

¿Podemos mejorar la talla final de niños con TBI armónica?

Antonio De Arriba Muñoz, Marta Ferrer Lozano, José Ignacio Labarta Aizpún

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

1. Talla baja idiopática

La talla baja idiopática (TBI) es un diagnóstico de exclusión. Implica una talla baja armónica por debajo de -2 desviaciones estándar (DE) y una respuesta normal a las pruebas de estimulación de la hormona del crecimiento (GH)⁽¹⁾. Por lo tanto, la TBI es una descripción clínica más que una enfermedad. Incluye un grupo heterogéneo de individuos cuya estatura está por debajo de -2 DE 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 en las consultas de Endocrinología Pediátrica⁽²⁾. Además de la talla del momento, se debe incluir en la definición que dicha altura sea inferior en 2 DE a la media parental o que la predicción de talla adulta esté por debajo de -2 DE⁽³⁾. Por esto, 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⁽⁴⁾. Además, antes de plantearse cualquier tratamiento, es muy importante realizar un diagnóstico de exclusión adecuado, ya que se especula que la TBI pueda estar causada por anomalías del receptor de GH o del paso de señal, pudiendo producir un estado de insensibilidad a la GH⁽⁵⁾, pudiendo existir un amplio abanico de respuestas al tratamiento. Incluso, se han demostrado pequeñas alteraciones del IGF o de su receptor que pudieran ser causa de la TBI⁽⁶⁾ y de un posible fracaso posterior al intentar mejorar la talla adulta.

En el año 2003, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de GH para el tratamiento de los niños con talla baja idiopática con una talla inferior a

-2,25 DE y pronóstico de talla por debajo del rango normal^(6,7). Sin embargo, no existe esta indicación en Europa, por lo que los beneficios de tratar a estos niños, constituye un importante debate, ya 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.

2. Comorbilidades de la talla baja

Antes de pensar en tratar la TBI, debemos plantearnos qué efectos negativos se pueden derivar de presentar una talla baja. En los últimos años, se han llevado a cabo distintos estudios para valorar su comorbilidad, demostrándose que, durante la infancia, puede existir un efecto negativo sobre el funcionamiento psicosocial^(8,9). Algunos niños refieren problemas escolares, generalmente rechazo e incluso acoso (*bullying*), dificultad para participar en ciertos deportes... Pero, sin embargo, en la mayoría de los casos, la manifestación de estos problemas la refieren los padres. Además, algunos estudios han mostrado que los niños con talla baja sin otra patología tienen unos resultados académicos y un coeficiente de inteligencia en límites bajos de la normalidad, asociado a un discreto aumento del porcentaje de hiperactividad⁽⁸⁾. Y lo que aún desconocemos es si el tratamiento del problema del crecimiento con GH sería capaz de resolverlos⁽⁸⁾.

Visser-van Balen et al. realizaron cuestionarios y entrevistas estructuradas a padres de adolescentes con TBI, demostrando que, si bien los pacientes referían un funcionamiento psicosocial normal, los padres reportaban que sus hijos presentaban problemas conductuales, de atención, ansiedad y depresión; además, la mayoría de los padres mostró preocupación por el futuro de sus hijos, especialmente en cuanto a encontrar trabajo y matrimonio⁽¹⁰⁾.

Además, la talla baja se puede asociar con otros componentes de la vida cotidiana que pueden resultar fundamentales; así, economistas de la Universidad Nacional Australiana llevaron a cabo una encuesta sobre los ingresos de los adultos australianos, y descubrieron que, mientras el sobrepeso no marcaba diferencias, la altura sí lo hacía; los datos demuestran que las personas con menor talla presentan unos ingresos inferiores a las personas con talla alta, siendo las diferencias de 500 euros/año por cada 5 centímetros de diferencia, incluso refiriendo ocupar puestos de menor categoría profesional⁽¹¹⁾.

3. 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. Por lo tanto, 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⁽⁴⁾.

Hoy en día, la experiencia con el tratamiento con GH es muy amplia, ya que se utiliza desde hace muchos años en deficiencia aislada o combinada de GH, en los síndromes de Turner o Prader-Willi, insuficiencia renal crónica, pequeños para su edad gestacional (PEG) y defectos moleculares del gen SHOX⁽⁹⁾. En cada una de estas indicaciones, la eficacia es variable, según el diagnóstico, edad del paciente, dosis... En cualquier caso, se asume una mejoría relevante cuando la talla adulta aumenta una DE sobre la esperada. Esta mejoría supone ganar entre 6 y 7 cm en talla adulta⁽²⁾.

En el año 2003 la FDA aprueba el uso de GH en pacientes con TBI, basándose exclusivamente en motivos auxológicos (talla inferior a $-2,25$ DE) con dosis iniciales que varían entre 33 a 50 mcg/kg/día, y que podrían aumentarse después del primer año si la respuesta al tratamiento se considera inadecuada (ganancia $< 0,3$ DE de talla)^(12,13). Después de 15 años, ni la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ni el Ministerio de Sanidad han aprobado esta indicación en Europa ni en España. Entre las razones está su alto costo, su menor beneficio en comparación con otras enfermedades para las que está indicada y posibles efectos adversos metabólicos a largo plazo. Sin embargo y a pesar de no estar entre sus indicaciones de uso, en el año 2016, la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) lanza una guía de recomendaciones del tratamiento con GH y, debido a la disparidad encontrada en la respuesta al tratamiento en TBI, recomiendan evaluar a los pacientes a los 12 meses de iniciado el tratamiento, tanto a nivel auxológico como a nivel de impacto psicosocial, recomendando optimizar la dosis entre 35 mcg/kg/día y 67 mcg/kg/día⁽¹⁴⁾. Si bien es cierto que aún no se

ha llegado a un consenso sobre el uso de GH en TBI, los estudios muestran un alto porcentaje de respuesta positiva (90%), aunque con resultados variables⁽¹⁵⁾.

La utilización de GH en el tratamiento de la TBI es segura y eficaz para promover el crecimiento en un porcentaje de pacientes, aunque con un grado variable en la respuesta individual^(13,16). Casi todos los estudios realizados se iniciaron en series de pacientes de edades avanzadas, en general superiores a 9-10 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^(13,16). Con dosis de 28,5-34 mcg/kg/día la ganancia media osciló entre 0,93 y 1,55 DE de talla. Con dosis de 43-66 mcg/kg/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 placebo⁽⁶⁾, grupo control coetáneo⁽¹³⁾ o grupo control histórico^(17,18), 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.

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 ($32,1 \pm 3,3$ mcg/kg/día) durante los dos primeros años de tratamiento, permaneciendo los pacientes prepuberales, es de $1,2 \pm 0,4$ DE de talla⁽¹⁶⁾. 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 nacidos 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 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 tratamiento⁽¹⁶⁾. Esta ganancia es similar^(13,19) e incluso superior⁽¹³⁾ 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.

Aunque los parámetros de buena respuesta no han sido claramente establecidos, algunos estudios muestran que la mayor ganancia de talla se asocia

con una talla más baja al inicio en DE, menores niveles de IGF-1, menor velocidad de crecimiento pretratamiento y mayor retraso de edad ósea⁽⁶⁾.

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. La necesidad de ajustar las dosis de GH de forma individualizada para cada paciente puede ser también considerada, tal como señalan diversos trabajos^(13,20,21). 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⁽¹⁶⁾. 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^(3,6).

Por todo lo explicado, 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, viendo una clara relación entre el inicio precoz de tratamiento y aumento de talla final^(22,23). Es fundamental identificar a los no respondedores para ahorrar recursos económicos y humanos asociados al tratamiento, así como evitar las repercusiones psicosociales de los pobres resultados obtenidos en estos casos. El esfuerzo debe centrarse en realizar un adecuado diagnóstico, e intentar no incluir en el grupo de TBI a pacientes que presenten tallas bajas disarmónicas (como por ejemplo alteraciones del gen SHOX), que produzcan una mala respuesta al tratamiento o la necesidad de dosis mayores de GH, o alteraciones genéticas del eje somatotropo que puedan producir resistencia a la acción de la GH^(24,25).

4. Otros posibles tratamientos en TBI

La oxandrolona es un andrógeno sintético que fue utilizado en niños prepuberales, pero que condicio-

na una aceleración significativa de la edad ósea y no conlleva incrementos significativos en la talla adulta, por lo que no está recomendado actualmente⁽¹⁶⁾.

El IGF-I recombinante se utiliza en el tratamiento de la deficiencia grave de IGF-I, además de los casos de delecciones del gen GH1 de GH que han desarrollado anticuerpos a la GH. 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^(26,27).

La monoterapia con Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH) en ambos sexos no ha arrojado resultados significativos y no se recomienda en el tratamiento de la TBI. Lo mismo sucede con los inhibidores de aromatasas^(28,29).

Como se comentaba previamente, se ha sugerido que el niño con talla baja tiene menor competencia social y más problemas que sus pares con talla normal. La inteligencia de los niños con TBI es normal y sus problemas sociales se incrementan durante la adolescencia, por ser un período especialmente vulnerable. Por ello, 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 ayudarlo a la mejor adaptación psicosocial a su medio⁽⁷⁾.

5. 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.

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 es segura y eficaz, aunque existe una amplia variabilidad en la respuesta individual. Este tratamiento estaría indicado en los pacientes en los que existiese una buena respuesta auxológica con ausencia de efectos secundarios.

Cuando nos encontramos ante un paciente afecto de una TBI (una vez descartadas otras patologías o alteraciones), deberíamos recurrir a los conocimientos adquiridos en Bioética y buenas prácticas clínicas para determinar qué niños debemos tratar y cuáles no. Deberíamos explicar al niño y a su familia la situación, la posible evolución y las posibilidades de tratamiento existentes para no llevar a engaños ni expectativas poco realistas⁽³⁰⁾. Es fundamental que la decisión se tome mediante el modelo de decisión compartida entre el profesional, los padres y el paciente, reconociendo los puntos de vista personales de la familia (padres e hijo), entendiendo las peticiones y presiones de la familia, discutiendo el papel que ejercen los factores culturales y exponiéndoles la evidencia disponible más reciente al respecto, tanto de respuesta al tratamiento como de posibles efectos adversos⁽³⁰⁾.

Referencias Bibliográficas

1. Rosenbloom AL. Pediatric endo-cosmetology and the evolution of growth diagnosis and treatment. *J Pediatr.* 2011;158:187-93.
2. López Siguero JP. Talla baja idiopática y hormona de crecimiento: bastantes dudas y algunas recomendaciones. *Evid Pediatr.* 2011;7:51.
3. 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.
4. Carrascosa A, Ferrández-Longás A, Gracia R, López-Siguero JP, Pombo M, Yturriaga R. Talla baja idiopática. Revisión y puesta al día. *An Pediatr (Barc).* 2011;75(3):204.e1-204.e11.
5. Şıklar Z, Kocaay P, Çamtosun E, İsakoca M, Bü Hacıhamdioğlu B, Savaş S, et al. The Effect of Recombinant Growth Hormone Treatment in Children with Idiopathic Short Stature and Low Insulin-Like Growth Factor-1 Levels. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7(4):301-306.
6. Wit JM, Rekens-Mombarg LTM, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, et al. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr.* 2005;146:45-53.
7. Van Gol SA, Kamp GA, Visser-vanBalén H, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1402-8.
8. 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.
9. Human growth hormone (somatotropin) for the treatment of growth failure in children. [En línea] [fecha de consulta: 27-VII-2011]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA188>.
10. Visser-Van Balen H, Geenen R, Kamp G, et al. Motives for choosing growth-enhancing hormone treatment in adolescents with idiopathic short stature: A questionnaire and structured interview study. *BMC Pediatr.* 2005;5:15.
11. <https://www.smh.com.au/national/want-to-earn-more-then-youve-got-to-be-tall-and-fat-20090517-b76o.html>.
12. Avilés C, Bermúdez C, Martínez A, Hernán García H. Estatura final en niños con talla baja idiopática tratados con hormona del crecimiento. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(1):37-42.
13. Albertsson K, Aronson S, Gustavsson J, et al. Dose-dependent effect of growth hormone on final age in children with short stature without growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4442.
14. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen D, Cohen LE, Quintos JB et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):361-397.
15. Silvers J, Marinova D, Mercer M, Connors A, Cuttler L. A National study physicians recommendations to initiate and discontinue Growth Hormone for Short Stature. *Pediatrics.* 2010;126:468.
16. Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, Yeste D, Gussinye M, Albisu 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.
17. 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;90:5247-53.
18. López-Siguero JP, García-García E, Carralero I, Martínez-Aedo MJ. Adult height in children with idio-

- pathic short stature treated with growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;139:1595-602.
19. 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.
20. Keni J, Cohen P. Optimizing growth hormone dosing in children with idiopathic short stature. *Horm Res.* 2009;71 Suppl 1:70-4.
21. 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.
22. Leschek E, Rose S, Yanovski J, et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in prepubertal children with idiopathic short stature: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3140-8.
23. Ranke MB, Lindberg A, Price DA, et al. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr.* 2007;68:53-62.
24. Vasques GA, Amano N, Docko AJ, et al. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B gene (NPR2) as a cause of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1636-44.
25. Hirschfeldova K, Solc R, Baxova A, et al. SHOX gene defects and selected dysmorphic signs in patients of idiopathic short stature and Léri-Weill dyschondrosteosis. *Gene.* 2012;491:123-7.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. de Vries MC. A Tango for Four: Deciding on Growth Hormone Therapy in Idiopathic Short Stature. *Horm Res Paediatr* 2013;79:2-3.