

La tentación de jugar con la talla de los niños

M. Pombo, L. Castro-Feijóo, P. Cabanas, J. Barreiro

Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. España.

Resumen

La terminología utilizada para denominar y clasificar los problemas de retraso de crecimiento es variada. Actualmente se prefiere clasificar la talla baja en talla baja patológica, en los casos en que se conoce la etiopatogenia que ha ocasionado el hipocrecimiento y talla baja idiopática (TBI) para aquellos en los que se desconoce la etiología. La definición de TBI constituye un diagnóstico de exclusión. Los avances en el conocimiento de los trastornos de crecimiento y el desarrollo de nuevas metodologías diagnósticas, especialmente de la medicina molecular, permitirá que un porcentaje de estos pacientes puedan ser reclasificados en otros diagnósticos.

En los últimos años la investigación y la posibilidad de poder disponer de hormona de crecimiento en cantidades ilimitadas ha permitido la aparición de nuevas indicaciones para el uso de la hormona de crecimiento, algunas discutibles, e incluso el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas. La toma de decisiones relacionadas con el tratamiento de la talla baja se acompaña de toda una serie de elementos de inseguridad derivados de la incertidumbre en relación con las consecuencias originadas por la talla baja, los objetivos terapéuticos apropiados y las relaciones riesgo/beneficio y coste/beneficio, entre otros.

Palabras clave: Diagnóstico de la talla baja. Talla baja idiopática. Tratamiento de la talla baja. Hormona de crecimiento.

Abstract

The terminology used to describe and classify the problems of growth delay is varied. Currently, short stature is classified into pathological short stature and idiopathic short stature (ISS), when the etiology is unknown. The definition of ISS is a diagnosis of

exclusion. Thanks to the advances and development of new diagnosis methods, especially those in molecular medicine, a percentage of the patients would be reclassified into other diagnoses.

In the last years, the availability of growth hormone in unlimited quantities enabled new growth hormone indications, which some of them are questionable. Moreover, new therapeutic targets have been investigated. The decision making related to the therapeutic management of short stature is accompanied by multiple factors of insecurity. Those arise from the uncertain consequences of short stature, appropriate therapeutic goals and relationship between risk and benefit and cost and benefit, among others.

Key Words: Diagnosis of short stature. Idiopathic short stature. Treatment of short stature. Growth hormone.

Causas de talla baja: clasificación y consideraciones actuales

La terminología utilizada para denominar y clasificar los problemas de retraso de crecimiento es variada. Tradicionalmente, en la práctica clínica, se ha clasificado en dos tipos, las variantes normales (talla baja familiar (TBF) y retraso constitucional del crecimiento (RCCD)) y las patológicas. Actualmente, sin embargo, se prefiere clasificar la talla baja en talla baja patológica en los casos en que se conoce la etiopatogenia que ha ocasionado el hipocrecimiento y talla baja idiopática (TBI) para los casos en que se desconoce la etiología y en donde estarían incluidas las denominadas variantes de la normalidad^(1,2).

La definición de TBI refleja el desconocimiento que existe sobre las causas que están tras el problema

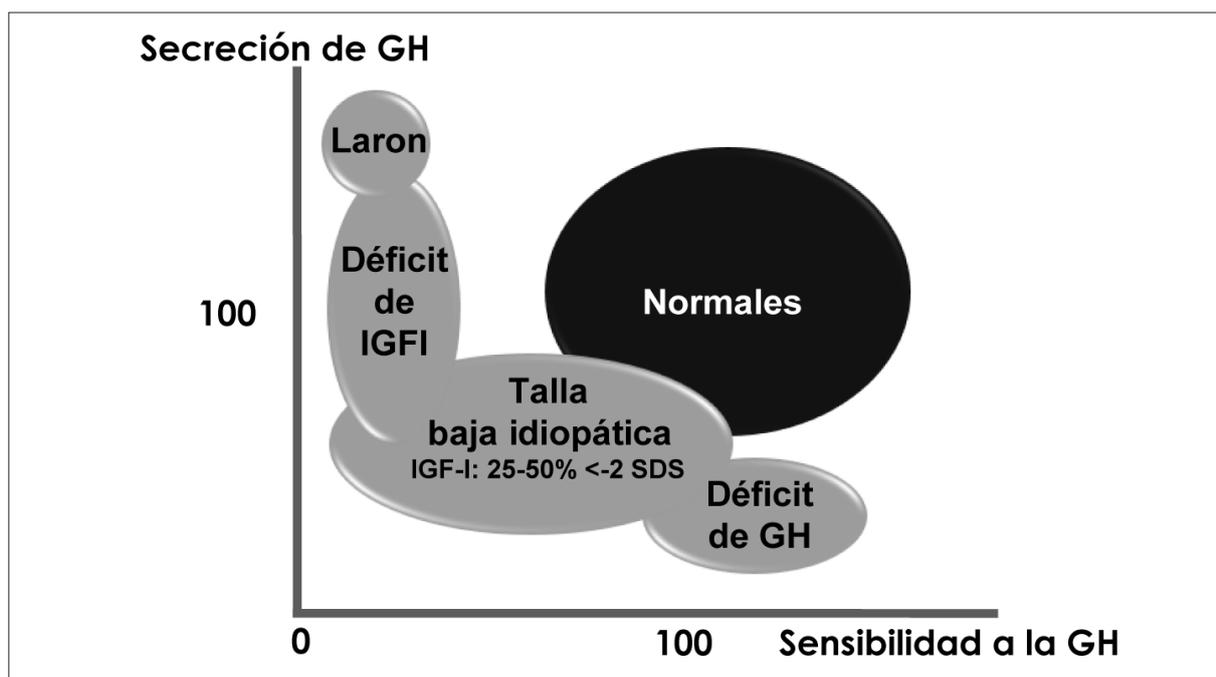


Figura 1. Diferentes grados de sensibilidad a la hormona de crecimiento, dependiendo de las posibles situaciones en las que se encuentre tipificado el niño y a los niveles de producción de GH. Modificado de ⁽⁶⁾.

de crecimiento en muchos de los casos de talla baja que hasta hace poco se etiquetaban como variantes de la normalidad, constituyendo, por tanto, un diagnóstico de exclusión, en el que posiblemente se están incluyendo entidades etiológicamente distintas pero, por ahora, inseparables ante la falta de marcadores diagnósticos fiables ⁽³⁾. Sólo el tiempo, con los avances en el conocimiento de los trastornos de crecimiento y el desarrollo de la metodología diagnóstica, especialmente de la medicina molecular, permitirá que un porcentaje de estos pacientes puedan ser reclasificados en base a la etiología en otros diagnósticos. Sin ningún género de dudas, en este grupo de TBI estamos englobando, por lo tanto, toda una serie de entidades que nuestros conocimientos actuales o nuestros medios de diagnóstico no nos hace posible identificarlas, como pueden ser situaciones de insuficiencia somatotrófica leve, discondreostosis y otras displasias óseas ⁽⁴⁾, síndrome de Noonan, etc. Indudablemente la evolución de los pacientes, ante una posible actuación terapéutica con hormona de crecimiento (GH), puede verse comprometida por el proceso de fondo no identificado, que condicionaría la respuesta al tratamiento. Se ha encontrado que en un elevado número de pacientes con TBI, del orden del 25 al 50%, tendrían unos niveles de IGFI inferiores a -2DS (Figura 1) ⁽⁵⁾.

Si bien, la definición de TBI es desde el punto de vista científico la más coherente, en la práctica clínica se continúa utilizando los términos de TBF y RCCD debido a que nos permite abordar en una forma práctica en la consulta la TBI y, sobre todo, porque facilita la orientación al paciente y su familia ⁽⁵⁾.

En algunos casos se observa la coincidencia de los dos patrones de crecimiento, el de TBF y RCCD. El diagnóstico de TBF se realiza por exclusión y la garantía diagnóstica la proporciona únicamente la propia evolución. No se puede catalogar a un paciente como portador de la misma sólo por cumplir con los criterios de talla baja y tener algún antecedente familiar positivo si no ha sido sometido a la oportuna evaluación. Los antecedentes familiares demostrarán la existencia, en efecto, de una talla baja materna y/o paterna o de otros miembros. Es importante resaltar que no siempre que los padres sean bajos va a tratarse de una TBF, ya que la presencia de este dato no excluye al niño/a de poder padecer además otras causas de retraso de crecimiento tratables. Debemos considerar que un paciente presenta talla baja familiar cuando cumple con los siguientes criterios diagnósticos: peso y longitud normales al nacimiento, talla por debajo de -2 SDS para edad, sexo y población de referencia, antecedentes familiares de talla baja, proporciones corporales normales, velocidad de crecimiento normal, pubertad normal, edad ósea concordante, pronóstico de talla adulta semejante a talla diana, talla final baja y ausencia de enfermedad orgánica, endocrina, nutricional o carencia afectiva ^(2,5). El dato de la talla diana resultará menos fiable cuando la diferencia de talla entre ambos padres es dispar y se basa en que la talla de ninguno de ellos se haya visto condicionada por ningún factor negativo ⁽⁶⁾. El RCCD, sin embargo, se ha descrito como un enlentecimiento en el ritmo de maduración. Desde el punto de vista de la herencia su comportamiento es autosómico dominante, por lo que está ampliamente difundido en la población, pudiendo

encontrarse hasta en un 50% de las familias uno o dos sujetos afectados; además, en los niños existirá el antecedente en uno o ambos padres en un porcentaje que, según los distintos autores, oscila de un 60 hasta un 80%. El diagnóstico de retraso constitucional no puede establecerse de entrada, en una primera consulta, sino más bien de forma evolutiva considerando el ritmo de crecimiento y la evolución del desarrollo madurativo, especialmente el sexual y la maduración ósea. La clínica del retraso constitucional viene marcada por una longitud y peso neonatales normales, con una velocidad de crecimiento adecuada durante un periodo de tiempo variable, seguida de una desaceleración. A partir de los 7-8 años puede darse ya una ralentización del crecimiento, con una ganancia anual que, con frecuencia, no supera los 3 cm/año. El estirón y el desarrollo, propios del periodo puberal, se retrasan 2-4 años con respecto a lo habitual, debutando con un retraso similar al de la edad ósea. La presentación de la pubertad se corresponde mejor con la edad ósea que con la edad cronológica. Una vez que se inicia la pubertad, la progresión de los caracteres sexuales y del crecimiento lineal sigue un ritmo normal. En relación a la talla final, hay divergencia de opiniones. Algunos autores señalan que sería normal; sin embargo otros indican que no siempre es así, ya que de un 10 a un 20% quedarían por debajo de los límites normales, lo que hace pensar en alguna circunstancia que no les permite desarrollar su potencial genético.

Junto con las circunstancias anteriores, como causa de alteración del crecimiento, se encuentran las situaciones cuya etiopatogenia resulta posible identificar luego de una exhaustiva evaluación clínica. El análisis de las proporciones corporales permite efectuar una subclasificación que facilita la orientación diagnóstica, distinguiendo aquellos niños con talla baja y proporciones armónicas de los segmentos corporales de los que presentan talla baja con proporciones corporales disarmónicas.

Dentro del hipocrecimiento armónico, se reconocen formas de origen prenatal y postnatal y en varias de estas situaciones, en estos últimos años, se han hecho progresos tanto en las áreas del diagnóstico como del tratamiento. Dentro del primer grupo tenemos las cromosomopatías, de las que la mayoría suelen cursar con retraso de crecimiento, entre las que cabe destacar el síndrome de Turner que es una indicación de tratamiento con hormona de crecimiento. Están también los niños pequeños para edad gestacional, en los que si no se evidencia una recuperación del crecimiento a los 4 años de edad, está indicado el tratamiento con hormona de crecimiento, si bien, después de la experiencia acumulada hasta el presente, es digno de destacar que la respuesta al tratamiento es muy variable. Por último tenemos los síndromes dismórficos, un

grupo dentro del cual merece la pena hacer una mención especial al síndrome de Noonan y al de Prader-Willi. El primero se caracteriza por un fenotipo peculiar, aunque muy variable, que en algunos pacientes recuerda al síndrome de Turner, pero con cariotipo normal, y en el que recientemente se han encontrado alteraciones genéticas en la vía de señalización RAS-MAPK (con mayor frecuencia en los genes *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1* y, con menor, en *KRAS*, *BRAF*, *MEK1*, *NRAS* y *SHOC2*)⁽⁷⁾. Hay que señalar que, de momento, el diagnóstico molecular representa una estrategia costosa y laboriosa. En los EE.UU. constituye una indicación admitida de tratamiento con GH. El segundo constituye también una situación admitida de tratamiento con hormona de crecimiento, aunque frente a los posibles beneficios de tal actuación se pueden contraponer toda una serie de argumentos en contra, como son el trastorno que representa administrar una inyección diaria, el limitado valor de la talla ganada por parte de pacientes con trastornos del aprendizaje, el elevado coste del tratamiento y el hecho de que con ello no tratemos el más importante trastorno del cuadro, que es la hiperfagia⁽⁸⁾. Para abordar mejor este último problema, en la actualidad, se encuentran en marcha ensayos con oxitocina y análogos.

Dentro de las situaciones de origen postnatal tenemos los hipocrecimientos de origen psicosocial, el hipocrecimiento de origen nutricional, el gran grupo de los hipocrecimientos debidos a enfermedades crónicas, la yatrogenia y un grupo que merece una consideración especial, como son las enfermedades endocrinológicas y, dentro de este apartado, los trastornos debidos a las alteraciones en la producción y acción de la GH, un conjunto de patología, este último, en el que se han realizado considerables avances, a la vez que, a pesar de las múltiples investigaciones, persisten aspectos muy controvertidos. El eje somatotropo es el principal responsable del crecimiento y cualquier alteración en su funcionamiento puede repercutir en el crecimiento. El trastorno puede ser hipofisario (primario), suprahipofisario (secundario) o bien por resistencia periférica a la GH o a los IGFs (periférico). En el primer caso es insuficiente tanto la secreción espontánea como la inducida por fármacos; en los suprahipofisarios la liberación espontánea de GH es anormal, pero la respuesta puede ser normal tras estímulo con GHRH (déficit de GHRH) o cuando se utilizan otros estímulos farmacológicos. En los trastornos periféricos la producción de GH es normal o incluso elevada, pudiendo existir una resistencia periférica por alteración del receptor de GH (síndrome de Laron), alteraciones postreceptor (señalización intracelular anómala) o una resistencia periférica a IGF1. Dentro de las causas condicionantes de deficiencia de GH, un grupo en el que se han producido avances significativos recientemente es el de los defectos hereditarios^(9,10). El número de

	Tipo de Déficit de GH			
	Aislado (DAGH)		Déficit hormonal múltiple (DHM)	
	n	%	n	%
<i>Nro de pacientes estudiados</i>	371	100	318	100
<i>Sin mutación</i>	329	88,7	259	81,4
<i>Con mutación</i>	42	11,3	59	18,6
<i>GH1</i>	24	6,5	1 ¹	0,3
<i>GHRHR</i>	15	4,0	0	0
<i>GLI2</i>	0	0	3	0,9
<i>HESX1</i>	0	0	5	1,6
<i>LHX3</i>	0	0	3	0,9
<i>LHX4</i>	0	0	0	0
<i>POU1F1</i>	0	0	2	0,6
<i>PROPI</i>	3	0,8	45	14,2
<i>SHH</i>	0	0	0	0
<i>SOX3</i>	0	0	0	0

Otros genes inculcados más recientemente: *GLI2, OTX2, SOX2* y genes implicados en el S. de Kallmann

¹ Un caso de un paciente con deficiencia primaria de ADH e histiocitosis

Figura 2. Porcentaje de pacientes en los que, de acuerdo al estudio Génesis (datos del 2011), se encontraron alteraciones moleculares como causa de la deficiencia de GH. Más recientemente se han añadido nuevos genes al listado de los implicados⁽¹¹⁾.

genes implicados se ha ido incrementado progresivamente (Figura 2)⁽¹¹⁾. Dentro del grupo debido a las alteraciones en el mecanismo de acción de la GH, destaca el síndrome de Laron o síndrome de insensibilidad a la GH, que es debido a un defecto molecular en el receptor de GH que conduce a una incapacidad para sintetizar el factor de crecimiento IGF1. El hipocrecimiento es severo y el fenotipo recuerda los casos de déficit de GH clásico. Los niveles de GH son normales o elevados y los de IGF1 e IGF1R3 marcadamente disminuidos. Se han descrito hasta el presente unas 70 mutaciones, una de ellas por primera vez por nuestro grupo⁽¹²⁾. También se han descrito recientemente cuadros clínicos de insensibilidad total o parcial a la GH ocasionados por alteraciones postreceptor a nivel de *STAT5b*, alteraciones en el gen *IGFALS* que condiciona una deficiencia de ALS con retraso de crecimiento, al-

teraciones en el gen *IGF1* y en el gen *IGF1R*⁽¹³⁾ (Figura 3).

Dentro del hipocrecimiento disarmónico tenemos las displasias esqueléticas. Se clasifican en osteodisplasias (se asocian a alteraciones primarias en la consistencia e integridad del hueso) y en condrodiasplasias (anomalías primarias del hueso y del cartílago). Actualmente se diferencian más de 400 formas clínicas por el fenotipo, las características radiológicas y la forma de herencia. La nomenclatura internacional de las enfermedades óseas constitucionales, en su última revisión, propone una clasificación que incorpora datos del diagnóstico molecular⁽¹⁴⁾. En algunos casos se valora el tratamiento quirúrgico para la elongación de miembros, el cual debe ser realizado por un equipo con experiencia. Dentro del grupo de las displasias óseas, específicamente

Tabla 1. Sistema de puntuación para el despistaje de pacientes con sospecha de alteración en el gen SHOX⁽¹³⁾

	Criterio	Puntuación
Relación de envergadura de brazo/talla	<96,5	2
Relación de altura en sedestación/talla	<55,5	2
Índice de masa corporal	<percentil 50	4
Cúbito valgo	Sí	2
Antebrazo corto	Sí	3
Antebrazo arqueado	Sí	3
Aspecto de hipertrofia muscular	Sí	3
Luxación del cúbito (a la altura del codo)	Sí	5
TOTAL		24
	> 4 puntos: sensibilidad 71. Valor predictivo 11%	
	> 7 puntos: sensibilidad 61. Valor predictivo 19%	

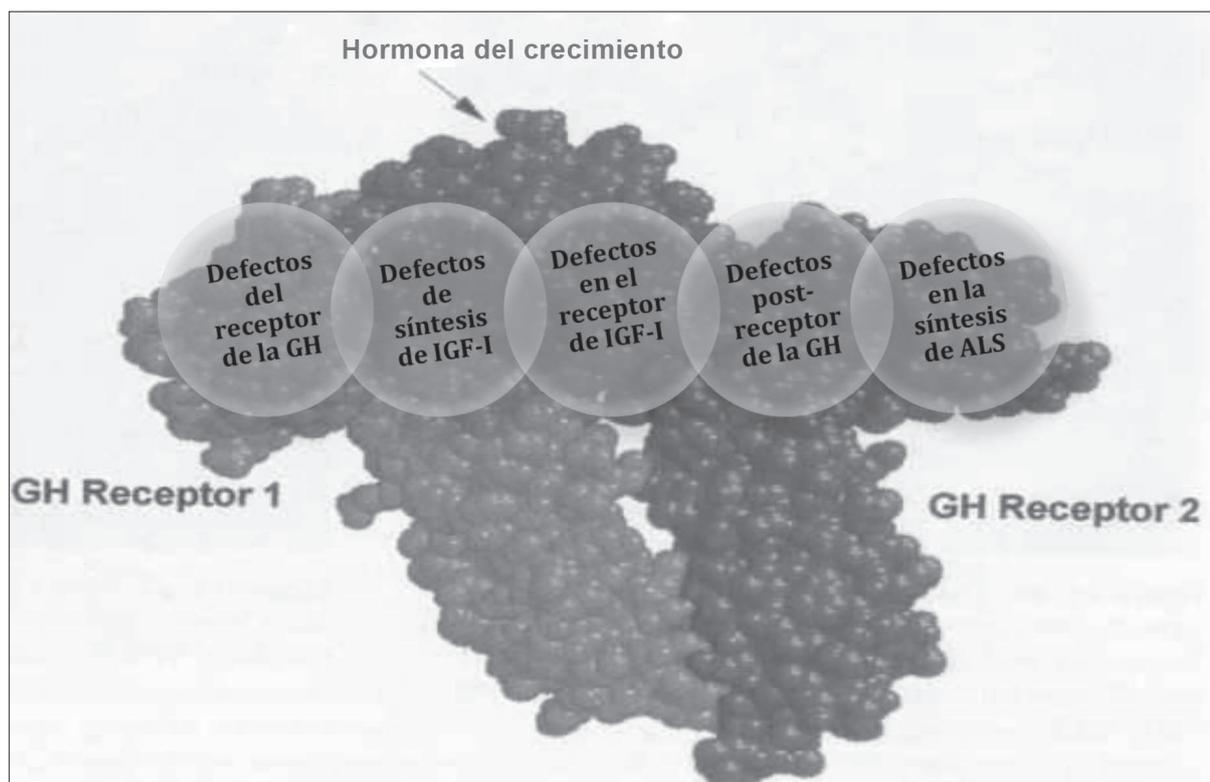


Figura 3. Los distintos defectos que explican la insensibilidad a la GH.

en la discondrosteosis de Leri-Weill, está indicado el tratamiento con hormona de crecimiento. Este cuadro se debe a la pérdida de funcionalidad del gen *SHOX* en heterocigosis debido a deleciones o mutaciones. De todas formas, mutaciones idénticas pueden dar lugar a cuadros de expresividad muy variable, que van desde el cuadro típico del síndrome a TBI. Para poder explicar esta divergencia se cree en la participación de genes modificadores, la existencia de interacciones epigenéticas y efectos estocásticos. Las alteraciones del gen *SHOX* se encontrarían explicando la TBI, según los diferentes estudios, con una frecuencia que oscila entre el 2 y el 17%. Se dispone de un sistema de puntuación diseñado por Rappold y Blum y basado en criterios antropométricos y clínicos que ayuda a la selección de pacientes con clínica menos clara que la típica del síndrome de Leri-Weill (Tabla 1) ⁽¹⁵⁾. Mutaciones en homocigosis del gen del receptor B del péptido natriurético (NPR-B) condicionarían la displasia acromesomélica tipo Maroteaux y, recientemente, se ha señalado que mutaciones en heterocigosis de dicho gen podrían encontrarse en un 6% de los pacientes catalogados de TBI ⁽¹⁶⁾. Dentro de las displasias óseas, la situación de presentación más frecuente es la acondroplasia, para la que está en marcha actualmente un ensayo en fase 2 con una versión estabilizada del péptido natriurético tipo C desarrollada por los laboratorios BioMarin, con el fin de corregir la alteración del fenotipo presente en estos pacientes.

ORIENTACION TERAPÉUTICA: controversias.

La posibilidad de poder disponer de hormona de crecimiento en cantidades ilimitadas, representó un antes y un después, sobre todo porque abrió la puerta a nuevas indicaciones, unas indiscutibles, otras discutibles y algunas, por último, que se sitúan en los límites de la endocosmetología, un término con lo que se quiere decir, del modo menos peyorativo posible, que se trata de su empleo en situaciones de no enfermedad, con fines exclusivamente cosméticos. Con los criterios de diagnóstico actuales (dos pruebas de liberación de GH, en las que el pico de respuesta obtenido debe situarse por debajo de los 10 ng/ml y que, con los ensayos actuales, equivale a 7,4 ng/ml) ⁽¹⁷⁾, cuando se reevalúan los pacientes diagnosticados de deficiencia de GH aislada al llegar a la adolescencia, se encuentra que unas tres cuartas partes de ellos responden con valores normales ⁽¹⁸⁾. Esto implica que se están sobrediagnosticando un elevado número de casos. Añádase que a la falta de consistencia de las pruebas, el profesional tiene tendencia a olvidar el potencial genético, a no considerar relevantes la velocidad de crecimiento y la edad ósea y a realizar las pruebas en la prepubertad sin primación ⁽¹⁹⁾. Aparte de lo señalado estaría la inclinación del médico a soslayar informar sobre la respuesta real al tratamiento, las posibles presiones de la familia y las actividades relacionadas con la promoción del fármaco ⁽¹⁹⁾. De la mano de las consideraciones an-

teriores, inevitablemente, llegamos a la conclusión de que en la actualidad se están tratando un número nada despreciable de niños que entran dentro de la categoría de TBI, una indicación no admitida por la EMA y, por lo tanto, no autorizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios).

INCERTIDUMBRES

La toma de decisiones relacionadas con el tratamiento de la talla baja no dependiente de un déficit de hormona de crecimiento se acompañan de toda una serie de elementos de inseguridad derivados de la incertidumbre en relación con las consecuencias originadas por la talla baja, los objetivos terapéuticos apropiados y las relaciones riesgo/beneficio y coste/beneficio. Todavía no disponemos de estudios que nos demuestren con seguridad que los factores psicológicos deban considerarse objetivos determinantes para establecer el tratamiento. Si se decide instaurar tratamiento, ¿debe ser el objetivo conseguir una talla que se sitúe dentro del rango estadísticamente normal (165 a 167 cm en el hombre y 152 a 155 cm en la mujer), una altura equivalente a la de los otros miembros de la familia o la altura más alta posible? ⁽⁶⁾. Tales objetivos, detrás de los que se halla un beneficio psicológico incierto, pueden obligar a más tiempo de tratamiento y al empleo de dosis de hormona de crecimiento más elevadas (la dosis recomendada para la TBI es la de 0,3-0,37 mg/kg/semana), con diferentes costes y diferentes consecuencias. En los niños con TBI, una indicación de tratamiento autorizada hasta el presente en 8 países, se consiguen unas respuestas altamente variables (de 3,5 a 7,5 cm mediante pautas con una media de duración 4-7 años), con un perfil de seguridad similar al observado para otras indicaciones, aunque se necesitan más estudios para identificar y medir los posibles riesgos a largo plazo ⁽⁵⁾. El riesgo de un aumento de la frecuencia de cáncer ligado al tratamiento de los problemas de crecimiento con fármacos capaces de producir altos niveles de IGFI, pasarán décadas antes de que se conozca.

En un trabajo todavía reciente que constituye el primer metanálisis, hasta el presente, que ha evaluado sólo ensayos controlados aleatorios y no aleatorios llevados a cabo hasta el logro de talla adulta en TBI, han puesto de manifiesto que con el tratamiento se logra una mejoría de talla de 4 cm, que la respuesta es muy variable y que se hace necesario diseñar estudios de más calidad para determinar la eficacia, la dosis ideal y la seguridad a largo plazo ⁽²⁰⁾.

CONCLUSIONES

1. Dentro de la clasificación de las diferentes causas que pueden condicionar un retraso de cre-

cimiento, la TBI se configura como una entidad con nuevas perspectivas.

2. El síndrome de Noonan es un cuadro de una gran variabilidad fenotípica y genotípica.
3. En el síndrome de Prader-Willi se requiere una actuación multidisciplinaria y, en la actualidad, hay en marcha ensayos con oxitocina y análogos con el objetivo de actuar sobre los trastornos de la alimentación.
4. En los niños pequeños para edad gestacional, después de la experiencia acumulada hasta el presente, es digno de destacar que la respuesta al tratamiento con GH es muy variable.
5. El número de genes implicados en la deficiencia de GH se ha incrementado de forma significativa en los últimos años.
6. Las alteraciones del gen *SHOX* constituyen la causa más frecuente de TBI.
7. Para el tratamiento de la acondroplasia se encuentra en marcha en este momento un ensayo en fase 2 con una versión estabilizada del péptido natriurético tipo C.
8. Recientemente se ha señalado que mutaciones en heterocigosis del gen del receptor B del péptido natriurético (NPR-B) podrían encontrarse en un 6% de los pacientes catalogados de TBI.
9. Con los criterios de diagnóstico actuales (dos pruebas de liberación de GH, en las que el pico de respuesta obtenido debe situarse por debajo de los 10 ng/ml y que, con los ensayos actuales, equivale a 7,4 ng/ml), cuando se reevalúan los pacientes diagnosticados de deficiencia de GH aislada al llegar a la adolescencia, se encuentra que en unas tres cuartas partes de los casos responden con valores normales.
10. El tratamiento con GH en la TBI proporciona respuestas variables y no se conocen los posibles riesgos a largo plazo. La endocosmetología se presenta como un área generadora de grandes controversias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castro Feijóo L, Barreiro J, Cabanas P, Pombo M. Talla baja idiopática. *En: Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Pombo M (ed.). Madrid, McGraw-Hill. *Interamericana*, 2009: 180-188.
2. 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;93:4210-4217.
3. Carrascosa A, Ferrández A, Gracia R, López Sigurero JP, Pombo M, Yturriaga R. Talla baja idiopática. Revisión y puesta al día. *An Pediatr* 2011;75:204.e1-204.e11.
 4. Flechtner I, Lambot K, Teissier R, Colmenares AC, 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, doi:10.1530/EJE-13-0864.
 5. Savage MO, Burren CP, Rosenfeld RG. The continuum of growth hormone-IGF-I axis defects causing short stature: diagnostic and therapeutic challenges. *Clin Endocr* 2010;72:721-728.
 6. Allen DB, Cuttler L. Short stature in childhood – Challenges and choices. *N Engl J Med* 2013;368:1220-1228.
 7. Heredia C, Barros F, Barreiro J, Castro-Feijóo L, Cabanas P, Pombo M. Rasopatías. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013;4:68-86.
 8. Bridges N. What is the value of growth hormone therapy in Prader Willi syndrome? *Arch Dis Child* 2013 Oct 25. doi: 10.1136/archdischild-2013-303760.
 9. Castro-Feijóo L, Quinteiro C, Cabanas P, Heredia C, Jaramillo C, Barreiro J, Pombo M. Alteraciones moleculares en El eje GH-IGF1. *En: Impacto de La Medicina Molecular el conocimiento de la patología endocrinológica del niño.* Barcelona, *J & C Ediciones Médicas*, 2010:11-30.
 10. McCabe MJ, Gaston-Massuet C, Tziaferi V, Gregory LC, Alatzoglou KS, Signore M *et al.* Novel FGF8 mutations associated with recessive holoprosencephaly, craneofacial defects, and hypothalamo-pituitary dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1709-1718.
 11. Estudio Genésis. Laboratorios Lilly, 2011.
 12. Quinteiro C, Castro-Feijóo L, Loidi L, Barreiro J, de La Fuente M, Domínguez F, Pombo M. Novel mutation involving the translation initiation codon of the growth hormone receptor gene (GHR) in a patient with Laron syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1041-1045.
 13. Wit JM, Duyvenvoorde HA van, Scheltinga SA, Bruin S de, Hafkenscheid L, Kant SG *et al.* Genetic analysis of short children with apparent growth hormone insensitivity. *Horm Res Paediatr* 2012;77:320-333.
 14. Bueno M, Bueno G, Bueno AL. Displasias esqueléticas. *En: Tratado de Endocrinología Pediátrica.* Pombo M (ed.). Madrid, McGraw-Hill. *Interamericana*, 2009:222-238.
 15. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley GA *et al.* Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007;44:306-313.
 16. Vasques GA, Amano N, Jung A, Funari MFA, Quedas EPS, Arnhold IJP *et al.* Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B gene (NPR2) as a cause of idiopathic short stature. *Horm Res* 2013;80(suppl 1):34.
 17. Granada ML, Moreno F, Audi L. Problemática de las determinaciones hormonales del eje GH-IGF (hormona de crecimiento-factor de crecimiento insulinoide tipo I). *Rev Esp Endocr Pediatr* 2013;4:15-27.
 18. Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data of 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:349-351.
 19. Rosenbloom AL. Pediatric endo-cosmetology and the evolution of growth diagnosis and treatment. *J Pediatr* 2011;158:187-193.
 20. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ* 2011;342:c7157 doi:10.1136/bmj.c7157.
- Conflicto de intereses:* Los autores declaran haber recibido honorarios por conferencias, participación en congresos-seminarios y asesorías por parte de los laboratorios farmacéuticos que disponen de hormona de crecimiento en España.