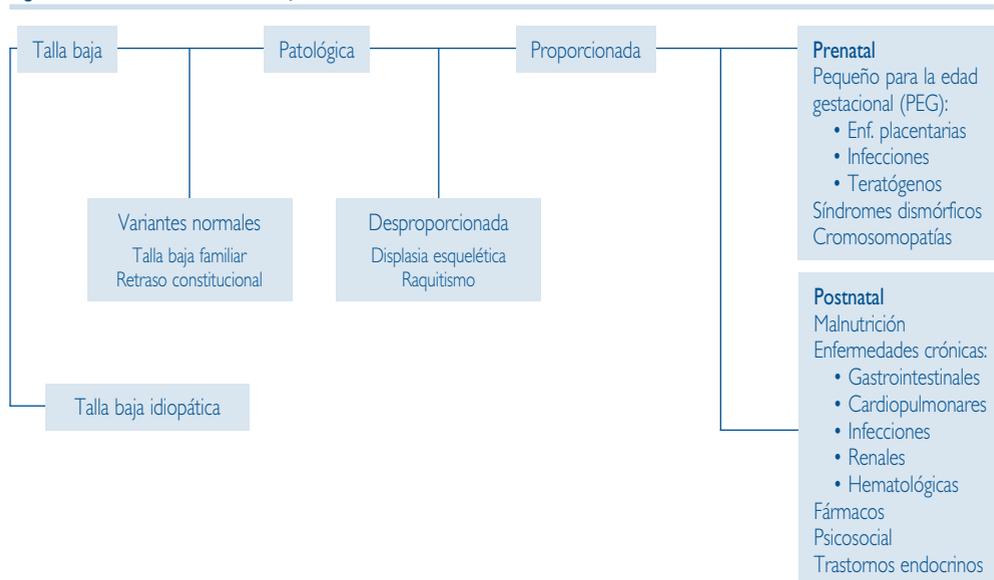
de talla baja extrema cuando ésta se encuentra por debajo de -3 DE.

La existencia de una talla dentro de los límites normales no excluye la posibilidad de un crecimiento patológico. Por este motivo hay que valorar siempre la velocidad de crecimiento, que depende de la edad y sexo, pero también de otros factores, como el ritmo individual de maduración, o el componente genético de la talla. En general, una velocidad de crecimiento mantenida < -1 DE de la media para edad y sexo (aproximadamente el percentil 10) debe hacer considerar patología asociada. Un cambio en el percentil de crecimiento se puede producir de manera fisiológica en dos momentos de la vida de un individuo: durante los primeros dos años, en el caso de niños cuyos padres estén situados en un percentil normal-bajo de la curva de crecimiento (hay un proceso de "adaptación" a la talla familiar), y durante la pubertad, en aquellos sujetos con retraso constitucional del crecimiento que desarrollan una pubertad retrasada.

Desde el punto de vista práctico, los hipocrecimientos se dividen en dos categorías principales (Fig. 1):

- a) Variantes "normales": se trata de niños sanos con un potencial de crecimiento inferior al de la media poblacional (talla baja familiar), o con un patrón de maduración tardía (retraso constitucional). La potencial "normalidad" de estas entidades está en la actualidad cuestionada, ya que existe evidencia de que estos pacientes pueden presentar cambios genéticos, como polimorfismos o mutaciones del eje GH/IGFs³.
- b) Talla baja patológica: en la mayoría de los casos se puede identificar la causa de la talla baja. Cabe distinguir la talla baja proporcionada o hipocrecimiento armónico, de la desproporcionada o hipocrecimiento disarmónico. En este último apartado se encuentran las displasias esqueléticas y las enfermedades óseas metabólicas (raquitismos). Dentro del grupo de hipocrecimientos armónicos es importante diferenciar los de inicio prenatal de los de inicio postnatal. En este grupo se encontraría también la talla

Figura 1. Clasificación de la talla baja



baja idiopática, entidad mal definida que incluiría aquellos pacientes con retraso de crecimiento de etiología no filiada, y con aparente integridad del eje GH/IGFs. En algunos de ellos, sobre todo los que asocian talla baja familiar; se han descrito mutaciones de genes implicados en el crecimiento, como el SHOX (*short stature homeobox-containing gene*)⁴. Las mutaciones del gen SHOX son indicación de tratamiento con hormona de crecimiento (Tabla 1a).

ESQUEMA DIAGNÓSTICO

En primer lugar, hay que cerciorarse de que el paciente tiene una talla por debajo de -2.5 DE para las curvas poblacionales, y que además presenta una velocidad de crecimiento patológica. El segundo paso es determinar la cronología del hipocrecimiento y los síntomas sospechosos de patología, mediante la historia clínica y un examen físico detallado. Es importante determinar la existencia de signos y síntomas específicos que orientan hacia una talla baja patológica, por ejemplo, una talla <-3 DE, o desproporcionadamente baja para la talla familiar; o la presencia de estigmas sugestivos de determinadas patologías (Tabla 2).

Los hipocrecimientos armónicos son los más frecuentes. Es fundamental descartar primero una enfermedad sistémica, principalmente la intolerancia al gluten. Por lo tanto, el cribado inicial debe incluir: hemograma, función hepática, renal, tiroidea, marcadores de celiaquía, inmunoglobulinas, IGF-I; edad ósea (EO). Considerar un cariotipo en niñas que presenten una talla desproporcionadamente baja para la talla familiar; y ausencia de signos puberales.

Si las concentraciones de IGF-I son bajas, y la EO está retrasada, con normalidad de las demás variables, y se comprueba durante un período de 6 meses que la velocidad de crecimiento es normal, lo más probable es que el paciente presente una variante normal de talla baja. En estos casos, sólo se requiere seguimiento auxológico. En cambio, si la velocidad de crecimiento es patológica, es aconsejable explorar la integridad del eje GH/IGF-I, mediante una prueba de estimulación de GH, en las que se utilizan sustancias estimulantes de la síntesis de GH a dosis farmacológicas. La determinación de GH basal no tiene valor, salvo en los casos excepcionales de deficiencia primaria severa de IGF-I o insensibilidad total a la GH. El diagnóstico de deficiencia de GH requiere

Tabla 1a. Indicaciones pediátricas del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante y dosis recomendadas

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

*Solo Genotonorm, Pfizer[®].

**Solo Humatrope, Lilly[®].

[§] Biosimilar [Omnitrope (Sandoz[®])]; todas las indicaciones.

Tabla 1b. Indicaciones pediátricas del tratamiento con IGF-I recombinante y dosis recomendadas*

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

*Entidad genética de baja prevalencia; estudio genético altamente recomendable; efectos de la IGF-I a medio y largo plazo por determinar.

una (o dos, según las comunidades) prueba de estimulación patológica, es decir, con una respuesta de GH $<$ 7,4 ng/mL. Existe una gran variabilidad intra- e inter-individual, y hasta un 36% de los individuos con talla normal pueden tener una respuesta baja a los tests de estimulación.

Si las concentraciones de IGF-I son bajas, y la respuesta de la GH a la estimulación es normal, pero el ritmo de crecimiento del paciente es insuficiente, caben varias

Tabla 2. Signos y síntomas sugestivos de talla baja patológica

- Talla $<$ -3,0 DE
- Talla desproporcionadamente baja para la talla familiar
- Historia y/o examen físico sugestivos de enfermedad crónica
- Velocidad de crecimiento $<$ p10 para la edad cronológica
- Proporciones corporales anómalas
- Rasgos dismórficos

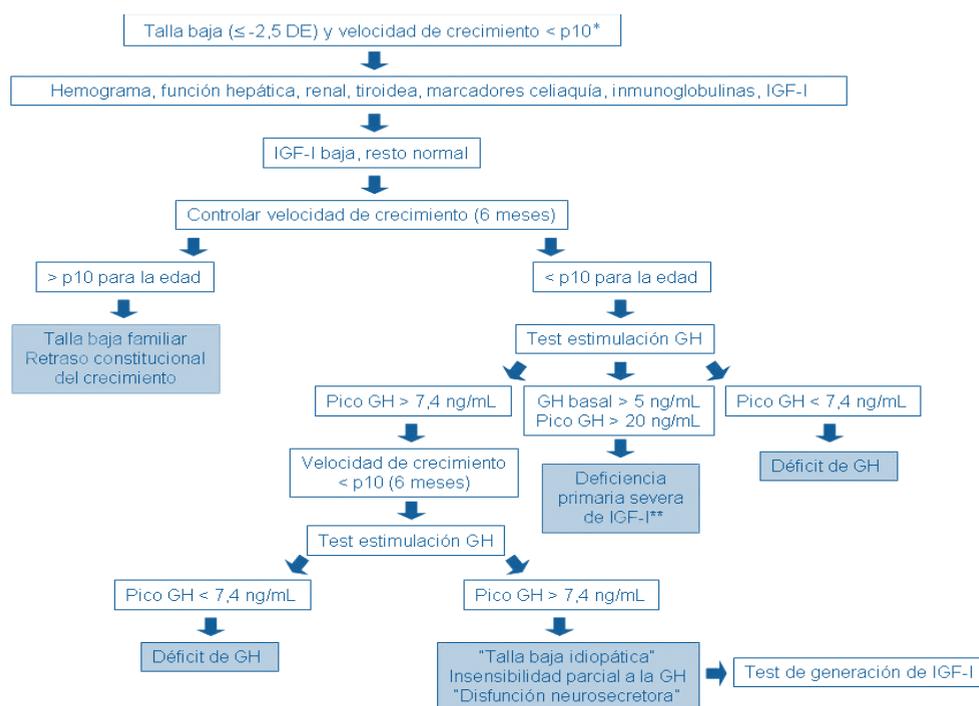
posibilidades. En niños con talla $<$ -3 DE, que presenten unas concentraciones basales de GH elevadas, y una respuesta exageradamente alta de GH al test de estimulación ($>$ 20 ng/mL), podemos sospechar la existencia de una deficiencia primaria severa de IGF-I. Esta situación es excepcional, siendo mucho más frecuente encontrar una respuesta "normal" de GH a los tests de estimulación ($>$ 7,4 y $<$ 20 ng/mL). Muchos de estos pacientes se catalogan de talla baja idiopática, y para algunos autores, presentan además una insensibilidad parcial a la GH⁵. En estos casos, no existe consenso acerca de la metodología a seguir para llegar al diagnóstico etiológico, pero puede ser útil la práctica de un test de generación de IGF-I, que consiste en administrar GH recombinante (rhGH) a dosis de 0,05 mg/Kg/dosis durante 5 días y determinar si aumentan las concentraciones de IGF-I. La falta de incremento sería indicativo de insensibilidad parcial o total a la GH. En estos casos, verdaderamente excepcionales, estaría indicado un estudio genético, y se puede consi-

derar tratamiento con IGF-I recombinante (rhIGF-I, mecasermin), aunque los resultados a medio y largo plazo son inciertos⁶. El algoritmo diagnóstico se muestra en la Fig. 2.

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

A continuación, se expone el caso clínico de una paciente PEG sin recuperación de peso y talla postnatal, detallando el esquema diagnóstico y terapéutico. La indicación de tratamiento con rhGH en pacientes PEG es relativamente reciente, y desconocemos la repercusión real sobre la talla final proyectada. La modificación del *tempo* puberal en algunos pacientes PEG que en el curso del tratamiento presentan un *catch-up* excesivo de peso determina que el cierre epifisario se produzca antes de lo esperado, con el consiguiente menoscabo de la estatura adulta. Se resumen también las indicaciones de tratamiento con rhGH y con rhIGF-I aprobadas en la actualidad, y se describen las características clínicas de las variantes “normales” de talla baja.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la talla baja



*Excepto entidades específicas (enfermedades crónicas, pequeño para la edad gestacional, síndromes genéticos).

**Excepcional; altamente recomendable realizar estudio genético.

GH: hormona de crecimiento; IGF-I: *insulin-like growth factor-I*.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino que consulta a los 5 años 4 meses por talla baja.

Antecedentes familiares: talla media parental: 162 cm. Gestación: madre fumadora de 8-10 cigarrillos/día. Parto inducido a las 38 semanas por restricción del crecimiento fetal. Peso al nacer: 2Kg (-2,76 DE); longitud: 45cm (-1,8 DE). Lactancia artificial exclusiva los primeros 4 meses. Alimentación complementaria reglada, sin problemas. Ausencia de recuperación de peso y talla postnatal, con crecimiento por debajo del percentil 3; velocidad de crecimiento en el límite inferior para la edad. No otros antecedentes a destacar:

Examen físico: peso: 15 Kg (-1,6 DE); talla: 100 cm (-2,85 DE)⁷. Proporciones corporales normales. Exploración por aparatos normal. Genitales prepuberales.

Exámenes complementarios y evolución: hemograma, glucosa, perfil lipídico, función hepática, renal y tiroidea normales. Marcadores de celiaquía negativos. IGF-I: 110 ng/mL (normal, 90-224). IGFBP-3: 2,8 mg/dL (normal, 1,2-4,9). EO: 4 años 2 meses⁸.

El seguimiento clínico a los 6 meses muestra una velocidad de crecimiento por debajo del percentil 10 para la edad (5,4 cm/año). Se inicia tratamiento con rhGH en la indicación de PEG sin recuperación postnatal, con buena respuesta al tratamiento, incrementándose la velocidad de crecimiento a 7 cm/año. Paralelamente se produce aumento de peso, la paciente es sedentaria y los hábitos alimentarios poco saludables. Por consiguiente, se aconseja control de peso con dieta equilibrada.

La evolución muestra aceleración de la edad ósea coincidiendo con un incremento exagerado de peso; a los 7 años aparece vello pubiano y axilar, con concentraciones elevadas de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) para la edad. A los 8 años 3 meses inicia desarrollo mamario (edad ósea, 10 años). La ecografía muestra una longitud uterina de 40 mm y un volumen ovárico > 3 mL. El pronóstico de talla se sitúa en \approx 154 cm (8 cm por debajo de la talla media parental). Se refuerzan

normas dietéticas y se plantea iniciar tratamiento con metformina.

TRATAMIENTO CON rhGH EN EL PACIENTE PEG SIN RECUPERACIÓN DE PESO Y TALLA POSTNATAL

Actualmente, el PEG sin recuperación postnatal constituye una de las indicaciones más frecuentes de tratamiento con rhGH. El tratamiento parece tener efectos beneficiosos sobre la tensión arterial y el perfil lipídico. Sin embargo, también se acompaña de un aumento de las concentraciones de glucosa e insulina, de una disminución de las cifras de adiponectina de alto peso molecular, que es una proteína producida por la grasa con efectos antidiabetogénicos y vasculo-protectores, y de una reducción del tejido adiposo subcutáneo sin cambios en la grasa visceral⁹. Estos cambios endocrino-metabólicos podrían explicar que algunos pacientes presenten un moderado avance de la maduración ósea y de la pubertad, que se agrava con un incremento rápido y marcado de peso. Estos acontecimientos, como en el caso de nuestra paciente, pueden empeorar notablemente el pronóstico de talla final. Esta secuencia puede precederse de una adrenarquia exagerada, con concentraciones séricas elevadas de DHEAS, que es el marcador del proceso de adrenarquia, acompañado o no de aparición de vello pubiano y axilar¹⁰. En niñas PEG con crecimiento recuperador que desarrollan pubarquia precoz seguida de pubertad adelantada, los sensibilizantes de la acción de la insulina modulan el *timing* puberal, normalizan la edad de la menarquia y determinan un incremento de la talla final; por este motivo se postula que el hiperinsulinismo puede tener un papel etiológico clave¹¹. Estudios piloto indican que la metformina (vs placebo), en niños PEG prepuberales con recuperación de peso y talla postnatal y sobrepeso, reduce la adiposidad visceral¹²; queda por determinar si también determina cambios en el *timing* puberal.

OTRAS INDICACIONES DE TRATAMIENTO CON rhGH Y rhIGF-I

Las **indicaciones de tratamiento con rhGH** se han ampliado en los últimos años, debido en parte a la dis-

ponibilidad del producto, y en parte a la presión social y comercial para su utilización. Si bien existe consenso en cuanto a beneficio sobre talla final y ausencia de efectos secundarios significativos para determinadas entidades, en otras patologías menos definidas y sin déficit real de GH se necesitan estudios a largo plazo para poder determinar las posibles repercusiones^{13,14}. Entre estas entidades, se encontrarían las mutaciones del gen SHOX, el PEG sin recuperación postnatal, y el síndrome de Prader-Willi, por consiguiente, las indicaciones más recientes.

El tratamiento con rhIGF-I está indicado en los casos con insensibilidad total a la GH (o deficiencia primaria severa de IGF-I), pero en situaciones de insensibilidad "parcial" su utilización es muy discutible, ya que los beneficios sobre la talla final y la posibilidad de afectar negativamente parámetros endocrino-metabólicos no se conocen con certeza¹⁵. Por consiguiente, no es aconsejable iniciar tratamiento con rhIGF-I en pacientes en los que el defecto molecular no esté confirmado.

En la **Tabla Ia y Ib** se resumen las indicaciones aprobadas de tratamiento con rhGH y con rhIGF-I.

TALLA BAJA FAMILIAR Y TALLA BAJA IDIOPÁTICA

La talla baja familiar es un motivo frecuente de consulta. La anamnesis permite establecer el diagnóstico en la mayoría de los casos. Es suficiente realizar el cálculo de la talla diana y comprobar que la talla del paciente se encuentra en el rango esperado —en general dentro de la normalidad—, y que la velocidad de crecimiento se mantiene a lo largo del seguimiento en límites normales.

La somatometría al nacimiento es normal y en los dos primeros años presentan una desaceleración de la velocidad de crecimiento situándose en el percentil genético que les corresponde por la talla familiar. Posteriormente crecen a un ritmo normal. La pubertad y el estirón puberal ocurren a una edad normal, y la talla final es relativamente baja, pero en el rango familiar esperable. La EO se corresponde con la edad cronológica.

La talla baja idiopática es una entidad mal definida que incluye pacientes con una talla < -2 DE en los que no se

encuentra una etiología específica para la talla baja, después de descartar entidades conocidas. Para algunos autores, se puede asociar a talla baja familiar¹⁶.

No suelen existir antecedentes de hipocrecimiento prenatal; la velocidad de crecimiento se encuentra por encima del percentil 10 para la edad; la EO puede ser adecuada a la edad cronológica, o encontrarse algo retrasada. El inicio puberal varía en función de la EO, pero en general ocurre a una edad parecida a la media poblacional. La talla adulta suele ser igual o algo inferior al percentil 3, por lo que puede encontrarse en el mismo rango o por debajo de la talla media parental. La respuesta de la GH a los tests de estimulación está en el rango normal, pero en ocasiones las concentraciones de IGF-I son bajas, y aumentan después de administrar GH, al realizar un test de generación de IGF-I, lo que permitiría identificar aquellos pacientes que podrían ser candidatos a recibir rhGH. Es muy posible que en algunos de estos niños la secreción de GH sea insuficiente para garantizar un crecimiento "normal". Estas consideraciones han llevado a la aceptación de la talla baja por criterios auxológicos como indicación de tratamiento con rhGH en EE.UU.

Existen diversos estudios sobre los efectos de la rhGH en niños con talla baja idiopática, con resultados contradictorios. Algunos autores no encuentran mejoría de la talla tras la administración de rhGH¹⁷, aunque la mayoría muestra un incremento de talla en los primeros años de tratamiento, que está en relación con la dosis administrada, y con las concentraciones previas de IGF-I y GH^{9,18}. Los estudios con resultados a talla final demuestran una ganancia variable y en general inferior al pronóstico de talla previo al tratamiento, sin que se constaten más efectos secundarios ni mayor mortalidad en pacientes que han recibido tratamiento prolongado¹⁹. La heterogeneidad de los resultados del tratamiento es comprensible si se tiene en cuenta que en los últimos años se han identificado alteraciones genéticas del eje GH/IGFs en algunos pacientes²⁰; estas alteraciones podrían condicionar una insensibilidad parcial a la acción de la GH. En estos casos, algunos autores aconsejan la utilización de rhIGF-I, e incluso combinar el tratamiento con rhGH y rhIGF-I; sin embargo, los resultados a largo plazo quedan por determinar²¹.

Por consiguiente, existen dudas razonables sobre la utilización sistemática de la rhGH (y/o de la rhIGF-I) en la talla baja idiopática: 1) los estudios incluyen pacientes muy heterogéneos; 2) las dosis utilizadas son diferentes; 3) en muchos estudios no existe un grupo control; 4) la conclusión de "efectos beneficiosos sobre la talla final" se obtiene comparando la talla adulta alcanzada con el pronóstico hecho antes de iniciar el tratamiento; 5) la talla alcanzada suele ser inferior a la esperada para la población y sexo; 6) la relación coste-beneficio es muy discutible²².

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

RETARSO CONSTITUCIONAL DE CRECIMIENTO Y DESARROLLO

Constituye otro motivo frecuente de consulta, fundamentalmente en varones. Es un trastorno en el *tempo* de la maduración. Existe un ralentecimiento en el ritmo de crecimiento y maduración con un retraso puberal y con el estirón puberal más tarde que la media poblacional. La edad ósea está retrasada respecto a la edad cronológica pero la talla final se sitúa en el rango de la talla genética, en ocasiones en el límite bajo, ya que el estirón puberal tardío puede ser de menor magnitud.

Es importante conocer los antecedentes familiares ya que uno o ambos progenitores describen una pubertad tardía. La deceleración del crecimiento es más evidente en los años prepuberales y puberales respecto a las curvas de normalidad, para más tarde alcanzar el percentil esperado. En un mismo individuo pueden ocurrir los dos trastornos: tener una talla genética baja y al mismo tiempo antecedentes familiares de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. Estos casos son difíciles y en ocasiones requieren estudios complementarios y valoración por el especialista. En casos de pubertad retrasada extrema, es necesario recurrir a tests de estimulación^{23,24}.

COMENTARIOS FINALES

- Las causas más frecuentes de talla baja son las variantes normales.
- Los pacientes con talla baja son susceptibles de estudio cuando la talla es $< -2,5$ DE para la edad y sexo, y se acompaña de una velocidad de crecimiento patológica.
- Se desconocen las posibles repercusiones a largo plazo, sobre el metabolismo hidrocarbonado y la talla final, de los tratamientos con rhGH de reciente indicación.
- La asociación de rhGH con otras terapéuticas que modifiquen el *tempo* puberal o disminuyan los potenciales efectos secundarios de la GH puede constituir una alternativa válida en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenfeld RG, Hwa V. The growth hormone cascade and its role in mammalian growth. *Horm Res.* 2009; 71 Suppl 2:S36-40.
2. Weedon MN. Genome-wide association studies of human growth traits. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2013;71:29-38.
3. Domené HM, Scaglia PA, Martínez AS, Keselman AC, Karabatas LM, Pipman VR, et al. Heterozygous IGFALS gene variants in idiopathic short stature and normal children: impact on height and the IGF system. *Horm Res Paediatr.* 2013;80:413-23.
4. Wolters B, Lass N, Wunsch R, Böckmann B, Austrup F, Reinehr T. Short stature before puberty: which children should be screened for SHOX deficiency? *Horm Res Paediatr.* 2013;80:273-80.
5. Clayton P, Bonnemaire M, Dutailly P, Maisonobe P, Naudin L, Pham E, et al. Characterizing short stature

- by insulin-like growth factor axis status and genetic associations: results from the prospective, cross-sectional, epidemiogenetic EPIGROW study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:E1122-30.
6. Savage MO. Phenotypes, investigation and treatment of primary IGF-I deficiency. *Endocr Dev.* 2013;24:138-49.
 7. Ferrández-Longás A, Mayayo E, Labarta JI, Bagué L, Puga B, Rueda C, et al. Estudio longitudinal de crecimiento y desarrollo. Centro Andrea Prader. Zaragoza 1980-2002. En: *Patrones de crecimiento y desarrollo en España. Atlas de gráficas y tablas.* Madrid: ERGON; 2004.p.61-115.
 8. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford: Stanford University Press; 1959.
 9. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Jaramillo A, Marín S, de Zegher F. Growth hormone therapy in short children born small-for-gestational-age: effects on abdominal fat partitioning and on circulating follistatin and high-molecular-weight adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2234-9.
 10. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:804-10.
 11. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Pubertal metformin therapy to reduce total, visceral and hepatic adiposity. *J Pediatr.* 2010; 156:98-102.e1.
 12. Díaz M, Bassols J, López-Bermejo A, de Zegher F, Ibáñez L. Metformin treatment to reduce central adiposity after prenatal growth restraint: a placebo-controlled pilot study in prepubertal children. *Pediatr Diabetes.* 2014 Oct 20. doi: 10.1111/pedi.12220. [Epub ahead of print].
 13. Collett-Solberg PF. Update in growth hormone therapy of children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:573-9.
 14. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1072-87.
 15. Backeljauw PF, Chermasek SD. The insulin-like growth factors and growth disorders of childhood. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41:265-82.
 16. Cohen LE. Idiopathic short stature: a clinical review. *JAMA.* 2014;311:1787-96.
 17. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ.* 2011;342:c7157.
 18. Cohen P, Germak J, Rogol AD, Weng W, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. Variable degree of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) sensitivity in children with idiopathic short stature compared with GH-deficient patients: evidence from an IGF-based dosing study of short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2089-98.
 19. Säwendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, Borgström B, Carel JC, Henrard S, et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGHe study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E213-7.
 20. Walenkamp MJ, Losekoot M, Wit JM. Molecular IGF-I and IGF-I receptor defects: from genetics to clinical management. *Endocr Dev.* 2013;24:128-37.

21. Bang P. Principles of growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children with idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr*. 2011;76 Suppl 3:S24-6.
22. Soriano-Guillén L, Argente J. Idiopathic short stature and treatment with biosynthetic growth hormone: clinical and ethical reflections on an arbitrary diagnosis. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76:53-7.
23. Harrington J, Palmert MR. Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3056-67.
24. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *J Pediatr*. 2014;164 Suppl 5:S1-14.e6.