

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Editorial

### Talla baja idiopática y hormona de crecimiento: bastantes dudas y algunas recomendaciones

López Sigüero JP<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga (España).

Correspondencia: Juan Pedro López Sigüero, [lopez.sigüero@gmail.com](mailto:lopez.sigüero@gmail.com)

**Palabras clave en inglés:** human growth hormone; dwarfism; drug therapy.

**Palabras clave en español:** hormona de crecimiento; talla baja; tratamiento médico.

Fecha de publicación en Internet: 24 de agosto de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:51.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

López Sigüero JP. Talla baja idiopática y hormona de crecimiento: bastantes dudas y algunas recomendaciones. Evid Pediatr. 2011;7:51.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en  
<http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2011;7:51>  
©2005-11 • ISSN: 1885-7388

# Talla baja idiopática y hormona de crecimiento: bastantes dudas y algunas recomendaciones

López Sigüero JP<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga (España).

Correspondencia: Juan Pedro López Sigüero, lopez.sigüero@gmail.com

## IDIOPATHIC SHORT STATURE AND GROWTH HORMONE: SEVERAL DOUBTS AND SOME RECOMMENDATIONS

*Podemos llamar endocosmetología a la práctica del uso de agentes biológicos, por otra parte indicados como terapia de reemplazamiento, como intervención farmacológica en situaciones fisiológicas para propósitos puramente cosméticos<sup>1</sup>.*

### DEFINICIÓN DE TALLA BAJA IDIOPÁTICA

La talla baja idiopática (TBI) es una descripción clínica más que una enfermedad. Dentro de la descripción de TBI se agrupan una serie de entidades clínicas de etiología desconocida que tienen en común un retraso crónico de crecimiento. Incluye a un grupo heterogéneo de individuos cuya estatura está por debajo de 2 desviaciones estándar (DS) y en los que no ha podido demostrarse ninguna enfermedad general, endocrina o metabólica. Por lo tanto, es un diagnóstico de exclusión, con una alta prevalencia en la población general y que está por encima del 50% de los pacientes derivados para estudio de talla baja a las consultas de Endocrinología Pediátrica. El diagnóstico en muchos casos dependerá de nuestra capacidad diagnóstica y la prevalencia puede ser aún mayor.

Aunque de entrada en la definición se incluyen los niños con talla inferior a 2 DS (casi inferior al percentil 3), un reciente consenso de la Growth Hormone Research Society propone que, además de la talla del momento, se incluya en la definición que dicha altura sea inferior en 2 DS a la media parental o que la predicción de talla adulta esté por debajo de 2 DS<sup>2</sup>. En este mismo sentido se manifiesta una reciente revisión de un comité de expertos españoles<sup>3</sup>. Los autores opinan que el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD) debería ser excluido de la TBI, ya que su talla adulta es normal. Sin embargo, es difícil emitir el diagnóstico de esta entidad antes del fin del crecimiento y, en muchas ocasiones, se asocia a talla baja familiar, que, por otra parte, constituye la inmensa mayoría de los pacientes que se diagnostican de TBI a partir de los 9-10 años de edad.

### ¿CÓMO SE REALIZA EL DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA IDIOPÁTICA?

Ya he comentado que, en sí misma, la TBI no es una entidad patológica y que para incluir a un paciente hemos de descartar las causas conocidas que causan una talla baja. No es el tema de este editorial, aunque sí me gustaría pararme en el diagnóstico de la deficiencia de hormona del crecimiento (GH).

La valoración bioquímica de la secreción de GH es difícil, ya que esta hormona se segrega de forma pulsátil fundamental-

mente durante el sueño y con una vida media muy corta. Por otra parte, el rango de defectos del eje GH-IGF-I (factor de crecimiento tipo I) representa un continuo que va desde la deficiencia grave a la resistencia<sup>4</sup>. De forma práctica, se valora la secreción de GH con la respuesta "negativa" (inferior a 7-10 ng/ml) a dos pruebas de estímulo (ejercicio, clonidina, glucagón, insulina, l-dopa, arginina, etc.). A estas pruebas se asocian la determinación de IGF-I, IGFBP3, estudios de imagen (resonancia magnética), estudios genéticos, etc. La sensibilidad y especificidad de estas pruebas son muy bajas, especialmente en el caso de la deficiencia aislada de GH (sobrediagnosticada) y en la mayoría de los casos de talla baja con retraso puberal (RCCD). Los límites de corte para definir la deficiencia son arbitrarios y diferentes, según cada estímulo. También varían respecto a la edad, el estadio puberal, el estado nutricional, el tipo de ensayo utilizado, etc.

Ante esta situación, algunos autores propugnan prescindir de las pruebas de estímulo para GH y basarse más bien en la talla y velocidad de crecimiento del niño (parámetros auxológicos). Una vez se han descartado las patologías más frecuentes y realizado las pruebas hormonales precisas (que descartan deficiencias graves o múltiples), han comprobado que la respuesta, en los dos primeros años, no depende del resultado de GH ante diversos estímulos<sup>5</sup>. En estos casos, la valoración de la respuesta corta al tratamiento (6-12 meses) podría constituir una herramienta útil para discriminar a los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con GH. Muchos de estos pacientes estarían incluidos en la denominación de TBI o deficiencia aislada de GH (dependiendo de las pruebas y valores de corte usados para definirla).

### ¿POR QUÉ CONSIDERAR LA TALLA BAJA IDIOPÁTICA COMO UNA ENTIDAD PATOLÓGICA?

Hay poca evidencia de que la talla baja tenga un efecto negativo sobre el funcionamiento psicosocial. Aunque algunos se quejan de problemas escolares, generalmente rechazo e incluso acoso (*bullying*), dificultad para participar en deportes, etc. Pero, sin embargo, la talla baja en sí no puede ser considerada como la causa de estos trastornos. Ocurre, en general, que la manifestación de estos problemas la refieren los padres, cuando, por otra parte, los niños muestran una puntuación normal en los cuestionarios de autoestima y de áreas psicosociales. También es cierto que los chicos que se refieren a las consultas son una muestra quizá diferente de la población general de niños con talla baja.

Algunos estudios han mostrado que los niños con talla baja sin otra patología tienen unos resultados académicos y en el coeficiente de inteligencia en límites bajos de la normalidad, además de un discreto aumento del porcentaje de hiperactividad. Estas revisiones sistemáticas no definen la conexión entre la altura y estas leves deficiencias, y aclara que no hay evidencia de que el tratamiento del problema del crecimiento con GH las resuelva<sup>6</sup>. El escaso número de estudios y tamaño de la muestra limita las conclusiones.

## TRATAMIENTO CON GH DE LA TALLA BAJA IDIOPÁTICA

Si nos planteamos tratar a un niño con TBI, hemos de tener claro que el objetivo principal es aumentar su calidad de vida a través de un aumento de su estatura, evitando efectos secundarios que repercutan sobre su salud. Si bien hemos comentado que la mayoría de los niños con TBI no manifiestan alteraciones de funcionamiento psicosocial y que el tratamiento con GH no mejora estos aspectos, cabe la posibilidad de que un subgrupo de estos niños con mayor pérdida de talla podría estar más afectado y quizás mejorar con el tratamiento.

La GH se utiliza hace casi 60 años en deficiencia aislada o combinada de la hormona, en los síndromes de Turner y Prader-Willi, insuficiencia renal crónica, pequeños para su edad gestacional (PEG) y defectos moleculares del gen SHOX<sup>7</sup>. La eficacia es variable según el diagnóstico, edad del paciente, dosis, etc. En cualquier caso, se asume una mejoría relevante cuando la talla adulta aumenta una DS sobre la esperada. Esta mejoría supone ganar entre 6 y 7 cm en talla adulta. Esta asunción se ha realizado por acuerdo, sin demostrar en la mayoría de los casos una mejor calidad de vida. Hay poca duda en tratar a deficiencias graves como terapia sustitutiva (teniendo en cuenta las dificultades diagnósticas reflejadas con anterioridad) y algunas más en las que el objetivo es la mejoría de la composición corporal, como en el síndrome de Prader-Willi.

En el año 2003 la FDA aprueba el uso de GH en pacientes con TBI, basándose exclusivamente en motivos auxológicos (talla inferior a  $-2,25$  DS). Después de ocho años, ni la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ni el Ministerio de Sanidad han aprobado esta indicación en Europa ni en España.

La dosis utilizada es algo mayor en relación con la indicación de deficiencia y, además, se podría incrementar en el caso de mala respuesta (ganancia de velocidad de crecimiento inferior a 0,3 DS en el primer año). La ganancia de talla adulta osciló entre 3 y 4 cm cuando se compararon con grupos control (históricos o no), según la reciente revisión sistemática de *British Medical Journal*<sup>8</sup> (valorada críticamente en *Evidencias en Pediatría*<sup>9</sup>). Es cierto que estudios a corto plazo (dos años) con edades de inicio más tempranas parecen lograr mayores aumentos de talla (alrededor de 6-7 cm). Sin embargo, es preciso esperar a llegar a la talla adulta, ya que en muchos estudios se ha demostrado un crecimiento espontáneo de los grupos control y, con ello, una disminución de la ganancia prevista.

El análisis de la eficacia pone de manifiesto un efecto medio sobre talla adulta poco relevante. Sin embargo, un análisis minucioso revela una dispersión amplia de los resultados, con pacientes buenos y malos respondedores. Estos datos confirman la heterogeneidad etiológica y fisiopatológica de los pacientes

que se incluyen en la TBI. Se incluyen pacientes con diagnóstico final de RCCD (que no deberían ser incluidos) con los mejores resultados, ya que su talla adulta espontánea es normal; pero también se incluyen pacientes con talla baja familiar típica, cuya talla adulta genética es poco modificable.

Sería aconsejable estudiar, bajo ensayo clínico, la eficacia del fármaco en un grupo de pacientes con TBI extrema (quizás con talla inferior a  $-2,5$  o a  $-3$  DS), mal pronóstico de talla adulta (inferior a  $-2,5$  DS), edades tempranas y sin enfermedades conocidas, para valorar la eficacia y relevancia del efecto en estos pacientes en los que se presume una mayor repercusión psicológica.

Hasta la fecha, el uso de GH en pacientes con TBI parece seguro, al menos mientras se está administrando el tratamiento. Estudios internacionales postcomercialización y ensayos controlados con placebo así lo han demostrado. Sin embargo, el tiempo de seguimiento es muy limitado, las dosis están fijadas previamente y pueden ocurrir potenciales conflictos de intereses.

Las dosis altas (por encima de 60  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) pueden producir una aceleración inapropiada de la edad ósea, adelantar el inicio de la pubertad y el cierre epifisario con disminución de la talla adulta en pacientes con TBI. Por lo tanto, hay un límite en el aumento de la dosis buscando una mayor eficacia. Sin embargo, la mayor preocupación no está en los efectos a corto plazo, sino en las consecuencias *a posteriori*. El estudio Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe (SAGhE)<sup>10</sup> es un estudio epidemiológico prospectivo observacional realizado en ocho países europeos sobre los efectos a largo plazo del tratamiento con GH. El estudio espera reclutar 30 000 pacientes y está previsto que finalice en mayo de 2012, cuando se presentaran los resultados.

En diciembre de 2010, la FDA publica una alerta llamando a la atención sobre resultados preliminares del estudio SAGhE (en Francia), que muestran un discreto aumento de mortalidad cardiovascular en pacientes que fueron tratados tiempo atrás con GH y diagnosticados de deficiencia, PEG o TBI. La Agencia recomienda continuar con los tratamientos bajo las indicaciones y las dosis indicadas, ya que el aumento de la mortalidad tuvo lugar en pacientes que habían sido tratados fuera de indicación y/o con dosis elevadas.

En este momento, la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica emite un comunicado en el que aclara estas informaciones y da recomendaciones sobre el uso de GH:

*La utilización de la hormona de crecimiento en España está restringida a hospitales y controlado por diferentes comités autonómicos en base a las recomendaciones de la EMA.*

*El tratamiento con la hormona de crecimiento es prescrito por los servicios de Endocrinología Pediátrica o de Endocrinología, por profesionales expertos en el estudio de patologías del crecimiento, que siguen las recomendaciones internacionales sobre el uso de dicha hormona, tanto en el diagnóstico como en la dosis utilizada.*

*En los diferentes estudios observacionales de seguimiento de estos pacientes no se han observado efectos adversos graves ni aumento de la mortalidad.*

*Debido a que los resultados del estudio SAGhE son preliminares y su finalización está prevista para finales de mayo del año 2012, se*

hace preciso esperar a disponer de los mismos y a los resultados de nuevos estudios.

Por todo ello, no se puede recomendar el uso de GH fuera de las indicaciones oficiales y científicamente consideradas, salvo en estudios de investigación en ensayos clínicos.

Otro tema importante que debe considerarse son los costes del tratamiento. Aunque pueden variar y su tendencia es a disminuir, el coste del tratamiento de la TBI en EE. UU. es aproximadamente de 50 000 dólares por pulgada, lo que equivale a unos 14 000 euros por cm ganado. El número de niños a tratar podría ser muy elevado (alrededor de un 1% de la población) y el coste en países con sistemas de salud públicos se haría inalcanzable.

## RECOMENDACIONES

En la actualidad, el tratamiento de la TBI no es una indicación admitida por el Ministerio de Sanidad, pero sí es posible realizarlo a cargo del paciente a través del uso compasivo, por lo que las recomendaciones podrían ser útiles a efectos prácticos.

Tras la revisión sistemática<sup>8</sup> y su revisión crítica, que se presentan en este número de *Evidencias en Pediatría*<sup>9</sup>, parece que los resultados muestran poca eficacia y que los estudios observacionales sobre efectos adversos a largo plazo aún son insuficientes en esta indicación. Sin embargo, también resulta evidente que las pruebas de estímulo para GH no delimitan claramente aquellos pacientes deficitarios de los normales y que, en algunos casos, los datos auxológicos tienen un valor predictivo de respuesta semejante.

En este sentido, necesitamos unas pruebas diagnósticas (hormonales, moleculares y de imagen) que permitan mejorar nuestros diagnósticos en la población con talla baja, antes de iniciar un tratamiento con un factor de crecimiento tan potente como la GH. Mientras tanto, y repitiendo las recomendaciones anteriores, la terapia en niños con TBI y otras etiologías fuera de indicación debe realizarse dentro de protocolos de investigación.

**Conflicto de intereses del autor:** ha recibido honorarios por participar en conferencias y proyectos de investigación de los laboratorios: Merck, Pfizer, Lilly, Novo Nordisk y Sandoz.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenbloom AL. Pediatric endo-cosmetology and the evolution of growth diagnosis and treatment. *J Pediatr*. 2011;158:187-93.
2. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Sanger 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 Endocr Metab*. 2008;93:4210-7.
3. Carrascosa A, Ferrández-Longás A, Gracia R, López-Sigüero JP, Pombo M, Yturriaga R. Talla baja idiopática. Revisión y puesta al día. *An Pediatr (Barc)*. 2011. doi:10.1016/j.anpedi.2011.05.007.
4. Savage MO, Burrent CP, Rosenfeld RG. The continuum of growth hormone-IGF-I axis defects causing short stature: diagnostic and therapeutic challenges. *Clin Endocrinol*. 2010;72:721-8.
5. Carrascosa A, Audi L, Fernández-Cancio M, Yeste D, Gusinye M, Albisu MA et al. Growth hormone secretory status evaluated by growth hormone 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.
6. 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;96:715-9.
7. Human growth hormone (somatotropin) for the treatment of growth failure in children. [En línea] [fecha de consulta: 27-VII-2011]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA188>
8. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ*. 2011;342:c7157.
9. González de Dios J, González Rodríguez P. Niños con talla baja idiopática y tratamiento con hormona del crecimiento: situación actual. *Evid Pediatr*. 2011;7:55.
10. Safety and appropriateness of growth hormone treatments in Europe. [En línea] [fecha de consulta: 27-VII-2011]. Disponible en: <http://saghe.aphp.fr/site>