

## 2. HIPOCRECIMIENTO

Guerrero López MC, Guerrero-Fernández J, Carcavilla Urquí A, González Casado I.

Fecha de última modificación del capítulo principal: 27/04/2020

Fecha de última revisión bibliográfica del capítulo principal: 27/04/2020

El **Hipocrecimiento** viene definido por una de las siguientes situaciones:

- **Talla baja**, esto es, una **estatura inferior a -2 desviaciones estándar (DE) o inferior al percentil 3 (<p3)**, para edad y sexo de la población a la que pertenece.
- **Estatura**, que estando dentro del  $\pm 2$ DE de la población a la que pertenece, **es inferior a -2 DE respecto a la DE de su talla diana**. Atendiendo a este concepto, un niño podría tener una talla normal, pero estar situado por debajo de su talla diana y requerir ser estudiado.
- **Velocidad de crecimiento inferior a -1 DE (<p25) para su edad y sexo, mantenida**, al menos, **durante 2 años**, independientemente de la talla actual.
- **Predicción de talla adulta por debajo de -2DE respecto a su talla diana**.

Aunque la primera definición de hipocrecimiento marcaría una prevalencia del 2.3%, el resto de definiciones determina que ésta sea muy probablemente mayor del 3-5%.

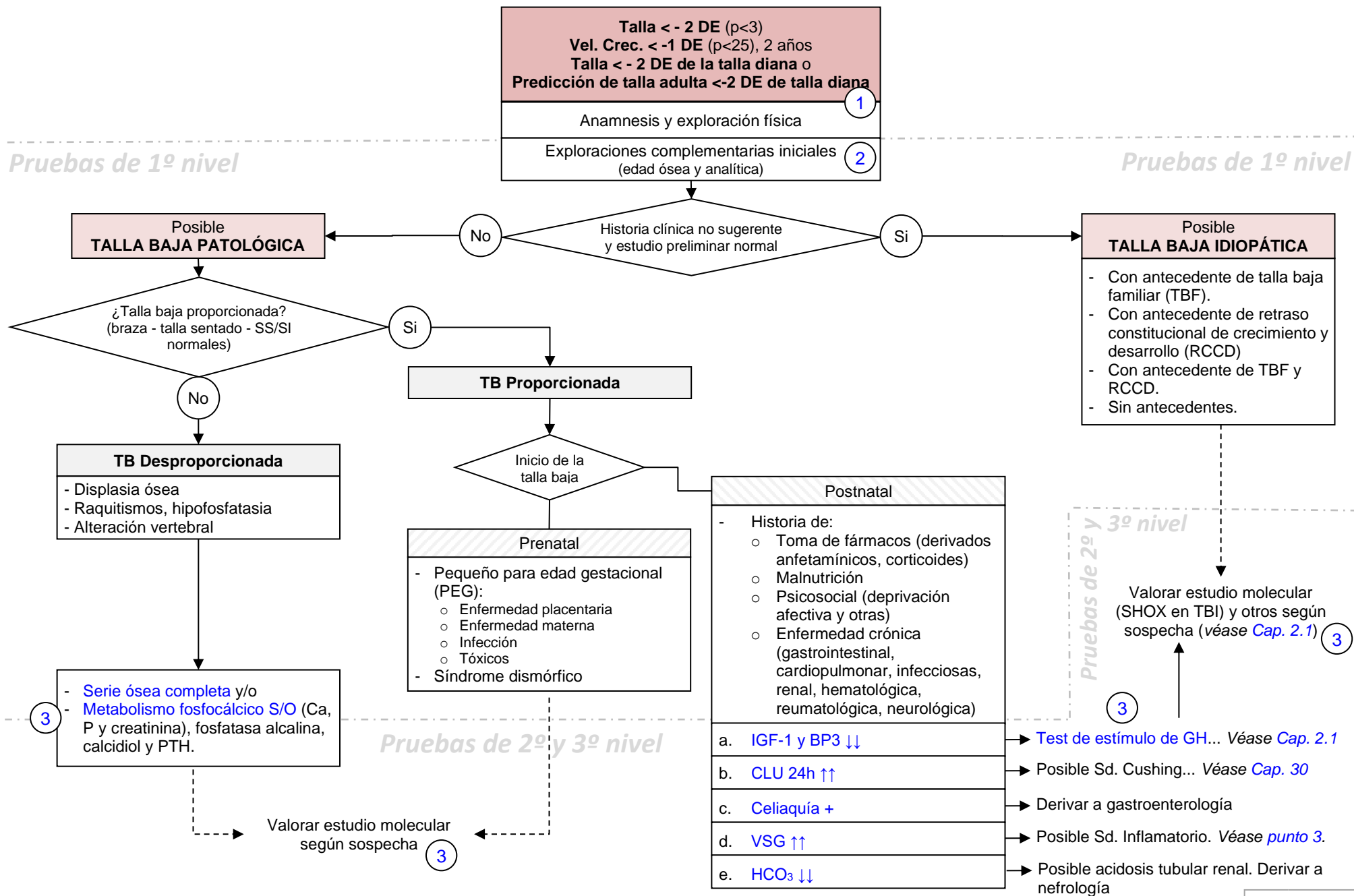
El crecimiento normal constituye un proceso continuo y complejo en el que intervienen diversos factores (genéticos, hormonales, metabólicos, nutricionales, afectivos, etc). Se diferencian 4 fases de crecimiento: (1) intrauterina, donde la longitud está condicionada sobre todo por factores placentarios; (2) lactancia, en la que se obtienen 25 cm en el primer año y 12 cm en el segundo según el potencial genético; (3) infancia, de los 2 a los 6 años en los que se crece 5-8.5 cm/año, y desde los 6 años hasta pubertad en los que se crece unos 4-6.5 cm/año; (4) adolescencia donde tiene lugar el estirón puberal potenciado por GH y esteroides sexuales (de 8-14 cm anuales, con una ganancia total de talla en este periodo de 20-25 cm en la mujer, y 25-30 en el varón).

Las causas que justifican un hipocrecimiento son muy variadas y pueden afectar a cualquiera de las fases mencionadas. Pese a ello, entre el 60% y 80% de los hipocrecimientos se corresponden con la denominada **talla baja idiopática**. La clasificación etiológica de talla baja más utilizada se muestra en la tabla 2.1.

**Tabla 2.1 Etiología del hipocrecimiento**

<p><b>A. Talla baja Idiopática (TBI) (60-80%): diagnóstico de exclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Talla baja idiopática con antecedentes de talla baja familiar</li> <li>- Talla baja idiopática con antecedentes de retraso constitucional de crecimiento y desarrollo (RCCD)</li> <li>- Talla baja idiopática con antecedentes de RCCD y talla baja familiar</li> <li>- Talla baja idiopática sin antecedentes de RCCD ni talla baja familiar</li> </ul> <p><b>B. Talla baja patológica (20-40%):</b></p> <p><b>a. Con proporciones corporales normales:</b></p> <p>i. <b>Inicio prenatal:</b> Crecimiento intrauterino retardado (CIR) / Pequeño para edad gestacional (PEG):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idiopático</li> <li>- <b>Origen fetal</b> (adquiridos/genéticos-sindrómicos): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alteraciones cromosómicas (Sd. Turner, Sd. Down, trisomía 18)</li> <li>▪ Síndromes genéticos (Noonan, Silver-Russell, Cornelia de Lange, Digeorge, Aarskog-Scott, Rubinstein-Taybi, Williams-Beuren, etc.)</li> </ul> </li> <li>- <b>Origen materno</b> (tóxicos, drogas, alcohol, infecciones TORCH)</li> <li>- <b>Origen placentario</b> (insuficiencia placentaria)</li> </ul> <p>ii. <b>Inicio postnatal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Malnutrición y déficit micronutrientes (déficit de hierro, zinc, etc)</li> <li>- <b>Enfermedad sistémica crónica o recurrente:</b> cardiopatías, neumopatías (fibrosis quística, asma crónica severa), hepatopatías, gastrointestinales (celiaquía, enf. inflamatoria, enf. malabsortivas, síndrome de intestino corto), nefropatías,</li> </ul>	<p>anemia crónica, neuromusculares, reumatológicas, etc.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Endocrinopatía:</b> hipopituitarismo, hipotiroidismo, hipercortisolismo, déficit GH, hiperaldosteronismo, exceso hormonas sexuales, pseudohipoparatiroidismo.</li> <li>- <b>Enfermedades metabólicas:</b> errores innatos del metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas, lípidos.</li> <li>- <b>Psicosocial:</b> privación emocional, anorexia nerviosa, depresión.</li> <li>- <b>Iatrogénicas:</b> tratamiento glucocorticoides, quimioterapia, radioterapia.</li> </ul> <p><b>b. Con desproporción de segmentos corporales:</b></p> <p>i. Displasias esqueléticas/osteocondrodisplasias (alteraciones constitucionales del hueso-cartílago):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acondroplasia, hipocondroplasia</li> <li>- Colagenopatías tipo II, displasia espondiloepifisaria</li> <li>- Displasias mesomélicas (Discondrosteosis de Leri-Weill, displasia mesomélica de Langer y otros defectos en el gen SHOX/PAR1)</li> <li>- Enfermedades de depósito (mucopolisacaridosis, mucopolipidosis)</li> <li>- Displasias con disminución de densidad ósea (Osteogénesis imperfecta I-IV)</li> <li>- Hipofosfatasa, etc.</li> </ul> <p>ii. Enfermedades óseas metabólicas: raquitismo.</p> <p>iii. Alteraciones vertebrales congénitas o adquiridas.</p>
---	---

## Algoritmo ante un HIPOCRECIMIENTO



## Notas al algoritmo HIPOCRECIMIENTO

### 1 Anamnesis y Exploración física

#### 1º Anamnesis:

- *Antecedentes personales:*
  - *Embarazo* (noxas o enfermedades maternas que puedan explicar un bajo peso al nacimiento – PEG -, como preeclampsia, tabaquismo, alcohol, etc.) y parto (distocias, apgar muy reducido).
  - *Antropometría al nacer* según edad gestacional (peso y/o longitud <p3 define al pequeño para edad gestacional - PEG). En caso de PEG consulte [Cap. 2.2](#).
  - *Periodo neonatal:* presencia de hipoglucemias ± ictericia (pensar en hipopituitarismo); el déficit de GH al nacimiento no determina baja longitud ni bajo peso al nacimiento (no PEG).
  - Enfermedades crónicas (digestivas, renales, cardiopulmonares, infecciosas, hematológicas, etc.), tratamientos (corticoides y derivados anfetamínicos) y hábitos de vida (alimenticios, deportivos, etc.).
  - El antecedente de traumatismo craneoencefálico grave o lesión del sistema nervioso central puede ser causa de déficit hipofisario (déficit de GH y/o TSH).
  - *Tratamientos:* el tratamiento con corticoides afecta de forma muy importante al crecimiento si es a altas dosis y de forma prolongada (síndrome de Cushing: descenso de velocidad de crecimiento con ganancia de peso, y otros efectos deletéreos que pueden ser graves: osteoporosis, etc.). La terapia con derivados anfetamínicos (metilfenidato o equivalentes) puede afectar a la ganancia de peso y, secundariamente, a la talla, si bien, los estudios son discrepantes en lo que respecta a la afectación de la talla adulta.
  - Tiempo de evolución de la talla (evolución antropométrica y velocidad de crecimiento) y desencadenantes posibles (TCE severo, inicio de tratamientos). Además de constatar si la talla baja ya estaba presente al nacimiento (PEG), debe comprobarse si hubo recuperación posterior o *catch-up* (parcial o completa).
  - Evolución del desarrollo puberal: cuando existe retraso puberal se demora el estirón puberal (sobre todo en retraso constitucional de crecimiento y desarrollo) y, por tanto, afecta a la talla de forma temporal. De igual forma, una pubertad precoz puede deteriorar la talla final.
  - Desarrollo psicomotor (determinados cuadros sindrómicos con retraso psicomotor son causa de talla baja) y entorno psicosocial (talla baja psicosocial).
- *Antecedentes familiares:* etnia/país de origen (ajustar talla a las tablas de la población de donde procede), consanguinidad, enfermedades hereditarias/genéticas. Se debe incluir talla de los progenitores y ritmo de maduración de padres-hermanos (edad menarquia de la madre y estirón puberal del padre). Calcular **Talla diana o genética** (TD), que representa una estimación del potencial genético de altura; se obtiene de la estatura media de los padres, y se ajusta para el sexo:  
**TD niño = (talla padre + talla madre) /2 + 6.5 cm** (± 8.5 cm representa percentil del 3 al 97)  
**TD niña = (talla padre + talla madre) /2 - 6.5 cm** (± 8.5 cm representa percentil del 3 al 97)
- *Síntomas asociados:*
  - Síntomas gastrointestinales (aftas, úlceras rectales, hiporexia, dolor abdominal, diarrea, sangrado rectal) pueden sugerir enfermedad de Crohn o celiaquía.
  - Síntomas respiratorios (asma, infecciones recurrentes) pueden sugerir fibrosis quística o inmunodeficiencia.
  - Infecciones recurrentes sugieren posible inmunodeficiencia. La otitis media aguda con miringotomía y colocación de drenajes timpánicos se puede asociar al Síndrome de Turner.
  - Artralgias o artritis pueden asociar enfermedades reumáticas, enfermedad inflamatoria intestinal o celiaquía.
  - Pérdida de peso, escasa ganancia ponderal, bajo peso para la altura o retraso puberal pueden asociarse a muchas enfermedades subyacentes, a privación psicosocial o restricción alimenticia. Por el contrario, la mayoría de causas endocrinológicas como déficit de GH, síndrome de Cushing, hipotiroidismo y pseudohipoparatiroidismo son causas de sobrepeso y talla baja (asociada descenso de velocidad de crecimiento los tres primeros).
  - Letargia, astenia, intolerancia al frío son síntomas asociados a hipotiroidismo.

## 2º Exploración Física:

### - Inspección general:

- Fenotipo. Ciertos síndromes típicamente cursan con talla baja y deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial. En este cometido, es muy importante, además de conocer los signos característicos de cada uno, constatar si existe retraso psicomotor y antecedente de PEG (tabla 2.2):

<b>Tabla 2.2 Cuadros síndromicos más habituales que típicamente cursan con talla baja (incluidas displasias óseas más frecuentes)</b>				
<i>Síndrome</i>	<i>Antecedente de PEG</i>	<i>Retraso psicomotor</i>	<i>Severidad de la talla baja</i>	<i>Signos clínicos más característicos</i>
<b>Tallas bajas síndromicas proporcionadas</b>				
<b>Síndrome de Noonan*</b>	Habitualmente no	Poco habitual	Leve-moderada	Facies peculiar (hipertelorismo con fisuras palpebrales de inclinación descendente, ptosis y orejas de implantación baja y en rotación posterior con hélix engrosada), cardiopatía (estenosis pulmonar, miocardiopatía hipertrófica), cuello alado, pectus excavatum, criptorquidia. Véanse criterios diagnósticos en <a href="#">Cap. 44.2</a> .
<b>Síndrome de Williams</b>	Habitualmente no	Sí (moderado)	Leve-moderada	Dismorfia facial característica en “cara de duende” (puente nasal aplanado con una punta bulbosa, boca grande con un labio inferior ancho y evertido, mejillas rellenas, edema periorbitario, epicanto y, a menudo, iris estelar), malformación cardiaca (estenosis valvular supraaórtica), retraso psicomotor, déficit visoespacial,
<b>Síndrome de Rubinstein-Taybi</b>	Habitualmente no	Moderado	Moderada-severa	Microcefalia, facies peculiar (cejas muy arqueadas, pestañas largas, fisuras palpebrales de inclinación descendente, perfil nasal convexo, columela prominente, paladar ojival, micrognatia), anomalías oculares, incisivos en garra, pulgares anchos, cardiopatías (comunicación interventricular o interauricular), discapacidad intelectual, etc.
<b>Síndrome de Kabuki</b>	Habitualmente no	Leve-moderado	Leve-moderada	Dismorfia facial característica (fisuras palpebrales alargadas y evertidas, cejas arqueadas y espesas con muescas, punta nasal plana, orejas grandes, prominentes, en forma de asa, labio leporino/paladar hendido o paladar ojival, anomalías dentales), anomalías musculoesqueléticas (braquidactilia 5º dedo), cardiopatía, retraso del desarrollo global
<b>Síndromes trico-rino-falángicos</b>	Habitualmente no	Habitualmente no. Solo tipo II	Leve-moderada	Dismorfia facial típica por la presencia de nariz bulbosa o en pera con filtrum largo. El resto de hallazgos característicos que la definen son el pelo menos pigmentado, escaso y fino, y la braquimetacarpofalangia leve con epífisis en cono (hallazgo radiológico característico pero inespecífico). También presentan anomalías dentarias (diente supernumerario), distrofia ungueal, etc. Hay tres tipos, STRF tipo 1 (el más frecuente), el tipo 2 (con retraso mental y posible exostosis) y el tipo 3 (hipocrecimiento más marcado).
<b>Síndrome de Robinow</b>	Habitualmente no	Leve-moderado	Leve-moderada	Facies peculiar “de feto” (hipertelorismo, hipoplasia del tercio medio facial, puente nasal ancho, nariz corta y respingona, y narinas antevertidas), acortamiento mesomélico de las extremidades, braquidactilia, clinodactilia, hiperplasia gingival, hipoplasia genital, hemivértebra o escoliosis
<b>Síndrome de Opitz</b>	Habitualmente no	Leve-moderado	Leve-moderada	Malformaciones de la línea media (agenesia cuerpo calloso y vermis cerebeloso), defectos laringo-tráqueo-esofágicos, cara (hipertelorismo llamativo, telecantus, puente nasal ancho, labio leporino/paladar hendido, narinas antevertidas), hipospadias, criptorquidia, escroto hipoplásico/bífido, cardiopatía.
<b>Síndrome de Costello *</b>	Habitualmente no	Moderado	Moderada	Facies tosca, déficit intelectual, anomalías de la piel (piel redundante en el cuello, hiperqueratosis de las palmas plantas, acantosis nigricans, piel oscura, papilomas), miocardiopatía. Riesgo de tumores.
<b>Síndrome Cardio-facio-cutáneo *</b>	Habitualmente no	Moderado-severo	Leve-moderada	Retraso psicomotor, hipotonía muscular, dificultad para la alimentación, macrocefalia, facies característica, pelo ralo y rizado, ausencia de cejas, cardiopatías (estenosis pulmonar, comunicación interauricular, miocardiopatía hipertrófica)
<b>Síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple (LEOPARD) *</b>	Habitualmente no	Habitualmente no	Leve-moderada	Acrónimo: múltiples Lunares, anomalías de la conducción en Electrocardiografía, hipertelorismo Ocular / miocardiopatía Obstructiva, estenosis Pulmonar, genitales Anómalos, Retraso en el crecimiento, Sordera (Deafness) neurosensorial.

<b>Síndrome de Hallermann-Streiff</b>	Habitualmente no	Habitualmente no	Severo	Perfil facial de pájaro (nariz aguileña, retrognatia por hipoplasia mandibular, braquicefalia con occipucio plano y frente abombada, alteraciones dentales), hipotricosis, anomalías oculares, zonas atróficas de la piel.
<b>Síndrome de Aarskog</b> (síndrome Facio-genital)	A veces, leve	No o leve	Leve-moderada	Hipertelorismo, braquidactilia, criptorquidia, escroto en chal, cara redonda, narinas antevertidas, laxitud articular, pliegue simiesco, inserción del pelo en pico de viuda.
<b>Síndrome de Turner</b>	A veces, leve	No	Leve-moderada	Cuello alado con baja implantación del cabello, tórax en escudo, cubitus valgus, genu valgum, deformidad de Madelung (8%), linfedema de pies, disgenesia ovárica. Véase <a href="#">Cap. 2.3</a> .
<b>Síndrome de Johansson-Blizzard</b>	A veces, leve	Moderado	Leve-moderada	Insuficiencia exocrina pancreática, hipoplasia nasal, hipodontia, sordera neurosensorial, malformaciones anales y urogenitales, retraso mental
<b>Síndrome de Prader-Willi</b>	Habitualmente sí, leve	Sí (moderado)	Leve-moderada	Hipotonía y fallo de succión al nacimiento que suele precisar alimentación por sonda el primer año de la vida. Estos hallazgos mejoran a la par que comienza ganancia ponderal hasta obesidad mórbida y complicaciones metabólicas.
<b>Síndrome Smith-Lemli-Opitz</b>	Sí, leve	Moderado-grave	Leve-moderada	Microcefalia, ptosis, cataratas, narinas antevertidas, sindactilia del 2º y 3º dedos del pie, hipotonía grave, alteraciones genitales, alergia a proteínas de la leche y soja. Colesterol bajo.
<b>Síndrome de Cornelia de Lange</b>	Sí, moderado-severo	Sí (moderado-severo)	Moderada-severa	Dismorfia facial característica (cejas curvadas y confluentes, pestañas largas, narinas antevertidas, micrognatia, extremos de la boca hacia abajo, labio superior fino), alteraciones en manos y pies (oligodactilia, amputaciones), retraso psicomotor, problemas alimentación, reflujo gastroesofágico.
<b>Síndrome de Silver-Russel</b>	Sí, severo	A veces (leve-moderado)	Moderada-severa	Frente prominente, cara triangular, comisuras labiales hacia abajo, asimetría corporal. Frecuentemente necesidad de alimentación con sonda en el primer año de la vida.
<b>Ciertas cromosomopatías</b> , además del síndrome de Turner, como el síndrome de Down o la disgenesia gonadal mixta (45X0/46XY), así como alteraciones menores no detectables mediante el cariotipo convencional (deleciones, etc) pueden ser causa de talla baja.				
<b>Otros síndromes con PEG moderado-severo</b> (véase <a href="#">tabla 2.2.3 de Cap. 2.2</a> ): Síndrome de Bloom, Síndrome de Dubowitz, Síndrome Floating-Harbour, MOPD (enanismo primordial microcefálico osteodisplásico) I y II, Enanismo de Mulibrey, Síndrome de Seckel, Síndrome SHORT, Síndrome 3M, Síndrome de Meier-Gorlin				
<b>Tallas bajas sindrómicas desproporcionadas (displasias óseas)</b>				
<i>Síndrome</i>	<i>Antecedente de PEG</i>	<i>Retraso psicomotor</i>	<i>Severidad de la talla baja</i>	<i>Signos clínicos más característicos</i>
<b>Síndrome de Leri-Weil</b> (SHOX/PAR1)	No	No	Leve-moderada	Pueden tener talla baja aislada o asociada a apariencia musculada (sobre todo piernas), antebrazos cortos, deformidad de Madelung, paladar ojival. Véase <a href="#">Cap. 2.4</a> .
<b>Hipocondroplasia</b>	No	No (habitualmente)	Leve-moderada	Brazos y piernas cortos similar a acondroplasia (rizomelia) pero en rango más leve, lordosis lumbar, pseudomacrocefalia.
<b>Acondroplasia</b>	No	No	Severa	Brazos y piernas cortos, hipoplasia mediofacial, manos en tridente y pseudomacrocefalia.
<b>Displasia espondiloepifisaria</b>	No	No	Leve a severa	Tronco desproporcionadamente corto comparado con miembros, escoliosis, cifosis, osteoartritis (según el tipo; habitualmente de caderas)
<b>Osteogénesis imperfecta</b>	No	No	Leve a severa	Fracturas de repetición ± escleras azules ± escoliosis ± sordera
<b>Disostosis cleidocraneal</b>	Habitualmente no	No	Leve a moderada	Macrocefalia relativa (frente abombada) con cierre tardío de fontanela. Malposición y retraso dentario importante. Ausencia parcial o total de clavículas.
<b>Displasia mesomélica de Langer</b> (SHOX/PAR1)	Sí	No	Severa	Acortamiento mesomélico severo.
Véase <a href="#">Cap. 4.1</a> en el diagnóstico diferencial de <b>otras displasias óseas</b> a tener en cuenta en el diagnóstico de talla baja desproporcionada.				

\* Los síndromes de Noonan, de Costello, de Noonan con lentiginosis múltiple (LEOPARD) y Cardio-facio-cutáneo responden a anomalías de la vía MAPK-ERK. Véase [Cap. 44.2](#).

- Estado nutricional: una afectación de peso importante puede afectar a la talla, aunque ésta última será menos significativa que la del peso si la causa es exclusivamente digestiva/nutricional.
- Exploración por aparatos:
  - *Piel*: La ictericia y la piel seca son propias del hipotiroidismo. Eccema atópico severo en defectos del *STAT5b*. Las manchas *café con leche* y las efélides de las rasopatías (Noonan, neurofibromatosis tipo 1, etc).
  - *Cabeza*: La hipoplasia mediofacial con frente prominente o cara de muñeca, en el déficit de GH. La baja implantación de orejas es típica del síndrome de Noonan y del Turner. La baja implantación del cabello en una niña es típica del síndrome de Turner. Implantación de pelo a nivel frontomedial en pico de viuda en el síndrome de Aarskog. Facies de luna llena en el síndrome de Cushing y en el pseudohipoparatiroidismo / pseudo-pseudohipoparatiroidismo (OHA: osteodistrofia hereditaria de Albright).
  - *Cuello*: Palpación de tiroides (bocio en el hipotiroidismo), cuello alado en el síndrome de Turner.
  - *Tórax*: distancia intermamilar aumentada en el síndrome de Noonan y de Turner. Soplo en cardiopatías (congénitas aisladas o asociadas a síndrome: estenosis pulmonar → síndrome de Noonan, estenosis aórtica en síndrome de Williams, anomalía aórtica y otros en el síndrome de Turner, etc.). Auscultación pulmonar patológica en asma crónica y fibrosis quística.
  - *Abdomen*: distensión abdominal en síndromes malabsortivos (enfermedad celiaca), visceromegalia en anemia crónica, infecciones y metabolopatías.
  - *Miembros*: El acortamiento del 4º metacarpiano en el síndrome de Turner (suele asociar *cubitus valgus*); de metacarpianos y falanges en el pseudohipoparatiroidismo / pseudo-pseudohipoparatiroidismo y en la acrodisostosis. Deformidad de madelung en las alteraciones del gen SHOX/región PAR1 (*Cap. 2.4*) y en el síndrome de Turner (*Cap. 2.3*).
  - Morfología de genitales externos: micropene, criptorquidia e hipoplasia de escroto en la deficiencia de GH, en anomalías de la sensibilidad a la GH y en algunas cromosomopatías (45X0/XY). Escroto en alforja en el síndrome de Aarskog. Por último, debe estudiarse el desarrollo puberal mediante Tanner (pubertad retrasada en el retraso constitucional de crecimiento y desarrollo, y en la deficiencia de ALS).
  - Neurológico: si asocia retraso psicomotor, pensar en pseudohipoparatiroidismo y pseudopseudohipoparatiroidismo (OHA), además de otras causas sindrómicas (*tabla 2.2*). Signos físicos y comportamientos sugestivos de privación afectiva (talla baja psicossocial).
- *Evaluación auxológica*:
  - **Peso**: percentilar (incluyendo desviaciones estándar – DE). Se deben anotar los puntos en la tabla correspondiente a su población y sexo.
  - **Talla**: mediante infantómetro para longitud en decúbito supino en menores de 2 años, o estadiómetro para talla en bipedestación en mayores de 2 años. Percentilar (incluir DE). Conviene un cálculo de *talla proyectada (TP)* mediante extrapolación de la talla del niño en el momento actual hasta su edad adulta siguiendo la misma curva-canal de crecimiento en la gráfica. La TP debe compararse con la talla diana para comprobar si el crecimiento del niño está dentro de lo esperable para su familia.
  - **Índice de masa corporal (IMC)**. Percentilar (incluir DE).
  - **Velocidad de crecimiento** entre dos tallas de al menos 6 meses (hasta 15 meses) y siempre extrapolada a cm/año. Percentilar según estadio puberal.
  - **Perímetro cefálico**. Percentilar (incluir DE).
  - *Proporciones corporales*. Permiten diferenciar entre una talla proporcionada y una desproporcionada, y, por tanto, sospechar una displasia ósea:
    - *Envergadura* o *braza* (distancia entre puntas de dedos medios con los brazos en extensión completa y abducción de 90°). En el recién nacido está reducida unos 2,5 cm respecto a la longitud; en la infancia suelen coincidir, mientras que en la adolescencia está unos 2 cm (varones) o 4 cm (mujeres) por encima de la talla.
    - *Talla sentado* (distancia vértex-cóccix) y relación con la talla (*ratio talla sentado/talla*). Existen tablas percentiladas → una ratio elevada (>p97) es indicativo de acortamiento de miembros (SHOX /PAR1 y displasias óseas).
    - Segmentos: *segmento inferior* (SI: distancia entre sínfisis pubis y suelo) y *segmento superior* (SS= Talla - SI). Debe calcularse su *cociente*, SS/SI: de 1,7 en el recién nacido, algo por encima de 1 en los primeros años, de 1 en torno a los 10 años, y ligeramente <1 posteriormente (0.9-1). Un cociente SS/SI reducido es indicativo de cortedad de columna (displasia espondilar o antecedente de radiación espinal), mientras que se encuentra incrementado en el acortamiento de miembros (SHOX /PAR1 y displasias óseas).
    - Proporcionalidad entre las partes de los miembros (descartar acortamiento proximal o *rizomelia*, típico de acondro-hipocondroplasias; medio o mesomelia, con/sin deformidad de madelung, característico de haploinsuficiencia del gen SHOX; y distal o acromelia).
  - Tensión arterial. Incrementada en el síndrome de Cushing.



## 2 Exploraciones complementarias iniciales (1º nivel)

- **Edad ósea (EO):** radiografía simple de *mano y muñeca izquierdas* en mayores de 1-2 años, y *pie-tobillo izquierdo* en menores de esa edad. Permite interpretar lo siguiente:
  - Valora el **grado de maduración ósea** del niño, comparando con estándares existentes como el atlas de *Greulich & Pyle*. Otro atlas útil es el de *Tanner-Whitehouse* que permite un cálculo más preciso, aunque más laborioso, al valorar hueso por hueso (véase <http://www.webpediatrica.com/endocrinoped/antropometria.php>). Por regla general, en niños entre 1 y 2 años la valoración del carpo es poco fiable debiendo mirarse el número de epífisis visibles en los huesos largos u optando por realizar una radiografía del pie-tobillo izquierdo; en menores de 13-14 años debe valorarse el tamaño de las epífisis fundamentalmente, y en mayores su grado de fusión. La normalidad de la edad ósea comparada con la edad cronológica varía según esta última: entre 2-4 años una diferencia de hasta 12 meses es considerada normal o acorde; entre los 4-12 años la diferencia normal es de 18 meses; y en mayores de 12 años la diferencia puede llegar a ser de hasta 24 meses. Con esta estimación de la maduración ósea es posible lo siguiente:
    - 1) Cálculo del *pronóstico de talla adulta (PTA)* mediante el grado de maduración ósea es más preciso que el uso de la talla proyectada (talla adulta correspondiente al percentil de talla actual). Para ello se usan algoritmos matemáticos como el método de *Bayley-Pinneau* (tabla 2.3).

Tabla 2.3 Porcentaje de talla adulta alcanzado (Bayley-Pinneau)						
Edad ósea EO (años)	NIÑOS			NIÑAS		
	EO retrasada >1 año	EO normal +/- 1 año	EO adelantada >1 año	EO retrasada >1 año	EO normal +/- 1 año	EO adelantada >1 año
6	68			73.3	72	
6.5	70			75.1	73.8	
7	71.8	69.5	67	77	75.7	71.2
7.5	73.8	70.9	68.3	78.8	77.2	73.2
8	75.6	72.3	69.6	80.4	79	75
8.5	77.3	73.9	70.9	82.3	81	77.1
9	78.6	75.2	72	84.1	82.7	79
9.5	80	76.9	73.4	85.8	84.4	80.9
10	81.2	78.4	74.7	87.4	86.2	82.6
10.5	81.9	79.5	75.8	89.6	88.4	88.3
11	82.3	80.4	76.7	91.8	90.6	89.1
11.5	83.2	81.8	78.6	92.6	91.4	90.1
12	84.5	83.4	80.9	93.2	92.2	92.4
12.5	86	85.3	82.8	94.9	94.1	94.5
13	88	87.6	85	96.4	95.8	96.3
13.5		90.2	87.5	97.7	97.4	97.2
14		92.7	90.5	98.3	98	98
14.5		94.8	93	98.9	98.6	98.6
15		96.8	95.8	99.4	99	99
15.5		97.6	97.1	99.6	99.3	99.3
16		98.2	98	99.8	99.6	99.5
16.5		98.7	98.5	99.9	99.7	99.8
17		99.1	99	100	99.9	99.5
17.5		99.4			99.98	
18		99.6			100	
18.5		100				

En <http://www.webpediatrica.com/endocrinoped/antropometria.php> dispone del cálculo automático del PTA mediante éste y otros métodos pronósticos.

Con esta tabla se debe buscar el porcentaje de talla adulta (%TA) alcanzado por el paciente en la actualidad, en función del sexo y EO. Este %TA se obtiene siguiendo los siguientes pasos: (1º) situarse en la fila de la primera columna correspondiente a la edad ósea del paciente; (2º) se escoge la columna (de dicha fila) correspondiente al sexo del paciente y grado de adelanto/retraso óseo respecto a edad cronológica; por último, (3º) se utiliza la fórmula  $PTA = (Talla\ actual \times 100) / (\%TA)$  para obtener la talla adulta predicha o PTA. Otros métodos menos usados son el de *Roche-Wainer-Thyssen* (infrapredice talla final) y el de *Tanner-Whitehouse II* (sobrepredice).

2) *Valorar patologías probables según diferencia entre edad ósea y edad cronológica*: La edad ósea se retrasa de forma importante en el hipotiroidismo, en el déficit de GH, en el retraso constitucional de crecimiento y desarrollo y en algunas anomalías del eje GH-IGF-1 como la deficiencia de ALS. Algo menos en el síndrome de Cushing (a veces acorde o incluso acelerada) mientras que se adelanta en la talla baja derivada de una pubertad precoz. El resto de entidades suelen tener una edad ósea acorde.

- Además de valorar el grado de maduración ósea, una simple radiografía de mano-muñeca que incluya parte distal de antebrazo permitirá ver **signos radiológicos** propios de un raquitismo incipiente (*Cap. 15.1.2*), de posibles anomalías del gen SHOX/región PAR1 (*Cap. 2.4*), así como de algunos tipos de displasia ósea, todos ellos causas de talla baja.

- *Analítica de sangre y sistemático de orina*:

- Hemograma** con VSG (descartan anemia crónica, enfermedades hematológicas y patología orgánica de larga evolución). La elevación de la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) constituye un resultado inespecífico que requiere una historia clínica exhaustiva en busca de signos sugerentes de enfermedad inflamatoria crónica que asocie talla baja como una enfermedad inflamatoria intestinal (causa más habitual en este grupo), una artritis crónica idiopática, , etc. pero sin olvidar otras causas más frecuentes no relacionadas con talla baja, algunas inflamatorias como infecciones agudas y crónicas (v.g. tuberculosis), y otras no inflamatorias como anemia, macrocitosis, hemorragia aguda (incluida la menstruación), la insuficiencia renal, neoplasias (linfoma), etc.
- Bioquímica** general con calcio, fósforo, función hepática y renal, y perfil férrico (ferritina).
- Perfil tiroideo** (TSH, T4 libre).
- Despistaje de enfermedad celiaca** mediante IgA antitransglutaminasa, incluyéndose la determinación de IgA total para descartar deficiencia de IgA que invalide su interpretación; en tal caso, solicitar antitransglutaminasa IgG (actualmente ya no se considera útil la determinación conjunta de anticuerpos antigliadina en menores de dos años). La enfermedad celiaca supone el 2-8% de las tallas bajas, y la deficiencia de Ig A concomitante está presente en el 7-10% de los celíacos.
- Factores de crecimiento** (IGF-I y IGFBP-3): estiman de forma indirecta la efectividad de la GH, con variaciones según edad, función hepática y estado nutricional (habitualmente incrementados en obesos y reducidos en niños con bajo peso). También es preciso conocer que la IGFBP-3 es más específica pero menos sensible que la IGF-1 para el diagnóstico de deficiencia de GH, de modo que se suele utilizar mejor la IGF-1 para el despistaje de la misma, pero resulta más recomendable la BP3 en menores de 3 años al verse menos influenciada por el factor edad, entre otros. La tabla 2.4 muestra unos valores de referencia orientativos (valores de IGF-1 según ensayo IMMULITE 2000/Xpi revisados en 2018), si bien, resulta esencial tener en cuenta aquellos dados por el laboratorio según el método analítico utilizado para una adecuada interpretación de los mismos.

	IGF-1 (ng/ml)		IGBP-3 (µg/ml)	
	♂	♀	♂	♀
<b>0-3 años</b>	<15-129	18-172	1 ± 0.1	1.1 ± 0.2
<b>4-6 años</b>	22-208	35-232	0.8 ± 0.2	1.1 ± 0.2
<b>7-9 años</b>	40-255	57-277	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.3
<b>10-11 años</b>	69-316	118-448	1.8 ± 0.7	1.9 ± 0.5
<b>12-13 años</b>	143-506	170-527	2.1 ± 0.6	2.3 ± 0.6
<b>14-15 años</b>	177-507	191-496	2.2 ± 0.6	2.6 ± 0.4
<b>16-18 años</b>	173-414	190-429	2.6 ± 0.5	2.6 ± 0.6
<b>Tanner 1</b>	71-394	63-271	-	-
<b>Tanner 2</b>	122-508	114-411	2.9 ± 0.7	3.1 ± 0.5
<b>Tanner 3</b>	164-545	166-510	3.8 ± 1.1	3.3 ± 0.6
<b>Tanner 4</b>	174-480	170-456	4.3 ± 1.0	3.5 ± 0.7
<b>Tanner 5</b>	169-400	161-384	4.3 ± 1.4	3.6 ± 0.5

- *Estudios condicionados*:

- Cariotipo**: en todas las niñas con talla baja, y en varones con alteraciones genitales o rasgos dismórficos/retraso psicomotor.
- En lactantes y preescolares con retraso ponderal asociado: **gasometría venosa** para descartar acidosis tubular renal, así como niveles de Zinc, urocultivo, coprocultivo y parásitos en heces. Si, además, asocia patología respiratoria recurrente realizar test del sudor (fibrosis quística). Para valorar grado nutricional ampliar con prealbúmina, ácido fólico y proteína transportadora de retinol



- Si asocia obesidad/sobrepeso con descenso de velocidad de crecimiento, descartar hipercortisolismo (**cortisol libre urinario** de 24 horas – CLU24h -, repetido, al menos, dos veces); también el hipotiroidismo y el déficit de GH son causa de obesidad asociada a descenso de velocidad de crecimiento. Si esta obesidad/sobrepeso asocia retraso psicomotor, solicitar PTH, Ca y P (pseudohipoparatiroidismo).
- **Serie ósea** en el caso que exista desproporción para descartar alteraciones esqueléticas. Descartar raquitismo si datos sugestivos (ensanchamiento metafisario) a través de un estudio del metabolismo fosfo-cálcico (calcio total y fosforo en sangre y orina de micción o 24 horas, fosfatasa alcalina) con 25OH-VitD3 y PTH.
- El pequeño para edad gestacional requiere seguimiento hasta los 4 años de edad para objetivar si realiza *catch-up* de talla o debe valorarse terapia con GHrh. Véase [Cap. 2.2](#).



### 3 Exploraciones complementarias de 2º y 3º nivel

Según la sospecha, y si aún no se ha llegado a un diagnóstico exacto, deben ampliarse los estudios en función de los resultados anteriores:

- a) Si se constata *velocidad de crecimiento anormal* o *factores de crecimiento IGF-1/BP3 disminuidos*, debe valorarse el eje somatotropo en busca de una deficiencia de GH, resistencia o insensibilidad a la misma, deficiencia primaria de IGF-1, o defectos de la subunidad ácido lábil (ALS). El primer paso en este cometido es la realización de **tests de estímulos de secreción de GH** (tabla 2.5), con o sin primación con esteroides sexuales en peripuberales (controvertido)\*:

Tabla 2.5 Principales test estimulación de GH			
Prueba de estimulación	Procedimiento	Obtención muestras	Observaciones
<b>Propranolol + ejercicio</b>	Propranolol: 0,5 mg/Kg VO (máx. 20mg) y reposo A la 1:30h, realizar 20-30 min de ejercicio intenso en forma regular (bicicleta ergométrica o subir y bajar escaleras)	0,30,60,120 minutos	Contraindicado en asma y cardiopatía
<b>Clonidina</b> (2-[2,6-diclorfenil]- amino-2-imidazoline)	<10 años: 0,075 mg/m <sup>2</sup> VO >10 años: 0,125 mg/m <sup>2</sup> VO	(-30), 0, 30, 60, 90, 120, (150) minutos	Somnolencia, hipotensión
<b>Hipoglucemia insulínica</b>	Insulina regular 0,1 UI/Kg SC 0,05 UI/Kg si sospecha déficit ACTH	(- 15), 0, 15, 30, 60, 90 minutos	Valorable si desciende 50% cifra de glucemia o síntomas de hipoglucemia. Contraindicado si antecedentes de convulsiones o hipoglucemias previas
<b>L-dopa</b> (L-3,4-Dihidroxifenilalanina)	<15 kg de peso: 125 mg; VO <35 Kg de peso: 250 mg; VO >35 Kg de peso: 500 mg; VO	- 30, 0, 30, 60, 90, 120 minutos	Náuseas, vómitos, vértigo, cefalea
<b>Arginina</b> (Clorhidrato de Arginina)	Clorhidrato de arginina IV al 5-10%: diluido en suero fisiológico en infusión de 30 minutos: 0,5 gr/Kg de peso (máx: 30 gr)	- 30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutos	Náuseas, irritación local en zona de infusión
<b>Glucagón</b>	0.1 mg/kg (30 µg/kg para algunos autores) IM o SC (máximo 1 mg)	-30, 0, 30, 60, 90, 120 minutos	Dolor abdominal, náuseas, vómitos,

\* En niños con retraso puberal o en situación peripuberal donde la respuesta a la GH puede estar reducida, puede ser recomendable la **primación con esteroides sexuales**. No obstante, no existe consenso sobre el uso de la misma ya que con este proceder, aunque se podría reducir el número de los pacientes no respondedores en más de un 50%, la ausencia de respuesta sigue sin ser sinónimo de déficit de GH.

- **Niños:** *cipionato de testosterona* depot intramuscular 125 mg/m<sup>2</sup>, 1 dosis 7-10 días antes del Test de GH. Se pueden plantear dosis menores de eficacia similar (62.5 mg/m<sup>2</sup>) o múltiples dosis si no hay respuesta a los previos (3 dosis IM cada mes con test de GH a los 10 días de la última dosis).
- **Niñas:** *valerato de estradiol* VO 1-2 mg/día (1 mg en menores de 20 kg; 2 mg en mayores) durante 3 días previos al Test de GH.

*Consideraciones:*

- i. Los tests más utilizados son la hipoglucemia insulínica, el test de clonidina y el propanolol-ejercicio. Además de lo expuesto, existen más tests dinámicos que valoran la secreción de GH.
- ii. La validez de los mismos está en entredicho por lo que se exigen dos tests alterados para establecer un posible déficit de GH. Los niveles de GH que se consideran normales en respuesta a los tests de estímulos son controvertidos y están sujetos a discusión. Una respuesta es normal si es > 10 ng/ml (**>7 ng/ml con los nuevos inmunoensayos**), si la respuesta es < 5 ng/ml (**< 3 ng/mL**) apunta a **déficit total** y si está entre 5-10 ng/ml (**3-7 ng/mL**) se sospecha **déficit parcial**.

*Actitud* según el resultado de éstos:

- Si parece probable el déficit de GH (criterios auxológicos, factores de crecimiento y pruebas de GH patológicas), está indicado realizar **RMN cerebral centrada en hipófisis** y un **estudio del resto de ejes hipotálamo-hipofisarios** (T4L, TSH, ACTH, cortisol, prolactina y, en caso de ausencia de pubertad en el adolescente, FSH, LH y el esteroide sexual correspondiente) para descartar hipopituitarismo (véase [Cap.42.1](#)). Se valorará estudio genético según sea aislado o combinado el déficit de GH (véase [Cap. 2.1](#)).
- Si los niveles de GH resultan normales o elevados (10-20 ng/mL) pero los de IGF-1, IGFBP3 y ALS son bajos, puede valorarse estudiar la secreción de IGF-1 y BP3 tras estímulo con GH (**test de generación de somatomedinas**). Diríjase al [Cap. 2.1](#) para más detalles.
  - *Protocolo:* administración de GH a dosis de 0.035 mg/kg/día SC durante 3 días y determinación de los valores de IGF1 y de IGFBP3 antes y tras los 3 días (existen protocolos que extienden la administración a 4 días con 0,03 mg/kg/día, e incluso a 8 días).
  - *Interpretación:* Validez en entredicho. La ausencia de respuesta (IGF-1 < 20ng/ml y IGFBP3 < 0.4mg/L) indica insensibilidad o resistencia a GH. Se requerirá estudio molecular dirigido.

Realizado, o no, el test de somatomedinas, se requiere estudio molecular de defectos en el receptor de GH (*GHR*; 5p14-p12), de la señalización de GH (*STAT5B*;17q21.2) y de la subunidad ácido lábil (*IGFALS*; 16p13.3), entre otros. Véase [Cap. 2.1](#).

**b)** La elevación de CLU24h exige confirmación de hipercortisolismo y detección del origen. Véase [Cap. 30](#).

**c)** El despistaje de enfermedad celiaca en toda talla baja es obligado dado que puede constituir el único signo. La positividad de la serología exige confirmación y, por tanto, derivación a una unidad de gastroenterología. La dieta sin gluten debe permitir el *catch-up* de talla de forma progresiva.

**d)** En casos de elevación de VSG se sugiere, además de una historia clínica exhaustiva en busca de síntomas sospechosos de patología de base (véase *síntomas asociados en punto 1*), evaluar otros resultados analíticos que la elevan, como la anemia, la determinación conjunta de otros reactantes de fase aguda, como la PCR, que oriente a un proceso agudo; descartadas estas situaciones deberá repetirse la VSG pasadas unas pocas semanas (la VSG se eleva a las 24 h de iniciado el estímulo inflamatorio y no suele normalizarse hasta al cabo de cinco a diez días de su resolución) y, de perpetuarse su elevación, hacer un mantoux, una radiografía de tórax, un cultivo de orina, un proteinograma (con electroforesis) y sangre oculta en heces.

**e)** Una disminución del bicarbonato sérico puede significar, en el niño pequeño con talla baja y retraso ponderal, una acidosis tubular renal. Exige un estudio nefrológico que lo confirme y descarte otras anomalías tubulares asociadas.

**f)** El pequeño para edad gestacional debe orientarse de la siguiente manera:

- Si no asocia alteraciones asociadas requerirá seguimiento hasta los 4 años de edad para objetivar si realiza *catch-up* de talla o, por el contrario, debe valorarse terapia con GHrh. Véase [Cap. 2.2](#) para ampliación de pruebas complementarias y seguimiento.
- Si se sospecha cuadro sindrómico debe procederse a una valoración dismorfológica teniendo en cuenta algunos signos característicos ([tabla 2.2](#)):
  - La asociación con sordera, microcefalia y/o retraso psicomotor son sugestivas de alteraciones moleculares en IGF1R e IGF1. Véase [Cap. 2.1](#).
  - La macrocefalia relativa en el PEG grave puede ser un signo de síndrome de Silver-Russell y síndrome 3M. Para estos cuadros sindrómicos y otros menos frecuentes véase [Cap. 2.2](#)

- g) Raquitismo: estudio del metabolismo fosfo-cálcico (Ca/P y creatinina en S/O) con fosfatasa alcalina, calcidiol y PTH. Véase [Cap. 15.1](#).
- h) Displasia ósea: evaluación de la serie ósea realizada por parte de radiólogos expertos, dismorfólogos o en unidades específicas que orienten el estudio molecular. Véase [Cap. 4.1](#). Las formas más conocidas, por su frecuencia, son:
- La presencia de hipocrecimiento mesomélico, deformidad de Madelung o alteraciones en la RX sospechosas (radiolucencia epífisis distal de radio, triangularización del carpo, etc.) exigen el estudio del gen *SHOX* (Xp22.33) y regiones flanqueantes del PAR1. Por orden de severidad, estas mutaciones determinan talla baja sutilmente mesomélica, discondrosteosis Léri-Weill, y displasia mesomélica de Langer. El síndrome de Turner puede cursar con Madelung en en 8% de los casos.
  - La presencia de rizomelia y otros signos radiológicos hacen probables los diagnósticos de hipocondroplasia y acondroplasia (forma más severa), que obligan al estudio del gen *FGFR3* (4p16.3).
  - Otras formas de displasia en la [tabla 2.2](#).
- i) Cuadro sindrómico: evaluación por especialista en dismorfología que oriente el estudio molecular. Los síndromes más frecuentes que cursan típicamente con talla baja son el síndrome de Noonan ([Cap. 44.2](#)), el síndrome de Turner ([cap. 2.3](#)), el síndrome de Williams ([Cap. 44.2](#)), el síndrome de Down ([Cap. 44.2](#)), el síndrome de Aarskog (PEG leve) y el síndrome de Silver-Russell (PEG severo) ([Cap. 2.2](#)). Véase [tabla 2.2](#) para otras entidades. Merece mencionarse, al constituir una endocrinopatía, pseudohipoparatiroidismo tipo Ia, que cursa con talla baja asociada a resistencia hormonal, además de retraso psicomotor y metacarpos y falanges cortas, entre otros (*GNAS*; 20q13.32).
- j) La insuficiencia renal y hepática, la enfermedad inflamatoria intestinal, la anemia y otras enfermedades crónicas pueden ser causa de talla baja, aunque rara vez constituye el signo de presentación. Requiere evaluarse el estado de dicha enfermedad para poder asegurar si la talla baja asociada es una consecuencia o deben valorarse otras causas concomitantes.



#### 4 Terapias en la talla baja

Depende de la causa, aunque en la mayor parte de los casos de nuestro medio (talla baja idiopática), no suelen requerir de tratamiento (*véase más abajo*):

- En el caso de patología subyacente será necesario el tratamiento etiológico.
- Para el déficit de GH y algunas entidades con hipocrecimiento sin déficit ([tabla 2.6](#)) está considerado el tratamiento con **GH recombinante humana** (*somatropina*) (GHRh). La GHRh estimula el crecimiento longitudinal de los huesos largos de manera prácticamente dosis-dependiente y es el **tratamiento específico del déficit de GH**. El resto de indicaciones mencionadas en la [tabla 2.6](#) y otras muchas no aprobadas específicamente por la mayor parte de las agencias farmacéuticas (displasias óseas, síndromes dismórficos, etc) han sido contempladas desde que la ingeniería genética permitió la biosíntesis de GH en la década de los 80, de modo que hoy día su disponibilidad está limitada, además de por tales indicaciones aceptadas internacionalmente, por su precio y potenciales efectos secundarios; para estos casos sin deficiencia de GH, los resultados obtenidos son discretos (mejorías medias de 1-1,5 cm/año en la talla adulta).

La GHRh se administra por vía subcutánea, una dosis única diaria, habitualmente antes de acostarse, de 0,025-0,035 mg/kg/día en los pacientes deficitarios, y varía de 0,035-0,05 mg/kg/día en el resto de indicaciones ([tabla 2.6](#)). La equivalencia en UI es 1UI=0.33mg.

**Tabla 2.6 Terapia con somatropina recombinante humana o GHrh (vía subcutánea - SC)**

Indicaciones y dosis	Indicación	Dosis SC	Financiación	Requisitos
	Déficit de GH	0,025-0,035 mg/Kg/día	Sí, en el Sistema Nacional de Salud (SNS)	Diagnóstico de déficit
	Síndrome de Turner	1,4 mg/m <sup>2</sup> /día (0,045-0,050 mg/Kg/día)	Sí (SNS)	Cariotipo
	Insuficiencia renal crónica en niños prepuberales	0,040-0,050 mg/Kg/día	Sí (SNS)	Filtrado glomerular<50% o diálisis
	Síndrome de Prader-Willi	0.5-1,0 mg/m <sup>2</sup> /día (0,035 mg/kg/día)	Sí (SNS)	Diagnóstico genético-molecular
	Niños PEG/CIR sin crecimiento recuperador	0,035 –0,050 mg/Kg/día	Sí (SNS)	Peso y/o talla al nacimiento <-2DS, no catch-up y talla actual <-2.5 DS y <-1DS talla diana
	Haploinsuficiencia del gen SHOX	0,040 –0,050 mg/Kg/día	Sí (SNS)	Diagnóstico genético-molecular
	Talla baja idiopática	0,035-0,050 mg/Kg/día	No (sólo la FDA -food and drug administration)	Talla <-2.25 DS
	Síndrome de Noonan	0.033- 0.066 mg/kg/día	Aprobado, pendiente de condiciones de financiación SNS	Por determinar
Contraindicaciones	Se contraindica su uso si existe hipersensibilidad a la misma, neoplasia activa, embarazo, lactancia o si maduración ósea completa.			
Fin	Edad ósea 15-16 años en ♂ ó 14 años en ♀ y/o velocidad de crecimiento < 2 cm/año.			
Beneficios	La eficacia es variable y depende de muchos factores (indicación, momento del inicio, niveles de IGF-1 al comienzo, etc.). El primer año de tratamiento es el periodo en el que es mayor la ganancia con GHrh.			
Efectos 2º	<p>Los riesgos conocidos del tratamiento con GH en los pacientes deficitarios son escasos, siendo los más frecuentes la epifisiolisis de la cabeza femoral y la hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri, cefaleas, náuseas, vómitos y posible repercusión visual por edema de papila), con una frecuencia aproximada, en ambos casos, de 1:1000 niños tratados.</p> <p>A dosis más altas y mantenidas (resto de indicaciones), puede haber disminución de la sensibilidad a la insulina (hiperglucemia), desarrollo de rasgos acromegaloides y elevación suprafisiológica de los niveles séricos de IGF-1 de repercusión incierta.</p> <p>En cualquiera de los casos, además de los efectos secundarios mencionados, se ha descrito artralgias, mialgias, parestesias, reacciones locales en lugar de la inyección, escoliosis, disfunción tiroidea transitoria, etc. El riesgo de nuevos tumores o reactivación de un tumor no está elevado en niños tratados con GH que no tienen algún otro factor de riesgo aumentado.</p>			
Seguimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Auxológico</b> cada 6 meses. Por regla general, y si lo que se pretende es la mejoría de la talla final, se recomienda suspender terapia si la velocidad alcanzada en un año es menor de +0,5 DE. En algunos casos (anomalías del gen SHOX) se debe evaluar cambios en la desproporción (ratios braza/talla, talla sentado/talla) así como vigilar tendencia a sobrepeso.</li> <li>- <b>Edad ósea</b> anual (o semestral si se acerca el momento de finalizar el tratamiento).</li> <li>- <b>Analítico</b> anual: <ul style="list-style-type: none"> <li>o IGF1, BP3: si se excede el p97 de IGF-1 se recomienda reducir dosis.</li> <li>o TSH, T4L</li> <li>o HbA1C y otros según indicación: insulina/glucosa, etc (véase capítulos correspondientes).</li> </ul> </li> </ul>			

- Para la deficiencia primaria de IGF-I o la insensibilidad a GH (talla < -3 DE, IGF-I basal < percentil 2.5 con niveles normales de GH) está indicado el tratamiento con **IGF-I recombinante humano (Mecasermina)** a dosis individualizadas desde 0.04 mg/kg/cada 12 horas hasta máximo 0.12 mg/kg/12 horas. Por su efecto similar al de insulina se debe administrar alrededor de una comida para evitar hipoglucemias. Véase [Cap. 2.1](#).
- **Otros fármacos:** no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de análogos del factor liberador de gonadotropinas (GnRH) para frenar desarrollo puberal en pacientes con talla baja, ni el uso de inhibidores de la aromatasa o de esteroides anabolizantes (oxandrolona) para estimular el crecimiento.



## ENTIDADES RELEVANTES que cursan con HIPOCRECIMIENTO

### A. TALLA BAJA IDIOPÁTICA. RETRASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO. TALLA BAJA FAMILIAR

Guerrero López MC, Guerrero-Fernández J, Carcavilla Urquía A. → Fecha de última modificación: 27/04/2020

La Talla Baja Idiopática (TBI) se define como la situación en la que un individuo tiene una altura por debajo de  $< -2DE$  para la edad, sexo y población de referencia, con tamaño normal al nacer y ausencia de desproporción corporal, y sin evidencia de enfermedad sistémica, endocrina, nutricional o cromosómica. Engloba a un grupo heterogéneo de causas no identificadas de talla baja (60-80%). En esta definición se incluyen los niños etiquetados de talla baja familiar (TBF) y retraso constitucional de crecimiento y desarrollo (RCCD).

**Clínicamente**, los niños con TBI tienen característicamente una longitud y peso adecuados al nacimiento, y cursan con niveles normales de GH. La TBI se puede subdividir en grupos en función de la edad ósea (si está retrasada orientará a RCCD, y en función de la existencia de antecedentes familiares o no):

- *Talla Baja Idiopática con antecedentes de Talla Baja Familiar (TBF)*: existen antecedentes de talla baja en al menos uno de los progenitores. La velocidad de crecimiento durante la infancia es normal, la edad ósea es acorde a la edad cronológica y el inicio puberal suele ser normal. La talla adulta final será normal-baja, acorde a la altura parental.
- *Talla Baja Idiopática con antecedentes familiares de Retraso Constitucional de Crecimiento y Desarrollo (RCCD)*: Mucho más frecuente en varones que en niñas. El crecimiento es normal durante la primera infancia, pero se ralentiza progresivamente. La edad ósea se encuentra retrasada con respecto a la edad cronológica y el inicio puberal es tardío. Se constatan antecedentes de desarrollo puberal tardío en los progenitores. En el 80-90% de los casos alcanzan una talla adulta final normal acorde a su talla diana.
- *Talla Baja Idiopática con antecedentes familiares de RCCD y TBF*: es frecuente esta asociación y generalmente los niños alcanzan una altura por debajo de la de sus progenitores.
- *Talla Baja Idiopática sin antecedentes familiares de RCCD ni talla baja familiar*: en menos de un 10% de los casos no se encuentran ningún antecedente familiar.

Hallazgo	TBF	RCCD
Talla de los padres	Baja (al menos uno)	Normal
Desarrollo puberal en los padres	Normal	A menudo retrasado
Longitud y peso al nacimiento	Normal	Normal
Crecimiento (0 a 2 años)	Normal	Lento
Crecimiento (2 años a pubertad)	Normal	Lento
Edad ósea	Acorde	Retrasada
Inicio puberal	Normal	Retrasado
Crecimiento en pubertad	Normal-bajo	Normal-algo disminuido
Talla adulta final	Baja (dentro de TD)	Normal (dentro de TD)

El **diagnóstico** se debe realizar por exclusión, por lo que no se debe catalogar a un niño en este grupo sin haber realizado un estudio completo previamente para descartar enfermedad orgánica, endocrina, nutricional o carencia afectiva. Pese a ello, en un pequeño porcentaje de pacientes con TBI se identifican alteraciones monogénicas; en un 2-4% se encuentran anomalías del gen SHOX/PAR1, y en un 1,4% en ACAN. Menos clara es la implicación en la TBI de otros genes como NPR2 o GHR.

En general, a menos que presenten signos o síntomas de otra enfermedad subyacente durante el **seguimiento**, estos niños sólo requieren observación y controles de EO/pubertad. Cuando se demanda **tratamiento** para una mejora de la talla final, aunque controvertidas, las opciones terapéuticas son:

- Para los casos con mal pronóstico de talla, la terapia con **GH recombinante humana** es una opción en algunos países. Podría proporcionar aumento de altura en algunos casos con una ganancia media que varía según diversos factores (edad de comienzo, niveles de IGF-1 al inicio, antecedente de talla baja familiar, etc). En términos globales es de unos 5.2 cm. La relación coste-beneficio es controvertida y los datos sobre la seguridad a largo plazo son limitados. En Estados Unidos y otros países está aprobado el tratamiento con GHRh en niños  $< -2.25 DE$  con TBI a dosis medias de 0.035-0.050 mg/kg/día SC. No existe evidencia de aumento de talla con tratamiento con IGF-1, análogos de GnRH o inhibidores de la aromatasa en el momento actual, si bien, los análogos de GnRH (habitualmente niñas, en fases iniciales de pubertad) o inhibidores de la aromatasa (solo niños en pubertad → **anastrozol** a 1 mg/día VO) combinados con GHRh podrían optimizar la eficacia de esta última.

- En el RCCD con repercusión psicológica se puede inducir el desarrollo de pubertad y acelerar crecimiento con esteroides sexuales, aunque debe saberse que no mejora el pronóstico de talla final:
  - En el varón de  $\geq 14$  años (habitualmente edad ósea de 12,5-13 años): **cipionato de testosterona** 50 (-100) mg al mes IM durante 4-6 meses.
  - En niñas a partir de los 13 años (habitualmente edad ósea de 11 años): **17- $\beta$ -estradiol** 0.5 (-1) mg VO durante 4-6 meses o hasta Tanner III. *Alternativa: etinilestradiol* 5-10 mcg/día VO.

### **BIBLIOGRAFÍA**

- Argente J, Pérez-Jurado LA. Genetic causes of proportionate short stature. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(4):499-522.
- Argente Oliver J, Soriano Guillén L. Hipocrecimiento. En: Argente Oliver J, Soriano Guillén L. Manual de Endocrinología Pediátrica. 2ª ed. Madrid. Ergon; 2014. P.1-14
- Guerrero-Fernández J, Gracia Bouthelie R. Actuación ante un niño con retraso del crecimiento. Jano. 2007; 1659: 25-9.
- Martínez AS, Domené HM, Ropelato MG, Jasper HG, Pennisi PA, Escobar ME, Heinrich JJ.. Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(11):4168-72.
- Orío Hernández M, Guerrero-Fernández J, Oliver Iguacel A, Gracia Bouthelie R. Patología del crecimiento. En: Guerrero Fernández J. Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría. 5ª ed. Madrid. Publimed; 2009. p.582-86
- Pombo M, Castro-Feijóo L. Hormona de crecimiento: dudas razonables después de más de tres décadas de experiencia. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2010; 1 (Suppl): 41-7.
- Pozo Román J. Crecimiento normal y talla baja. Pediatr Integral 2015; XIX (6): 411.e1-411.e23
- Roca Gardeñas G, Corripio Collado R, Pérez Sánchez J, Escofet Oteras C, Baraibar Castelló R. Talla final en pacientes afectos de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) tratados con metilfenidato. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2012;3(1):47-51.
- Ros Pérez P. Valoración y utilidad de la edad ósea en la práctica clínica. Form Act Pediatr Aten Prim.2011;4:253-7
- Rogol A. Diagnostic approach to children and adolescents with short stature. UptoDate Aug 08, 2016.
- Şiklar Z, Berberoğlu M. Syndromic Disorders with Short Stature. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2014; 6(1): 1–8.