

Talla baja de etiología no determinada y cada vez menos idiopática

Short stature of undetermined and increasingly less idiopathic aetiology

Juan Pedro López Sigüero¹, Ana Belén Ariza Jiménez²

¹ Endocrinología Pediátrica. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga, Málaga (España)

² Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Córdoba, Córdoba (España)

Resumen

Entre el 0,6 y el 2,3% de los niños sanos tienen talla baja. Sin embargo, con la evaluación clínica y analítica estándar no se alcanza un diagnóstico en un alto porcentaje de casos. La talla baja idiopática (TBI) engloba a todo un grupo heterogéneo de pacientes en los que no se descubre ninguna causa del hipocrecimiento. Por lo tanto, el diagnóstico de TBI no es definitivo y puede cambiar al demostrarse su etiología. La investigación diagnóstica se inicia con la anamnesis, los antecedentes, la exploración física (donde se considere las proporciones corporales y los rasgos dismórficos, la evaluación de la trayectoria del crecimiento en comparación con la talla de los padres, la velocidad del crecimiento y el desarrollo puberal), la maduración ósea y los datos complementarios (hematimetría, bioquímica y orina, anticuerpos antitransglutaminasa, IgA, radiografía de la mano izquierda, mapa óseo, datos hormonales y estudios genéticos).

En 2008, tras la convocatoria de un consenso, la TBI se clasificó en familiar y no familiar. Cada una de ellas se clasificó, a su vez, en dos grupos, con y sin retraso de la pubertad.

En la década de los noventa se publicaron varios estudios que, en general, concluían que los niños con TBI alcanzaban una talla inferior a la que pronosticaba su talla diana. Este motivo fue el más importante para continuar la investigación etiológica y también para los ensayos terapéuticos con diversos agentes (sobre todo, la hormona del crecimiento [GH]) dirigidos a mejorar su mal pronóstico de talla. En 2003, la Food and Drug Administration aprobó el uso de GH en niños con TBI con una serie de condiciones. A esto se añaden otras posibilidades terapéuticas, como análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, esteroides sexuales, anabolizantes androgénicos, inhibidores de la aromatasa o factor de crecimiento similar a la insulina 1.

Esta entidad, a fecha de hoy, es origen de gran controversia, ya que se plantean cuestiones tales como qué podríamos precisar para un diagnóstico más estrecho, incluyendo estudios genéticos avanzados, qué pacientes realmente se podrían beneficiar del tratamiento, cómo se verían afectados estos niños psicológicamente y en su calidad de vida, a qué efectos secundarios estarían expuestos y si la relación beneficio-coste sería positiva.

Los tratamientos propuestos para mejorar la talla adulta (sobre todo, la GH) son experimentales y su eficacia es ligera o moderada, no superando en general los 7 cm y no constando estudios a largo plazo, por lo que es necesario vigilar estrechamente la aparición de posibles efectos adversos.

Correspondencia:

Juan Pedro López Sigüero
Endocrinología Pediátrica
Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España
E-mail: lopez.sigüero@gmail.com

Palabras clave: Crecimiento, Talla baja idiopática, Hormona del crecimiento

Abstract

Approximately 0.6-2.3% of healthy children have short stature. However, with the standard clinical and analytical evaluation, in many cases a diagnosis is not reached. Idiopathic short stature (ISS) encompasses an entire heterogeneous group of patients for whom there is no apparent reason for the deficient growth. The diagnosis of ISS is therefore not definitive and may change when its aetiology is demonstrated. The diagnostic research begins with the case history, medical record, physical examination (where the body proportions and dysmorphic features are considered along with the evaluation of the growth trajectory compared to the height of the parents, growth rate and pubertal development), bone maturation and complementary data (erythrocyte count, biochemistry and urine tests, anti-transglutaminase antibodies, IgA, left hand radiography, bone map, hormonal data and genetic studies).

In 2008, after a consensus was reached, ISS was classified as familial and non-familial. Each of them was further classified into two groups, with and without delayed puberty.

In the 1990s, several studies reported that children with ISS were shorter than their target height. This was the most important reason for continuing aetiological research and also for therapeutic trials with various agents (especially GH) in order to improve the poor prognosis of height. In 2003, the FDA approved the use of GH in children with ISS with a number of conditions. Other therapeutic possibilities include GnRH analogues, sex steroids, androgenic anabolics, aromatase inhibitors or IGF1.

This entity is currently the source of a great deal of controversy, because of questions such as what we might need for a closer diagnosis, including advanced genetic studies, which patients could really benefit from treatment, how these children would be affected both psychologically and as regards their quality of life, what side effects they would be exposed to, and whether the cost-benefit ratio would be positive.

However, the treatments proposed to improve adult height (especially GH) are experimental and their efficacy is slight or moderate, generally not exceeding 7 cm, and no long-term studies have been conducted, so it is necessary to carry out a close, follow-up to detect possible adverse effects.

Key words: Growth, Idiopathic short stature, Growth hormone

Introducción

El crecimiento es un proceso complejo resultante de la expresión de los efectos de múltiples genes⁽¹⁾, así como de la regulación de factores hormonales, nutricionales y ambientales, que culmina en un proceso de replicación celular en todos los tejidos⁽²⁾.

Los factores **determinantes o genéticos** son los responsables del potencial máximo de crecimiento, determinado por la talla de los progenitores y su grupo étnico, y del ritmo de crecimiento a lo largo de las sucesivas etapas de la vida. Estos factores influyen entre un 50 y un 80% en la talla adulta de un individuo⁽³⁻⁵⁾.

Los factores **permisivos o externos** son los que hacen posible que se realice el crecimiento determinado genéticamente. La importancia de estos factores queda reflejada por el incremento de la talla adulta durante el último siglo en los países industrializados. Dentro de ellos hay que distinguir dos tipos:

- Factores nutritivo-metabólicos. Para un crecimiento normal hace falta un aporte suficiente de nutrientes y oxígeno al organismo, y que la función de absorción-digestión y metabolismo del organismo sea adecuada. De hecho, se sabe que las diferencias de talla entre personas de distintos países y la aceleración secular de la velocidad de crecimiento se deben, en parte, a la mejora en la alimentación de la población. En nuestros días, la desnutrición de origen "socioeconómico" sigue siendo causa en un alto porcentaje de casos de hipocrecimiento.

En las enfermedades crónicas, ya sean digestivas, pulmonares, renales, etc., son este grupo de factores los que van a determinar la talla baja. Por el contrario, en la obesidad se observa transitoriamente una aceleración de la velocidad de crecimiento, con una talla por encima de la media y un aumento del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), situándose, no obstante, la talla final en lo esperado genéticamente.

Por otro lado, son muchas las enfermedades sistémicas que alteran el crecimiento por mayores requerimientos nutricionales, malabsorción, pérdida de nutrientes, hipoxemia, acidosis y poliuria, entre otras^(3,4,6).

- Factores ambientales. Incluyen las circunstancias en las que se desenvuelve el sujeto, como el estatus socioeconómico, el estilo de vida, el clima, la altitud, el medio rural o urbano y, en especial, el ambiente familiar, el número de hi-

jos, las relaciones afectivas, etc. Se crece más en los meses cálidos que en los meses de frío. La carencia afectiva no debe olvidarse en el momento de evaluar las posibles causas de talla baja, y más teniendo en cuenta que puede conducir a hipoprecrecimientos graves^(3,6).

Los **factores reguladores** son los factores que coordinan los factores determinantes y los factores permisivos para que el crecimiento se lleve a cabo. Hay que distinguir dos grupos:

- Factores autocrinos y paracrinos. Son factores peptídicos que actúan como estimuladores e inhibidores sobre la proliferación y el crecimiento celular a nivel local. Si la acción se realiza sobre la misma célula que los ha sintetizado, se habla de control autocrino, y si se realiza sobre células próximas, se habla de control paracrino. En ambos casos, el mecanismo de acción se debe a la interacción con receptores de membrana celular, que inducen cambios físico-químicos en la célula. Dentro de este grupo se incluirían los IGF, cuya síntesis depende de la edad, la hormona del crecimiento (GH) y el estado de nutrición.
- Factores hormonales. Las hormonas implicadas en el crecimiento son la GH, los IGF, las hormonas tiroideas, el cortisol, los esteroides sexuales, ya sean de origen gonadal o suprarrenal, la insulina, y la vitamina D y sus metabolitos, además de todos los factores hipotalámicos que regulan la síntesis y la secreción de los anteriores^(3,4).

Los factores **realizadores** son los órganos diana sobre los que actúan los factores de crecimiento. De ellos, el fundamental es el hueso, y dentro de él, el cartílago de crecimiento⁽³⁾.

El crecimiento humano se caracteriza por un crecimiento fetal rápido, una desaceleración del crecimiento inmediatamente después del nacimiento y un crecimiento prolongado durante la infancia, seguido de una desaceleración prepuberal antes del brote de crecimiento puberal⁽²⁾. Su seguimiento proporciona información sobre los eventos fisiológicos y patológicos del niño⁽⁷⁾, por lo que nos puede servir para monitorizar su estado de salud^(1,8).

La talla sigue una distribución normal en la población de acuerdo con el sexo y la edad⁽⁹⁾, y aproximadamente entre el 0,6 y el 2,3% de los niños sanos presentan talla baja^(9,10). Sin embargo, con la evaluación clínica y analítica estándar no se alcanza un diagnóstico en un alto porcentaje de casos⁽¹⁰⁾. La talla baja idiopática (TBI) engloba a todo un grupo heterogéneo de pacientes en los que no se descubre ninguna causa del hipoprecrecimiento. La mayor

parte de estos niños son sanos, aunque se cree que incluye niños con trastornos endocrinos, síndromes y enfermedades crónicas no diagnosticados, convirtiendo a la TBI en un cajón de sastre diagnóstico⁽¹¹⁾. Este hecho, probablemente, cambiará en los próximos años debido a los avances en el conocimiento de la biología molecular aplicada al estudio de esta entidad^(1,8,12). De hecho, en un estudio finlandés reciente consiguen identificar la causa en el 75% de niños con talla inferior a -3 desviaciones estándar (DE), permaneciendo el diagnóstico de TBI en el 25%⁽¹³⁾.

Esta entidad, a fecha de hoy, es origen de gran controversia, ya que se plantean cuestiones tales como qué podríamos realizar para un diagnóstico más estrecho, incluyendo estudios genéticos avanzados, qué pacientes realmente se podrían beneficiar del tratamiento, cómo se verían afectados estos niños psicológicamente y en su calidad de vida, a qué efectos secundarios estarían expuestos y si la relación beneficio-coste sería positiva^(8,14). Por todo esto, son necesarios estudios controlados a largo plazo que usen las técnicas antropométricas, genéticas y de laboratorio actuales para proveer la información necesaria para los clínicos, a fin de seleccionar a los pacientes que más se beneficiarían del tratamiento sin riesgos a largo plazo.

En este artículo pretendemos actualizar el enfoque clínico de estos niños con TBI o de causa indeterminada, revisar los resultados de estudios terapéuticos (generalmente con GH) realizados en los últimos años, y sobre todo, aclarar alguna de las controversias que la comunidad científica expresa en relación con esta entidad.

Concepto y justificación de su estudio

El término "talla baja idiopática" tiene más de 40 años de existencia y, como su nombre indica, se refiere a un problema de crecimiento de etiología desconocida en el que se han ido descartando causas orgánicas (Tabla 1). Con el tiempo, el porcentaje de niños con TBI ha ido disminuyendo al encontrarse las causas concretas, especialmente en el campo de la genética. Por lo tanto, el diagnóstico de TBI no es definitivo y puede cambiar al demostrarse su etiología.

En 2008, tras la convocatoria de un consenso⁽¹⁵⁾, la TBI se clasificó en familiar y no familiar. Cada una de ellas se clasificó, a su vez, en dos grupos, con y sin retraso de la pubertad⁽¹⁶⁾.

En la década de los noventa se publicaron varios estudios que, en general, concluían que los niños con TBI (dentro del concepto de esa época) alcan-

Tabla 1. Características de la talla baja idiopática.

1. Talla inferior a 2 DE o 2 DE inferior a la diana
2. Pronóstico de talla inferior a 2 DE
3. Velocidad de crecimiento inferior a 1 DE
4. Edad ósea al menos 1 año inferior a la cronológica
5. Haber descartado las causas conocidas de talla baja

DE: desviación estándar.

zaban una talla inferior a la que pronosticaba su talla diana^(17,18). Este motivo fue el más importante para continuar la investigación etiológica y también para los ensayos terapéuticos con diversos agentes (sobre todo, la GH) dirigidos a mejorar su mal pronóstico de talla. En 2003, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de GH en niños con TBI con una serie de condiciones. En el epígrafe relacionado con el tratamiento retomaremos el tema.

Aunque han existido dificultades metodológicas para medir la calidad de vida en estos niños, recientemente se han publicado estudios en los que el tratamiento con GH en una serie de pacientes con diagnósticos variados mejoraba aquella, tras un año de terapia⁽¹⁹⁾, aunque otros autores han mostrado que la talla baja no afecta a la calidad de vida. También se han estudiado las preocupaciones y expectativas de los padres de niños con talla baja en busca de un consejo especializado⁽²⁰⁾. Sin embargo, se mantiene un importante debate ético en tratar con GH a niños con TBI⁽²¹⁾. Los argumentos de los autores en favor del tratamiento se dirigen a que existen problemas moleculares causantes de la talla baja y que estos pacientes sufren diferentes problemas psicosociales. Los que opinan en contra arguyen que los pacientes bajos no tienen una mala calidad de vida en relación con su talla y que el uso de GH supone medicalizar a estos niños y, si existiera una desventaja social, habría que utilizar los recursos adecuados desde ese punto de vista y no GH.

Aproximación clínica al niño con TBI

La causa más frecuente de remisión a consultas de endocrinología pediátrica es la talla baja o la valoración del crecimiento en un niño. La anamnesis, la exploración y los datos complementarios aplicados (que más adelante consideraremos en el diagnóstico) afirmarán una causa del hipocrecimiento más o menos probable. Pero ¿en qué número de pacientes logramos definir con claridad la etiología? La respuesta depende de la cantidad y la profundidad de los test diagnósticos empleados. Pero, incluso cuando pensemos que el diagnóstico está claro, por ejemplo, el niño pequeño para la edad gestacional, un examen minucioso podría cambiar ese diagnóstico, como se observa en el estudio de Flechtner⁽²²⁾, en el que el 13,5% de los pacientes pe-

queños para la edad gestacional y el 16,9% de los niños con TBI fueron diagnosticados de condrodisplasias con escasa expresión clínica.

No cabe duda de que la intensidad de la talla baja influye en la rentabilidad de las pruebas diagnósticas, como comentamos antes en el estudio finlandés⁽¹³⁾.

La mayoría de los casos de TBI los incluimos dentro de la talla baja familiar o del retraso constitucional (variantes normales de talla baja); sin embargo, especialmente en el primer grupo, muchos niños acabarán siendo diagnosticados de enfermedades genéticas dominantes. También son frecuentes las consultas de niños con retraso puberal cuya valoración hormonal es muy poco valorable; la mayoría de estos pacientes conseguirá una talla adulta normal, aunque en ocasiones por debajo de su talla diana. Al final, podemos encontrarnos con que el porcentaje de TBI no será mayor del 30% de los pacientes que vemos por talla baja y siempre será un diagnóstico de exclusión cuya tendencia disminuirá en el futuro.

Con las posibilidades diagnósticas actuales tenemos la oportunidad de profundizar y encontrar una causa patológica responsable del hipocrecimiento y la talla baja, antes de iniciar un tratamiento de esta. **La TBI no es un diagnóstico definitivo.**

Exploración clínica

Ante un niño con talla baja, en primer lugar se debe precisar si se trata de una variante normal (el 80% de los casos) o si es un hipocrecimiento patológico. Solo un reducido grupo de pacientes necesitará un estudio más completo que la simple anamnesis y la valoración clínica seriada para determinar la velocidad del crecimiento⁽⁴⁾.

La TBI es un diagnóstico de exclusión que se obtiene después de descartar otras causas reconocibles de talla baja. El completo trabajo diagnóstico de la talla baja incluye una historia completa, un examen físico donde se consideren las proporciones corporales y los rasgos dismórficos, la evaluación de la trayectoria del crecimiento en comparación con la talla de los padres y la velocidad del

crecimiento^(8,23,24). Este proceso tiene como objetivo reconocer la presencia de signos y síntomas que indican una condición específica que causa un retraso en el crecimiento y, por lo tanto, guiar una mayor investigación. Durante la evaluación clínica, generalmente es posible distinguir a los niños con baja estatura asociada con estados de enfermedad crónica o con condiciones sindrómicas de los que están aparentemente sanos. Un punto clave es una descripción detallada del patrón de crecimiento del niño, incluyendo el momento en que se observó por primera vez el déficit de crecimiento⁽⁸⁾.

En la anamnesis deben registrarse los datos sobre el ambiente socioeconómico, las tallas y el desarrollo puberal de los padres y otros familiares, y la existencia o no de consanguinidad y/o enfermedades hereditarias. Respecto a los datos del paciente, es importante recoger el grupo étnico, embarazo por reproducción asistida, edad gestacional en el momento del nacimiento, talla, perímetro cefálico y peso del recién nacido, patologías del embarazo y del parto, enfermedades posnatales, ingresos y cirugías, antecedentes de hipotonía, traumatismo craneoencefálico, infección del sistema nervioso central o irradiación craneal, aparición de la dentición, alimentación, neurodesarrollo, momento de inicio del hipocrecimiento e inicio de datos de la pubertad^(1-4,8,16). Asimismo, se deben detallar los hábitos de vida del paciente, incluyendo características de su ingesta alimentaria, actividad deportiva, horas de descanso y consumo de medicamentos⁽³⁾.

La *talla diana* es la talla que cabría esperar para el hijo de una determinada pareja, asumiendo que el proceso de herencia ha sido normal y que los factores ambientales han influido de forma similar en ambas generaciones, valorando de esta forma el potencial genético del paciente. Los factores genéticos son de gran importancia como determinantes del crecimiento y la talla potencial, por lo que siempre es interesante valorar la talla del individuo de acuerdo con sus hermanos y padres. Por tanto, siempre que sea posible, los componentes de la familia deben tallarse. La talla diana se obtiene de la talla media de los padres sumando 6,5 cm si es varón o restando 6,5 cm si es mujer (+/-5). La DE para este cálculo es alrededor de 2,5 cm, y el rango de confianza de 6 a 10 cm. Sin embargo, cuando el patrón de crecimiento de un niño claramente se desvía del de su familia -2 DE, y con menor seguridad -1 DE, hay que considerar la posibilidad de un proceso patológico subyacente⁽³⁾. Por otro lado, la influencia genética difiere entre niños y niñas, de forma que en los chicos la talla diana se asocia más con la talla paterna, y en las chicas no presenta asociación significativa con la talla del padre ni de la madre exclusivamente⁽⁴⁾. El valor de la talla diana es menor si la diferencia entre la talla de ambos padres es muy amplia.

El primer paso en la exploración es obtener medidas precisas y trazarlas en la tabla de crecimiento adecuada de acuerdo con estándares por edad y sexo⁽²⁵⁾. Dichos estándares pueden ser transversales o longitudinales^(2,8). La longitud debe ser medida usando una regla horizontal en niños menores de 2 años y la altura debe ser medida usando un tallímetro de pared en niños mayores de 2 años. Se necesitan al menos dos medidas con 3-6 meses de diferencia, y preferiblemente 6-12 meses de diferencia para determinar con precisión la velocidad de crecimiento. Para niños españoles se recomienda usar las Tablas de los Estudios Españoles de Crecimiento de 2010^(2,8,25).

El análisis de la curva de crecimiento lineal incluye esencialmente tres elementos: talla al inicio, diferencia entre talla y talla diana, y forma de la curva de crecimiento en el contexto de la población de referencia. Una sola talla puntual no debe usarse como método diagnóstico, y es precisa una valoración seriada de la talla para determinar la velocidad de crecimiento. La velocidad de crecimiento es una medida de la tasa de crecimiento⁽²⁵⁾.

Además de una exploración completa por aparatos con peso, talla, perímetro cefálico, índice de masa corporal, tensión, estado de nutrición, dentición, hipertrofia amigdalar y tamaño tiroideo, se deberán buscar rasgos fenotípicos, como defectos de la línea media, dismorfias o displasias esqueléticas (con signos más o menos evidentes), que puedan orientar el diagnóstico⁽¹⁻³⁾.

También se deben evaluar las proporciones corporales (brazo y talla sentado), para clasificarlos en proporcionados o desproporcionados. Todas las mediciones pueden trazarse en gráficos o expresarse como puntuaciones de DE. La desproporción sugiere displasia esquelética. Los niños con estatura baja y una relación talla sentada/talla aumentada para la edad y el sexo tienen una estatura baja desproporcionada causada por anomalías en las extremidades, mientras que los niños con estatura baja y una relación talla sentada/talla disminuida para la edad y el sexo tienen una estatura baja desproporcionada causada por anomalías del segmento axial⁽⁸⁾.

Durante la evaluación física completa, y como hemos comentado antes, se debe prestar especial atención a las características dismórficas que puedan estar asociadas con trastornos del crecimiento.

Asimismo, debe determinarse el desarrollo puberal mediante los estadios de Tanner, ya que su comparación con los datos de referencia puede proporcionar información sobre un posible trastorno sexual o de la pubertad y, sobre todo, la gran variabilidad

relacionada con el "tempo" de la pubertad. La presencia de acné, olor corporal y signos de virilización/estrogenización revela signos de actividad de esteroides sexuales^(1,25).

Si el peso y la talla están en percentiles normales para la población general, y según lo esperable por la talla genética, se realizan controles periódicos para comprobar que el niño sigue creciendo adecuadamente. Si la talla está entre -2 DE y -3 DE con anamnesis normal y es lo esperable por los antecedentes paternos, se valora la velocidad de crecimiento. En caso de que la velocidad de crecimiento sea baja (<1 DE) y la talla sea ≤ 2 DE, es preciso realizar pruebas complementarias⁽²⁾.

Criterios diagnósticos

Hemos reseñado anteriormente que el diagnóstico de TBI se alcanza tras excluir las causas conocidas de talla baja y, por tanto, los sujetos incluidos son muy heterogéneos, ya que dependen tanto del momento en que se ha realizado el diagnóstico como del propio facultativo. No hemos de olvidar que, si el diagnóstico ha sido exhaustivo y actualizado, nos encontramos con un niño normal, cuya única alteración es la talla actual, sin que conozcamos la definitiva de adulto.

La investigación diagnóstica se inicia con la anamnesis (muy importante recabar el patrón de crecimiento previo, con las medidas más objetivas posibles), los antecedentes (si la talla de ambos padres es dispar, no olvidar las alteraciones dominantes), la exploración física, la maduración ósea (atención a las alteraciones óseas) y los datos complementarios (Tabla 2). Son estos últimos los que más han cambiado, especialmente en lo que corresponde a los genéticos, y en los que vamos a profundizar.

Datos complementarios generales

Son los habituales de hematimetría, bioquímica y orina (pH, densidad), no olvidando los anticuerpos antitransglutaminasa y la IgA.

Tabla 2. Datos complementarios necesarios.

<ol style="list-style-type: none">1. Hemograma y bioquímica básicas con anticuerpos anti-gluten2. Hormonas tiroideas3. IGF-1. Estímulo para la GH4. Cariotipo en niñas5. Edad ósea y mapa óseo si hay desproporción6. Estudios genéticos: <i>SHOX</i> y Noonan (indicaciones para terapia con GH)
--

GH: hormona de crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina 1.

Radiografía de la mano izquierda

Se realiza con el objetivo de valorar la maduración ósea y también alteraciones de los huesos cortos (longitud del 4.º y el 5.º metacarpianos, la falange media del 5.º dedo y distales, el aspecto general de la mano, valorando la tosquedad ósea, la anchura y la longitud, la metáfisis del radio y cúbito,...)

Mapa óseo

Por si existe desproporción u otras alteraciones óseas.

Datos hormonales

Es preciso realizar la valoración de la función tiroidea (tirotropina y tiroxina libre) y del eje GH-IGF-1. En la valoración inicial mediremos la IGF-1 (por quimioluminiscencia, buena extracción de proteínas transportadoras y valores adaptados a la edad, el sexo y el estadio puberal) y la proteína 3 de unión al IGF (en niños menores de 3 años y si la IGF-1 es baja o alta). En la TBI, los niños suelen tener un nivel de IGF-1 por debajo del p50 y se ha especulado sobre una posible resistencia parcial a la GH, aunque nunca se ha evidenciado una base molecular. Hay autores que han demostrado alteraciones sutiles de la acción de la GH en niños con TBI, sugiriendo una insensibilidad a la GH "no clásica"⁽²⁶⁾.

Si el niño presenta características compatibles con deficiencia de GH, como edad ósea retrasada, velocidad de crecimiento disminuida, datos sugestivos en la exploración (como alteraciones de la línea media), percentil de índice de masa corporal superior al 50 y ausencia de cualquier patología general importante, incluyendo la carencial (nutricional o afectiva), realizaremos test de estímulo para la GH.

La valoración de respuesta de la GH a los test de estímulo con GH es muy controvertida y, aunque no es el tema de este documento, consideraríamos una respuesta superior a 7 ng/mL, como normal.

Estudios genéticos

La talla tiene una herencia poligénica en la que se estima que entre el 80 y el 90% de la talla adulta es heredable⁽²⁷⁾; sin embargo, los cambios en distintos genes solo explican el 30% de las variaciones de la talla adulta⁽¹⁰⁾. Uno de los mayores desafíos actuales es decidir realizar estudios genéticos a los pacientes con TBI y hasta dónde debemos profundizar⁽²³⁾ (Tabla 3).

No cabe duda de que es obligado realizar un cariotipo a las niñas con talla baja, aunque no manifiesten rasgos de síndrome de Turner.

Si existen rasgos fenotípicos muy característicos de una alteración sindrómica, se realizará un estudio molecular dirigido a genes candidatos (Noonan, Silver-Russell, Bloom, 3M, Prader-Willi, etc.), bien aislados o en panel (por ejemplo, en el caso del Noonan u otras rasopatías).

Se han descrito algunas condrodisplasias leves con carácter dominante y escasa expresión clínica, como alteraciones en los genes *SHOX*, *ACAN*, *NPR2*, *IHH* y *FGFR3*. Se pueden estudiar como genes candidatos, paneles de genes relacionados o bien con estudios genéticos más complejos, que describimos a continuación.

Los estudios genéticos, como array de hibridación genómica comparativa, secuenciación del exoma con variación en el número de copias o *multiplex ligation-dependent probe amplification* (para descartar deleciones), se han ido incorporando en los últimos años en el estudio de patologías de causa indeterminada, incluida la TBI, asociada o no a bajo peso al nacer o a otras alteraciones (en general, neurológicas), ante la disminución de su coste. En el caso de niños con talla baja no explicada, un es-

tudio sobre 565 pacientes de genes candidatos y exoma clínico observó alteraciones en el 33% de ellos⁽²⁸⁾.

En la actualidad, algunos trastornos dominantes, como el síndrome de Noonan y las alteraciones de *SHOX*, tienen indicación para ser tratados con GH, y en otros hay estudios a corto plazo con resultados prometedores, como en los genes *NPR2*⁽²⁹⁾ o *ACAN*⁽³⁰⁾.

Estos estudios genéticos no dirigidos, que en breve se ampliarán con un estudio del exoma completo y del genoma, tienen mayor rendimiento cuando la talla baja sea más intensa (en general, inferior a 3 DE), hay consanguinidad, bajo peso al nacer, dismorfias, desproporción, alteraciones neurológicas u otras manifestaciones indicadas anteriormente. En muchas ocasiones se observan variaciones genéticas de significado incierto en genes cuya relación con el crecimiento es desconocida. Estos hallazgos hacen difícil su interpretación, y por esta razón se necesita una exploración clínica completa que aporte datos para validarlos.

Posibilidades terapéuticas (Tabla 4)

Mientras que los pacientes con déficit de GH han demostrado una capacidad reducida para la secreción de GH, los pacientes con talla baja idiopática exhiben un patrón de secreción más desordenado y menos funcional (se ha postulado una resistencia parcial a la GH), aunque cuantitativamente normal. En Estados Unidos, la FDA ha aprobado la utilización de GH en estos niños si la talla está por debajo de -2,25 DE y presentan un crecimiento menor al 25% en un año o menor al 40% en dos años, un pronóstico de talla inferior a 160 cm en hombres y 150 cm en mujeres, y una edad mayor de 5 años,

Tabla 3. Estudios genéticos opcionales en la talla baja idiopática.

1. Genes candidatos aislados o en panel
2. Array de hibridación genómica comparativa 180 k o array de polimorfismo de un solo nucleótido
3. Estudios de metilación en el ADN
4. Exoma clínico dirigido con variación en el número de copias o *multiplex ligation-dependent probe amplification*
5. Estudio del genoma completo

Tabla 4. Posibilidades terapéuticas.

1. Hormona del crecimiento
2. Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina
3. Inhibidores de la aromatasa
4. Factor de crecimiento similar a la insulina 1
5. Anabolizantes androgénicos

características determinadas de acuerdo con los criterios de inclusión del primer estudio publicado de tratamiento con GH en talla baja idiopática⁽³¹⁾. Por otro lado, el Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of Pediatric Endocrine Society refiere que hay controversia para su tratamiento, y algunos autores han sugerido relajar los criterios de tratamiento de este grupo para aumentar la cohorte terapéutica⁽³²⁾. Por otro lado, el pronóstico de talla no se considera un criterio absoluto para la indicación del tratamiento.

En cuanto a la dosis, aunque no hay una cifra óptima establecida, se recomienda una dosis de 0,025-0,05 mg/kg/día en pacientes prepúberes y de 0,037-0,05 mg/kg/día en púberes, administrada diariamente, 7 días a la semana. Los niños tratados con dosis mayores de GH presentan una ganancia significativamente mayor en la talla adulta de 7,2 cm frente a 5,4 cm, debido a su carácter dependiente de la dosis⁽³³⁻³⁵⁾. Por otro lado, son necesarios más estudios para establecer las dosis más seguras y eficaces, ya que otros autores refieren que el tratamiento con dosis elevadas de GH en niños con talla baja idiopática (por encima de 60 µg/kg/día) puede acelerar la edad ósea por la estimulación de la secreción gonadal y de los receptores de GH e IGF-1 a nivel de los cartílagos de crecimiento, e inducir un desarrollo adelantado de la pubertad, con cierre epifisario temprano, que podría comprometer el potencial beneficio sobre el crecimiento⁽³⁵⁻³⁷⁾.

En relación con efectos adversos, no se ha observado mayor incidencia que en otras indicaciones, sobre todo si se usan dosis adecuadas, y tampoco, por el momento, se ha observado una mayor incidencia de neoplasia^(35,37,38).

Como ya se ha comentado, en España no es una indicación aprobada por la Agencia Europea del Medicamento, aunque sí es posible realizarlo a través de uso fuera de indicación^(2,16,33,36).

Se debe controlar a estos pacientes semestralmente, y la IGF-1 puede ser de ayuda para valorar la sensibilidad a la GH, ya que, si los niveles son consistentemente elevados (>2,5 DE) se puede considerar bajar la dosis de GH⁽¹⁶⁾.

Para los niños tratados, la duración del tratamiento y los objetivos de talla adulta conllevan una gran controversia⁽³³⁾. El objetivo principal del tratamiento de la TBI es alcanzar un crecimiento adecuado durante la infancia y una talla normal en la edad adulta, sin perder de vista la calidad de vida del paciente y la ausencia de efectos adversos^(24,36).

La edad (inversamente) es el predictor más importante de incremento de la velocidad de crecimiento

en el primer año. La IGF-1, la dosis de GH, la estatura de los padres, la talla, el peso, la edad ósea y el pronóstico de talla en el inicio, junto con la diferencia respecto a la talla diana, influirán sobre la respuesta al tratamiento. Los datos disponibles parecen indicar que la utilización de GH en el tratamiento de la TBI es segura y eficaz. La respuesta a la GH en el primer año y la duración del tratamiento también son factores predictores^(24,32,39,40).

Dado que se trata de un grupo muy heterogéneo, las diferencias entre los niños tratados y los no tratados oscilan entre una mejoría de la talla adulta de 3,7 a 7,5 cm, con un incremento de 0,3-0,7 DE en un año, y un incremento medio total de 0,65 DE respecto a los no tratados. Los estudios realizados muestran un aumento medio de la velocidad de crecimiento de 2,9 cm/año en el primer año de tratamiento respecto a la previa. De hecho, si no se incrementa >2,5 cm/año en el primer año, se debe valorar la retirada del tratamiento⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾ (Tabla 5). Por otro lado, los estudios reflejan que hay una mejor respuesta en las tallas bajas no familiares y en el sexo masculino^(37,45-48). Sin embargo, pueden presentar una talla adulta baja a pesar de la ganancia media experimentada respecto a los no tratados^(16,41). Es interesante recalcar que el crecimiento de la TBI con GH es similar al de los tratados con déficit de GH⁽⁴⁹⁾ (Tabla 6). Por último, todos los autores están de acuerdo en que hay una gran variabilidad de respuesta interindividual y que se precisan estudios que definan al subgrupo de buenos respondedores^(16,31,39,43,46,50).

Se recomienda un consejo psicológico junto con el tratamiento hormonal para apoyar el proceso de adaptación a la talla baja, así como la acción en aspectos de socialización, y mejorar los recursos personales para enfrentar el problema, aunque, tal y como hemos señalado anteriormente, no se ha encontrado hasta ahora mejora significativa en la calidad de vida relacionada con la salud, ni en la adaptación psicológica ni en la autopercepción de estos niños, independientemente del crecimiento alcanzado^(16,32).

Análogos de la GnRH

Si la predicción de talla al inicio de la pubertad es menor a -2 DE, se puede asociar a la GH de forma experimental análogos de la GnRH. Estos se han propuesto para retrasar la maduración ósea y el desarrollo puberal, a fin de conducir a una mayor talla adulta⁽⁵¹⁾.

La duración del tratamiento parece estar positivamente correlacionada con la ganancia de talla adulta. Sin embargo, existe preocupación sobre los posibles efectos adversos, incluso sobre la densidad

Tabla 5. Metaanálisis de los resultados de las publicaciones sobre talla baja idiopática tratada con hormona del crecimiento (Rahmati, S, et al. JCEM 2017; 7(2), 45-54).

Autor, año de publicación, referencia	Tipo diseño	País	Continente	No. de pacientes	Edad media comienzo	DT de edad	Estatura media comienzo	DT de estatura	Dosis hormona crecimiento	Duración media	DTM estatura adulto	DT estatura adulto	Estimación ganancia estatura	valor-p
Bemasconi et al, 1997 ¹⁵	Cohorte	Italia	Europa	71	12	0,2	-2,6	0,1	0,035	4,2	-1,69	0,07	0,91	0,05
Hintz et al, 1999 ¹⁶	Ensayo no controlado	Estados Unidos	Norteamérica	80	10,1	1,9	-2,7	0,5	0,043	5,7	-2	0,5	0,7	-
Kemp et al, 2005 ¹⁷	Cohorte	Estados Unidos	Norteamérica	303	10,5	2,7	-2,9	0,6	0,044	7	-1,3	0,7	1,6	-
Wit et al, 2005 ¹¹	Ensayo no controlado	Países Bajos	Europa	50	10,1	0,21	-3,2	0,7	0,044	6,5	-2,4	0,72	0,8	0,025
Counts et al, 2013 ¹⁸	Ensayo no controlado	USA	Norteamérica	267	8,6	0,34	-1,7	0,33	0,052	2	-0,55	0,08	1,15	0,0001
Kim et al, 2014 ¹⁹	Ensayo no controlado	Corea del Sur	Asia	25	8,1	1,9	-2,4	0,54	0,37	0,5	-1,83	0,6	0,57	0,05
Sotos and Tokar, 2014 ²⁰	Cohorte	Estados Unidos	Norteamérica	88	11,99	2,83	-2,6	0,62	0,04	4,8	-0,71	0,74	1,9	0,0001
Aviles Espinoza, et al 2016 ²¹	Ensayo no controlado	Chile	Sudamérica	18	11,6	1,2	-2,1	0,85	0,033	1,7	-1,64	0,69	0,47	0,0001
Ismail et al, 2011 ²²	Ensayo no controlado	Egipto	África	21	9,9	3,3	-3,7	1,1	0,052	3,5	-2,6	0,9	1,1	0,0001
Lee et al, 2012 ²³	Cohorte	Estados Unidos	Norteamérica	334	10,9	2,9	-2,3	0,8	0,05	2	-1,64		0,84	0,001
McCaughy et al, 1998 ²⁴	Ensayo controlado aleatorizado	Reino Unido	Europa	8	6,24	0,38	-2,5	0,26	0,04	6,2	-1,14	1,06	1,38	0,008
Leschek et al, 2004 ²⁵	Ensayo controlado aleatorizado	Estados Unidos	Norteamérica	22	12,5	1,6	-2,7	0,6	0,03	4,4	-1,77	0,8	0,93	0,04
Albertsson-Wikland et al, 2008 ¹⁰	Ensayo controlado aleatorizado	Suecia	Europa	49	11,5	1,3	-2,8	0,56	0,054	5,6	-1,6	0,68	1,24	0,001
Wit et al, 2004 ²⁵	Ensayo controlado no aleatorizado	Países Bajos	Europa	12	9,2	1,6	-2,8	0,7	0,02	5,7	-2,4	0,9	1,4	0,002
Hindmarsh and Brook, 1996 ²⁸	Ensayo controlado no aleatorizado	Reino Unido	Europa	16	8,35	1,88	-2,2	0,58	0,03	7,5	-1,33	0,94	0,84	0,03
Lopez-Siguero et al, 1996 ²⁸	Ensayo controlado no aleatorizado	España	Europa	20	11,4	1,3	-2,8	0,52	0,025	5,3	-1,46	0,7	1,34	-
Buchis et al, 1998 ²⁹	Ensayo controlado no aleatorizado	Estados Unidos	Norteamérica	36	11,9	2,8	-2,9	0,6	0,04	3,5	-1,5	1,4	1,4	0,001
López-Siguero et al, 2000 ³⁰	Ensayo controlado no aleatorizado	España	Europa	35	11,1	1,4	-2,9	0,5	0,02	5,3	-1,31	0,7	1,47	0,04
Coutant et al, 2001 ³¹	Ensayo controlado no aleatorizado	Francia	Europa	32	11,7	2	-3	0,67	0,02	3,9	-2,1	0,76	0,9	0,01
Wit and Rekers-Mombarg, 2002 ³²	Ensayo controlado no aleatorizado	Países Bajos	Europa	30	10,7	2,2	-3,3	0,5	0,034	5,9	-1,9	0,9	1,4	0,04

Tabla 6. Estudio comparativo de los resultados de talla final en un grupo de niños con talla baja idiopática de evolución espontánea, un grupo de talla baja idiopática (TBI) tratados con hormona del crecimiento (GH) y un grupo de niños con déficit de GH tratado con GH.

	DGH tratados ⁵⁰ (n = 66)	TBI tratada ⁴⁰ (n = 40)	TBI no tratada ¹⁹ (n = 42)
Edad inicial	9,99	11,1	10,8
Edad de inicio de la pubertad	12,3	13,4	13,2
Talla de inicio	-2,8	-2,78	-2,4
Talla diana	-1,37	-1,6	-1,44
Pronóstico de talla adulta	-1,55	-2,09	-2,03
Talla en la pubertad inicial	-2,01	-2,38	-2,74
Ganancia puberal	22,29	26,3	23,75
Talla final	-1,65	-1,31	-2,03

mineral ósea y sobre las consecuencias psicológicas de retrasar la pubertad⁽⁵²⁾.

Existen diferentes resultados en cuanto a su uso, de forma que mientras que hay ensayos que encuentran una diferencia de entre 6 y 10 cm entre el pronóstico final y la talla inicial^(53,54), otros estudios^(55,56), incluidos KIGS y NCGS, no demuestran beneficio alguno^(57,58). Recientemente se ha publicado un artículo en el que se refleja una mejoría mayor en el sexo femenino⁽⁵⁹⁾. En cambio, su uso en monoterapia (sin GH) en ambos sexos ha demostrado un efecto pequeño y variable sobre la ganancia de talla adulta, por lo que no se recomienda de este modo⁽⁵³⁾.

Por tanto, la terapia de combinación con GnRH y GH podría tener un valor potencial, pero no se dispone de datos convincentes, por lo que, debido a la falta de datos concluyentes, este tratamiento actualmente no se recomienda.

Inhibidores de la aromatasa

Otra opción de tratamiento podrían ser los inhibidores de la aromatasa en niños y el **tamoxifeno** en niñas. La función perseguida sería estimular el crecimiento en presencia de andrógenos, mientras que se ralentiza el avance de la edad ósea debido a la inhibición de la producción de estrógenos. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha demostrado la eficacia y la seguridad a largo plazo de los inhibidores de la aromatasa en hombres con TBI, y los datos de estatura en adultos no están disponibles⁽⁵¹⁾.

Los estudios publicados muestran que el uso en monoterapia no ofrece una mejoría de talla⁽⁶⁰⁾, mientras que el uso combinado con GH parece aumentar la talla proyectada en 5,9-6,9 cm⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾.

El uso de inhibidores de la aromatasa en las mujeres actualmente se considera inseguro, pero en un estudio no controlado con tamoxifeno combinado con GH, estos mejoran la talla proyectada por ralentecer la maduración ósea⁽⁶⁵⁾.

En conclusión, se ha informado de que la terapia de combinación con inhibidores de la aromatasa o tamoxifeno y GH ralentiza el ritmo de la aceleración de la edad ósea y aumenta la altura pronosticada del adulto, pero aún se requiere un seguimiento a largo plazo de estos pacientes⁽⁵²⁾ y su uso es experimental y no está recomendado.

IGF-1

La IGF-1 podría considerarse teóricamente como tratamiento en aquellos niños con TBI que no responden a la GH y tienen bajas concentraciones de dicho factor. Sin embargo, el hallazgo de niveles bajos de IGF-1 en la TBI es excepcional. En sujetos con IGF-1 en el rango normal bajo, no existe un estudio controlado que compare el efecto de la terapia con GH o alternativas de tratamiento con GH con la administración de IGF-1^(51,52).

Sin embargo, se ha presentado un estudio multicéntrico aleatorizado de tres años de seguimiento que niños con talla baja, suficiencia de GH e IGF-1 baja, en el que la administración conjunta de GH/IGF-1 (45/150 µg/kg) aceleró significativamente el crecimiento lineal en comparación con la GH sola, con un perfil de seguridad similar a la monoterapia⁽⁶⁶⁾.

Por otro lado, la insensibilidad no clásica a la GH y/o leves anomalías de la acción de la misma aparecen como posibles dianas terapéuticas de IGF-1, ya que el espectro de la genética de las anoma-

lías asociadas con el eje GH-IGF-1 está rápidamente en expansión. El avance de las técnicas genéticas y un mayor conocimiento de este grupo de trastornos ha llevado al reconocimiento de otros defectos moleculares que abarcan casos de insuficiencia de GH más leves o no clásicos. Estos incluyen mutaciones negativas dominantes heterocigotas para *GHR*, *STAT5B*, *PAPP1* e *IGF2*. La caracterización clínica, bioquímica y genética detallada de los pacientes con fenotipos de insuficiencia de GH es esencial para mejorar nuestra comprensión de la estatura baja superpuesta a síndromes y otros mecanismos celulares que son necesarios para el crecimiento humano normal, por ejemplo, el síndrome 3M o alteraciones en la vía compleja RAS-MAPK.

El trabajo futuro también debería centrarse en la identificación de nuevos mecanismos moleculares, por ejemplo, variantes noxónicas y la contribución de herencia oligogénica/poligénica, que puede contribuir al desarrollo de alteraciones de la GH⁽²⁶⁾.

Anabolizantes androgénicos

La oxandrolona (un anabolizante sintético y análogo de la testosterona, con escaso poder virilizante) aumenta la velocidad de crecimiento a corto plazo en varios estudios, pero no aumenta significativamente el pronóstico de talla. Aunque es oral, presenta débil actividad androgénica y riesgo de hepatotoxicidad^(51,52). La indicación sería en varones con retraso puberal.

En los niños con retraso constitucional de crecimiento y desarrollo, cuya pubertad y edad ósea se retrasan considerablemente, la testosterona en bajas dosis es la terapia adecuada, una vez que se haya descartado el hipogonadismo⁽⁵¹⁾.

Comentarios finales

1. En general, los niños con TBI son sanos y con buena calidad de vida, y no precisan exploraciones ni terapias dirigidas a mejorar su talla.
2. La TBI o de causa indeterminada no es un diagnóstico en sí misma.
3. Se debe seguir profundizando en el diagnóstico con los nuevos medios disponibles (especialmente genéticos) y con un esquema lógico estructurado.
4. Los tratamientos propuestos para mejorar la talla adulta (sobre todo, la GH) son experimentales y su eficacia es ligera o moderada, y en general no superan los 7 cm.

5. La ganancia de talla adulta en estos niños no se diferencia significativamente de la conseguida en pacientes con deficiencia aislada de GH.
6. Es preciso una vigilancia estrecha y a largo plazo para la detección de posibles efectos adversos en niños tratados con fármacos promotores de crecimiento.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

1. Rapaport R, Wit JM, Savage MO. Growth failure: "idiopathic" only after a detailed diagnostic evaluation. *Endocr Connect* 2021; 10: 125-38.
2. Argente J. Challenges in the management of short stature. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 2-10.
3. Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas P. El niño de talla baja. *Protoc Diagn y Ter Pediatr* 2011; 1: 236-54.
4. Pozo J. Crecimiento normal y talla baja. *Pediatr Integr* 2015; XIX(6): 411.e1-411.e23.
5. López-Siguero JP, García Cuartero B, et al. Endocrinología Pediátrica. Manual Práctico. Primera. Panamericana, editor. Madrid: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 2013. 3-41 p.
6. Pozo J. Talla baja idiopática y variantes normales de talla baja. *Pediatr Integr*. 2020; XXIV(4): 208-19
7. Vlaški J, Katanić D, Jovanović Privrodski J, Kavečan I, Vorgučin I, Obrenović M. Idiopathic short stature. *Srp Arh Celok Lek* 2013; 141: 256-61.
8. Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, Miller BS, Choong CSY, Cohen P, et al. Growth hormone therapy in children; research and practice – A review. *Growth Horm IGF Res*. 2019; 44: 20-32.

9. Cohen LE. Idiopathic short stature: a clinical review. *JAMA* 2014; 311: 1787–96.
10. Murray PG, Clayton PE, Chernausek SD. A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 564-74.
11. Soriano-Guillén L, Argente J. Talla baja idiopática y tratamiento con hormona de crecimiento biosintética: reflexiones clínicas y éticas ante un diagnóstico arbitrario. *An Pediatr* 2012; 76: 53-7.
12. García EG. Evidencias en el tratamiento con hormona del crecimiento . AEPap. Exlibris, editor. Madrid: Curso Actualización Pediatría; 2010. 55–64 p.
13. Kärkinen J, Miettinen PJ, Raivio T, Hero M. Etiology of severe short stature below -3 SDS in a screened Finnish population. *Eur J Endocrinol* 2020; 183: 481-8.
14. Pfäffle R. Hormone replacement therapy in children: The use of growth hormone and IGF-I. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 339-52
15. Wit JM, Reiter EO, Ross JL, Saenger PH, Savage MO, Rogol AD, et al. Idiopathic short stature: Management and growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18: 111-35.
16. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: A summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4210-7.
17. Rekers-Mombarg LTM, Wit JM, Massa GG, Ranke MB, Buckler JMH, Butenandt O, et al. Spontaneous growth in idiopathic short stature. *Arch Dis Child* 1996; 75: 175-80.
18. Lopez-Siguero J P, Martínez-Aedo MJ, Cerezo MP, Valverde AM. Evolución espontánea de la talla baja idiopática. Análisis de un grupo de 42 niños hasta talla final. *An españoles pediatría* 1998; 48: 261-6.
19. Gonzalez Briceno LG, Viaud M, Beltrand J, Flechtner I, Dassa Y, Samara-Boustani D, et al. Improved general and height-specific quality of life in children with short stature after 1 year on growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 2103-11.
20. Bloemeke J, Balacano Valdez R, Mauras N, Mericq V, Ross J, Permuy J, et al. Psychometric performance of the Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) questionnaire in a randomized open-label comparator trial in idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 32: 1089-101.
21. Ambler GR, Fairchild J, Wilkinson DJC. Debate: Idiopathic short stature should be treated with growth hormone. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 165-9.
22. Flechtner I, Lambot-Juhan K, Teissier R, Colmenares A, Baujat G, Beltrand J, et al. Unexpected high frequency of skeletal dysplasia in idiopathic short stature and small for gestational age patients. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 677-84.
23. Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The Challenge of Defining and Investigating the Causes of Idiopathic Short Stature and Finding an Effective Therapy. *Horm Res Paediatr* 2020; 92: 71-83.
24. Carrascosa A, Fernández Longás A, Gracia Bouthelie R, López Siguero JP, Pombo Arias M, Yturriaga R. Idiopathic short stature. A literature review and update. *An Pediatr (Barc)* 2011; 75: 204. e1-11.
25. Barstow C, Rerucha C. Evaluation of short stature in children. *Pediatr Ann* 2013; 42: 217-22.
26. Storr HL, Chatterjee S, Metherell LA, Foley C, Rosenfeld RG, Backeljauw PF, et al. Nonclassical GH insensitivity: Characterization of mild abnormalities of GH action. *Endocr Rev* 2019; 40: 476-505.
27. Zahnleiter D, Uebe S, Ekici AB, Hoyer J, Wiesener A, Wieczorek D, et al. Rare Copy Number Variants Are a Common Cause of Short Stature. *PLOS Genet* 2013; 9: e1003365.
28. Hauer NN, Popp B, Schoeller E, Schuhmann S, Heath KE, Hisado-Oliva A, et al. Clinical relevance of systematic phenotyping and exome sequencing in patients with short stature. *Genet Med* 2018; 20: 630-8.
29. Plachy L, Dusatkova P, Maratova K, Petruzellova L, Zemkova D, Elblova L, et al. NPR2 Variants Are Frequent among Children with Familial Short Stature and Respond Well to Growth Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105: dgaa037.
30. Steen M Vander, Pfundt R, Maas SJWH, Bakker-VanWaarde WM, Odink RJ, Hokken-Koelega

- ACS. ACAN gene mutations in short children born SGA and response to growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1458-67.
31. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3140-8.
 32. Grimberg A, Divall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Clinical Practice Committee Publication Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016; 86: 361-97.
 33. Allen D, Cuttler L. Clinical practice. Short stature in childhood--challenges and choices. *N Engl J Med* 2013; 368: 1220-8.
 34. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenäs L, Ivarsson SA, Jonsson B, et al. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4342-50.
 35. Wit JM, Rekers-Mombarg LTM. Final height gain by GH therapy in children with idiopathic short stature is dose dependent. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 604-11.
 36. López-Siguero J. Talla baja idiopática y hormona de crecimiento : bastantes dudas y algunas recomendaciones. *Evidencias en Pediatría* 2011; 7: 1-4.
 37. Child CJ, Quigley CA, Cutler GB Jr, Moore WV, Wintergerst KA, Ross JL, et al. Height Gain and Safety Outcomes in Growth Hormone-Treated Children with Idiopathic Short Stature: Experience from a Prospective Observational Study. *Horm Res Paediatr* 2019; 91: 241-51.
 38. López-Siguero J, Borrás Pérez V, Balsler S et al. Long-term safety and efficacy of the recombinant human growth hormone omnitrope® in the treatment of Spanish growth hormone deficient children: Results of a phase III study. *Adv Ther* 2011; 28: 879.
 39. López-Siguero JP, García-García E, Carralero I, Martínez-Aedo MJ. Adult Height in Children with Idiopathic Short Stature Treated with Growth Hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1595-602.
 40. Soliman AT, Elawwa A, Itani M, Jour C, De Sanctis V. Responses to growth hormone (GH) therapy in short children with normal GH secretion and no bone age delay: an analysis of potential factors affecting their response to rhGH therapy. A controlled study. *Acta Biomed* 2019; 90: 43-51.
 41. Finkelstein B, Imperiale T, Speroff T, Marrero U, Radcliffe D, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 230-40.
 42. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ* 2011; 342: c7157.
 43. Bryant J, Baxter L, Cave C, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD004440.
 44. Jeong HR, Shim YS, Lee HS, Hwang JS. The effect of growth hormone treatment on height in children with idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27: 629-33.
 45. Sotos JF, Tokar NJ. Growth hormone significantly increases the adult height of children with idiopathic short stature: comparison of subgroups and benefit. *Int J Pediatr Endocrinol* 2014; 2014: 15.
 46. Reiter E, Price D, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke M. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2047-54.
 47. Wu D, Chen RM, Chen SK, Liu GL, Chen LQ, Yang Y, et al. Final adult height of children with idiopathic short stature: A multicenter study on GH therapy alone started during peri-puberty. *BMC Pediatr* 2020; 20: 1-7.
 48. Kim J, Suh BK, Ko CW, Lee KH, Shin CH, Hwang JS, et al. Recombinant growth hormone therapy for prepubertal children with idiopathic short stature in Korea: a phase III randomized trial. *J Endocrinol Invest* 2018; 41: 475-83.
 49. Ariza Jiménez A, Lopez Siguero JP, Martínez-Aedo Ollero M. Diferencias entre el crecimiento en la deficiencia aislada de hormona del creci-

- miento tratada y en la talla baja idiopática tratada y no tratada. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2018; 9(Supl 1): S127-8.
50. Rachmiel M, Rota V, Atenafu E, Daneman D, Hamilton J. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with a fixed dose of recombinant growth hormone. *Horm Res* 2007; 68: 236-43.
 51. Pedicelli S, Peschiaroli E, Violi E, Cianfarani S. Controversies in the definition and treatment of idiopathic short stature (ISS). *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009; 1: 105-15.
 52. Reiter EO. Hormonal Treatment of Idiopathic Short Stature. *Horm Res Paediatr* 2007; 67 (Supl 1): S58-63.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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 (Oxf)* 1998; 49: 197-202.
 56. Balducci R, Toscano V, Mangiantini A, Municchi 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.
 57. Kohn B, Julius JR, Blethen SL. Combined use of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues: The National Cooperative Growth Study experience. *Pediatrics* 1999; 104: 1014-7.
 58. Reiter E, Lindberg A, Ranke M, Price D, Albertsson-Wikland K, Cowell C, 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.
 59. 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. *Med Princ Pract* 2019; 28: 509-16.
 60. 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 (Lausanne)* 2019; 10: 6-11.
 61. 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.
 62. Dunkel L. Update on the role of aromatase inhibitors in growth disorders. *Horm Res* 2009; 71: 57-63.
 63. Rothenbuhler A, Linglart A, Bougnères P. Erratum to: 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* 2017; 2017: 41-4.
 64. Miller BS, 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: 4-9.
 65. Kreher N, Eugster E, Shankar RR. The Use of Tamoxifen to Improve Height Potential in Short Pubertal Boys. *Pediatrics* 2006; 116: 1513-5.
 66. Backeljauw PF, Miller BS, Dutailly P, Houchard A, Lawson E, Hale DE, et al. Recombinant human growth hormone plus recombinant human insulin-like growth factor-1 coadministration therapy in short children with low insulin-like growth factor-1 and growth hormone sufficiency: Results from a randomized, multicenter, open-label, paral. *Horm Res Paediatr* 2015; 83: 268-79.