

Tratamiento de la talla baja durante la pubertad

Treatment of short stature during puberty

José Ignacio Labarta Aizpún, Antonio de Arriba Muñoz, Anunciación Beisti Ortego, Marta Ferrer Lozano, Marta Vara Callau

Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Resumen

El tratamiento de la talla baja durante la pubertad es un área de dificultad, debido a que la fusión de los cartílagos de crecimiento y la aceleración de la edad ósea limitan el tiempo residual de crecimiento. La optimización del tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) se fundamenta en conseguir el mejor crecimiento posible durante la prepubertad, ya que la ganancia de talla es escasa durante el período puberal. Se han usado diferentes estrategias para aumentar el potencial de crecimiento durante la pubertad: uso de rhGH en dosis altas, tratamientos para retrasar la aceleración de la maduración ósea, como los análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante o los inhibidores de la aromatasa, o una combinación de ambas. Se realiza una revisión del tema con referencia a los resultados de las diferentes modalidades terapéuticas a talla adulta en diferentes situaciones clínicas de talla baja patológica.

Palabras clave: análogos de la LHRH. Hormona de crecimiento. Inhibidores de la aromatasa. Pubertad. Talla baja.

Abstract

Treatment of short stature during puberty is a difficult challenge due to the fusion of the epiphyseal cartilages and progressive bone age acceleration which limits time available for growth. Optimizing therapy with rhGH relies on the duration of treatment during prepuberty due to the limited height gain obtained during puberty. Different strategies have been used in order to increase growth potential during puberty

which include either indicating high-dose rhGH, treatments that arrest bone age maturation such as LHRH analogues or aromatase inhibitors, or a combination of both. In this article we review the state of the art with special focus on long-term results of the different options of treatment in different conditions associated with pathological short stature.

Key Words: aromatase inhibitors. LHRH analogues. Puberty. rhGH. Short stature.

El tratamiento del niño con retraso de crecimiento durante la pubertad es un área de dificultad en la práctica clínica. El pediatra endocrino se encuentra en muchas ocasiones con pacientes con talla baja al inicio o durante la pubertad y debe decidir si procede o no tomar una opción terapéutica. Al margen de la etiología del retraso de crecimiento, las posibilidades de aumentar el potencial de crecimiento durante la pubertad están limitadas por la inexorable progresión de la fusión de los cartílagos de crecimiento, que limita el tiempo residual de crecimiento. La experiencia clínica dicta que es muy difícil corregir un déficit de talla durante la pubertad¹.

Pubertad, estrógenos y talla adulta

El 87% de la talla adulta se alcanza antes del inicio del desarrollo puberal y ello explica que, cuando se indica un tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH), se pretenda conseguir su máxima optimización durante el período prepuberal. Por el contrario, el incremento de talla durante la pubertad solamente supone el 17 y el 12% de la talla adulta de los varones y mujeres, respectivamente, y esta diferencia de porcentajes explica en

gran medida la diferencia de talla adulta entre ambos sexos. Dado que muchos pacientes se presentan tardíamente con una talla baja severa en el inicio de la pubertad, uno de los objetivos es cómo incrementar este porcentaje de ganancia de talla durante la pubertad^{1,2}.

El brote de crecimiento puberal, es decir, la ganancia total de talla desde el punto de inflexión de la velocidad de crecimiento hasta la talla adulta, no es un valor fijo y constante, sino que admite una variabilidad y se sabe que se relaciona negativamente con la edad de inicio de la pubertad³. De manera similar, el pico de máximo crecimiento también se relaciona negativamente y es menor cuanto más tarde sea la edad de inicio. Esta variabilidad ofrece un mecanismo compensatorio a talla adulta, de manera que los niños que inician antes la pubertad crecen menos durante la edad prepuberal y más durante la pubertad, y, al contrario, los que la empiezan tarde, crecen más en el período prepuberal y menos durante la pubertad. Este mecanismo compensatorio se cuestiona si es completo y todavía existe la discusión sobre si los que inician la pubertad en el extremo temprano de la normalidad terminan con una talla más baja que los que la inician en el extremo más tardío de la normalidad. En este sentido, dos estudios españoles han ofrecido luz en este tema^{4,5}, y ambos indican cómo dentro de la variabilidad aceptada como normal, la edad de inicio de la pubertad no afecta a la talla adulta, ya que los que la inician antes tienen un brote más intenso y de más duración que los que la inician tarde; se demuestra una asociación inversa compensatoria entre edad en el inicio de la pubertad y la intensidad y la duración de la pubertad, de modo que la talla adulta alcanzada sería independiente de la edad de inicio de la pubertad. Por el contrario, un estudio realizado en una serie de niñas seguidas longitudinalmente (n = 2.379) indica que las mujeres que tienen la menarquia tardía (>12,9 años) tienen una talla adulta 2,6 y 1,7 cm superior en comparación con las mujeres con menarquia temprana (<11,7 años), en mujeres caucásicas y de origen africano, respectivamente⁶.

Además de la variabilidad en el inicio de la pubertad, también hay que considerar la variabilidad en su progresión (*tempo*). En este sentido, un punto importante que se debe valorar es la concordancia entre el brote y el estadio puberal de Tanner. En las mujeres, el pico de máximo crecimiento ocurre habitualmente en el primer año del desarrollo puberal (B2), mientras que en los varones ocurre más tardíamente, a lo largo del segundo año de desarrollo puberal (G3). Sin embargo, se acepta también una variabilidad individual en este sentido, ya que no siempre se cumple este patrón. Coste et al⁷ han estudiado este fenómeno y encuentran que, en las niñas, el pico de máxima velocidad de crecimiento se realiza en el estadio B2 en el 40%, en el B3 en el 30%, en el B4 en el 20% y un

10% lo realizan en el B1, antes de iniciar el desarrollo mamario. Por el contrario, en los varones, el 60% lo hace en el estadio G3, el 28% en el G4, el 8% en el G2 y el 4% en el G5. Los mecanismos que explican esta variabilidad en el desarrollo puberal son desconocidos, pero, en parte, estarían en relación con la acción de la testosterona y el estradiol sobre el cartílago de crecimiento.

Otro componente importante del brote puberal es la cantidad de tejido graso presente. Se conoce cómo la obesidad se asocia con una aceleración del crecimiento y de la pubertad, posiblemente en relación con la aromatización de los andrógenos suprarrenales y gonadales a nivel del tejido adiposo. Se ha demostrado una asociación inversa entre ganancia de índice de masa corporal entre los 2 y 8 años y brote puberal, de manera que, por cada incremento adicional de un punto de índice de masa corporal, se produce una pérdida de estirón puberal de 0,5 cm en las niñas y de 0,9 cm en los varones³.

Los esteroides sexuales tienen un efecto dual sobre el crecimiento; por un lado, estimulan la producción de GH y el brote puberal, y, por otro, son los principales responsables del cierre del cartílago de crecimiento tanto en los varones como en las mujeres. Existen diferentes observaciones clínicas que apoyan la idea de que la talla adulta es dependiente del *tempo* y del nivel de exposición del cartílago de crecimiento a los estrógenos. Pacientes con elevada exposición alcanzan una menor talla adulta de la genéticamente esperada, como ocurre en la pubertad precoz, y, a la inversa, pacientes con menor exposición, como en el hipogonadismo, alcanzan una talla adulta relativamente elevada. Las observaciones clínicas en pacientes con resistencia a la acción de los andrógenos y de los estrógenos o con deficiencia de aromatasa indican que el estradiol es el factor hormonal determinante en la maduración del cartílago de crecimiento, tanto en el varón como en la mujer. El nivel de estrógenos es el principal factor responsable de la fusión de las fisas de crecimiento, tal y como se observa en pacientes con deficiencia del receptor de estrógenos (insensibilidad) o con menor síntesis de estrógenos (deficiencia), que alcanzan una talla adulta elevada, ya que la maduración ósea se mantiene muy retrasada a pesar de haber alcanzado la edad adulta^{8,9}.

Igualmente se conoce la existencia de una curva bifásica en la relación dosis-respuesta entre los niveles de estrógenos y la velocidad de crecimiento, de manera que unos niveles bajos de estrógenos incrementan la velocidad de crecimiento, mientras que dosis altas la inhiben. Una consecuencia de esta relación bifásica con el crecimiento es que una supresión parcial de la exposición a los estrógenos es más beneficiosa para estimular el crecimiento que una supresión total. El dimorfismo sexual en la edad de

inicio del brote puberal y la aparición más tardía en el varón que en la mujer se debe fundamentalmente a la necesidad, en el varón, de alcanzar un nivel umbral determinado de estradiol tras la aromatización de la testosterona^{8,10}.

Los estrógenos tienen un efecto directo e indirecto a nivel del esqueleto; estimulan la expresión de proteínas encargadas de suprimir la resorción ósea la producción de células precursoras de osteoblastos y previenen la apoptosis de los osteoclastos. El receptor α de los estrógenos es el receptor más abundante en el hueso, y existen datos clínicos y experimentales que demuestran cómo los estrógenos, a través del receptor α , son el principal agente regulador de la fusión epifisaria, tanto en varones como en mujeres. Los estrógenos también son fundamentales para la osificación endocondral del cartilago de crecimiento. Estudios experimentales indican que la abolición *knock out* del receptor α conlleva una mayor altura de la placa de crecimiento, en comparación con el modelo salvaje, y un crecimiento más prolongado, muy similar a lo que se observa en el modelo humano con deficiencia del receptor de estrógenos. Los estrógenos aceleran el proceso de senescencia del cartilago de crecimiento a través de estimular el agotamiento de la proliferación de los condrocitos y la disminución de las células progenitoras de condrocitos en la zona de reposo, lo que determina una estimulación de la senescencia del cartilago^{11,12}. Además de los factores endocrinos, también se conocen factores genéticos que intervienen en la maduración del cartilago de crecimiento durante la pubertad³.

Con el fin de incrementar el potencial de crecimiento durante la pubertad se han usado diferentes estrategias. En sentido amplio, se puede afirmar que existen tres opciones terapéuticas para incrementar la talla adulta en pacientes con retraso de crecimiento: el uso de rhGH; las terapias para disminuir la exposición del cartilago de crecimiento a los estrógenos con objeto de retrasar la maduración ósea e incrementar el potencial de crecimiento, bien a través de los análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (α -LHRH) o de los inhibidores de la aromataza (IA); y una combinación de ambas, especialmente si la talla del paciente al inicio de la pubertad es muy patológica^{1,2}.

Efecto del aumento de dosis de hormona de crecimiento

Debido a que la producción de GH aumenta más del doble durante la pubertad, una opción a considerar es pensar que el aumento de dosis durante la pubertad se podría acompañar de una mayor ganancia de talla. En el déficit de GH (DGH), el rango terapéutico de dosis aprobado por la Food and Drug Administration oscila entre 0,2 y 0,3 mg/kg/semana, lo que supone entre 0,028 y 0,042 mg/kg/día, mientras que, para la

Agencia Europea de Medicamentos, el rango de dosis se sitúa entre 0,025 y 0,035 mg/kg/día, por lo que en la pubertad se podría aumentar la dosis en función de la respuesta.

Se han publicado diferentes estudios en relación con el uso de dosis altas de GH durante la pubertad. Mauras et al¹³, al comparar dos grupos de pacientes con DGH tratados con dosis convencionales (0,3 mg/kg/semana) frente a dosis altas (0,7 mg/kg/semana), demostraron que, tras tres años de tratamiento, la diferencia en casi talla final entre ambos grupos fue de +4,6 cm a favor del grupo de dosis altas, y estos resultados fueron incluso mejores para los pacientes tratados más de 4 años con un incremento medio de +5,7 cm. La última talla fue de $-0,7 \pm 0,9$ desviaciones estándar (DE) en el grupo convencional y de $0 \pm 1,2$ DE en el grupo de dosis altas, lo que demuestra un efecto beneficioso de las dosis altas. En este estudio no se encontró que las dosis altas se asociaran a una mayor aceleración de la edad ósea ni del *tempo* puberal, tal como habían comunicado previamente otros autores¹⁴⁻¹⁶. El estudio de Riddick et al¹⁷ observa que el incremento progresivo de la dosis de rhGH en varones durante la pubertad, desde 0,3 mg/kg/semana hasta un máximo de 0,6 mg/kg/semana, supone un incremento de talla adulta de +0,49 DE y de +3,6 cm para los pacientes con un mínimo de tres años de tratamiento y de +0,54 DE y de +3,9 cm para los que tienen un mínimo de cuatro años de tratamiento, en relación con el grupo que mantuvo una dosis fija de 0,3 mg/kg/semana durante toda la pubertad. Otros autores han comunicado un efecto beneficioso de dosis altas y demuestran en el DGH idiopático una asociación dependiente de la dosis entre el incremento de factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) y la ganancia de talla durante la pubertad, de manera que los pacientes que reciben una dosis alta (67 μ g/kg/día) presentan una mayor ganancia de talla durante la pubertad y una mejor talla adulta que los pacientes con dosis convencionales (33 μ g/kg/día), si bien existe una variabilidad importante en la respuesta y ambos grupos alcanzan una talla adulta acorde a su talla genética. La administración de la dosis diaria fraccionada en dos inyecciones de 33 μ g/kg no mejora la respuesta en comparación con la administración en una dosis única de 67 μ g/kg/día. Estos estudios sugieren que es posible una normalización de la talla adulta durante la pubertad y que el uso de dosis altas podría ser una opción en pacientes con diagnóstico tardío y talla baja en edad peripuberal o en los que no han normalizado la talla a pesar del tratamiento durante la prepubertad¹⁸⁻²⁰.

Por el contrario, otros autores^{14,21,22} no encuentran diferencias significativas en la ganancia de talla durante la pubertad en el DGH en función de la dosis utilizada al comparar una dosis de 0,025 mg/kg/día (15 UI/m²/semana) frente a 0,05 mg/kg/día (30 UI/

m²/semana), si bien se observa un efecto moderado a favor de las dosis altas y los autores proponen la búsqueda de otras estrategias terapéuticas, como puede ser optimizar el tratamiento en la edad prepuberal o modificar el tempo puberal de los pacientes. El uso de dosis altas se asocia con una mayor prevalencia de niveles de IGF-I por encima de la normalidad, lo que exige una monitorización más exhaustiva por el riesgo que supone a largo plazo mantener unos niveles elevados de IGF-I. En general, se podría decir que el uso de dosis altas frente a dosis convencionales supone un incremento de talla adulta de +0,4 DE, que corresponde aproximadamente a +2,4 cm, por lo que algunos autores discuten su coste-efectividad debido al elevado coste del tratamiento y a la dudosa relevancia que significa en la vida real ese moderado, pero significativo, incremento de talla²³.

El uso de dosis altas durante la pubertad en los pacientes con talla baja nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) también ha sido estudiado. El estudio de Boonstra et al no ha demostrado una ganancia significativa de talla durante la pubertad, si bien los varones ganaron 4,4 cm más en el grupo de dosis altas, ni de talla adulta²⁴. Por el contrario, el estudio centroeuropeo de Lem et al²⁵ analiza el efecto de dos tipos de dosis de rhGH (1 mg/m²/día frente a 2 mg/m²/día) en una población de PEG tratados con rhGH a una edad de inicio de 11,2 años y encuentra que el grupo tratado con dosis altas alcanza una talla adulta y una talla adulta corregida para la talla genética significativamente superior (-1.5 DE frente a -2,1 DE y -0.7 DE frente a -1,1 DE, respectivamente), y que este efecto positivo no dependía de otros factores de confusión, como sexo, edad o talla en el inicio, años de tratamiento en la edad prepuberal o talla genética.

Diversos autores y estudios han analizado los factores que determinan la ganancia de talla durante la pubertad en respuesta al tratamiento con rhGH en el DGH. El 70% de la variabilidad de la ganancia total durante la pubertad se puede explicar en base a cuatro predictores, que son, por orden de importancia, sexo (los varones tienen mayor ganancia que las mujeres), edad cronológica y edad ósea en el inicio de la pubertad (asociación negativa), distancia de la talla en DE respecto a la talla media parental en el inicio de la pubertad (asociación positiva) y dosis media de GH (asociación positiva)²⁶. En el DGH, el impacto que ejerce la dosis de rhGH en el brote puberal es mucho menor que el que tiene sobre la ganancia de talla en la edad prepuberal, lo que indica que el brote puberal es poco dependiente de la dosis y que el uso de dosis altas debería ser individualizado en función de la gravedad del retraso de cada paciente. En otras condiciones asociadas a retraso de crecimiento, como talla baja asociada a PEG, síndrome de Turner o talla baja idiopática (TBI), los factores que determinan el brote

puberal durante el tratamiento con rhGH son muy semejantes a los encontrados en el DGH²⁷.

Los grupos de expertos consideran la opción de incrementar la dosis de rhGH en casos de talla baja severa al inicio de la pubertad ó cuando dosis menores no son capaces de alcanzar los resultados esperados, siempre con una monitorización estrecha de los niveles de IGF-I^{1,2}.

Uso de los análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante

Si el principal factor que motiva la aceleración de la maduración ósea y el cierre del cartilago de crecimiento es la acción de los esteroides sexuales, una opción a considerar es el uso de a-LHRH con el fin de retrasar este proceso. Existen suficientes evidencias que indican cómo los a-LHRH pueden detener la pubertad, retrasar la maduración ósea y el cierre epifisario, e incrementar la talla adulta en pacientes con pubertad precoz central. Los resultados observados en esta situación y la esperanza de que retrasando la pubertad se conseguiría un incremento de talla adulta han llevado a la utilización de los a-LHRH en otras condiciones, como TBI o pubertad adelantada con afectación del pronóstico de crecimiento²⁸.

Talla baja idiopática

Muy pocos estudios han analizado el uso de a-LHRH en niños con TBI y pobre pronóstico de crecimiento. El estudio de Carel et al²⁹ observa que en niñas con TBI el tratamiento con a-LHRH durante un período de 2 años supone un incremento muy escaso de talla respecto al pronóstico de crecimiento inicial que no justificaría su uso. El estudio de Yanovski et al³⁰ analiza esta misma situación en un grupo de pacientes con talla baja de diferentes causas mediante un ensayo clínico aleatorizado (a-LHRH durante 3,5 años frente a placebo 2,1 años) y encuentran que el grupo tratado alcanza una talla significativamente superior al no tratado (-2,2 ± 1,1 DE frente a -3,0 ± 1,2 DE, respectivamente), con un incremento de talla de +0,6 DE o de +4,2 cm en relación con el pronóstico de crecimiento inicial. En este estudio se observó que el grupo tratado presentó una significativa menor densidad mineral ósea que se mantuvo tras suspender el tratamiento, por lo que los autores concluyeron que este tratamiento no se puede indicar de manera rutinaria como tratamiento de la TBI. Una limitación de este estudio es la heterogeneidad de la población incluida y la presencia de pacientes en tratamiento con rhGH en ambos grupos. Estos dos estudios ofrecen datos discrepantes en lo que a ganancia de talla significa, pero han permitido evidenciar que el uso de a-LHRH detiene la progresión de la maduración ósea y disminuye la velocidad de crecimiento, y que la efectividad del tratamiento está muy en relación con la duración del mismo, lo que demuestra la ineficacia

de tratamientos cortos inferiores a dos años. Khawaja et al, en un estudio retrospectivo, han demostrado efectos beneficiosos en niñas, pero no en niños, sobre la talla adulta y en relación con el pronóstico de crecimiento³¹, pero con un modesto impacto clínico. Este estudio tiene limitaciones metodológicas, ya que el grupo control no estaba ajustado en relación con el grupo que recibió tratamiento y los niños tratados fueron solamente siete, frente a las niñas, que fueron 21. En este tipo de situaciones de TBI con pubertad de aparición a una edad normal, se debe valorar el impacto que supone detener la pubertad durante 3-4 años a nivel psicológico y, dado el limitado efecto sobre la talla adulta y los posibles efectos secundarios, se cuestiona su indicación y su coste-beneficio, por lo que en la actualidad no se contempla como opción terapéutica^{32,33}.

Pubertad adelantada

La pubertad que se inicia en el extremo adelantado de la normalidad es un motivo frecuente de consulta. Muchas veces surge la pregunta sobre la indicación o no del uso de a-LHRH por la posible afectación psicológica de la niña y/o por la afectación del pronóstico de talla adulta. Se han realizado dos estudios aleatorizados con grupo control^{34,35} y ambos han mostrado la ausencia de eficacia del tratamiento para mejorar la talla adulta. Otros estudios abiertos no aleatorizados han encontrado resultados similares³⁶⁻³⁸. Algunos autores encuentran que las pacientes tratadas alcanzan su pronóstico de crecimiento inicial, mientras que las no tratadas no lo hacen³⁹. La eficacia del tratamiento con a-LHRH está muy en relación con la duración del tratamiento^{29,30}. Un metaanálisis⁴⁰ indica que las pacientes con pubertad adelantada alcanzan su talla genética y que el tratamiento con a-LHRH no supone una mejoría de la talla adulta, si bien se indica que las diferencias en los criterios de inclusión, características auxológicas, duración del tratamiento, edad de suspensión de éste y definición de talla adulta pueden afectar a la interpretación de los resultados. No se ha encontrado correlación entre edad ósea o edad cronológica al inicio del tratamiento con los resultados finales, y únicamente se ha establecido una correlación positiva entre talla al inicio del tratamiento y talla genética con la talla adulta alcanzada^{34,37}. Para algunos autores, únicamente se debería considerar esta opción de manera individualizada en niñas con pubertad de inicio adelantada (entre 8 y 9 años) con una progresión rápida de su pubertad que se acompaña de aceleración del crecimiento y de la edad ósea, y que presenten dificultades emocionales³⁶. En este sentido, el factor que se debe considerar no sería el inicio de la pubertad (precoz frente a adelantada), sino más bien el modo de su progresión (rápida frente a lenta), defendiendo la indicación del tratamiento en casos de evolución rápida, tanto en varones (progresión de Tanner II a Tanner III inferior a 1,5 años) como en mujeres (transición entre Tanner II y Tanner III inferior a 1,3 años)^{36,41}.

Los grupos de expertos y de consenso indican que el tratamiento con a-LHRH en niños con talla baja y pubertad normal o adelantada no ha demostrado eficacia significativa y clínicamente relevante para mejorar la talla adulta, por lo que el uso de los a-LHRH fuera de la pubertad precoz no se debería considerar de manera rutinaria³³. En pacientes con pubertad adelantada de progresión rápida, se podría valorar de manera individualizada en función del grado de afectación de la talla adulta^{36,41}.

Uso de análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante en combinación con hormona de crecimiento

Déficit de hormona de crecimiento

El tratamiento con rhGH consigue situar la talla adulta en torno a $-1,3$ DE de la media y a $-0,7$ DE de la talla genética⁴², y se ha demostrado una variabilidad importante en la respuesta al tratamiento. La talla adulta se correlaciona con la talla al inicio de la pubertad y los esfuerzos van encaminados a conseguir una talla lo más normal posible antes de iniciar la pubertad, ya que, una vez que se inicia, la ganancia de talla que se obtiene con el tratamiento es limitada⁴³.

Al analizar la pubertad en el DGH en tratamiento se observa que la ganancia de talla durante la pubertad es similar a la de la población normal^{42,44}. El brote de crecimiento puberal se relaciona de manera negativa con la ganancia prepuberal, de manera que, a mayor ganancia prepuberal, menor ganancia de talla durante la pubertad; y se ha observado una correlación positiva entre duración del tratamiento en pubertad y ganancia de talla puberal⁴⁴. El DGH con pubertad espontánea tiene peor talla adulta que cuando asocia un déficit de gonadotropinas o pubertad retrasada, y ello está en relación con una exposición más tardía a los esteroides sexuales⁴⁵.

En los pacientes en los que coexiste un DGH y una pubertad precoz central, el tratamiento combinado supone una ganancia de talla y los pacientes alcanzan una talla adulta acorde con la talla genética⁴⁵. Por ello, en el DGH que se acompaña de una pubertad precoz o de una pubertad normal o adelantada, pero de progresión rápida y con un tempo madurativo acelerado, la respuesta al tratamiento con rhGH puede estar limitada, y en ese contexto puede ser razonable frenar el desarrollo puberal con el uso de a-LHRH. El objetivo es retrasar la progresión puberal y, por consiguiente, la maduración ósea y alargar el tiempo de crecimiento, y, a pesar de atenuar el brote puberal y disminuir la velocidad de crecimiento, mejorar la respuesta a largo plazo. Los estudios a talla adulta son limitados y no todos han encontrado los mismos resultados (Tabla 1).

Tabla 1. Estudios con resultados a talla adulta en pacientes con déficit de GH tratados con rhGH y análogos LHRH.

Autor, año	Tipo de estudio	Principales resultados
Hibi, 1989 ⁵⁵	Estudio retrospectivo, multicéntrico DGH G1: rhGH + a-LHRH; varones, $n = 17$; mujeres, $n = 7$ G2: rhGH; varones, $n = 91$; mujeres, $n = 17$	G1: TA varones $-2,2 \pm 0,6$ DE ^a ; mujeres $-1,9 \pm 0,8$ DE ^a G2: TA varones $-3,4 \pm 1,3$ DE; mujeres $-3,0 \pm 1,5$ DE
Adan, 1997 ⁵⁴	Retrospectivo DGH tras irradiación craneal G1: rhGH + a-LHRH (pubertad adelantada); $n = 24$ G2: rhGH (pubertad normal); $n = 17$	G1: TA $-0,5 \pm 0,2$ DE G2: TA $-1,3 \pm 0,2$ DE
Kohn, 1999 ⁴⁹	Retrospectivo, multicéntrico DGH G1: rhGH + a-LHRH; varones, $n = 62$; mujeres, $n = 62$ G2: rhGH; varones, $n = 153$; mujeres, $n = 194$	G1: TA varones $-1,9$ DE; mujeres $-2,2$ DE G2: TA varones $-1,3$ DE; mujeres $-1,6$ DE G1: incremento T: varones $1,0$ DE; mujeres $0,6$ DE G2: incremento T: varones $1,3$ DE; mujeres $1,4$ DE
Tanaka, 1999 ⁴⁸	Retrospectivo DGH $n = 25$, 10 varones; TA $n = 17$, último PTA, $n = 8$ G1: rhGH + a-LHRH G2: rhGH	G1: varones TA $-1,06 \pm 0,56$ DE ^a ; mujeres TA $-0,31 \pm 0,41$ DE G2: varones TA $-2,13 \pm 0,73$ DE ^a ; mujeres TA $-1,11 \pm 1,24$ DE
Mericq, 2000 ⁴⁶	Aleatorizado, tres años DGH sin tratamiento previo G1: rhGH + a-LHRH; $n = 7$ EC, $14,2 \pm 0,5$; EO, $11,5 \pm 0,4$ G2: rhGH $n = 10$; EC $14 \pm 0,4$; EO, $11,0 \pm 0,3$	G1: TA $-1,3 \pm 0,5$ DE ^a G2: TA $-2,7 \pm 0,3$ DE G1: incremento de T DE $2,7 \pm 0,3$ ^a G2: incremento de T DE $1,3 \pm 0,1$
Saggese, 2001 ⁴⁷	Aleatorizado, dos años Niñas con DGH en tratamiento con rhGH G1: + a-LHRH; $n = 14$; EC, $11,9 \pm 0,6$; EO, $10,9 \pm 0,6$ G2: no a-LHRH; $n = 10$; EC, $11,6 \pm 1,5$; EO, $10,7 \pm 1,3$	G1: TA $-0,39 \pm 0,5$ DE ^a G1: TA $159,7 \pm 3,2$ cm ^a G2: TA $-1,45 \pm 0,2$ DE G2: TA $153,1 \pm 1,5$ cm
Mul, 2001 ⁵¹	Retrospectivo con casos y controles ajustados DGH $n=21$ G1: rhGH + a-LHRH; $n = 8$; EC inicio a-LHRH, $12,8 \pm 1,8$ G2: rhGH; $n = 8$	G1: TA $-1,75 \pm 0,89$ DE G2: TA $-1,89 \pm 1,16$ DE 13 pacientes que recibieron tratamiento combinado, pero no ajustados TA $-1,34 \pm 0,95$ DE
Reiter, 2003 ⁵⁰	Estudio retrospectivo, multicéntrico, KIGS DGH G1: rhGH + a-LHRH; $n = 39$ G2: rhGH; $n = 1893$	G1: TA varones $-1,1$ DE; mujeres $-1,6$ DE G2: TA varones $-1,1$ DE; mujeres $-1,3$ DE G1: incremento T: varones; mujeres $1,1$ DE G2: incremento T: varones $1,6$ DE; mujeres $1,4$ DE
Tauber, 2003 ⁵³	Retrospectivo controlado G1: rhGH + a-LHRH; $n = 23$ G2: rhGH; $n = 23$	G1: TA varones: $-1,9 \pm 0,6$ DE; mujeres $-1,8 \pm 0,5$ DE G2: TA varones: $-1,8 \pm 1$ DE; mujeres $-1,8 \pm 1$ DE
Colmenares, 2012 ⁵²	Retrospectivo DGH G1: rhGH + a-LHRH; $n = 9$ G2: rhGH; $n = 10$	G1: TA $-1,4 \pm 2,1$ DE G2: TA $-0,2 \pm 1,6$ DE G1: incremento T: $0,6$ DE ^a G2: incremento T: $1,8$ DE

a-LHRH: análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante; DE: desviación estándar; DGH: déficit de hormona de crecimiento; EC: edad cronológica; EO: edad ósea; GH: hormona de crecimiento; PTA: pronóstico de talla adulta; rhGH: hormona de crecimiento humana recombinante; TA: talla adulta; ^a Diferencias significativas entre grupos.

El estudio de Mericq et al⁴⁶ es un estudio aleatorizado en el que el grupo de pacientes que recibió tratamiento combinado (rhGH + a-LHRH), en comparación con el grupo de pacientes tratados únicamente con rhGH, presentó un mayor incremento del pronóstico de crecimiento (12,3 cm frente a 3,3 cm, respectivamente), una significativa mejor casi talla adulta (-1,3 frente a -2,7 DE, respectivamente) y una mayor ganancia de talla, y logró alcanzar la talla genética, mientras que los tratados con rhGH se situaron 0,7 DE por debajo. Este estudio es claramente el que mejores resultados ha presentado, pero entre sus limitaciones destaca que la edad media de inicio fue de 14 años con una edad ósea de 11 años, es decir, una edad tardía para considerar un DGH aislado, por lo que es posible la presencia de pacientes con retraso constitucional del crecimiento y desarrollo.

El estudio de Saggese et al⁴⁷ es un estudio aleatorizado en niñas tratadas previamente con rhGH durante dos años y que en el inicio de la pubertad presentan un mal pronóstico. El grupo que recibió tratamiento asociado con a-LHRH durante dos años alcanzó una talla adulta significativamente superior al grupo que fue tratado únicamente con rhGH (-0,39 frente a -1,45 DE, respectivamente), así como una mejor ganancia de talla en relación con su talla genética. Este estudio demuestra el efecto beneficioso de asociar a-LHRH a niñas con DGH que presentan un mal pronóstico de talla en el inicio de la pubertad y proponen como pacientes candidatas a las niñas que no han conseguido mejorar su pronóstico de crecimiento y en el momento de iniciar la pubertad se mantiene ≤ 153 cm o que experimentan un empeoramiento de la talla para la edad ósea y presentan una talla ≤ -2 DE al inicio de la pubertad.

Tanaka et al⁴⁸ realizan un estudio retrospectivo no controlado y muestran un efecto positivo de la asociación de a-LHRH (5 años los varones y 2,3 años las mujeres) en pacientes con DGH tratados en comparación con los que reciben rhGH únicamente. El tratamiento con a-LHRH fue indicado para los pacientes que presentaron un bajo pronóstico de crecimiento (< -2 DE) al inicio de la pubertad. Los varones que recibieron tratamiento combinado con a-LHRH presentaron una significativa mejor talla adulta que el grupo que recibió solamente rhGH (-1,06 DE frente a -2,13 DE, respectivamente) y una significativa mayor ganancia de talla durante la pubertad (36,7 cm frente a 21,9 cm, respectivamente). Las mujeres también experimentaron una significativa mayor ganancia de talla durante la pubertad (29 cm frente a 18,6 cm, respectivamente), pero no presentaron diferencias significativas en la talla adulta (-0,31 DE frente a -1,1 DE, respectivamente). Como limitaciones de este estudio se encuentra que en los pacientes que no habían alcanzado la talla adulta se consideró el último pronóstico de crecimiento, por lo que no todos tenían el crecimiento finalizado. Para este grupo, el tratamiento con a-LHRH estaría

indicado en pacientes con DGH con mal pronóstico de crecimiento en el inicio de la pubertad y una estimación de proyección de talla adulta para la edad ósea inferior a -1,5 DE, debiéndose iniciar los a-LHRH a una edad ósea entre 10,5 y 12 años en las mujeres y entre 11,5 y 13 años en los varones.

Estos resultados contrastan con otras series que no encuentran mejoría al comparar ambos grupos⁴². Los datos de la serie retrospectiva americana del National Cooperative Growth Study indican una mejoría de la talla adulta en relación con el pronóstico de crecimiento inicial que fue significativa en las mujeres (+3 cm) pero no en los varones (+1,3 cm). Sin embargo, la talla adulta (-1,9 DE frente a -1,3 DE y -2,2 DE frente a -1,6 DE) y la ganancia de talla respecto a la talla genética (-1,4 DE frente a -0,9 DE y -1,8 DE frente a -1,2 DE) fue menor en el grupo de tratamiento combinado que en el grupo de tratamiento con rhGH aisladamente, tanto en varones como en mujeres, respectivamente⁴⁹.

El estudio retrospectivo del KIGS⁵⁰ encuentra que el efecto del tratamiento combinado sobre la talla adulta es limitado y subraya que es más determinante optimizar el tratamiento durante la edad prepuberal. La ganancia de talla en los varones con tratamiento combinado y tratamiento con rhGH fue de +1,1 DE y +1,6 DE, y, en las mujeres, de +1,1 DE y +1,4 DE, respectivamente. La talla adulta fue semejante en ambos grupos de tratamiento, tanto en los varones (-1,1 DE en ambos grupos) como en las mujeres (-1,6 DE en el grupo de tratamiento combinado y -1,3 DE en el grupo de rhGH), pero en las mujeres la distancia de la talla genética fue mayor en las que recibieron tratamiento combinado (-1 DE frente a -0,5 DE), mientras que en los varones fue semejante. El estudio de Lee⁴⁵ encuentra unos mejores resultados en los varones tratados con rhGH únicamente, tanto en lo que se refiere a talla adulta como en su relación con la talla genética (173,7 cm frente a 170,7 cm, y +2 cm frente a -3,6 cm, respectivamente), pero supone una serie muy escasa.

Un estudio retrospectivo centroeuropeo⁵¹ de una serie de pacientes en los que se inició tratamiento con rhGH en la infancia compara el efecto de asociar o no a-LHRH en el inicio de la pubertad. Estos autores encuentran que, si bien la talla adulta fue similar en ambos grupos (-1,75 DE frente a -1,89 DE, respectivamente), el grupo de tratamiento combinado alcanza una ganancia de una talla adulta significativamente superior en relación con su talla genética (+0,18 DE frente a -0,99 DE, respectivamente). Este grupo concluye que la adición de a-LHRH permite alcanzar la talla genética en los pacientes con riesgo de no hacerlo por presentar una pubertad de inicio relativamente adelantada y estima que la adición de a-LHRH supondría una ganancia relativa de +1 DE (6-7 cm). Otros estudios encuentran que el trata-

miento combinado supone una ganancia de talla en relación con el pronóstico de talla inicial^{52,53}, pero sin encontrar diferencias ni mejoras añadidas en la talla adulta en relación con el tratamiento aislado de rhGH, y señalan que los pacientes que más se benefician son los que tienen talla baja en el inicio de la pubertad y los que asocian retraso de crecimiento intraútero⁵³. Por el contrario, otros estudios encuentran que la asociación de a-LHRH en el DGH que presenta pubertad adelantada se acompaña de una mejor talla adulta^{54,55} y mayor ganancia de talla durante la pubertad (28.2 cm frente a 15 cm en los varones y 22.4 cm frente a 14,1 cm en las mujeres)⁵⁵, si bien no logran alcanzar la talla genética⁵⁴.

La asociación de a-LHRH al tratamiento con rhGH en el DGH no tiene el mismo efecto que el que se encuentra en los pacientes con pubertad precoz central y, a pesar de que dos ensayos aleatorizados^{46,47} han demostrado un efecto beneficioso en la talla adulta, el resto de los estudios muestra efectos más limitados. A pesar del escaso número de estudios aleatorizados y de las limitaciones de los estudios retrospectivos, se puede obtener la idea de que la asociación de a-LHRH en pacientes con DGH, talla baja y pubertad de inicio adelantado permite mejorar su pronóstico de crecimiento y alcanzar su talla genética. En los pacientes que al inicio de la pubertad no han conseguido realizar un crecimiento recuperador adecuado y mantienen una talla baja, la asociación de a-LHRH durante al menos dos años podría ser una opción a considerar por la ganancia de talla adulta que supone y que se situaría en torno a 6-9 cm^{10,33}.

Pequeños para la edad gestacional

La duración de la pubertad y la ganancia de talla durante la pubertad en niños PEG tratados con rhGH son comparables a las encontradas en niños PEG con talla baja no tratados y a la población control^{24,56-58}. Los niños PEG tratados con rhGH experimentan su mayor ganancia de talla durante la edad prepuberal y durante la pubertad, el incremento de talla es escaso y no existen diferencias significativas entre la DE de la talla adulta y la DE de la talla al inicio de la pubertad⁵⁹.

Sin embargo, en algunos pacientes PEG se ha descrito que la ganancia de talla durante la pubertad es muchas veces escasa y menor de lo esperado como consecuencia de un adelanto en la realización del brote puberal y de una aceleración de la maduración ósea. En este contexto, se ha hipotetizado que la asociación de a-LHRH podría suponer un incremento de la talla adulta. En la tabla 2 se presentan los estudios más importantes con resultados a largo plazo. En general, los resultados de los estudios realizados, tanto prospectivos como retrospectivos^{59,60}, indican que la asociación de a-LHRH al tratamiento con rhGH durante un período mínimo de dos años puede su-

poner un efecto beneficioso sobre la talla adulta. La comparativa de estos estudios indica que, a pesar de partir de una menor talla y un menor pronóstico de crecimiento, los pacientes tratados con a-LHRH y rhGH alcanzan una talla adulta similar a los controles o tratados solamente con rhGH^{25,60}.

El estudio retrospectivo de la serie francesa de niños PEG tratados con rhGH a talla adulta⁵⁹ encuentra que, tras 4,6 años de tratamiento, la talla aumenta de -2.2 DE a -1,5 DE, y entre los factores predictores de mejor ganancia de talla se encuentra la adición de a-LHRH durante al menos dos años. Este estudio indica que la ganancia de talla durante la pubertad es mayor en el grupo de tratamiento combinado (+31 cm y +27 cm en niños y niñas, respectivamente) que en el grupo de tratamiento con rhGH únicamente (+24 cm y +20 cm en niños y niñas, respectivamente), si bien la talla adulta fue similar en ambos grupos (-1.5 DE frente a -1,4 DE, respectivamente). Sus hallazgos apoyan la asociación de a-LHRH en niños PEG de muy baja talla que experimentan un adelanto puberal y un pobre pronóstico de crecimiento.

El estudio centroeuropeo holandés de Lem et al²⁵ encuentra que la población PEG en tratamiento con rhGH con talla baja inferior a 140 cm (< -2,5 DE) al inicio de la pubertad y que son tratados con a-LHRH durante dos años alcanza una talla adulta similar a los niños PEG con talla superior a 140 cm (> -2,5 DE) y tratados únicamente con rhGH, a pesar de partir de una situación más desfavorable. La ganancia de talla durante la pubertad en el grupo de tratamiento combinado fue claramente superior a lo esperado, +33 cm en niños y +25,4 cm en niñas, lo que supone +6,6 cm más de lo experimentado por el grupo tratado únicamente con rhGH, a pesar de que presentan una pubertad de menor duración, una vez suspendido el tratamiento con a-LHRH⁶¹. Los estudios de seguimiento en relación con la seguridad del tratamiento combinado con a-LHRH no han mostrado efectos indeseables en relación con la composición corporal, el perfil metabólico, la cognición, la densidad mineral ósea y la calidad de vida⁶².

El estudio aleatorizado de Van Gool et al⁶⁰ al comparar el efecto del tratamiento con rhGH asociado a-LHRH en una población de talla baja (PEG y TBI) frente a una población control que no recibió tratamiento no encuentra diferencias significativas en la talla adulta (-2 DE frente a -2,3 DE, respectivamente), si bien el grupo de tratamiento combinado alcanza una talla adulta superior a la pronosticada inicialmente (+4.4 cm frente a -0,5 cm, respectivamente) y mejor posición respecto a la talla genética (-6 cm frente a -11,2 cm, respectivamente), con una mejor respuesta en las mujeres que en los varones. Este estudio encuentra un efecto muy escaso sobre la talla adulta y cuestiona el coste-beneficio del tratamiento. Un hallazgo muy destacado de este estudio es la pérdida del 50% de la ga-

Tabla 2. Estudios con resultados a talla adulta en pacientes con talla baja-pequeños para la edad gestacional y talla baja idiopática tratados con rhGH y análogos LHRH.

Autor, año	Tipo de estudio	Principales resultados
Van Gool, 2007 ⁶⁰	Estudio aleatorizado controlado PEG + TBI G1: rhGH + a-LHRH G2: sin tratamiento	G1: TA -2 ± 1 DE G2: TA $-2,3 \pm 0,6$ DE G1: incremento de T: $0,5 \pm 0,9$ DE G2: incremento de T: $0,3 \pm 0,6$ DE
Lem, 2012 ²⁵	Estudio longitudinal, aleatorizado, dosis-respuesta PEG a-LHRH si la talla es < 140 cm en el inicio pubertad G1: rhGH (0,033 mg/k/d) (0,067 mg/kg/día) + a-LHRH G2: rhGH (0,033 mg/kg/día) (0,067 mg/kg/día)	G1: dosis de rhGH baja: TA $-2,1$ DE G1: dosis de rhGH alta: TA $-1,7$ DE G2: dosis de rhGH baja: TA $-2,1$ DE G2: dosis de rhGH alta: TA $-1,5$ DE
Binder, 2013 ⁶³	Estudio retrospectivo no aleatorizado Síndrome de Silver-Russell G1: rhGH + a-LHRH; $n = 16$ G2: rhGH; $n = 21$ G0: sin tratamiento	G1: TA $-2,37 \pm 0,92$ DE G2: TA $-1,93 \pm 1,0$ DE G0: TA $-3,13 \pm 1,37$ DE
Adler, 2021 ⁵⁹	Estudio retrospectivo PEG G1: rhGH + a-LHRH; $n = 120$ G2: rhGH; $n = 132$	G1: TA $-1,4 \pm 0,9$ DE (varones, 155 ± 5 cm; mujeres, $166 \pm 5,8$ cm) G2: TA $-1,4 \pm 0,9$ DE (varones, $155 \pm 4,4$ cm; mujeres, $167 \pm 5,5$ cm)
Balducci, 1995 ⁷⁰	Estudio prospectivo no controlado Niñas con TBI tipo familiar; $n = 10$ rhGH + a-LHRH (duración del tratamiento, 2,3 años)	PTA $143,2 \pm 3$ cm TA $144,6 \pm 3$ cm TG $147,6 \pm 5,6$ cm
Lanes, 1998 ⁷²	Estudio prospectivo control TBI; $n = 10$ (siete mujeres y tres varones) G1: rhGH + a-LHRH (duración del tratamiento, tres años) G0: sin tratamiento	G1: TA $151,7 \pm 2,4$ cm; PTA $150,7 \pm 9,8$ cm; TG $160,7 \pm 5,3$ cm G0: TA $150,3 \pm 9,8$ cm; PTA $151,8 \pm 10,1$ cm; TG $159,5 \pm 5,1$ cm
Pasquino, 2000 ⁷³	Estudio prospectivo controlado TBI; niñas G1: rhGH + a-LHRH G2: rhGH	G1: TA $156,3 \pm 5,9$ cm; PTA $146,3 \pm 5$ cm; TG $152,7 \pm 3,6$ cm G2: TA $151,7 \pm 2,7$ cm; PTA $145,6 \pm 4,4$ cm; TG $155,8 \pm 4,6$ cm
Mul, 2005 ⁷⁶	Estudio prospectivo aleatorizado controlado, tres años TBI; niñas adoptadas y pubertad adelantada G1: rhGH + a-LHRH; $n = 14$ G2: a-LHRH; $n = 12$	G1: TA $155 \pm 5,5$ cm; PTA $146,8 \pm 4,8$ cm G2: TA $155 \pm 5,6$ cm; PTA $149,8 \pm 5,6$ cm
Bennabad, 2018 ⁷⁴	Estudio aleatorizado controlado TBI (estudio interrumpido tras 2-3 años) G1: rhGH + a-LHRH; $n = 19$ G2: rhGH; $n = 16$	G1: casi TA $-1,8 \pm 0,5$ DE G2: casi TA $-1,9 \pm 0,8$ DE
Lazar, 2019 ⁷⁵	Estudio retrospectivo observacional TBI G1: rhGH + a-LHRH; $n = 58$ G2: rhGH; $n = 134$	G1: TA (inicio de rhGH en la prepubertad) $-0,71 \pm 0,76$ DE G1: TA (inicio de rhGH en la pubertad) $-1,06 \pm 0,52$ DE G2: TA (inicio de rhGH en la prepubertad) $-0,74 \pm 0,66$ DE G2: TA (inicio de rhGH en la pubertad) $-1,09 \pm 0,56$ DE
Li, 2020 ⁷¹	Estudio retrospectivo TBI rhGH + a-LHRH (duración tratamiento, dos años)	Varones: TA $167,74 \pm 6,51$ cm; TG $168,44 \pm 3,01$ cm Mujeres: TA $158,83 \pm 6,43$ cm; TG $156,21 \pm 3,66$ cm

a-LHRH: análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante; DE: desviación estándar; PEG: pequeño para la edad gestacional; PTA: pronóstico de talla adulta pretratamiento; rhGH: hormona de crecimiento humana recombinante; TA: talla adulta; TBI: talla baja idiopática; TG: talla genética. a Diferencia significativa.

nancia de talla respecto al pronóstico de crecimiento a los tres años de tratamiento combinado una vez que se suspende el tratamiento, y ello supone 5 cm de pérdida. La serie de Binder et al⁶³ en el síndrome de Silver-Russell no encuentra diferencias en la talla adulta en función de si se asocia a no a-LHRH por presentar talla baja en el inicio de la pubertad (-2.37 DE frente a -1,93 DE, respectivamente), y en ambos casos se supera la talla adulta de la población no tratada (-3,13 DE).

Los grupos de expertos⁶⁴ creen adecuado considerar el tratamiento con a-LHRH en la población PEG tratada con rhGH que inicia la pubertad con una talla baja (< -2,5 DE) y que presenta un pobre pronóstico de crecimiento, si bien la opinión no siempre es unánime⁶⁵. Recientemente, el grupo de consenso internacional en el manejo del paciente PEG está de acuerdo en que el tratamiento con rhGH no influye sobre la edad de inicio, la duración o la ganancia de talla durante la pubertad, independientemente de la dosis utilizada. Destaca que la edad ósea es un mal predictor del *timing* puberal y aconseja su evaluación hacia los 8 años de edad y durante la progresión puberal. En relación con el uso de a-LHRH, concluye que, cuando los pacientes tratados con rhGH no consiguen normalizar su talla en el inicio de la pubertad y asocian un pobre pronóstico de crecimiento de talla adulta (inferior a -2,5 DE), asociar a-LHRH y posponer la pubertad durante dos años conlleva una mejora de la talla adulta de aproximadamente 6,6 cm en comparación con los que no reciben a-LHRH y, por ello, consideran que se debe valorar esta opción en este tipo de pacientes, si bien se indica la necesidad de estudios longitudinales que validen el efecto beneficioso del tratamiento con a-LHRH⁶².

Talla baja idiopática

La TBI es una indicación aprobada en Estados Unidos y otros países, pero no en Europa. El efecto del tratamiento con rhGH en pacientes con TBI que inician su tratamiento en edades peripuberales ha sido estudiado por diferentes autores en estudios aleatorizados con casos-control^{66,67}, y, comparando el efecto del tratamiento con series históricas^{68,69}, el beneficio para la población tratada se sitúa en +0,6 DE. En este contexto, el pediatra endocrino deberá explicar a la familia la expectativa real del tratamiento, sus beneficios y riesgos, asumiendo que no se ha demostrado que dicha ganancia de talla se asocie con un beneficio en los parámetros psicosociales y de calidad de vida.

El tratamiento combinado de rhGH y a-LHRH se ha utilizado en esta situación y se han comunicado resultados a talla adulta no siempre concordantes (Tabla 2). Se han comunicado dos estudios retrospectivos con resultados dispares. Balducci et al⁷⁰, en

una serie escasa, encuentran que el tratamiento combinado en 10 niñas con talla baja familiar y a una edad de inicio de 11,6 años durante un período limitado de 2,3 años no supone una ganancia de talla respecto al pronóstico de crecimiento inicial ni respecto a la talla genética, y cuestionan su utilidad. Sin embargo, Li et al⁷¹ encuentran que el tratamiento combinado durante dos años en pacientes con talla baja idiopática y pubertad de inicio a una edad normal permite alcanzar una talla adulta normal y acorde con su talla genética y con una ganancia de talla respecto al pronóstico de crecimiento de 5,2 cm en los varones y de 12 cm en las mujeres. En un estudio con casos y controles, Lanes et al⁷² observaron que, en una serie de 10 pacientes con inicio de pubertad a una edad normal y bajo pronóstico de crecimiento, el tratamiento combinado durante dos años no supuso ganancia de talla adulta respecto al pronóstico de crecimiento inicial, situándose por debajo de su talla genética, y la talla adulta alcanzada fue similar al grupo no tratado. El estudio de Pasquino et al en niñas con talla baja idiopática de tipo familiar muestra resultados muy llamativos con un efecto claramente beneficioso del tratamiento combinado por un período largo de tiempo (4,6 años) en comparación con el grupo que solamente recibió rhGH. La talla adulta alcanzada fue significativamente superior (-0.91 DE frente a -1,72 DE, respectivamente), con una ganancia de talla respecto al pronóstico de crecimiento superior (10 cm frente a 6 cm, respectivamente), lo que les permitió superar su talla genética⁷³.

El estudio retrospectivo de Lazar et al en una serie amplia de pacientes muestra que la talla adulta alcanzada es similar en ambos grupos, pero el grupo de tratamiento combinado presenta una mayor y significativa ganancia de talla respecto al pronóstico de crecimiento y respecto a la talla genética en comparación con el grupo tratado únicamente con rhGH⁷⁴. Un estudio internacional aleatorizado que pretendía comparar el efecto del tratamiento combinado frente al uso de rhGH en pacientes con TBI fue interrumpido a instancias de las autoridades tras 2-3 años de tratamiento, pero los casos de la serie francesa fueron seguidos hasta la edad adulta para estudio de seguridad. En este estudio no se encontraron diferencias en la talla adulta alcanzada entre ambos grupos, si bien el grupo de tratamiento combinado quedaba 3,7 cm por debajo de la talla genética, mientras que el grupo de tratamiento con rhGH se situaba 7,1 cm por debajo. Es de destacar que el grupo de tratamiento combinado mostró mayor incidencia de fracturas óseas⁷⁵. Es frecuente la presencia de una pubertad adelantada en niñas adoptadas, y, en este tipo de pacientes, el tratamiento combinado presenta una mayor ganancia de talla en comparación con el grupo de tratamiento con a-LHRH únicamente⁷⁶, si bien la talla adulta alcanzada es semejante, independientemente del tipo de tratamiento.

En general, se puede decir que en las situaciones en las que pacientes con TBI reciban tratamiento con rhGH y su talla en el inicio de la pubertad se encuentre por debajo de la normalidad, se podría considerar añadir a-LHRH, especialmente en niñas, durante un período mínimo de tratamiento combinado de 2-3 años y equilibrando siempre beneficios e inconvenientes, especialmente en el área psicológica y de salud ósea.

Otras causas de hipocrecimiento patológico

Los pacientes con haploinsuficiencia de los genes *SHOX*, *NPR2* o *ACAN* presentan un crecimiento prepuberal preservado, pero un brote puberal disminuido, por la aceleración de la maduración ósea y el cierre prematuro epifisario, lo que determina una afectación de la talla adulta. La deficiencia del gen *SHOX* es una indicación del tratamiento con rhGH, no así los otros defectos genéticos. Existen series muy limitadas del uso del tratamiento combinado en estas condiciones de talla baja patológica y, si bien en algunos casos han mostrado un efecto beneficioso de ganancia de talla adulta, su efecto parece modesto y la ausencia de ensayos aleatorizados hace difícil diferenciar el efecto beneficioso respectivo de la rhGH y de los a-LHRH⁷⁷.

El tratamiento con a-LHRH en pacientes con pubertad precoz central produce un incremento del pronóstico de crecimiento y una mejora de la talla adulta con una ganancia variable de talla. En un porcentaje de pacientes, el tratamiento con a-LHRH no produce una mejoría de su pronóstico de crecimiento; ello está habitualmente asociado con una velocidad de crecimiento disminuida, y este grupo de pacientes no logra alcanzar su talla genética. Por ello, diferentes autores han estudiado la asociación de rhGH en pacientes con pubertad precoz central y la mayoría de ellos encuentran una mayor ganancia de talla que con el uso aislado de a-LHRH^{78,79}. Dos metaanálisis y una revisión sistemática demuestran una mejor talla adulta⁸⁰ y una mayor ganancia de talla⁸⁰⁻⁸² de manera que los pacientes con pubertad precoz central y baja velocidad de crecimiento sin mejoría en el pronóstico de crecimiento se podrían beneficiar del tratamiento combinado con rhGH, especialmente los que lo inician antes de los 10 años y con una duración del tratamiento combinado superior a 12 meses^{82,83}. En pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita en tratamiento con hidrocortisona, el tratamiento asociado de rhGH y a-LHRH ha mostrado un efecto beneficioso sobre la talla adulta con una significativa mejor talla adulta y una mayor ganancia de talla respecto al pronóstico de crecimiento y la talla genética^{84,85}. Es importante destacar que ninguna agencia reguladora ha aprobado estas dos situaciones como indicación del tratamiento con rhGH.

El tratamiento combinado en diferentes situaciones de hipocrecimiento patológico con talla baja al inicio

de la pubertad y pronóstico de crecimiento patológico ha permitido obtener una ganancia de aproximadamente 1 DE (6-7 cm), si bien el número de ensayos clínicos aleatorizados es escaso y la mayor parte de la evidencia se ha obtenido de estudios no controlados y en condiciones clínicas en las que la indicación de rhGH no está aceptada. Para algunos autores, su indicación es controvertida, si bien es plausible un efecto beneficioso por la suma del efecto de la rhGH sobre la velocidad de crecimiento y el efecto del a-LHRH, que determina una menor exposición del cartílago a los estrógenos y, por consiguiente, se alarga el tiempo de crecimiento y se posibilita mejorar la talla adulta¹⁰.

Uso de inhibidores de la aromatasa

Los estrógenos, tanto en el varón como en la mujer, son los principales reguladores de la fusión de los cartílagos de crecimiento. Una manera selectiva de prolongar el período de crecimiento en la pubertad es evitando la acción de los estrógenos a nivel periférico, y ello tiene la ventaja, frente al uso de a-LHRH, que no detiene la progresión puberal². La aromatasa P450 (también conocida como estrógeno sintetasa) se encarga de la conversión de los andrógenos esteroideos C19, como androstenodiona y testosterona, en estrógenos, como estrona y estradiol, respectivamente. Esta enzima se expresa en diferentes tejidos, como el ovario, el tejido adiposo, el hígado, el cerebro, el músculo, la placenta y el tejido mamario. Se conocen tres IA de tercera generación: anastrozol (1 mg), letrozol (2,5 mg) y exemestano (25 mg), y son potentes inhibidores de dicha enzima (96,7, >99 y 97,9%, respectivamente). Estudios experimentales han demostrado que la supresión de esta enzima no ejerce efectos metabólicos deletéreos en adultos jóvenes a pesar de la disminución en un 50% de los niveles de estrógenos en la sangre. Se administran por vía oral, su farmacocinética y farmacodinamia son comparables, y tienen una vida media de 30-60 minutos; los dos primeros ejercen un bloqueo reversible de la aromatasa, mientras que el tercero es un esteroide análogo de la androstenodiona que ejerce una inhibición irreversible. El letrozol es más potente que el anastrozol y supone una mayor disminución de los niveles de estrógenos en el plasma. Los IA no están aprobados para ninguna indicación pediátrica y sí para el tratamiento del cáncer de mama. Los IA se han utilizado en diferentes situaciones de talla baja en varones, bien de manera aislada o asociada a la rhGH. Los estudios son limitados y, si bien se demuestra una mejoría del pronóstico de crecimiento, existen pocos estudios a talla adulta con limitaciones metodológicas importantes^{86,87}. En la tabla 3 se exponen los principales resultados de los estudios realizados con el uso de los IA, bien solos o asociados a rhGH.

Wickman et al⁸⁸, en un estudio aleatorizado y controlado en pacientes con talla baja por retraso constitu-

cional del crecimiento y en tratamiento con testosterona, demuestran que el grupo de pacientes tratados con testosterona (6 meses) + IA (letrozol, 12 meses) presenta un menor avance de la edad ósea en comparación con el tratado con testosterona + placebo (0,9 años de edad ósea frente a 1,7 años de edad ósea en un período de observación de 18 meses, respectivamente) y una mayor ganancia del pronóstico de talla adulta (+5,1 cm). Este mismo grupo⁸⁹ realizó un estudio posterior en un subgrupo de pacientes con seguimiento hasta casi talla adulta y observó que el grupo tratado con testosterona + IA alcanzó una significativa mejor casi talla adulta y un mayor incremento de talla que el grupo que recibió tratamiento con testosterona + placebo, así como una talla similar a la talla genética, concluyendo que en este grupo de pacientes el uso de IA permite alcanzar una mejor talla adulta.

Salehpour et al⁹⁰, en un estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado, analizan el efecto de letrozol frente a oxandrolona y frente a placebo en un grupo de varones con retraso constitucional de la pubertad y bajo pronóstico de crecimiento (12,6-14,6

años) durante un período de dos años. Se demuestra una mejoría significativa del pronóstico de crecimiento, que fue de +6.1 cm, +1.9 cms y +1,4 cm, respectivamente. Este mismo grupo⁹¹, en una serie muy limitada de pacientes, encuentra que el tratamiento con letrozol durante un año en varones con TBI y retraso constitucional del desarrollo (edad cronológica de inicio de 15,5 años y edad ósea de 12,8 años) permite alcanzar una talla adulta superior al grupo de pacientes no tratado y logran una ganancia de +1,9 cm respecto al pronóstico de crecimiento, mientras que la talla adulta en el grupo control fue similar al pronóstico de crecimiento.

El estudio de Varimo et al⁹² analiza el efecto a talla adulta de los IA en la TBI. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado en varones con TBI tratados con IA (letrozol) o placebo durante dos años en edad prepuberal o peripuberal con una edad ósea al finalizar el tratamiento de 10,2 años en el grupo tratado con IA y de 10,8 años en el grupo placebo. Si bien se demuestra una detención de la maduración ósea y un incremento del pronóstico de crecimiento tras el período de tratamiento de dos años⁹³, la talla

Tabla 3. Estudios en pacientes con retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, talla baja idiopática o déficit de hormona del crecimiento tratados con inhibidores de la aromatasa.

Autor, año	Tipo de estudio	Principales resultados
Wickman, 2001 ⁸⁸	Estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-control RCCD G1: testosterona + letrozol (un año) G2: testosterona + placebo	G1: +5,1 cm en el PTA G2: no ganancia en el PTA
Hero, 2005 ⁹³	Estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-control TBI G1: letrozol (2 años) G2: placebo	G1: PTA 167,6 ± 7,9; PTA postratamiento 174 ± 8,3 G2: PTA 166,9 ± 3,9; PTA postratamiento 167,4 ± 4,3
Hero, 2006 ⁸⁹	Estudio aleatorizado, placebo-control RCCD G1: testosterona + letrozol (1 año) G2: testosterona + placebo	G1: casi-TA 175,8 cm ^a y semejante a TG 177,1 cm G2: casi-TA 169,1 cm y menora ^a TG 173,9 cm G1: incremento de T +1,4 DE ^a G2: incremento de T +0,8 DE
Salehpour, 2010 ⁹⁰	Estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-control RCCD con bajo PTA G1: letrozol (2 años) G2: oxandrolona G3: placebo	G1: PTA 167,6 ± 50 cm; PTA postratamiento 173,7 ± 6,2 cm ^a G2: PTA 169,2 ± 4,8 cm; PTA postratamiento 171,1 ± 5 cm G3: PTA 171,9 ± 5,3 cm; PTA postratamiento 173,3 ± 6 cm
Rohani, 2019 ⁹¹	Estudio aleatorizado RCCD G1: letrozol (1 año) G2: no tratamiento	G1: TA 171,1 ± 4,5 cm ^a ; PTA 169,2 ± 3,7 cm G2: TA 168,8 ± 4,1 cm; PTA 168,9 ± 3,6 cm
Varimo, 2019 ⁹²	Estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-control TBI G1: letrozol (dos años); EO, 9,2 años; stop, 10,2 años G2: placebo; EO, 8,7 años; stop EO, 10,8 años	G1: TA 164,8 ± 4 cm; PTA 167,6 ± 7,9 cm G2: TA 163,7 ± 3,7 cm; PTA 166,9 ± 3,3 cm

Autor, año	Tipo de estudio	Principales resultados
Varimo, 2019 ⁹²	Estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-control TBI G1: letrozol (dos años); EO, 9,2 años; stop, 10,2 años G2: placebo; EO, 8,7 años; stop EO, 10,8 años	G1: TA 164,8 ± 4 cm; PTA 167,6 ± 7,9 cm G2: TA 163,7 ± 3,7 cm; PTA 166,9 ± 3,3 cm
Shams, 2014 ⁹⁴	Estudio retrospectivo TBI; EO > 13 años de pubertad rápida Anastrozol (14-30 meses)	TA: 163,9 ± 1,75 cm PTA: 165,8 ± 1,42 cm TG: 169,8 ± 1,75 cm
Ferris, 2017 ⁹⁵	Estudio retrospectivo con casuística Hipocrecimiento patológico con bajo PTA Letrozol/anastrozol (1 - 2,5 años) G1: inicio del tratamiento, Tanner I-III G2: inicio del tratamiento, Tanner IV-V	G1: PTA 167,5 ± 6,1 cm; postratamiento 169,5 ± 8,2 cm G2: PTA 164,9 ± 3,8 cm; postratamiento 164,4 ± 4,5 cm
Mauras, 2008 ⁹⁷	Estudio aleatorizado DGH (tres años) G1: rhGH + anastrozol; EO, 13,7 años; stop, 15,9 años G2: rhGH + placebo; EO, 13,4 años; stop, 17,2 años	G1: ganancia de PTA + 6,7 ± 1,4 cm ^a G2: ganancia de PTA + 1 ± 1,1 cm
Rothebuhler, 2015 ⁹⁹	Estudio aleatorizado TBI y pubertad avanzada G1: rhGH + anastrozol (19 meses); EO, 14,5 años G2: rhGH (11,5 meses); EO, 14,6 años G3: controles históricos	G1: TA 168,4 ± 2,6 cm; PTA 157,9 ± 3,8 cm G2: TA 164,2 ± 5,6 cm; PTA 158,2 ± 2,9 cm G3: TA 160,1 ± 2,8 cm
Mauras, 2016 ⁹⁸	Estudio aleatorizado TBI grave (2-3 años); EO, 12,8 años G1: anastrozol o letrozol G2: rhGH G3: rhGH + anastrozol o letrozol	Casi TA: EC 17,4 años; EO 15,3 años G1: casi TA 164,1 ± 1,6 cm; -1,4 ± 0,1 DE G2: casi TA 164,8 ± 1,6 cm; -1,4 ± 0,2 DE G3: casi TA 166,9 ± 1,5 cm; -1 ± 0,1 DE
Miller, 2020 ¹⁰⁰	Estudio observacional G1: DGH rhGH + IA (dos años) G2: TBI rhGH + IA (dos años)	G1: T DE tras dos años -0,4 ± 1,2 DE; antes de IA: -1 ± 0,9 DE G2: T DE tras dos años -0,65 ± 0,5 DE; antes de IA: -1 ± 0,8 DE
Ma, 2022 ¹⁰²	Estudio retrospectivo TBI y/o talla normal con bajo PTA rhGH + letrozol (dos años) EC, 12,1 años; EO, 13 años	TA 172,67 ± 2,72 cm ^a PTA 161,02 ± 4,12 cm TG 167,67 ± 3,56 cm

a-LHRH: análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante; DE: desviación estándar; PEG: pequeño para la edad gestacional; PTA: pronóstico de talla adulta pretratamiento; RCCD: retraso constitucional del crecimiento y desarrollo; rhGH: hormona de crecimiento humana recombinante; TA: talla adulta; TBI: talla baja idiopática; TG: talla genética. a Diferencia significativa.

adulta conseguida en ambos grupos fue similar (164.8 cm y 163,7 cm, respectivamente) y menor, pero sin diferencias significativas, al pronóstico de crecimiento inicial (167.6 cm y 166,9 cm, respectivamente). Los autores concluyen que la monoterapia de IA en varones con TBI durante la edad prepuberal o en las fases iniciales de la pubertad no se acompaña de una ganancia de talla adulta. La frecuencia de anomalías morfológicas vertebrales fue similar en ambos grupos y las anomalías observadas mejoraron durante el seguimiento, lo que avala la seguridad del tratamiento usado durante un período corto de tiempo.

El estudio retrospectivo de Shams et al en un grupo de 27 varones en edad puberal (edad ósea > 13 años) con talla baja y/o pubertad de evolución rápida indica

que el uso de IA durante un período de 21 meses no se acompaña de un incremento significativo del pronóstico de crecimiento, y la talla adulta alcanzada descrita en siete pacientes fue de 163,9 cm, inferior a su talla genética (169,8 cm) y similar al pronóstico de crecimiento (165,8 cm). A pesar de las limitaciones del estudio, de la heterogeneidad y del escaso número de pacientes, los autores concluyen que un tratamiento corto con IA en edad puberal no se acompaña de una modificación de la talla adulta⁹⁴. En este sentido, Ferris et al publican un estudio retrospectivo de 21 varones con talla baja y/o aceleración de la edad ósea y afectación del pronóstico de crecimiento de diferentes etiologías tratados con IA durante un período corto de tiempo (0,9-2,4 años) y no encuentran una mejoría del pronóstico de crecimiento independien-

temente del estadio puberal en que se encuentre el paciente en el inicio del tratamiento⁹⁵. No obstante, se han publicado casos aislados de pacientes tratados con IA con una edad ósea en el inicio de 13,75 años y durante períodos largos de tratamiento con beneficio muy importante de talla adulta en relación con el pronóstico de crecimiento inicial sin encontrar efectos secundarios⁹⁶.

Uso de inhibidores de la aromatasas en combinación con la hormona de crecimiento humana recombinante

El uso de IA en combinación con rhGH se ha estudiado en pacientes con TBI y déficit de GH. Mauras et al demuestran un efecto positivo al asociar IA en varones con déficit de GH en estadio puberal (edad ósea entre 11,5 y 15 años) en tratamiento con rhGH en un estudio aleatorizado y controlado de tres años de duración. Los pacientes que recibieron tratamiento combinado (rhGH + anastrozol) presentaron una progresión significativamente más lenta de la edad ósea que los que recibieron rhGH + placebo (+2,5 años frente a +4,1 años, respectivamente) y una ganancia de talla en relación con el pronóstico de crecimiento significativamente mayor (+6,7 cm frente a +1 cm, respectivamente), lo que evidencia que asociar un IA al tratamiento con rhGH incrementa el potencial de crecimiento y todo ello con un buen perfil de seguridad⁹⁷.

Este mismo grupo analiza el efecto de los IA, bien aislados o asociados a rhGH, en varones con TBI en pubertad y edad ósea ≤ 14 años en un estudio aleatorizado de tres brazos terapéuticos (IA, rhGH y rhGH + IA) por un período de 2-3 años y con seguimiento hasta la talla adulta. En el grupo de pacientes con seguimiento hasta casi talla adulta (edad ósea cronológica de 17 años y edad ósea de 15 años), alcanzaron una talla de -1,4 DE (164,1 cm), -1,4 DE (164,8 cm) y -1 DE (166,9 cm), respectivamente, así como una significativa ganancia de talla de +18,2 cm, +20,6 cm y +22,5 cm, lo que supone una ganancia absoluta en relación con la población de control de referencia no tratada de +5,2 cm, +7,6 cm y +9,5 cm, respectivamente. Este estudio demuestra que el tratamiento combinado con rhGH + IA tiene un mayor impacto sobre el potencial de crecimiento en varones con TBI en pubertad que el tratamiento con rhGH o IA aisladamente⁹⁸. Este grupo no ha comunicado los datos de la talla adulta final alcanzada y la limitación metodológica más destacable del estudio es la pérdida de pacientes a lo largo del seguimiento.

En un intento de conocer el efecto de los IA en varones con TBI y pubertad avanzada, Rothenbuhler et al comparan el efecto del tratamiento combinado (rhGH + anastrozol) en relación con el uso de rhGH aisladamente en varones al final de la pubertad, edad ósea > 14 años y pronóstico de crecimiento inferior a -2,5 DE; la duración del tratamiento fue de 19 meses en

el grupo combinado y de 11,5 meses en el grupo de rhGH. La talla adulta fue significativamente superior en el grupo combinado (168,4 cm frente a 164,2 cm) y en ambos casos superior a la talla adulta de los controles históricos (160,1 cm) y al pronóstico de crecimiento inicial (157,9 cm y 158,2 cm, respectivamente). Estos autores demuestran el mayor beneficio del tratamiento combinado frente al uso de rhGH en este tipo de pacientes con pubertad avanzada. No obstante, subrayan que las limitaciones metodológicas no permiten generalizar los resultados y destacan la necesidad de realizar estudios aleatorizados y controlados a talla adulta para validar el posible beneficio de esta modalidad terapéutica⁹⁹.

El efecto del uso del tratamiento combinado de rhGH + IA en la vida real y fuera del marco de un ensayo clínico fue analizado retrospectivamente en un estudio observacional en varones en pubertad con déficit de GH y TBI en tratamiento con rhGH¹⁰⁰. Dicho estudio analiza el efecto de la adición de IA durante dos años. Los pacientes con déficit de GH ($n = 115$) y con TBI ($n = 27$) presentaron una talla de -2 DE y -2,15 DE en el inicio del tratamiento con rhGH, respectivamente; la talla antes de asociar IA fue de -0,99 DE y -1,04 DE (edad cronológica de 14 años y edad ósea de 13 años) y, tras dos años de terapia combinada, la talla asciende a -0,4 DE y -0,6 DE, respectivamente. Este estudio demuestra un efecto positivo de los IA sobre el crecimiento, ya que detiene la progresión de la edad ósea y se posibilita la prolongación del período de crecimiento. En consonancia con este estudio, una serie retrospectiva de varones en pubertad con afectación del pronóstico de crecimiento de carácter idiopático que recibieron tratamiento con IA, con o sin rhGH, indica que los IA, especialmente cuando se combinan con rhGH, permiten mejorar el crecimiento y alcanzar una talla adulta similar a la talla genética. Este estudio tiene limitaciones metodológicas importantes, por lo que no se pueden extraer conclusiones firmes¹⁰¹.

Un estudio reciente retrospectivo de origen chino¹⁰² analiza los resultados del tratamiento combinado (rhGH + letrozol) en varones en pubertad con TBI y/o mal pronóstico de crecimiento y con una edad ósea de 13 años en el inicio que recibieron tratamiento durante dos años. La talla para la edad ósea pasó de -1,46 DE a -0,12 DE tras el tratamiento. El pronóstico de crecimiento inicial y tras dos años de tratamiento fue de 161 cm y 172,1 cm, respectivamente, y la talla adulta de 172,6 cm, significativamente mayor que la talla genética, que fue de 167,6 cm. Estos autores concluyen afirmando que el tratamiento combinado mejora la talla adulta en varones con crecimiento patológico.

El uso de los IA se ha estudiado en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, con resultados prometedores. Se ha descrito una mejoría de la talla adulta en pacientes con forma clásica con la asociación de a-LHRH e IA al tratamiento convencional en

pacientes que presentan una pubertad precoz¹⁰³. La testotoxicosis, o pubertad precoz familiar limitada al varón, es una condición genética autosómica dominante en la que una mutación activadora del receptor de hormona luteinizante produce una secreción autónoma de testosterona, independiente de la acción de las gonadotropinas, asociando una virilización importante, aceleración del crecimiento y de la edad ósea, y afectación de la talla adulta. Los IA se han utilizado con éxito en esta situación y el tratamiento prolongado hasta de siete años se ha mostrado eficaz y seguro, ya que se consigue normalizar la talla adulta sin la presencia de efectos secundarios¹⁰⁴. El uso de los IA en niñas en talla baja patológica ha sido muy limitado, ya que, al contrario que en el varón, conlleva una detención del desarrollo puberal y la aparición de acné e hirsutismo por el aumento de la testosterona. En la mujer, los IA tienen el riesgo de inducir el desarrollo de quistes de ovario por el aumento secundario de las gonadotropinas. Para evitar esta situación, se propone combinar el tratamiento con a-LHRH y recientemente se ha publicado una serie de mujeres con pubertad precoz central tratadas con a-LHRH e IA con buena respuesta¹⁰⁵. En mujeres solamente se han utilizado en el síndrome de McCune-Albright, con respuesta variable.

En relación con el uso de los IA en pediatría, el grupo Cochrane ha realizado una revisión sistemática y concluye que la evidencia actual indica que el uso de IA mejora los resultados de crecimiento a corto plazo, pero no hay suficiente evidencia para indicar un aumento de la talla adulta debido a la escasez de estudios con metodología adecuada¹⁰⁶. La falta de datos a talla adulta hace que no se puedan extraer conclusiones firmes y se considere un tratamiento en controversia¹⁰. En relación con el tipo de IA que se utiliza, se prefiere el uso de anastrozol frente a letrozol, ya que produce un bloqueo menos potente y, por el efecto bifásico de los estrógenos sobre el crecimiento, unos niveles mínimos de estrógenos son necesarios para garantizar un óptimo crecimiento; a su vez, produciría un menor aumento de tratamiento con testosterona, de manera que los efectos secundarios derivados de este aumento serían menores¹⁰.

Efectos secundarios

El uso de IA en adolescentes se ha asociado con potenciales efectos secundarios, posiblemente en relación con la disminución sérica y tisular de estrógenos y con la elevación de los andrógenos circulantes y de la secreción de hormona luteinizante. Los receptores de estrógenos están distribuidos por muchos tejidos, lo que indica su importancia en diferentes niveles. Es conocido cómo la disminución de los estrógenos, cuando es prolongada en el tiempo, puede afectar a la mineralización esquelética. La densidad mineral ósea se ha estudiado en diferentes ensayos aleatorizados, y no se han encontrado diferencias con la po-

blación control. Ello estaría en relación con el efecto protector de la elevación de los niveles de testosterona. Cuando se indican los IA en adolescentes por un período corto de tiempo (1-3 años), se ha visto que no tienen influencia negativa sobre la ganancia de masa ósea y ejercen un efecto neutro. Sin embargo, es importante destacar que la absorciometría con rayos X de doble energía no informa sobre las propiedades geométricas ni sobre la calidad de los diferentes compartimentos óseos. En relación con el metabolismo, se ha visto una menor actividad del remodelado óseo, que estaría en relación con la inhibición de la resorción ósea inducida por la elevación de los andrógenos. Por el contrario, el crecimiento de la cortical ósea se encuentra aumentado, ya que los andrógenos estimulan, mientras que los estrógenos disminuyen, la formación ósea perióstica. La morfología de los cuerpos vertebrales se ha evaluado en diferentes ensayos, y se ha observado que, en pacientes con TBI, el uso de IA se asocia con un mayor riesgo de alteración de la morfología vertebral, mientras que ello no se ha observado en pacientes con retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. Estas alteraciones reflejarían una modificación del crecimiento trabecular óseo más que fracturas de compresión por debilidad ósea, son de significado incierto, no asocian sintomatología y, en el seguimiento a largo plazo, tras la suspensión del tratamiento, se ha visto que la frecuencia de anomalías morfológicas vertebrales es la misma en la población tratada que en la población control. En conjunto, se puede decir que, cuando los IA se usan por un período corto de tiempo (menos de tres años) en varones con pubertad normal, no ejercen un efecto negativo sobre la salud ósea. No obstante, se aconseja la evaluación del metabolismo óseo y de la densidad mineral ósea mediante absorciometría con rayos X de doble energía en este tipo de pacientes antes, durante y tras el tratamiento⁸⁶.

Debido a que los estrógenos participan en la regulación de la función cognitiva, en especial en los procesos de memoria verbal, se ha hipotetizado sobre su repercusión a este nivel, pero no se han demostrado diferencias entre controles y pacientes tratados. A nivel metabólico, no se han encontrado alteraciones en los niveles de colesterol, lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos o apolipoproteína B, pero sí que se ha observado una disminución transitoria de los niveles de lipoproteínas de alta densidad. Los varones en pubertad que toman IA presentan un perfil hormonal caracterizado por niveles normales o elevados de testosterona y disminuidos de estradiol y de IGF-I, con un efecto neutro o beneficioso sobre la sensibilidad insulínica. En relación con la fertilidad, si bien estudios de experimentación animal indican una posible afectación, los datos de los ensayos clínicos realizados hablan en contra de ello e incluso se sabe que los IA se han utilizado para estimular la fertilidad en el varón al aumentar los niveles de gonadotropinas⁸⁷.

El grupo de Mauras et al¹ propone considerar el uso de IA de manera individualizada en varones con talla baja severa, en pubertad instaurada, no en prepubertad, con una edad ósea superior a 12 años, posibilitando su indicación mientras exista crecimiento residual potencial, es decir, con una edad ósea inferior a 14,5 años, y descartándose su uso si la edad ósea está por encima de 15 años. Se aconseja una duración corta del tratamiento, 2-3 años, y valorar la adición de rhGH, ya que permite mejorar el crecimiento y la respuesta a largo plazo. Además del control auxológico y del desarrollo puberal, es necesario monitorizar la densidad mineral ósea mediante absorciometría con rayos X de doble energía, antes, durante y tras la suspensión del tratamiento, la edad ósea cada seis meses, el metabolismo fosfocálcico, y los niveles de testosterona, estradiol e IGF-I. El uso de la medicación off label, según la Academia Americana de Pediatría, no implica que sea impropio, ilegal o contraindicado, siempre y cuando su uso este avalado por estudios que avalen su eficacia y seguridad, y tras consentimiento e información a la familia y al paciente de los beneficios, riesgos y resultados esperados¹⁰⁷. En cualquier caso, el uso de los IA en pediatría debe ser individualizado y cauteloso, y siempre valorando todas las limitaciones expuestas en cuanto a eficacia y seguridad ya que se trata de un uso off label.

Comentario final

En los retrasos de crecimiento de cualquier etiología, la mejor optimización terapéutica pasa por una detección y un diagnóstico precoces, de manera que la indicación de un eventual tratamiento se pueda hacer durante el período prepuberal. El inicio de un tratamiento de talla baja en la edad puberal requiere siempre una individualización terapéutica. Será necesario ofrecer una información veraz sobre los beneficios esperados, sus limitaciones y los posibles efectos secundarios, y cualquier opción que se tome deberá ser compartida y discutida con la familia.

Bibliografía

- Mauras N, Ross J, Mericq V. Management of growth disorders in puberty: GH, GnRHa, and aromatase inhibitors: a clinical review. *Endocr Rev* 2023; 44: 1-13.
- Mauras N. Strategies for maximizing growth in puberty in children with short stature. *Endocr Metab Clin N Am* 2009; 38: 613-24.
- Carel JC. Can we increase adolescent growth? *Eur J Endocrinol* 2004; 151: U101-8.
- Ferrández A, Carrascosa A, Audí L, Bager L, Rueda C, Bosch-Castañé J, et al. Longitudinal pubertal growth according to age at pubertal growth spurt at onset: data from Spanish study including 458 children (223 boys and 235 girls). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22: 715-26.
- Vizmanos B, Martí-Henneberg C, Clivillé R, Moreno A, Fernández-Ballart J. Age of pubertal onset affects the intensity and duration of pubertal growth peak but not final height. *Am J Hum Biol* 2001; 13: 409-16.
- Biro FM, McMahon RP, Striegel-Moore R, Crawford PB, Obarzanek E, Morrison JA, et al. Impact of timing of pubertal maturation on growth in black and white females adolescents: The National Heart, Lung and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr* 2001; 138: 636-43.
- Coste J, Escosse E, Lesage C, Chaussain JL, Carel JC. Evaluation of adolescence statural growth in health and disease: reliability of assessment from height measurements series and development of an automated algorithm. *Horm Res* 2002; 58: 105-14.
- Grumbach MM, Auchus RJ. Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4677-94.
- Satoh M, Hasegawa Y. Factors affecting prepubertal and pubertal bone age progression. *Front Endocrinol* 2022; 13: 967711.
- Wit JM. Should skeletal maturation be manipulated for extra height gain? *Front Endocrinol* 2021; 12: 812196.
- Weise M, De-Levi S, Barnes KM, Gafni RI, Abad V, Baron J. Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 6871-6.
- Nilsson O, Weise M, Landman EBM, Meyers JL, Barnes KM, Baron J. Evidence that estrogen hastens epiphyseal fusion and cessation of longitudinal bone growth by irreversibly depleting the number of resting zone progenitor cells in female rabbits. *Endocrinology* 2014; 155: 2892-9.
- Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3653-60.
- Stanhope R, Uruena M, Hindmarsh P, Leiper AD, Brook CG. Management of growth hormone deficiency through puberty. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1991; 372: 47-52.
- Stanhope R, Albanese A, Hindmarsh P, Brook CG. The effects of growth hormone therapy on spon-

taneous sexual development. *Horm Res* 1992; 38 (Suppl 1): S9-13.

16. Kamp GA, Waelkens JJJ, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Delemarre-van de Waal HA, Verhoeven-Wind L, Zwinderman AH, et al. High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature. *Arch Dis Child* 2002; 87: 215-20.

17. Riddick L, Alter C, Davis A, Frane J, Lippe B, Bakker B. A stepwise increase in recombinant human growth hormone dosing during puberty achieves improved pubertal growth: a National Cooperative Growth Study report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22 : 623-8.

18. Albertsson-Wikland K, Kristrom B, Lundberg E, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenas L, et al. Growth hormone dose dependent pubertal growth: a randomized trial on short children with low growth hormone secretion. *Horm Res Pediatr* 2014; 82: 158-70.

19. Lundberg E, Kristrom B, Jonsson B, Albertsson-Wikland K. Growth hormone (GH) dose-dependent IGF-I response relates to pubertal height gain. *BMC Endocrine Disorders* 2015; 15: 84.

20. Albertsson-Wikland K, Aronsson FA, Gustafsson J, Hagenas L, Hager A, Ivarsson S, et al. Effect of growth hormone (GH) during puberty in GH-deficient children: preliminary results from an ongoing randomized trial with different dose regimens. *Acta Pediatr Suppl* 1999; 88: 80-4.

21. Sas TCJ, De Ridder MAJ, Wit JM, Rotteveel J, Oostdijk W, Reeser HM, et al. Adult height in children with growth hormone deficiency: randomized, controlled, growth hormone-dose response trial. *Horm Res Pediatr* 2010; 74: 172-81.

22. Coelho R, Brook CGD, Preece MA, Stanhope RG, Dattani MT, Hindmarsh P. A randomised study of two doses of biosynthetic human growth hormone on final height of pubertal children with growth hormone deficiency. *Horm Res* 2008; 70: 85-8.

23. Cianfarani S. Is high-dose growth hormone treatment during puberty worthwhile? *Horm Res Pediatr* 2014; 82: 143-4.

24. Boonstra V, Van Pareren Y, Mulder P, Hokken-Koelega A. Puberty in growth hormone-treated children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5753-8.

25. Lem AJ, Van der Kaay DCM, Ridder MAJ, Bakker-Van Waardle WM, Van der Hulst FJ, Mulder JC, et al. Adult height in short children born SGA treated with

growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4096-105.

26. Ranke MB, Lindberg A, Martin DA, Bakker B, Wilton P, Albertsson-Wikland KA, Cowell CT, et al. The mathematical model for total pubertal growth in idiopathic growth hormone (GH) deficiency suggests a moderate role of GH dose. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4748-53.

27. Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted total pubertal growth during treatment with growth hormone in adolescents with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome, short stature born small for gestational age and idiopathic short stature: KIGS analysis and review. *Horm Res Pediatr* 2011; 75: 423-32.

28. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 135-47.

29. Carel JC, Hay F, Coutant R, Rodrigue D, Chaussain JL. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of girls with constitutional short stature and normal pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3318-22.

30. Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, Pescovitz OH, Hill SC, Cassorla F, et al. Treatment with luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *N Engl J Med* 2003; 348: 908-17.

31. Khawaja N, Owaineh H, Batieha A, Frahid O, El-Khateeb M, Ajlouni KM. The effect of gonadotropin-releasing hormone analogue on final adult height in children with idiopathic short stature. *Horm Res Pediatr* 2019; 28: 509-16.

32. Lee MM. Is treatment with luteinizing hormone-releasing hormone agonist justify in short adolescents? *N Engl J Med* 2003; 348: 942-5.

33. Krishna KB, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children: update by an International Consortium. *Horm Res Pediatr* 2019; 91: 357-72.

34. Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. *Arch Dis Child* 1999; 81: 329-32.

35. Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturier C, Carel JC, Chaussain JL, et al. Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3575-8.

36. Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, Phillip M. Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2090-4.
37. Savas-Erdeve S, Siklar Z, Hacıhamdioglu B, Kocaay P, Camtosun E, Ocal G, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in females with moderately early puberty: no effect on final height. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016; 8: 211-7.
38. 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* 2010; 95: 109-17.
39. Chiavaroli V, Liberati M, D'Antonio F, Masuccio F, Capanna R, Verroti A, et al. GnRH analog treatment in girls with early puberty is associated with the achievement of predicted final height but also with increased risk of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 55-62.
40. Bertelloni S, Massart F, Miccoli M, Baroncelli GI. Adult height after spontaneous pubertal growth or GnRH analog treatment in girls with early puberty: a meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 697-704.
41. Lazar L, Pertzalan A, Weintrob N, Phillip M, Kauli R. Sexual precocity in boys: accelerated vs slowly progressive puberty gonadotropin-suppressive therapy and final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4127-32.
42. Reiter EO. A brief review of the addition of gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-Ag) to growth hormone (GH) treatment of children with idiopathic growth hormone deficiency: previously published studies from America. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 25: 221-5.
43. Maghnie M, Ranke MB, Geffener ME, Vlachopapadopoulou E, Ibañez L, Carlsson M, et al. Safety and efficacy of pediatric growth hormone therapy: results from the full KIGS cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: 3287-301.
44. Ranke MB, Price DA, Albertsson Wikland KA, Maes M, Lindberg A. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency. *Horm Res* 1997; 48: 62-71.
45. Lee P. The effects of manipulating puberty on growth. *Horm Res* 2003; 60 (Suppl 1): S60-7.
46. Mericq V, Eggers M, Avila A, Cutler GB, Cassorla F. Near final height in pubertal growth hormone (GH) deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue: results of a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 569-73.
47. Saggese G, Ferderico G, Barsanti S, Fiore L. The effect of administering gonadotropin-releasing hormone agonist with recombinant-human growth hormone (GH) on the final height of girls with isolated GH deficiency: results from a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1900-4.
48. Tanaka T, Satoh M, Yasunaga T, Horikawa R, Tanae A, Katsumata N, et al. When and how to combine growth hormone with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Acta Pediatr* 1999; (Suppl 428): 85-8.
49. Kohn B, Julius JR, Blethen SL. Combined use of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues: the National Cooperative Growth Study. *Pediatrics* 1999; 104: 1014-7.
50. Reiter EO, Lindberg A, Ranke MB, Price DA, Albertsson-Wikland KA, Cowell CT, et al. The KIGS experience with the addition of gonadotropin-releasing hormone agonists to growth hormone (GH) treatment of children with idiopathic GH deficiency. *Horm Res* 2003; 60 (Suppl 1): S68-73.
51. Mul D, Wit JM, Oostdijk W, Van de Broeck J. The effect of pubertal delay by GnRH agonist in GH-deficient children on final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4655-6.
52. Colmenares A, González L, Gunczler P, Lanes R. Is the growth outcome of children with idiopathic short stature and isolated growth hormone deficiency following treatment with growth hormone and luteinizing hormone-releasing hormone agonist superior to that obtained by GH alone? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25: 651-7.
53. Tauber M, Berro B, Delagnes V, Lounis N, Jouret B, Pienkowski C, et al. Can some growth hormone (GH) deficient children benefit from combined therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs and GH? Results from a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1179-83.
54. Adan L, Souberbielle JC, Zucker MN, Pierre-Kahn A, Kalifa C, Brauner R. Adult height in 24 patients treated for growth hormone deficiency and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 229-33.
55. Hibi I, Tanaka T, Tanae A, Kagawa J, Hashimoto N, Yoshizawa A, et al. The influence of gonadal function and the effect of gonadal suppression treatment on final height in growth hormone (GH)-treated deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 221-6.

56. Lienhardt A, Carel JC, Preux PM, Coutant R, Chaussain JL. Amplitude of pubertal growth in short children with intrauterine growth retardation. *Horm Res* 2002; 57 (Suppl 2): S88-94.
57. Arroyo Ruiz A, Ballester Pérez A, Leiva-Gea I, Martínez-Aedo MJ, López Siguero JP. Factors influencing height gain in children born small for gestational age treated with recombinant growth hormone: what extent is puberty involved? *Ther Adv Endocrinol Metab* 2022; 13: 1-14.
58. Vicens Calvet E, Espadero RM, Carrascosa A. Longitudinal study of the pubertal growth spurt in children born small for gestational age without catch-up growth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 381-8.
59. Adler E, Lambert AS, Bouvattier C, Thomas-Teinturier C, Rothenbuhler A, Boissieu P, et al. Determinants of final height in patients born small for gestational age treated with recombinant growth hormone. *Horm Res Pediatr* 2021; 94: 52-62.
60. Van Gool S, Kamp GA, Visser-Van Balen H, Mul D, Waelkens JJJ, 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.
61. Van der Steen M, Lem AJ, Van der Kaay DCM, Hokken-Koelega ACS. Puberty and pubertal growth in GH-treated SGA children: effect of 2 years of GnRH versus no GnRH. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2005-12.
62. Hokken-Koelega ACS, Van der Steen M, Boguszewski MCS, Cianfarani S, Dahlgren J, Horikawa R, et al. International Consensus Guidelines on Small for Gestational Age: etiology and management from infancy to early adulthood. *Endocr Rev* 2023; [Online ahead of print].
63. Binder G, Liebl M, Woelfle J, Eggermann T, Blumenstock G, Schweizer R. Adult height and epigenotype in children with Silver Russell Syndrome treated with GH. *Horm Res Pediatr* 2013; 80: 193-200.
64. Finken MJ, Van der Steen M, Smeets CMJ, Walenkamp MJE, De Bruin C, Hokken Koelega A, et al. Children born small for gestational age: differential diagnosis, molecular genetic evaluation and implications. *Endocr Rev* 2018; 39: 851-94.
65. Netchine I, Van der Steen M, López Bermejo A, Koledova E, Maghnie M. New horizons in short children born small for gestational age. *Front Pediatr* 2021; 9: 655931.
66. Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1587-93.
67. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quingley 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; 89: 3140-8.
68. Buchlis JG, Irizarry L, Crotzer BC, Shine BJ, Allen L, Macgillivray MH. Comparison of final heights of growth hormone-treated vs. untreated children with idiopathic growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1075-9.
69. Coutant R, Carel JC, Letrait M, Bouvattier C, Chatelain P, Coste J, et al. Short stature associated with intrauterine growth retardation: final height of untreated and growth hormone-treated children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1070-4.
70. Balducci R, Toscano V, Mangiantini A, Muhicchi G, Vaccaro F, Picone S, et al. Adult height in short normal adolescent girls treated with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3596-600.
71. Li S, Wang X, Zhao Y, Ji W, Mao J, Nie M, et al. Combined therapy with GnRH analogue and growth hormone increases adult height in children with short stature and normal pubertal onset. *Endocrine* 2020; 69: 615-24.
72. Lanes R, Gunczler P. Final height after combined growth hormone and gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy in short healthy children entering into normally timed puberty. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 197-202.
73. Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, Segni M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 619-22.
74. Benabbad I, Rosilio M, Tauber M, Paris E, Paulsen A, Berggren L, et al. Growth hormone in combination with leuprolin in pubertal children with idiopathic short stature. *Endocrine Connections* 2018; 7: 708-18.
75. Lazar L, Levy S, Oron T, Meyerovitch J, De Vries L, Shalitin S, et al. The beneficial effect of combined Gh/GnRH therapy in increasing adult height outcome in children with ISS. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 3287-95.

76. Mul S, Oostdijk W, Waelkens JJJ, Drop SLS. Final height after treatment of early puberty in short adopted girls with gonadotrophin releasing hormone agonist with or without growth hormone. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 185-90.
77. Scalco RC, Melo SSJ, Pugliese-Pires N, Funari MFA, Nishi MY, Arnhold IJP, et al. Effectiveness of the combined recombinant human growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analog therapy in pubertal patients with short stature due to SHOX deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 328-32.
78. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matrunola M, Cerrone F. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogues and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 449-52.
79. Pucarelli I, Segni M, Ortore M, Arcadi E, Pasquino AM. Effects of combined gonadotropin releasing hormone agonist and growth hormone therapy on adult height in precocious puberty: a further contribution. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 1005-10.
80. Liu S, Liu Q, Cheng X, Luo Y, Wen Y. Effects and safety of combination therapy with gonadotropin-releasing hormone analogue and growth hormone in girls with idiopathic central precocious puberty: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 1167-78.
81. Li P, Li Y, Yang CL. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment to increase final stature in children with precocious puberty. A meta-analysis. *Medicine* 2014; 93: e260.
82. Wang M, Zhang Y, Lan D, Hill JW. The efficacy of GnRHa alone or in combination with rhGH for the treatment of Chinese children with central precocious puberty. *Sci Rep* 2016; 6: 24259.
83. Fu J, Zhang J, Chen R, Ma X, Wang C, Chen L, et al. Long-term outcomes of treatments for central precocious puberty or early and fast puberty in Chinese girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 705-15.
84. Liu K, Vogiatzi MG, Marshall I, Harbinson MD, Macapagal MC, Betensky B, et al. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3318-25.
85. Liu K, Harbinson MD, Lekarev O, Vogiatzi MG, New MI. Final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1710-7.
86. Hero M. Aromatase inhibitors in the treatment of short stature. *Endocr Dev* 2016; 30: 130-40.
87. Wit JM, Hero M, Nunez SB. Aromatase inhibitors in pediatrics. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 135-47.
88. Wickman S, Sipila I, Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E, Dunkel L. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boy with delayed puberty: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1743-8.
89. Hero M, Wickman S, Dunkel L. Treatment with the aromatase inhibitor letrozole during adolescence increases near-final height in boy with constitutional delay of puberty. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 510-3.
90. Salehpour S, Alipour P, Razzaghy-Azar M, Ardehripour L, Shamshiri A, Monfared MF, et al. A double-blind, placebo-controlled comparison of letrozole to oxandrolone effects upon growth and puberty of children with constitutional delay of puberty and idiopathic short stature. *Horm Res Pediatr* 2010; 74: 428-35.
91. Rohani F, Asadi R, Mirboluk AA, Soheilipour F. Letrozole effect on final height of patients with constitutional delay of growth and puberty. *Med Arch* 2019; 73 : 307-10.
92. Varimo T, Toivainen Salo S, Raivio T, Kerttula L, Dunkel L, Hero M. Letrozole monotherapy in pre- and early-pubertal boys does not increase adult height. *Front Endocrinol* 2019; 10: 201.
93. 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; 90: 6396-402.
94. Shams K, Cameo T, Fennoy I, Hassoun AA, Lerner SE, Aranoff GS, et al. Outcome analysis of aromatase inhibitor therapy to increase adult height in males with predicted short stature and/or rapid pubertal progress: a retrospective chart review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27: 725-30.
95. Ferris JA, Geffener ME. Are aromatase inhibitors in boys with predicted short stature and/or rapid advancing bone age effective and safe? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30: 311-7.
96. Krebs A, Moske-Eick O, Doerfer J, Roemer-Pergner C, Van der Werf-Grohmann N, Schwab KO. Marked increase of final height by long-term aromatase inhibition in a boy with idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25: 581-5.

97. Mauras N, Gonzalez de Pijem L, Hsiang HY, Desrosiers P, Rapaport R, Schwartz ID, et al. Anastrozole increases predicted adult height of short adolescent males treated with growth hormone: a randomised, placebo controlled, multicentre trial of three years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 823-31.
98. Mauras N, Ross JL, Gagliardi P, Yu YM, Hossain J, Permuy J, et al. Randomized trial of aromatase inhibitors, growth hormone, or combination in pubertal boys with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4984-93.
99. Rothenbuhler A, Linglart A, Bougneres P. A randomized pilot trial of growth hormone with anastrozole versus growth hormone alone, starting at the very end of puberty in adolescents with idiopathic short stature. *Int J Pediatr Endocrinol* 2015; 2015: 4.
100. Miller B, Ross J, Ostrow V. Height outcomes in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature treated concomitantly with growth hormone and aromatase inhibitor therapy: data from the ANSWER program. *Int J Pediatr Endocrinol* 2020; 2020: 19.
101. Fernandes Pedrosa L, Marquez de Oliveia J, Vieira Thomé PR, Kochi C, Damiani D, Longui CA. Height increment and laboratory profile of boys treated with aromatase inhibitors with or without growth hormone. *Horm Metab Res* 2017; 49: 778-85.
102. Ma Y, Jia R, Xia B, Tang B, Xu Z. Adult height in pubertal boys with short stature treated with GH/letrozole: a hospital record-base retrospective study. *BMC Pediatr* 2022; 22: 371.
103. Juan L, Huamei M, Zhe S, Yanhong L, Hongshan C, Qiuli C, et al. Neaf-final height in 82 chinese patients with congenital adrenal hyperplasia due to classic 21-hydroxylase deficiency: a single-center study from China. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29: 841-8.
104. Leschek E, Flor AC, Bryant JC, Jones JV, Barnes KM, Cutler GB. Effect of andiandrogen, aromatase inhibitor, and gonadotropin-releasing hormone analog on adult height in familial male precocious puberty. *J Pediatr* 2017; 190: 229-35.
105. Papadimitriou DT, Dermitzaki E, Papagianni M, Papaioannou G, Papaevangelou V, Papadimitriou A. Anastrozole plus leuprolin in early maturing girls with compromised growth: the GAIL study. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 439-46.
106. McGrath N, O'Grady M. Aromatase inhibitors for short stature in male children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: CD010888.
107. Committee on Drugs. Off-label use of drugs in children. *Pediatrics* 2014; 133: 563-7.