

Endocrinología

TALLA BAJA IDIOPÁTICA pág. 214

Puntos clave

Los hipocrecimientos disarmónicos son siempre patológicos, pero no siempre claramente aparentes. Su diagnóstico puede requerir la realización de precisas mediciones antropométricas.

La orientación diagnóstica de la mayoría de los hipocrecimientos armónicos sólo requiere una anamnesis, exploración y valoración de la edad ósea, que se completarán con un cuidadoso seguimiento del ritmo de crecimiento.

Los hipocrecimientos secundarios a alteraciones de la hormona del crecimiento (GH) son muy infrecuentes y su diagnóstico resulta complejo y de difícil interpretación, por lo que sólo deberá realizarse en un contexto clínico indicativo y por personal experimentado.

En toda niña con talla baja de etiología desconocida, aun en ausencia de rasgos sindrómicos, es obligado realizar un cariotipo para descartar síndrome de Turner.

Los posibles efectos secundarios del tratamiento con GH a largo plazo, especialmente con dosis superiores a las consideradas de sustitución, son en gran medida desconocidos y podrían ser potencialmente graves.

La utilización terapéutica de la GH, fuera de las indicaciones internacionalmente aceptadas, sólo debería hacerse en el contexto de ensayos clínicos controlados.

Talla baja armónica

JESÚS POZO, GABRIEL ÁNGEL MARTOS-MORENO Y JESÚS ARGENTE

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.
 jpozor@wanadoo.es; gabrielangelmartos@yahoo.es; argentefen@terra.es

El crecimiento humano es un proceso físico que se extiende desde la vida intrauterina hasta la finalización de la maduración esquelética y sexual. En este proceso participan múltiples factores y prácticamente todos los órganos y sistemas del organismo, lo que hace que la valoración del crecimiento constituya un aspecto fundamental del seguimiento normal de un niño y un indicador sensible de su estado de salud y bienestar. Aunque el potencial de crecimiento y el ritmo madurativo de un determinado sujeto están determinados genéticamente, el resultado final depende de una compleja interacción, a lo largo de todo el período de crecimiento, de factores genéticos y ambientales.

Concepto de talla baja

Una talla se considera que es baja cuando se sitúa por debajo de -2 desviaciones estándar (DE) para la edad, sexo y etnia del sujeto. No obstante, una talla normal no excluye un hipocrecimiento, ya que una enfermedad que afecte el crecimiento de un niño puede tardar años en conducirlo a una talla inferior a -2 DE. Por ello, en el concepto de talla baja se incluye también, además de la propia talla, la presencia de una velocidad de crecimiento (incremento de la talla/año) patológicamente baja; esto es, cuando es inferior a -1 DE (\approx percentil 25) para la edad, sexo y etnia del sujeto, de forma mantenida (durante más de 2-3 años seguidos)¹.

Clasificación de la talla baja

Una talla baja puede ser *armónica* o *disarmónica*, según se mantengan o no las proporciones normales entre los diferentes segmentos corpora-

les, y puede ser de inicio pre o posnatal. La alteración en las proporciones corporales puede manifestarse en múltiples áreas corporales², si bien se refleja, principalmente, en la desproporción entre el crecimiento del tronco y el de las extremidades, lo que en la clínica práctica se evalúa mediante la determinación del cociente entre los segmentos superior e inferior del cuerpo y mediante la relación entre la talla y la braza (tabla 1).

Una talla baja disarmónica es siempre patológica y suele indicar la existencia de una afectación aislada del sistema esquelético, que suele ser congénita, como es el caso de las osteocondrodisplasias, pero que también puede ser adquirida, como es el caso de los pacientes que, como consecuencia de recibir radioterapia espinal, experimentan una reducción en el crecimiento del raquis, pero no de las extremidades. Por el contrario, el hipocrecimiento armónico puede ser normal o patológico; en este último caso, suele ser la manifestación de una alteración más generalizada, como es el caso de una deficiencia hormonal o de una enfermedad crónica.

Las tallas bajas armónicas que se consideran variantes de la normalidad son de inicio posnatal y son la causa más frecuente de hipocrecimiento (alrededor del 80%). Se considera que en ellas la talla baja es la expresión de un potencial de crecimiento familiar menor que el de la media de la población (talla baja familiar), de un patrón de maduración más tardío (retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad) o de la mezcla frecuente de ambos fenómenos. No obstante, los mecanismos fisiopatológicos que median estas formas de talla baja son desconocidos y es probable que se trate de un grupo clínica y etiopatogénicamente más heterogéneo de lo que se piensa y en el que, además de sujetos normales con talla baja y/o

Lectura rápida



La valoración del crecimiento constituye un aspecto fundamental del seguimiento normal de un niño y un indicador sensible de su estado de salud y bienestar.

Concepto

Una talla se considera que es baja cuando es inferior a -2 desviaciones estándar (DE) o cuando la velocidad de crecimiento (cm/año) es, de forma mantenida (2-3 años), inferior a -1 DE, en ambos casos para la edad, sexo y etnia del sujeto.



maduración tardía, se incluyan pequeños subgrupos de pacientes con alteraciones (nutricionales, hormonales, óseas o genéticas) que bien no se diagnostican, bien son todavía desconocidas; de ahí que, en los últimos años, estas teóricas variantes de la normalidad se incluyan dentro de un concepto más amplio, como es el de talla baja idiopática³, que se trata en otro apartado de este mismo número.

Las tallas bajas armónicas patológicas serían todas aquellas en las que, además de conservarse la relación entre los segmentos corporales, existe una anomalía, identificable o no, causante del hipocrecimiento. Pueden ser de inicio prenatal o posnatal (tablas 2 y 3). El crecimiento prenatal, en ausencia de anomalías genéticas

o cromosómicas, es relativamente independiente del genotipo del sujeto; por el contrario, el crecimiento posnatal, en condiciones normales, está determinado fundamentalmente por el genotipo⁴. Los hipocrecimientos de inicio prenatal, lo que se conoce como recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG), suelen ser el resultado de una agresión al ambiente fetal o de un defecto genético; por el contrario, los de inicio posnatal suelen responder, en general, a una agresión iniciada fuera del período de vida intrauterina.

Hipocrecimientos armónicos

La orientación diagnóstica de un hipocrecimiento armónico se basa en una completa anamnesis, exploración clínica y antropometría. La diferenciación entre tallas bajas armónicas de inicio pre o posnatal puede ser de gran ayuda a la hora de realizar un adecuado diagnóstico diferencial.

Hipocrecimientos de inicio prenatal (recién nacidos pequeños para la edad gestacional)

Se considera que un recién nacido tiene un peso (PRN) y una longitud (LRN) adecuados a su edad gestacional cuando estos parámetros se sitúan en alrededor de ± 2 DE para su edad gestacional⁵. Las curvas de crecimiento habitualmente utilizadas como estándar de normalidad son las de Lubchenco et al⁶, las de Usher y McLean⁷ y, en España, también las de Delgado et al^{8,9}.

El término PEG englobaría a un grupo heterogéneo de niños que fracasan en su crecimiento prenatal (tabla 2). La mayoría de los autores lo definen como un PRN y/o una LRN al menos 2 DE por debajo de la media para la edad gestacional (≤ -2 DE)⁹; no obstante, no existe un consenso internacional al respecto y también se ha definido a los PEG como: PRN por debajo de los percentiles 3, 5 o 10 para la edad gestacional; PRN inferior a 2.500 g en un recién nacido a término (edad gestacional ≥ 37 semanas), o un recién nacido con un índice ponderal inferior a -2 DE (índice ponderal = peso [g] \times 100/LRN³ [cm]). En los países de nuestro entorno, alrededor del 5-7% de los recién nacidos son PEG⁵. PEG y retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) son términos relacionados, pero no sinónimos. El concepto de RCIU implica la presencia de un proceso fisiopatológico que ocurre intraútero y que inhibe el crecimiento fetal. Un recién nacido PEG no necesariamente ha presentado un RCIU y recién nacidos que nacen después de un corto período de RCIU no son necesariamente PEG¹⁰.

Tabla 1. Valoración de la armonía corporal

Relación entre braza y talla

Es la diferencia entre la talla (longitud) y la braza (distancia entre la punta de los dedos medios de ambas manos cuando los brazos están extendidos horizontalmente y perpendiculares al eje axial)

- Al nacimiento la braza es unos 2,5 cm menor que la talla
- Durante la infancia no suele haber diferencias de más de 1 o 2 cm entre ambas
- A partir de los 10 años en chicos y de los 12 en chicas, la braza iguala a la talla y posteriormente la supera en hasta 4 cm en los varones y en 1 o 2 cm en las mujeres

Cociente entre segmento superior y segmento inferior (SS/SI)

Es la relación entre la distancia desde el punto más prominente de la cabeza y la sínfisis del pubis (SS) y la distancia entre la sínfisis del pubis y la planta de los pies (SI). El SS se calcula a partir de la talla y del SI (SS = talla - SI)

- Al nacimiento, el cociente el SS/SI es de aproximadamente 1,7
- Durante la infancia el cociente SS/SI disminuye progresivamente hasta igualarse a 1 alrededor de los 9-10 años, para posteriormente ser menor de dicho valor (0,9-1)
- En los varones adultos, el cociente SS/SI suele ser menor que en las mujeres, ya que los varones suelen tener unas piernas relativamente más largas
- Existen diferencias étnicas y familiares en este cociente; por ejemplo, en la raza negra, el cociente SS/SI suele igualarse a 1 alrededor de los 5-6 años y ser ligeramente inferior al de la raza blanca en la edad adulta (0,9-0,8)

Cuando el PRN, la LRN y el perímetro cefálico se encuentran disminuidos respecto a los estándares para la edad gestacional, pero proporcionados (índice ponderal normal), se habla de RCIU “simétrico”, en contraposición al RCIU “asimétrico”, en el que el peso es desproporcionadamente inferior al estándar normal para la edad gestacional, con relativa conservación de la longitud y el perímetro craneal (índice ponderal bajo)¹¹. Los RCIU “asimétricos” son los más frecuentes y resultarían de una inhibición tardía del crecimiento fetal como consecuencia, habitualmente, de una insuficiencia placentaria. La mayoría de ellos experimentan un rápido crecimiento de recuperación posnatal, con un buen pronóstico de talla final. Por el contrario, los RCIU “simétricos” suelen ser la consecuencia de una inhibición temprana del creci-

miento fetal como consecuencia de problemas genéticos, infecciones virales o desnutrición materna grave y crónica.

La hipoxia y la falta de nutrientes son las causas más frecuentes de RCIU¹². La reducción del aporte de oxígeno y nutrientes determina una respuesta adaptativa en el feto, que tiende a preservar la diferenciación y maduración de los órganos a expensas de un menor crecimiento y una menor acumulación de energía (glucógeno y grasa). Es posible que estas alteraciones metabólicas adaptativas sean las responsables de una especie de “impronta metabólica” que condicionaría, en la edad adulta, la mayor frecuencia observada de obesidad, resistencia a la insulina y desarrollo de síndrome metabólico (hiperlipemia, diabetes tipo 2 e hipertensión)¹³, con el consiguiente incremento

Tabla 2. Clasificación etiopatogénica de los hipocrecimientos armónicos

De inicio prenatal (PEG)*	De inicio posnatal
<p>Causas ambientales</p> <ul style="list-style-type: none"> Étnicas y raciales Localización geográfica (altitud) Estatus socioeconómico bajo <p>Causas fetales</p> <ul style="list-style-type: none"> Anomalías cromosómicas y genéticas Cuadros sindrómicos de etiología desconocida Infecciones congénitas (síndrome TORCH, sífilis, malaria) Malformaciones congénitas Embarazo múltiple <p>Causas maternas</p> <ul style="list-style-type: none"> Desnutrición materna Enfermedades crónicas graves Primiparidad/gran multiparidad Madre muy joven Talla baja materna Malformaciones uterinas Enfermedad vascular (toxemia, hipertensión, etc.) Ingesta de drogas (alcohol, tabaco, etc.) Utilización de tecnologías reproductoras <p>Causas placentarias</p> <ul style="list-style-type: none"> Implantación anormal de la placenta Desprendimiento placentario Malformaciones vasculares del cordón Enfermedad vascular progresiva (infartos placentarios, envejecimiento prematuro, trombosis) <p>Causas idiopáticas</p>	<p>Desnutrición primaria o secundaria</p> <ul style="list-style-type: none"> Desnutrición energeticoproteica Déficit de micronutrientes (cinc, calcio, fósforo, vitamina D, etc.) <p>Enfermedad crónica no endocrinológica (tabla 3)</p> <ul style="list-style-type: none"> A través de la propia enfermedad Por iatrogenia secundaria al tratamiento <p>Enfermedad crónica endocrinológica</p> <ul style="list-style-type: none"> Deficiencia/insensibilidad a la GH Hipotiroidismo Hipercortisolismo Pubertad temprana Seudohipoparatiroidismo <p>Causa psicosocial</p> <p>Causa idiopática</p> <ul style="list-style-type: none"> Causas desconocidas Talla baja familiar Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad Asociación de talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad

PEG: recién nacidos pequeños para la edad gestacional; GH: hormona del crecimiento; TORCH: toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y virus herpes.

Lectura rápida



Clasificación de la talla baja

Una talla baja puede ser armónica o disarmónica, según se mantengan o no las proporciones normales entre los diferentes segmentos corporales, y puede ser de inicio pre o posnatal.

Una talla baja disarmónica es siempre patológica. Por el contrario, el hipocrecimiento armónico puede ser normal o patológico.

Las tallas bajas armónicas patológicas serían todas aquellas en las que, además de conservarse la relación entre los segmentos corporales, hay una anomalía, identificable o no, causante del hipocrecimiento.



Lectura rápida



Hipocrecimiento armónico

Los hipocrecimientos armónicos son aquellos en los que se mantienen las proporciones normales entre los segmentos corporales, especialmente entre la longitud del tronco y la de las extremidades, y son la causa más frecuente de talla baja en el niño.

El hipocrecimiento armónico puede tener múltiples causas e iniciarse tanto en el período pre como posnatal, una diferenciación que puede ser de gran utilidad a la hora de realizar su orientación diagnóstica.

de enfermedades cardiovasculares. Otras secuelas que a largo plazo pueden presentar los PEG son: disminución del rendimiento intelectual y psicológico¹⁴ y afectación del crecimiento posnatal. Alrededor del 80-90% de los PEG experimentan un “crecimiento de recuperación”, parcial o completo, durante el primer o segundo años de vida y alcanzan una talla por encima del percentil 3, independientemente de si han nacido prematuros o a término¹⁵. El resto, salvo los nacidos muy prematuros, que pueden tardar algo más en alcanzar una talla dentro del rango de la normalidad, mantendrá la talla baja después de los 2-3 años de edad, de forma que alrededor del 20% de los niños con talla baja prepuberales lo son como consecuencia de ser PEG y, entre los adultos con talla baja, el 22% refiere una LRN corta y un 14% un PRN bajo^{5,16}. En estos niños con mal pronóstico de talla, la edad ósea suele estar retrasada, pero, al contrario de lo que ocurre en otras formas de hipocrecimiento, no supone en la mayoría de los casos ni un retraso puberal ni unas mejores esperanzas de talla final. El crecimiento prenatal está regulado fundamentalmente por los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF) y por la propia

insulina. La deficiencia congénita de insulina (agenesia pancreática) o la resistencia congénita a su acción (leprechaunismo) son situaciones excepcionales asociadas a RCIU, de forma que el sistema de los IGF (IGF-1 e IGF-2), que durante la vida fetal es prácticamente independiente del control de la hormona de crecimiento (GH), representa el principal regulador hormonal del crecimiento fetal. Posteriormente, en la vida posnatal, la influencia del IGF-2 disminuye y es el IGF-1 el que, bajo control de la GH, asume el papel principal como regulador del crecimiento posnatal¹⁷. Aunque algunos estudios han planteado la posibilidad de que alteraciones en el eje de la GH-IGF (hiposecreción o resistencia a la GH) pudieran participar en la falta de crecimiento de recuperación que presentan algunos de los PEG, los resultados obtenidos no han sido concluyentes^{18,19}. No obstante, la utilización de GH biosintética, administrada a dosis altas (0,045-0,050 mg/kg/día) hasta la finalización del crecimiento, parece ser capaz de normalizar o al menos mejorar la talla final en un alto porcentaje de los PEG que no experimentan el habitual crecimiento de recuperación^{20,21}. Esta opción terapéutica se ha aprobado recientemente, tanto en

Tabla 3. Principales enfermedades crónicas que pueden ocasionar hipocrecimiento

Enfermedad gastrointestinal	Enfermedad respiratoria crónica
Enfermedad celíaca	Asma crónica grave
Enfermedad inflamatoria intestinal	Fibrosis quística
Lambliasis crónica	Displasia broncopulmonar
Intestino corto	Apnea obstructiva
Insuficiencia pancreática exocrina	Cardiopatía crónica
Enteropatía autoinmunitaria	Cardiopatías congénitas
Malabsorción de cualquier etiología	Insuficiencia cardíaca crónica
Insuficiencia hepática	Enfermedad hematológica
Trasplante hepático	Anemia crónica grave
Enfermedad renal crónica	Hemocromatosis
Insuficiencia renal crónica	Enfermedades neoplásicas
Síndrome nefrótico	Leucosis
Tubulopatías congénitas o adquiridas	Linfomas
Trasplante renal	Tumores sólidos
Pielonefritis crónica	Trasplante de médula ósea
Infección crónica/inmunodeficiencia	Enfermedades metabólicas crónicas
Infección urinaria recurrente	Diabetes mellitus (síndrome de Mauriac)
Bronquiectasias	Errores innatos del metabolismo
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)	Enfermedades inflamatorias crónicas
Inmunodeficiencias congénitas	Artritis crónica juvenil
Enfermedades o lesiones del sistema nervioso central	Lupus eritematoso sistémico
Retraso mental	Dermatomiositis



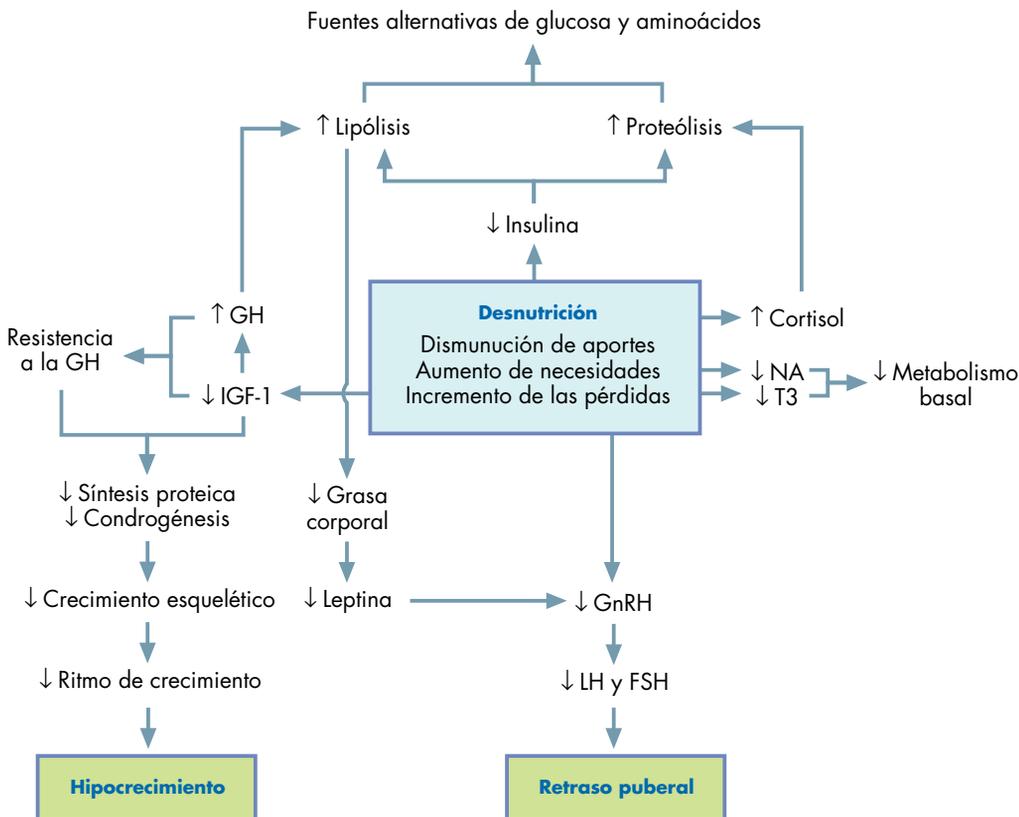


Figura 1. Respuesta endocrinológica a la desnutrición calorico-proteica. GH: hormona de crecimiento; IGF-1: factor 1 de crecimiento semejante a la insulina; Gn-RH: hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas; LH: hormona hipofisaria luteoestimulante; FSH: hormona hipofisaria foliculoestimulante; NA: noradrenalina; T3: triyodotironina.

Europa como en Estados Unidos^{10,22,23}, no obstante, se desconoce si el tratamiento con GH es capaz o no de prevenir o mejorar a largo plazo las alteraciones metabólicas asociadas al RCIU.

Hipocrecimientos de inicio posnatal

Hipocrecimientos secundarios a desnutrición. La falta de alimentos (desnutrición primaria), asociada habitualmente a infecciones e infestaciones de repetición, es la causa más frecuente de desnutrición y de hipocrecimiento en el mundo (binomio infección-desnutrición). En los países desarrollados, fuera de determinadas bolsas de pobreza, la escasez de alimentos es una situación excepcional y los hipocrecimientos de causa nutricional suelen ser secundarios a enfermedades crónicas que aumentan las pérdidas o las necesidades nutricionales, a dietas inadecuadas en su cantidad (ejercicio excesivo) o composición (vegetarianas estrictas, macrobióticas, etc.) o a trastornos más o menos graves de la conducta alimentaria²⁴. En cualquier caso, el resultado final de todas estas situaciones es un aporte insuficiente de macronutrientes (malnutrición calorico-proteica) o de micronutrientes (minerales y vitaminas).

En lo referente a los déficit aislados de micronutrientes, se ha demostrado que, además de las deficiencias de calcio y fósforo, algunos oligoelementos como el yodo, el hierro, el cobre, el cromo y el cinc son capaces de provocar cuadros de retraso de crecimiento en humanos^{24,25}. En los déficit vitamínicos aislados, la alteración del crecimiento no suele ser una manifestación clínica temprana, con excepción hecha de la vitamina D, que interviene de manera directa en el proceso de mineralización esquelética²⁶. En la desnutrición calorico-proteica, una pérdida o inadecuada ganancia ponderal suele acompañar o preceder a la alteración del crecimiento en uno o 2 años. El consumo de nutrientes se desvía al mantenimiento de los tejidos preexistentes, en detrimento de la formación de nuevos tejidos; de ahí que la disminución del crecimiento y el retraso de la maduración tanto ósea como sexual²⁷ representen, en síntesis, mecanismos de adaptación a la escasez de nutrientes. En este proceso adaptativo, el sistema hormonal en su conjunto y especialmente la insulina, las hormonas tiroideas, el cortisol y el eje de la GH se encuentran profundamente implicados (fig. 1). De especial importancia, en lo que se refiere a la génesis

Lectura rápida



Las variantes normales de talla baja son las formas de hipocrecimiento armónico más frecuentes (80%) y serían la expresión clínica de un potencial de crecimiento familiar menor y/o de un patrón de maduración más tardío que el de la media de la población.

Hipocrecimiento de origen prenatal

Más del 90% de los hipocrecimientos de inicio prenatal se recuperan espontáneamente durante los 2 primeros años de vida. En los que no es así, el tratamiento prolongado con hormona de crecimiento (GH) podría normalizar o al menos mejorar la talla adulta.



Lectura rápida



Hipocrecimiento de origen posnatal

Cualquier enfermedad crónica, si es lo bastante intensa y duradera, puede condicionar un hipocrecimiento. Los mecanismos fisiopatológicos implicados son múltiples y variables dependiendo de la enfermedad, pero suele haber cierto grado de desnutrición.

El hipocrecimiento que acompaña a la desnutrición es un mecanismo adaptativo a la escasez de nutrientes y está mediado, principalmente, por una insensibilidad parcial a la acción de la GH.

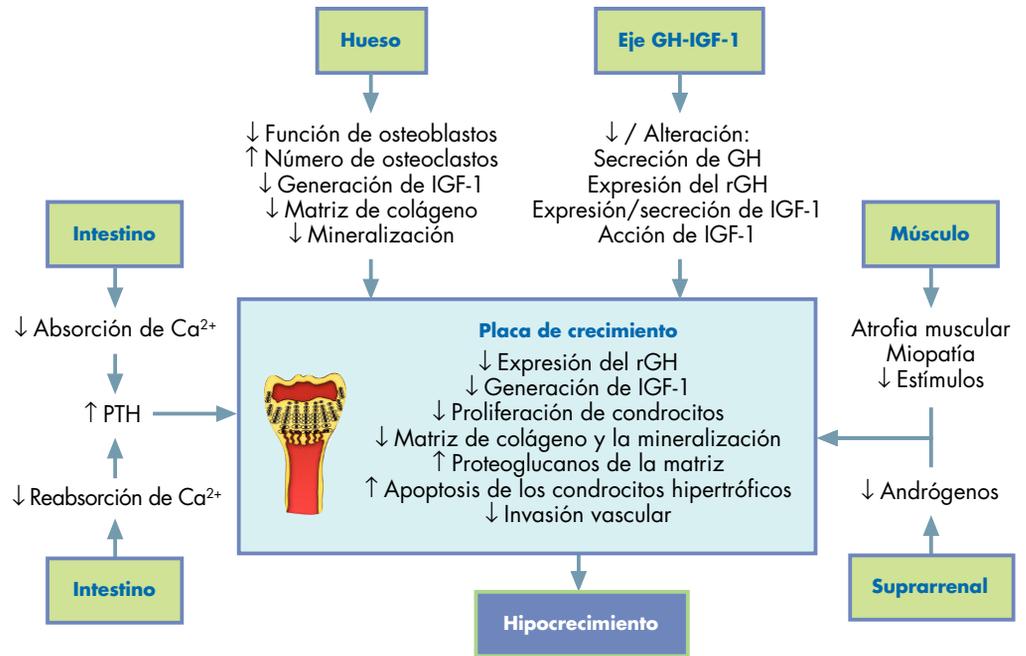


Figura 2. Mecanismos de alteración del crecimiento en la hipercortisolemia crónica. GH: hormona de crecimiento; IGF-1: factor 1 de crecimiento insulinoide; rGH: receptor de GH; rIGF-1: receptor de IGF-1; PTH: parathormona.

del hipocrecimiento, son las alteraciones en diversos lugares del eje GH-IGF, que se traducen en una resistencia o insensibilidad adquirida a las acciones anabólicas y estimulantes del crecimiento de la GH^{28,29}.

Los signos y síntomas de la desnutrición grave son fácilmente reconocibles, pero no lo son tanto los de la desnutrición leve. En estos casos, o cuando la deficiencia afecta sólo a determinados micronutrientes específicos (cinc, hierro, etc.), puede llegarse a un equilibrio entre aportes y demandas en el que el hipocrecimiento sea la manifestación clínica principal, manteniéndose una adecuada relación peso-talla y mínimas o nulas alteraciones en los marcadores séricos de desnutrición (albúmina, transferrina, proteína transportadora de retinol, etc.)²⁴. Cuando se corrige la desnutrición, se produce habitualmente un crecimiento de recuperación, si bien algunos estudios señalan que una desnutrición grave durante los 2 o 3 primeros años de vida podría reducir de forma no recuperable el potencial de crecimiento y la talla final del sujeto afectado³⁰.

Hipocrecimientos secundarios a enfermedades crónicas. Prácticamente cualquier enfermedad crónica, si es lo bastante intensa y duradera, puede condicionar un hipocrecimiento (tabla 3). El porcentaje de hipocrecimientos secundarios a enfermedades crónicas suele situarse entre un 10 y un 15%, aunque es probable que su aportación en este sentido sea mayor y que aumen-

te en los próximos años con el incremento en la supervivencia de muchas de ellas^{1,31}.

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en estas formas de hipocrecimiento son múltiples y variables dependiendo de la enfermedad subyacente. Un análisis pormenorizado de estos mecanismos quedaría fuera del objeto de esta revisión; no obstante, destacaremos 2 de los más importantes: la desnutrición, secundaria a una disminución de los aportes o a un incremento de las necesidades o de las pérdidas (uno de los mecanismos más constantes e importantes), y el tratamiento crónico con glucocorticoides^{32, 33}, que es común en muchas de estas afecciones crónicas (fig. 2).

La enfermedad crónica suele condicionar un enlentecimiento, más o menos marcado, de la velocidad de crecimiento, así como un retraso de la edad ósea y del inicio de la pubertad. La curación o mejoría se acompaña de una aceleración en la velocidad de crecimiento ("crecimiento de recuperación") que puede permitir recuperar, total o parcialmente, la talla perdida²⁴. Cuanto más temprana, grave y prolongada sea la enfermedad que ocasiona la alteración del crecimiento, menos posibilidades hay de que pueda recuperarse completamente.

En la mayoría de los casos, las manifestaciones clínicas específicas de la enfermedad son las que predominan en el cuadro clínico y el hipocrecimiento es sólo un síntoma más; no obstante, en algunas enfermedades (desnutrición, enfermedad celíaca, infestación por *Giardia lamblia*,

etc.), el hipocrecimiento puede ser, durante mucho tiempo, la única o principal manifestación clínica de la enfermedad subyacente.

El tratamiento de los hipocrecimientos asociados a enfermedades sistémicas crónicas es, en general, el de la enfermedad de base. No obstante, en los últimos años la sensibilidad creciente respecto a las secuelas que sobre el crecimiento tienen estas enfermedades ha conducido a que muchos de los protocolos de tratamiento se modifiquen al objeto de minimizarlas e, incluso, a que se instauren tratamientos específicos encaminados a mejorar el pronóstico de talla de estos pacientes. Éste es el caso de la utilización de GH en la insuficiencia renal crónica³⁴, en las deficiencias de GH secundarias a radioterapia o cirugía craneal³⁵ o su posible empleo, todavía en fase experimental, en el hipocrecimiento secundario a la administración crónica de glucocorticoides o en la fibrosis quística, entre otros³⁶.

Hipocrecimientos secundarios a enfermedades endocrinológicas. El porcentaje de hipocrecimientos de causa endocrinológica es escaso (alrededor de un 5%)³¹. Dentro de ellos los más importantes son el déficit o insensibilidad a la acción de la GH, el hipotiroidismo, el hiper-cortisolismo endógeno (síndrome o enfermedad de Cushing), el exceso de esteroides sexuales (pubertad y pseudopubertad tempranas) y el pseudohipoparatiroidismo.

Los hipocrecimientos secundarios a deficiencia de GH son muy infrecuentes (menos del 1-2% de los hipocrecimientos; 1:3.500 niños)³¹. Sus manifestaciones clínicas pueden ser muy variables según la edad de aparición, su gravedad, su etiología (congénita/adquirida, idiopática/orgánica) y la presencia o no de otras deficiencias hipofisarias³⁷. Las formas de deficiencia de GH de etiología genética han sido ya analizadas en un número reciente de esta Revista³⁸. Tanto en las formas congénitas como en las adquiridas el hipocrecimiento, con disminución de la talla y de la velocidad de crecimiento, y el retraso de la edad ósea son las manifestaciones clínicas más constantes. En las formas congénitas, la talla al nacimiento suele ser normal y el hipocrecimiento no se observa habitualmente hasta los 12-18 meses de edad, si bien en las formas más graves puede ponerse de manifiesto antes (3-6 meses de edad). Algunos hallazgos, aunque inespecíficos, pueden hacer sospechar la existencia de una deficiencia de GH en el período neonatal: parto distócico, hipoglucemia e ictericia prolongadas, micropene y anomalías en la línea media (labio leporino, incisivo superior único, etc.), entre otros. Cuando la deficiencia es grave y su inicio congénito o en los primeros meses de la vida, los pacientes de-

ficitarios tienden a presentar un fenotipo peculiar común, con manos y pies pequeños, obesidad troncular y en la raíz de los muslos y cara de "muñeca". Cuando la deficiencia es menos grave o aparece más tardíamente, el hipocrecimiento suele ser la única manifestación clínica. El tratamiento consiste en la administración de GH a dosis sustitutivas (0,025-0,035 mg/kg/día) durante al menos todo el período de crecimiento; posteriormente, su administración puede estar indicada, aunque a dosis menores, para revertir los efectos metabólicos de la deficiencia de GH.

La insensibilidad adquirida a la GH, como ya se ha comentado, es un mecanismo de adaptación frecuente en situaciones de desnutrición^{28,29}; por el contrario, las formas congénitas, asociadas a alteraciones genéticas del receptor de GH (síndrome de Laron), son absolutamente excepcionales. No obstante, se ha postulado que formas congénitas de insensibilidad parcial a la GH podrían representar un porcentaje no desdeñable (alrededor del 5%) de los hipocrecimientos considerados idiopáticos³⁹. Salvo en algunos casos de insensibilidad parcial que pueden responder a dosis elevadas de GH, el tratamiento de las formas completas de insensibilidad requeriría de la administración de IGF-1 recombinante.

Las hormonas tiroideas modulan la secreción y acción de la GH, y además poseen efectos directos sobre el crecimiento óseo⁴⁰. Durante la infancia, el hipotiroidismo determina, además de otras manifestaciones clínicas, un hipocrecimiento cuya característica principal es el marcado retraso de la edad ósea. La importancia del hipotiroidismo como causa de hipocrecimiento ha disminuido mucho (< 1%) debido a que las formas congénitas (1:4.000 recién nacidos; agenesia, hipoplasia o ectopia tiroidea) se detectan, en su mayoría, en el cribado neonatal y se tratan tempranamente. Dentro de las formas adquiridas y fuera de las áreas de bocio endémico, la causa más frecuente de hipotiroidismo en la infancia es la tiroiditis linfocitaria crónica¹. El tratamiento sustitutivo con levotiroxina sódica normaliza el crecimiento, así como el resto de los síntomas.

Los esteroides sexuales, andrógenos y estrógenos, ejercen una acción estimulante del crecimiento óseo longitudinal durante el desarrollo puberal, al tiempo que aceleran la maduración ósea y el cierre de los cartílagos epifisarios. Un incremento temprano de los esteroides sexuales durante el período prepuberal, secundario a una pubertad (mediada por las gonadotropinas hipofisarias) o pseudopubertad (independiente de gonadotropinas hipofisarias) tempranas, determina, además del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, una aceleración anormal

Lectura rápida



La corticoterapia crónica es un factor iatrogénico, responsable del hipocrecimiento, asociado a múltiples enfermedades crónicas.

El tratamiento con GH podría mejorar el crecimiento asociado a determinadas enfermedades crónicas, pero su utilización en la mayoría de los casos es todavía experimental, por lo que son necesarios más estudios que avalen su eficacia a largo plazo sobre la talla final y establezcan el riesgo de posibles efectos secundarios.



Lectura rápida



Los hipocrecimientos de causa endocrinológica representan menos de un 5% de los hipocrecimientos.

El diagnóstico de hipocrecimiento de causa psicosocial requiere de un alto índice de sospecha y debe considerarse ante cualquier hipocrecimiento de etiología idiopática.

del ritmo de crecimiento y de la maduración ósea que conduce a un hipercrecimiento transitorio, con cierre temprano de las epifisis y disminución del potencial de crecimiento y de la talla final⁴¹. El tratamiento del hipocrecimiento es etiológico, cuando ello es posible, o sintomático (inhibidores de la síntesis de esteroides, inhibidores de la aromatasa, etc.). En las formas de pubertad temprana central, el tratamiento específico son los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas⁴². Los resultados a largo plazo sobre la talla final varían dependiendo del tratamiento y de la enfermedad responsable de la hiperproducción de esteroides sexuales.

El hipocrecimiento, asociado a obesidad y acusado retraso de la edad ósea, es un hallazgo prácticamente constante en situaciones de hipercortisolismo crónico^{32,33}; no obstante, la hiperproducción endógena de cortisol (síndrome o enfermedad de Cushing) es una causa excepcional de hipocrecimiento en la infancia y su tratamiento es el de la enfermedad de base. La mayoría de los hipocrecimientos asociados a hipercortisolismo en la infancia son el resultado de su utilización crónica en el tratamiento de otras enfermedades (asma crónica, artritis crónica juvenil, neoplasias, etc.) y la utilización de GH es una opción terapéutica experimental que podría revertir parcialmente los efectos negativos de los glucocorticoides sobre el crecimiento⁴³.

El seudohipoparatiroidismo es un grupo de enfermedades que son consecuencia de una resistencia periférica a la parathormona y que cursan con signos clínicos y bioquímicos de hipoparatiroidismo (hipocalcemia e hiperfosforemia), pero con concentraciones normales o elevadas de parathormona⁴⁴. Dentro de la rareza de las distintas formas de seudohipoparatiroidismo, la más frecuente y mejor conocida es la tipo Ia, que presenta un fenotipo peculiar, encuadrable en la denominada osteodistrofia hereditaria de Albright, caracterizado por talla baja, obesidad, cara redonda, raíz nasal deprimida, retraso mental, calcificaciones subcutáneas y múltiples anomalías óseas (braquidactilia, acortamiento de metacarpianos, metatarsianos y falanges, radio curvo, cúbito valgo, etc.).

Hipocrecimiento de causa psicosocial. Se define como "un síndrome de talla baja y/o retraso puberal que se produce en niños y adolescentes en situaciones de hostigamiento psicológico o carencias afectivas y para el que no se encuentra otra explicación"⁴⁵. Los mecanismos fisiopatológicos son desconocidos, aunque en algunos casos se han implicado alteraciones en el eje de la GH^{46,47}. Se han reconocido 3 subti-

pos diferentes^{45,48}, de los que los tipos I y II son los más frecuentes. El tipo I se observa en niños por debajo de los 2 años y en él la talla baja se asocia a dificultad para ganar peso (fallo de medro). Tiende a observarse en familias desorganizadas y con muchos hijos, en las que éstos no reciben ni la alimentación ni la atención que precisan. Una mayor atención y, sobre todo, un aporte calórico adecuado suelen ser suficientes para su recuperación. El tipo II se observa en niños mayores y tiene un componente psicológico muy acentuado, con un ambiente familiar deteriorado y frecuente maltrato psicológico, e incluso físico y sexual. Los síntomas, además del hipocrecimiento, pueden ser muy variables y abigarrados (polifagia, polidipsia, enuresis, encopresis, esteatorrea, vómitos, trastornos de la conducta, etc.). El único tratamiento efectivo, no siempre posible, consiste en separar al niño del ambiente psicológico adverso. El tipo III también se observa en niños mayores pero, al contrario que en el tipo II, existe un marcado componente depresivo, los trastornos conductuales son mucho menores y no se observa rechazo o maltrato psicológico por parte de los progenitores. El tratamiento es, fundamentalmente, el de la depresión. El diagnóstico de una talla baja de causa psicosocial puede ser muy difícil, especialmente si, como ocurre con frecuencia, dicha posibilidad no se contempla en el diagnóstico diferencial. Gohlke et al⁴⁹ recomiendan que se considere dicho diagnóstico ante cualquier talla baja de etiología idiopática o cuando un tratamiento con GH resulta ineficaz en un paciente con presunta deficiencia.

Hipocrecimiento idiopático. Este apartado se analiza en un artículo de este mismo número de la Revista.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■ Ensayo clínico controlado

1. Pozo J, Gracia R, Argente J. Hipocrecimiento: concepto, clasificación y metodología diagnóstica. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Hierro F, editores. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. 2.ª ed. Madrid: Doyma; 2000. p. 201-45.
2. Hal JG, Froster-Iskenius UG, Allanson JE. Handbook of normal physical measurements. New York: Oxford University Press; 1989.
3. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. Horm Res. 1996;45 Suppl 2:64-6.
4. Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. Acta Paediatr Scand. 1989;350 Suppl:70-94.

5. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;399:64-70.
6. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics.* 1963;32:793-800.
7. Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr.* 1969;74:901-10.
8. Delgado P, Melchor JC, Rodríguez-Alarcón J, Linares A, Fernández-Llebrez L, Barbazán MJ, et al. Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya). I. Peso. *An Esp Pediatr.* 1996;44:50-4.
9. Delgado P, Melchor JC, Rodríguez-Alarcón J, Linares A, Fernández-Llebrez L, Barbazán MJ, et al. Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya). II. Longitud, perímetro cefálico e índice ponderal. *An Esp Pediatr.* 1996;44:55-9.
10. ●● Lee PA, Chernauek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics.* 2003;111:1253-61.
11. Bakkesteig LS, Butte N, De Onis M, Kramer M, O'Donnell A, Prada JA, et al. Report of the IDECG Working Group on definitions, classifications, causes, mechanisms and prevention of IUGR. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52 Suppl 1:94-6.
12. Chernauek SD. Growth hormone treatment of children following intrauterine growth failure. En: Radovick S, MacGillivray MH, editors. *Pediatric endocrinology: a practical clinical guide.* Totowa (New Jersey): Humana Press; 2003. p. 79-92.
13. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr.* 2000;71 Suppl:1344-52.
14. Bos AF, Einspieler C, Precht HF. Intrauterine growth retardation, general movements, and neurodevelopmental outcome: a review. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43:61-8.
15. Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL, et al. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res.* 1995;38:267-71.
16. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res.* 1995;38:733-9.
17. ● Rosenfeld RG. Insulin-like growth factors and the basis of growth. *N Engl J Med.* 2003;349:2184-6.
18. Boguszewski M, Bjarnason R, Jansson C, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Hormonal status of short children born small for gestational age. *Acta Paediatr.* 1997;Suppl 423:189-92.
19. Ali O, Cohen P. Insulin-like growth factors and their binding proteins in children born small for gestational age: implication for growth hormone therapy. *Horm Res.* 2003;60 Suppl 3:115-23.
20. Van Parendonk Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3584-90.
21. De Zegher F, Butenandt O, Chatelain P, Albertsson-Wikland K, Jonsson B, Lofstrom A, et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: reappraisal of the rate of bone maturation over 2 years and metanalysis of height gain over 4 years. *Acta Paediatr.* 1997;423 Suppl:207-12.
22. ●● Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, et al; The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr.* 2003;143:415-21.
23. Czernichow P. Growth hormone treatment strategy for short children born small for gestational age. *Horm Res.* 2004;62 Suppl 3:137-40.
24. ● Pozo J, Gracia R, Argente J. Hipocrecimiento secundario a enfermedades sistémicas. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Hierro F, editores. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia.* 2.ª ed. Madrid: Doyma; 2000. p. 265-302.
25. Allen LH. Nutritional influences on linear growth. A general review. *Eur J Clin Nutr.* 1994;48 Suppl 1:75-89.
26. Golden MHN. Nutritional deficiency as a cause of growth failure. En: Hernández M, Argente J, editores. *Human growth: basic and clinical aspects.* Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V.; 1992. p. 175-82.
27. Pozo J, Argente J. Delayed puberty in chronic illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16:73-90.
28. Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev.* 1994;15:80-101.
29. Argente J, Muñoz MT, Pozo J, Barrios V, Buño M, Chowen JA, et al. Growth hormone resistance in anorexia nervosa as a model of malnutrition. *J Endocrinol Invest.* 1998;21:24-8.
30. Hernández M. Consecuencias a largo plazo de la nutrición en la infancia. En: Hernández M, editor. *Alimentación infantil.* 3.ª ed. Madrid: Díaz de Santos; 2001. p. 13-23.
31. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah growth study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1994;125:29-35.
32. Hochberg A. Mechanisms of steroids impairment of growth. *Horm Res.* 2002;58 Suppl 1:33-8.
33. Allen DB. Growth supresión by glucocorticoids: mechanisms, clinical significance, and treatment options. En: Radovick S, MacGillivray MH, editors. *Pediatric endocrinology: a practical clinical guide.* Totowa (New Jersey): Humana Press; 2003. p. 93-104.
34. Vimalachandra D, Craig JC, Cowell CT, Knight JF. Growth hormone treatment in children with chronic renal failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2001;139:560-7.
35. Ranke MB, Price DA. GH treatment in children with malignant cranial tumours in KIGS. En: Ranke MB, Wilton P, editors. *Growth hormone therapy in KIGS: 10 years' experience.* Heidelberg-Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag; 1999. p. 159-73.
36. Pozo J. Indicaciones de la hormona de crecimiento y posibles indicaciones futuras. *Pediatr Integral.* 2003;7:512-25.
37. Argente J, Pozo J, Pérez-Jurado LA. Hipocrecimiento por alteraciones de la secreción de hormona de crecimiento. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Hierro F, editores. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia.* 2.ª ed. Madrid: Doyma; 2000. p. 303-38.
38. Campos A, Argente J. Alteraciones genéticas en los déficit de hormona de crecimiento. *An Pediatr Cont.* 2004;2:31-5.
39. Sánchez JE, Perera E, Baumbach L, Cleveland WW. Growth hormone receptor mutations in children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4079-83.
40. Weiss RE, Refetoff S. Effect of thyroid hormone on growth. En: Rosenfeld RL, editor. *Growth and growth disorders (endocrinology and metabolism clinics of North America).* Philadelphia: WB Saunders Company; 1996;25:719-30.
41. ● Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update.* 2004;10:135-47.
42. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs.* 2004;6:211-31.
43. Allen DB, Julius JR, Breen TJ, Attie KM. Treatment of glucocorticoid-induced growth suppression with growth hormone. National Cooperative Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2824-9.
44. Levine MA, Germain-Lee E, Jan de Beur S. Genetic basis for resistance to parathyroid hormone. *Horm Res.* 2003;60 Suppl 3:87-95.
45. Blizzard RM. Psychosocial short stature. En: Lifshitz F, editor. *Pediatric endocrinology.* 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc.; 1990. p. 77-91.
46. Powell GF, Brasel JA, Blizzard RM. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. I. Clinical evaluation of the syndrome. *N Engl J Med.* 1967;276:1271-8.
47. Powell GF, Brasel JA, Raiti SA, Blizzard RM. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. II. Endocrinologic evaluation of the syndrome. *N Engl J Med.* 1967;276:1279-83.
48. Boulton TJC, Smith R, Single T. Psychosocial growth failure: a positive response to growth hormone and placebo. *Acta Paediatr.* 1992;81:322-5.
49. Gohlke BC, Khadilkar VV, Skuse D, Stanhope R. Recognition of children with psychosocial short stature: a spectrum of presentation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998;11:509-17.

Bibliografía recomendada

Pozo J, Gracia R, Argente J. Hipocrecimiento secundario a enfermedades sistémicas. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Hierro F, editores. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. 2.ª ed. Madrid: Doyma; 2000. p. 265-302.

Capítulo de uno de los más conocidos tratados de endocrinología pediátrica y del adolescente en lengua española, donde se analizan ampliamente los aspectos fisiopatológicos de los hipocrecimientos secundarios a enfermedades sistémicas.

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

Reciente revisión donde se analizan en profundidad los efectos que sobre la talla adulta tiene el inicio temprano o adelantado de la pubertad, así como los efectos e indicaciones del tratamiento, especialmente en lo que se refiere a los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas.

Hochberg A. Mechanisms of steroids impairment of growth. Horm Res. 2002;58 Suppl 1:33-8.

Breve pero completo artículo de revisión donde se analizan los mecanismos fisiopatológicos a través de los que los glucocorticoides inducen la alteración en el crecimiento.

Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. Endocr Rev. 1994;15:80-101.

Pese al tiempo transcurrido desde su publicación, este trabajo continúa siendo, por su amplitud y contenido, una referencia obligada a la hora de comprender los efectos de la desnutrición sobre los distintos niveles del eje de la hormona de crecimiento.