
ARTÍCULO DE REVISIÓN

Talla baja: Tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante

Short stature: Treatment with recombinant human growth hormone

Dr. Juan Pablo Hayes Dorado*

Resumen

La talla baja es causa de preocupación en los niños y sus padres. Asimismo, puede representar el primer signo de una enfermedad subyacente. Es importante realizar una evaluación detallada del niño con talla baja para identificar su etiología. El tratamiento de la talla baja se direcciona a la causa primaria. La terapia con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) está indicada solo en determinados pacientes. Se han aprobado ocho indicaciones de rhGH en niños con talla baja: Deficiencia de hormona de crecimiento, insuficiencia renal crónica, síndrome de Turner, síndrome de Prader Willi, antecedente de recién nacido pequeño para su edad gestacional sin crecimiento compensatorio, talla baja idiopática, alteración del gen SHOX y síndrome de Noonan.

La identificación precoz y tratamiento adecuado de la talla baja se asocian a mejores resultados en los pacientes.

Palabras clave:

Rev Soc Bol Ped 2016; 55 (1): 23-8: Talla baja, hormona de crecimiento humana recombinante, deficiencia de hormona de crecimiento.

Introducción

El crecimiento es un proceso esencial y continuo. Como la talla es considerada sinónimo de crecimiento, la inadecuada estatura (talla baja) es causa de preocupación en los niños y sus padres.¹ La talla baja se ha asociado a estrés en algunos niños y en sus progenitores.²

De otra parte, puede ser el primer signo de una enfermedad subyacente; por ejemplo, la talla baja ais-

Abstract

Short stature may cause concern for children and their parents; on the other hand, represent the first sign of an underlying disease.

It is important to make a detailed assessment of children with short stature to identify its etiology.

Treatment of short stature is aimed at the primary etiology; therapy with recombinant human growth hormone (rhGH) is indicated in certain patients. Eight indications of rhGH in children with short stature have been approved: Growth hormone deficiency, chronic kidney disease, Turner syndrome, Prader Willi syndrome, small for gestational age with failure to catch up to the normal height percentiles, idiopathic short stature, SHOX gene haploinsufficiency and Noonan syndrome.

Early identification and appropriate treatment of short stature is associated with better outcomes for patients.

Key words:

Rev Soc Bol Ped 2016; 55 (1): 23-8: Short stature, recombinant human growth hormone, growth hormone deficiency.

lada, puede observarse en el 7.9% de los niños con enfermedad celíaca.³

Se continúa estudiando el impacto de la talla baja sobre la calidad de vida; se está analizando si representa un obstáculo sobre la adaptación psicosocial y si el aumento de estatura con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH), mejora la adaptación y calidad de vida de los niños.⁴

* Médico pediatra. Centro Médico Siraní. Santa Cruz de la Sierra. Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica (SLEP).

En algunos grupos, como los adolescentes alemanes, se ha descrito un pequeño impacto de la talla sobre la calidad de vida, a diferencia de lo reportado en otros estudios, en los cuales la talla baja se asocia con una menor calidad de vida.⁵

Evaluación del paciente

Una responsabilidad importante del médico pediatra es determinar, si el crecimiento de un niño es apropiado o se encuentra alterado. La evaluación clínica detallada, que incluye la antropometría exacta es esencial para diagnosticar talla baja y su causa subyacente.¹

La medición exacta de la talla y del peso del paciente pediátrico, mediante técnicas estandarizadas, constituye un componente fundamental de la consulta médica, la talla se evalúa comparándola con los parámetros indicados en la tabla de crecimiento estándar. De esa manera, se identifica una potencial desviación de la talla normal para la edad y sexo, expresándose la misma en desviaciones estándar.⁶

En un niño con estatura inadecuada se debe identificar la causa de su talla baja. La evaluación incluye: la investigación exhaustiva de los antecedentes personales, familiares y sociales; el examen físico detallado y; exámenes de laboratorio generales y especializados, de gabinete (radiológicos) y la valoración por endocrinología pediátrica.⁶

En la evaluación de un niño con talla baja deben incluirse: la determinación de la talla media parental y la velocidad de crecimiento del paciente.⁷

Talla media parental⁷:

Niñas: [Talla paterna (cm) - 13 + Talla materna (cm)] / 2

Niños: [Talla paterna (cm) + 13 + Talla materna (cm)] / 2

Velocidad de crecimiento¹:

Edad Velocidad de crecimiento

0 – 3 meses	3.5 cm / mes
3 – 6 meses	2 cm / mes
6 – 9 meses	1.5 cm / mes
9 – 12 meses	1.3 cm / mes
1 – 2 años	12 cm / año
2 – 3 años	8 cm / año
3 – 4 años	7 cm / año
4 – 9 años	5-6 cm / año
Pubertad:	8-12 cm (mujeres) 10-14 cm (hombres)

Se considera patológica, cualquier velocidad de crecimiento inferior a 4.5 cm / año, entre los 2 y 12 años de edad.¹

Diagnóstico de talla baja:⁶⁻⁷

Se diagnostica talla baja cuando la estatura del paciente se sitúa a más de dos desviaciones estándar por debajo de la talla promedio para la edad y sexo que equivale a la registrada por debajo del tercer percentil en la tabla de crecimiento estándar.

Variantes del crecimiento normal:⁶⁻⁸

- Talla baja familiar.
- Retraso constitucional del crecimiento y pubertad.
- Pequeño para la edad gestacional con crecimiento compensatorio.
- Talla baja idiopática (considerada por algunos como variante normal).
- Formas mixtas (combinación de las anteriores).

Talla baja patológica:⁶

- Enfermedades sistémicas y sus tratamientos.
- Deficiencia de hormona de crecimiento.

- Síndromes genéticos (síndrome de Noonan, de Turner, etc.).
- Talla baja idiopática (en la cual no se identifica una causa específica).

Causas de talla baja patológica:¹

- Retardo del crecimiento por privación psicosocial.
- **Nutricionales:** malabsorción, enfermedad inflamatoria intestinal, hepatopatías.
- **Cardíacas:** cardiopatías congénitas, enfermedades reumáticas.
- **Pulmonares:** enfermedades crónicas pulmonares.
- **Renales:** pielonefritis crónica, acidosis tubular renal, insuficiencia renal crónica.
- **Endocrinas:** deficiencia de GH, hipotiroidismo, hipercortisismo, pubertad precoz.
- Displasias esqueléticas.
- Antecedente de haber sido pequeño para la edad gestacional.
- **Cromosomopatías:** síndrome de Turner, Down, otros.

La frecuencia de las variantes del crecimiento normal es similar a la registrada por la talla baja patológica. La deficiencia de la hormona de crecimiento (GH) puede evidenciarse sólo en 20% de los niños con talla baja. Sin embargo, representa la causa más común de talla baja patológica.⁸

Tratamiento de la talla baja:

Para realizar el tratamiento adecuado de talla baja es importante identificar la causa y dirigirlo a la etiología primaria que la provocó.² La terapia con rhGH sólo está indicada en algunos niños.¹ Desde 1985 se utiliza la rhGH en niños con talla baja por deficiencia de GH o secundaria a otras condiciones no asociadas a este déficit hormonal.⁹

Cronología de la aprobación (FDA) del tratamiento con rhGH:⁹

Año de aprobación	Diagnóstico	Dosis (µg/kg/d)
1985	Deficiencia de GH	23-43
1993	Insuficiencia renal crónica	50
1996	Síndrome de Turner	47-67
2000	Síndrome de Prader Willi	34
2001	PEG sin crecimiento compensatorio	67-69
2003	Talla baja idiopática	43-67
2006	Alteración del gen SHOX	50
2007	Síndrome de Noonan	66

1.- Deficiencia de hormona de crecimiento:

La deficiencia de GH es una causa importante de talla baja, con una prevalencia de 1/ 4.000, su diagnóstico se basa en la evaluación antropométrica, exámenes bioquímicos y neuro-radiológicos del paciente.¹⁰ La deficiencia congénita aislada de GH produce un retraso severo del crecimiento (es causa de una talla hasta 4 desviaciones estándar por debajo del promedio para la edad y sexo). En general, es evidente después del nacimiento y se acompaña de hipoglucemia. Los signos más frecuentes son: microcefalia, prominencia frontal, obesidad troncal, dentición secundaria y maduración ósea retrasadas. El diagnóstico y tratamiento precoz de la deficiencia congénita aislada de GH, permiten alcanzar un crecimiento y desarrollo puberal normales o cercanos a la normalidad.¹¹ Se debe considerar que el tratamiento con rhGH en los pacientes con deficiencia de GH debe continuarse durante el período de transición, entre la pubertad y la madurez psicosocial completa (entre los 15 y 25 años), cuando se alcanza la talla final. El discontinuar la terapia con rhGH en el período de transición provocaría una alteración del perfil metabólico y reducción de masa ósea. La dosis de la rhGH es variable según las concentraciones plasmáticas de IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1), siendo generalmente el 50% de la utilizada en niños.¹²

De otra parte, el tratamiento de pubertad precoz con un análogo de gonadolibarina (GnRH), adicionado a la terapia con rhGH, es eficaz para incrementar la talla final de los pacientes con deficiencia de GH y es probable que también lo sea en aquellos que fueron PEG o que presentan alteraciones del gen SHOX.¹³

2.- Insuficiencia renal crónica:

La etiología de la disminución del crecimiento en pacientes con insuficiencia renal crónica es multifactorial, incluyendo la función renal residual, alteraciones metabólicas, osteodistrofia renal y anormalidades del eje GH - IGF1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1). Se ha probado la eficacia y seguridad de la rhGH en niños con insuficiencia renal crónica asociada a talla baja. Siendo evidente que en este grupo de pacientes la rhGH es subutilizada.¹⁴

3.- Síndrome de Turner:

El síndrome de Turner es un trastorno raro, caracterizado por diversos signos y síntomas, con expresión variable en las pacientes. Los hallazgos más importantes que afectan negativamente la calidad de vida de las afectadas, son la talla baja y la función gonadal alterada. La terapia con rhGH es ampliamente indicada por su eficacia para mejorar la talla de las pacientes.¹⁵

4.- Síndrome de Prader Willi:

El síndrome de Prader Willi es un trastorno neurogenético (pérdida de expresión de genes localizados en la región q11-13 del cromosoma 15), cuyas principales características son: hipotonía muscular, talla baja, hambre insaciable que causa obesidad extrema, hipogonadismo, facies típica, discapacidad intelectual y alteraciones de la conducta social. El tratamiento con rhGH mejora el pronóstico, aumenta la fuerza muscular y disminuye los problemas conductuales de los niños con este síndrome.¹⁶

5.- Pequeño para la edad gestacional sin crecimiento compensatorio:

Los niños que fueron pequeños para su edad gestacional (PEG) tienen un riesgo elevado de presentar talla baja y otros trastornos durante la edad adulta. Aquellos que experimentan un rápido crecimiento compensatorio, se encuentran en riesgo de desarrollar síndrome metabólico posteriormente. Los niños sin evidencia el crecimiento compensatorio, presentarán talla baja y con mayor frecuencia, alteraciones de la pubertad. Por ello, es importante evaluar periódicamente a los niños que fueron PEG para prevenir las comorbilidades asociadas.¹⁷ Aproximadamente en el 10% de los niños con antecedente de PEG se evidencia talla baja persistente. El uso de rhGH aumentará la talla final de los pacientes que iniciaron el tratamiento inclusive después de los 8 años. Sin embargo, se recomienda iniciar la terapia en mayores de 2 años para obtener una mayor ganancia de talla. La recuperación del crecimiento inducida por rhGH es variable y en el 15% de los pacientes la respuesta no es satisfactoria.¹⁸

6.- Talla baja idiopática:

La talla baja idiopática se caracteriza por la ausencia de anormalidades sistémicas, endocrinas, nutricionales o cromosómicas y con niveles normales de GH. La “Food Drug Administration” (FDA) aprobó el uso de rhGH para los pacientes con talla baja idiopática que presenten una estatura por debajo de 2.25 desviaciones estándar (percentil 1.2) de la talla promedio para la edad y sexo.¹⁹

Este padecimiento es una causa común de talla baja y se caracteriza por ser simétrico, sin causa determinada. Cuando no es tratada, la talla final del paciente será inferior a la normal. La rhGH a una dosis de 50 µg/kg/día incrementa el crecimiento del paciente, mejorando la talla final sin acelerar la maduración ósea ni provocar efectos adversos.²⁰ El aumento de la talla final, es de 3.5 a 7.5 cm en promedio. Se aconseja, la prescripción de rhGH en niños con talla

baja idiopática, según normas de tratamiento específicas, nacionales.²¹

En adolescentes con talla baja idiopática que están concluyendo su crecimiento (en promedio 15 años), el uso de rhGH a una dosis de 70 µg/kg/día durante un año puede incrementar en forma significativa la talla final. Aunque, se debe confirmar este resultado en trabajos con mayor muestra y aleatorizados.²²

7.- Alteraciones del gen SHOX:

Las alteraciones del gen SHOX se presenta en algunos pacientes con talla baja idiopática (2% a 15% de los casos). El tratamiento con 30-45 µg/kg/día de rhGH produce una respuesta similar a la registrada en pacientes con síndrome de Turner.²³

8.- Síndrome de Noonan:

El síndrome de Noonan es un trastorno genético no cromosómico. Se presenta en 1/1.000 a 2 500 nacimientos. Junto a la trisomía 21, constituye una de las causas más frecuentes de cardiopatía. Hasta el 70% de los niños presentan talla baja, retraso motor y de la pubertad. El tratamiento con 45 µg/kg/día de rhGH, aumenta la velocidad de crecimiento (≥ 2 cm/año) en el primer año de tratamiento en el 78% de los pacientes, 52.2% y 30.4% en el segundo año y tercer año respectivamente.²⁴

Efectos adversos de la rhGH:

Los efectos adversos de la rhGH son infrecuentes, suele presentarse irritación en el sitio de la inyección, exantema, cefalea, rara vez artralgias, edema periférico y pseudotumor cerebral.⁹

Se informó que los adultos que recibieron rhGH en la infancia tenían mayor riesgo a presentar un accidente vascular cerebral (AVC). Sin embargo, posteriormente se publicó que los pacientes que presentaron AVC, tenían un riesgo congénito para desarrollarlo (riesgo real heredado), siendo necesario realizar estudios prospectivos que evalúen esta asociación.²⁵

En niños sin factores de riesgo para desarrollar un proceso maligno, la terapia con rhGH es segura, sin incrementar el riesgo para presentar una neoplasia en el futuro. En niños con diagnósticos que predisponen a desarrollar procesos malignos (síndrome de Denys Drash, síndrome de Frasier, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome tumoral hamartomatoso asociado a PTEN, síndrome de von Hippel Lindau), la administración de rhGH debe analizarse con cuidado.²⁶

Recomendación:

La identificación precoz de la talla baja y rápida derivación al especialista ofrece al niño una mayor posibilidad de un diagnóstico y tratamiento adecuados con resultados más óptimos en los niños que sufren este padecimiento.

Referencias bibliográficas:

1. Yadav S, Dabas A. Approach to short stature. *Indian J Pediatr* 2015; 82 (5):462-70.
2. Amin N, Mushtaq T, Alvi S. Fifteen-minute consultation: The child with short stature. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015; 100 (4): 180-4.
3. Gokce S, Arslantas E. Changing face and clinical features of celiac disease in children. *Pediatr Int* 2015; 57 (1):107-12.
4. Sandberg D, Gardner M. Short Stature: Is it a psychosocial problem and does changing height matter? *Pediatr Clin North Am* 2015; 62 (4): 963-82.
5. Sommer R, Daubmann A, Quitmann J, Ravens U, Bullinger M. Understanding the impact of statural height on health-related quality of life in German adolescents. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 875-82.
6. Rogol A, Hayden G. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *J Pediatr* 2014; 164 (5 Suppl): S1-14.

7. Barstow C, Rerucha C. Evaluation of short and tall stature in children. *Am Fam Physician* 2015; 92 (1): 43-50.
8. Song K, Jin S, Kwon A, Chae H, Ahn J, Kim D, Kim H. Etiologies and characteristics of children with chief complaint of short stature. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 20 (1): 34-9.
9. Pfäffle R. Hormone replacement therapy in children: The use of growth hormone and IGF-I. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29 (3): 339-52.
10. Murray P, Dattani M, Clayton P. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child* 2015; 228.
11. Smuel K, Kauli R, Lilos P, Laron Z. Growth, development, puberty and adult height before and during treatment in children with congenital isolated growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2015; 25: 182-88.
12. Aimaretti G, Attanasio R, Cannavo S, Nicoletti M, Castello R, Di Somma C et al. Growth hormone treatment of adolescents with growth hormone deficiency (GHD) during the transition period. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 377-82.
13. Wit J, Oostdijk W. Novel approaches to short stature therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29 (3): 353-66.
14. Rodig N, McDermott K, Schneider M, Hotchkiss H, Yadin O, Seikaly M et al. Growth in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29 (10): 1987-95.
15. Ranke M. Why treat girls with Turner syndrome with growth hormone? *Growth and beyond.* *Pediatr Endocrinol Rev* 2015; 12 (4): 356-65.
16. Bohm B, Ritzen E, Lindgren A. Growth hormone treatment improves vitality and behavioural issues in children with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 2015; 104: 59-67.
17. Yadav S, Rustogi D. Small for gestational age: growth and puberty issues. *Indian Pediatr* 2015; 52 (2): 135-40.
18. Renes J, Willemsen R, Mulder J, Bakker W, Rotteveel J, Oostdijk W et al. New insights into factors influencing adult height in short SGA children. *Clin Endocrinol* 2015; 82: 854-61.
19. Ben-Ari T, Lebenthal Y, Phillip M, Lazar L. Initiation of growth hormone therapy in idiopathic short stature. *J Pediatr Endocr Met* 2015; 28 (1-2): 101-104.
20. Tao S, Li G, Wang Q, Hu Y. Efficacy and safety of human growth hormone in idiopathic short stature. *Indian J Pediatr* 2015; 82 (7): 625-8.
21. Zayed S, Madlon-Kay D. Growth hormone for treatment of idiopathic short stature in children. *Am Fam Physician* 2015; 92 (1): 64.
22. Rothenbuhler A, Ormières B, Kalifa G, Bougnères P. A pilot study of growth hormone administration in boys with predicted adult short stature and near-ending growth. *Growth. Horm IGF Res* 2015; 25: 96-102.
23. Shapiro S, Klein G, Klein M, Wallach E, Fen Y, Godbold J et al. SHOX gene variants: Growth hormone/ IGF-1 status and response to growth hormone treatment. *Horm Res Paediatr* 2015; 83: 26-35.
24. Noonan J, Kappelgaard A. The efficacy and safety of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *Horm Res Paediatr* 2015; 83: 157-66.
25. Stagnaro S. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *Neurology* 2015; 84: 1613-4.
26. Raman S, Grimberg A, Waguespack S, Miller B, Sklar C, Meacham L et al. Risk of neoplasia in pediatric patients receiving growth hormone therapy - A report from the Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (6): 2192-203.