ACTUALIZACIÓN

Talla baja. ¿Tratamiento con hormona de crecimiento?

Short stature. Growth hormone treatment?

Dr. Juan Pablo Hayes Dorado[1]. https://orcid.org/0000-0002-5954-4390

Resumen:

La talla baja representa un motivo frecuente de consulta, por lo cual es muy importante su evaluación objetiva, detectar las patologías relacionadas y realizar el tratamiento adecuado.

La talla baja está definida por una talla situada por debajo del percentil 3 o -2 desviaciones estándar para la edad y sexo, en la curva de crecimiento de referencia para esa población.

La hormona de crecimiento recombinante humana está indicada en las siguientes condiciones: Deficiencia de hormona de crecimiento, síndrome de Turner, síndrome de Noonan, deficiencia del gen SHOX, síndrome de Prader-Willi, enfermedad renal crónica, pequeños para la edad gestacional sin recuperación del crecimiento y talla baja idiopática.

Es importante incorporar intervenciones psicosociales para abordar mejor el bienestar de los niños con talla baja, con o sin el uso de hormona de crecimiento.

Palabras clave:

Rev Soc Bol Ped 2025; 63 (1): 55-9: Talla baja, hormona de crecimiento, talla baja idiopática.

Abstract:

Short stature is a frequent reason for consultation, so it is very important to objectively evaluate it, detect related pathologies and carry out the appropriate treatment.

Short stature is defined as a height below the 3rd percentile or -2 standard deviations for age and sex, on the reference growth curve for that population.

Human recombinant growth hormone is indicated in the following conditions: Growth hormone deficiency, Turner syndrome, Noonan syndrome, SHOX gene deficiency, Prader-Willi syndrome, chronic kidney disease, small for gestational age without growth recovery and idiopathic short stature.

It is important to incorporate psychosocial interventions to better address the well-being of children with short stature, with or without the use of growth hormone.

Keywords:

Rev Soc Bol Ped 2025; 63 (1): 55-9: Short stature, growth hormone, idiopathic short stature.

Talla baja:

La talla baja representa un motivo frecuente de consulta, por lo cual es muy importante su evaluación objetiva, detectar las patologías relacionadas y realizar el tratamiento adecuado.

Varios padres acuden a consulta para que sus hijos aumenten el crecimiento, solicitando tratamiento con hormona de crecimiento [1].

Son varias las causas de talla baja que deben pesquisarse, incluyendo alteraciones en el estado nutricional, enfermedades sistémicas, medicamentos, déficits hormonales y enfermedades genéticas [2].

Se ha considerado la talla baja como un factor de riesgo de inmadurez social, infantilización, baja autoestima, acoso escolar, sobreprotección, estrés e incluso alteraciones psicopatológicas (infrecuentes) [2].

Deben evaluarse a los niños que presenten talla baja, definida por una talla situada por debajo del percentil 3 o -2 desviaciones estándar para la edad y sexo, en la curva de crecimiento de referencia para

(1) Médico pediatra. Santa Cruz de la Sierra.

Conflicto de intereses: Los autores indican que el presente trabajo no tiene conflicto de intereses.
Artículo aceptado el 08/11/24.

esa población; también deben estudiarse a los niños con una talla discrepante con la talla media parental (talla diana) y a los que presenten desaceleración de la velocidad de crecimiento [1].

Tratamiento:

Se indicó L-arginina a los niños con talla baja, sin bases científicas claras, por su efecto en el músculo (aumentando su volumen) y el suministro de sangre y la cantidad de óxido nítrico en la sangre; probablemente, estimulando la liberación de hormona del crecimiento. Sin embargo, ningún ensayo clínico respalda su uso [3].

También se administró zinc como tratamiento de la talla baja. En 24 niños estudiados con deficiencia de hormona de crecimiento (GH), se determinaron los niveles de zinc en los eritrocitos: 11 niños (45,9%) presentaron deficiencia de zinc (grupo 1) y 13 (54,1%), niveles normales de zinc (grupo 2); la velocidad de crecimiento (VC) fue 5,98 +/- 0,8 cm/año en el grupo 1 y 6,9 +/- 1,4 cm/año en el grupo 2. Con suplementos de zinc, la VC fue 7,51 +/- 0,5 cm/año [4].

Con la administración de zinc se ha reportado la disminución de la prevalencia de peso inferior al percentil 50 de 69% a 54% ($P < 0,05$) y de talla inferior al percentil 50, de 50% a 33% ($P < 0,01$) [5].

En otro trabajo se evidenció que la velocidad de crecimiento fue similar en niños sanos y en los que presentan deficiencia de zinc [6].

También se analizó el zinc en el cabello de niños con talla baja y en un grupo control (mineralograma en dos grupos), evidenciándose deficiencia de zinc en 90% de los niños con talla baja y en 40% del grupo control [7].

Por otro lado, no se han observado diferencias en la ingesta de zinc y las concentraciones plasmáticas de zinc entre los niños con talla baja y los controles sanos [8].

Estudiando niños con talla baja idiopática, se diagnosticó deficiencia de zinc (< 60 mcg/dL, en suero) en 6,7% de los pacientes, no encontrándose correlaciones significativas del zinc sérico con la talla y los niveles séricos de IGF-1 [9].

La deficiencia de zinc se asoció a una menor secreción de GH y número de receptores de GH; sin embargo, los niveles séricos de zinc no se correlacionaron con las desviaciones estándar (DE) de talla que presentaban los niños [10].

Se ha descrito la asociación entre la deficiencia de zinc y la reducción de masa magra y aumento de masa grasa, contribuyendo a la obesidad. El zinc es un micronutriente esencial con un efecto positivo en la proteogénesis [11].

La deficiencia de zinc activa los marcadores proinflamatorios, factor de necrosis tumoral TNF alfa y la interleucina IL6, los cuales se encuentran elevados en los niños con talla baja. Probablemente exista una relación entre deficiencia de zinc, inflamación y talla baja [12].

Respecto a los inhibidores de aromatasa (anastrazol, letrozol), los cuales suprimen la conversión de testosterona en estradiol (importante en la maduración y cierre de los cartílagos de crecimiento), se evidenció que su administración provocó cambios mínimos en la talla final de los niños que recibieron esos fármacos (dos años de terapia) [13].

Hormona de crecimiento (rhGH):

La FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU.) aprobó el uso de la hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) en las siguientes condiciones: Deficiencia de GH (hormona de crecimiento), síndrome de Turner, síndrome de Noonan, deficiencia del gen SHOX, síndrome de Prader-Willi, enfermedad renal crónica, pequeños para la edad gestacional (PEG) sin recuperación del crecimiento y talla baja idiopática [14].

El síndrome de Turner afecta múltiples sistemas, requiriendo su manejo un enfoque multidisciplinario: Aumentar el crecimiento y la talla final (con rhGH),

inducir y mantener las características sexuales secundarias, prevenir la osteoporosis, siendo importante el enfoque holístico: aspectos hormonales, cardiovasculares, psicosociales, reproductivos y calidad de vida [15].

El síndrome de Noonan, caracterizada por talla baja y anomalías en varios sistemas (cardíaco, esquelético, urinario, digestivo y endocrino); la dosis de rhGH es de 0,15 ± 0,05 UI/kg/día [16].

El gen SHOX codifica un factor de transcripción involucrado en el crecimiento, desarrollo esquelético y condrocitos. Variaciones del gen SHOX se han encontrado en 2,5 a 15,0% de los niños con talla baja idiopática. El tratamiento de la deficiencia del gen SHOX consiste en la administración de rhGH, a dosis de 0.3 mg/kg/semana, obteniéndose un resultado similar al registrado en el síndrome de Turner [17].

El síndrome de Prader-Willi incluye talla baja, hipotonía muscular, ingesta excesiva de alimentos - obesidad, retraso psicomotor, deterioro cognitivo y problemas neuroconductuales. El desarrollo cerebral, pronóstico y calidad de vida están relacionados con el bajo nivel cognitivo, retraso motor general y alteraciones en la expresión del lenguaje y habilidades receptivas. El uso de rhGH en etapas tempranas se asocia con un mejor desarrollo físico, cognitivo y motor [18].

La terapia con rhGH en la enfermedad renal crónica está indicada en las etapas 3 a 5 de la enfermedad, mayores de 6 meses de edad con disminución persistente del crecimiento: Longitud o talla situada por debajo del percentil 3 para la edad y el sexo, velocidad de crecimiento igual o inferior al percentil 25 y cuando han transcurrido más de 12 meses post trasplante, sin crecimiento de recuperación [19].

En los que nacieron pequeños para la edad gestacional (PEG) sin recuperación posnatal del crecimiento, mayores de dos años de edad, la rhGH está indicada a dosis de 0,23 - 0,46 mg/kg/semana [20].

La rhGH está indicada (en EE.UU.) en los niños con talla baja idiopática, cuando está situada por debajo de -2,25 DE (percentil 1,2), representando un uso no rutinario de la rhGH y una decisión consensuada (entre el médico, el paciente y su familia) [1].

El resultado de la terapia con rhGH en niños con talla baja idiopática es modesto, significando 4 a 6 cm de ganancia en 5 años de tratamiento, siendo además impredecible y heterogéneo (incluyendo la ausencia de respuesta). Debe considerarse que la terapia es prolongada (mínimo por 2 años), de aplicación subcutánea (diaria o semanal), costosa y no exenta de estrés psicológico [1].

Se ha reportado un aumento de la talla de 0,52 DE (mujeres, 3,4 cm; hombres, 3,7 cm), en pacientes con talla baja idiopática (talla ≤ -2,25 DE, excluyendo otras condiciones) que recibieron rhGH a dosis de 0,32 ± 0,03 mg/kg/semana, siendo la duración media del tratamiento de 5,9 años. En revisiones sistemáticas, la terapia con rhGH, en pacientes con talla baja idiopática, aumentó la talla (en promedio) 0,65 DE (mujeres, 4,2 cm; hombres, 4,6 cm) [14].

Por otro lado, se ha observado que la rhGH no acelera el inicio de la pubertad, siendo además menos eficaz cuando se inicia la terapia en púberes, en comparación a la etapa prepuberal [21].

rhGH en niños con talla normal:

Con relativa frecuencia acuden a consulta niños con tallas situadas por encima del percentil 3 o -2 DE para la edad y sexo (sin diagnóstico de talla baja), solicitando tratamiento con rhGH, para aumentar su talla final. Es importante considerar esta terapia como un deseo, no una necesidad, pudiendo reforzar un estereotipo negativo, obteniendo un pequeño aumento de talla, funcionalmente no relevante [1].

La terapia con rhGH en este grupo de niños puede considerarse como endocrinología cosmética; se ha reportado que el 88% de los padres de los pacientes indicó que 7,5 cm o más constituyen el aumento mínimo de talla necesario para mejorar la calidad de vida [1].

¿Por qué los padres solicitan el tratamiento con rhGH? [1]

a) Insatisfacción con su propia talla.

b) Culpabilidad por transmitir la talla baja genética.

c) Temor a demandas futuras de sus hijos.

d) Considerar que la talla baja se asocia a baja autoestima.

e) El tratamiento aumenta la talla final.

¿Por qué los niños buscan el tratamiento? [1]

a) Discriminación por ser más bajo.

b) Ser objeto de bromas y agresión física o verbal.

c) Sentimiento de inseguridad.

d) Desear ser más alto para los deportes.

e) Ser más bajo que los hermanos o amigos.

f) Varios compañeros sometidos a tratamiento con rhGH.

La terapia con rhGH en niños con talla normal resulta en una ganancia variable e impredecible de talla, siendo limitada la evidencia respecto a los beneficios psicosociales y con probables efectos adversos posteriores al tratamiento, considerando además que la terapia es costosa, por lo cual es importante el asesoramiento respectivo [1].

El costo anual (en EE.UU.) del tratamiento con rhGH en niños con deficiencia de GH, es de 28.805 U$; significando 20.000 U$ el costo de 1 cm. En los niños con talla baja idiopática, el costo de 1 pulgada (2,54 cm) es de 52.634 U$ [22].

Seguridad de la terapia con rhGH:

KIGS (Kabi International Growth Study) fue un estudio internacional, multicéntrico, de pacientes pediátricos con talla baja que fueron tratados con rhGH. Es el estudio más grande del uso de rhGH hasta la fecha y concluyó que el tratamiento es seguro, incrementando la talla tanto en niños con deficiencia de GH como en los pacientes con talla baja sin déficit hormonal [23].

En el estudio KIGS se estudiaron 55.284 niños que recibieron rhGH, por más de un año de terapia (promedio, 3,8 años), en 52 países: Europa, 62%; EE.UU., 20%; Asia, 13%; otras partes, 5%, siendo las indicaciones del tratamiento: Deficiencia de GH, 39.298 pacientes (46,9%), PEG sin crecimiento de recuperación, 7.936 pacientes (9,5%), síndrome de Turner, 7.714 pacientes (9,2%), retardo del crecimiento intrauterino, 6.101 pacientes (7,3%) y talla baja idiopática, 5.139 pacientes (6,1%) [23].

rhGH de acción prolongada (LAGH):

Las formulaciones de hormona de crecimiento de acción prolongada (LAGH) emergen como una alternativa a las inyecciones diarias de rhGH. Son cinco LAGH disponibles y aprobadas hasta la fecha para el tratamiento en niños [24]:

* "Jintrolong" (China). Uso: Deficiencia de GH. Dosis: 0,2 mg/kg/semana.
* "Eutropin Plus" (Corea). Usos: - Deficiencia de GH. Dosis: 0,5 mg/kg/semana.

  - Talla baja idiopática. Dosis: 0,7 mg/kg/semana.
* "Lonapegsomatropina-tcgd" (Dinamarca). Uso: Deficiencia de GH. Dosis: 0,24 mg/kg/sem.
* "Somapacitan" (Dinamarca). Uso: Deficiencia de GH. Dosis: 0,04-0,16 mg/kg/semana.
* "Somatrogon" (EE.UU.). Uso: Deficiencia de GH. Dosis: 0,66 mg/kg/semana.

Enfoque holístico:

Es importante incorporar intervenciones psicosociales para abordar mejor el bienestar de los niños con talla baja, con o sin el uso de rhGH. Debe comprenderse que la talla por sí sola no determina el bienestar psicosocial de los niños con talla baja. En lugar de un enfoque permanente y exclusivo en el tratamiento con rhGH, deben incorporarse intervenciones que promuevan creencias positivas relacio-

nadas con la talla, los mecanismos de afrontamiento y la construcción de redes positivas de apoyo social. No se pueden eliminar fácilmente los prejuicios contra la talla baja en el grupo social de un niño, pero se puede ayudar a ese niño a construir defensas para prosperar, a pesar de los prejuicios [25].

Referencias bibliográficas:

1) Mendonca B, Arnhold I. GH Treatment in Children of Normal Height. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(10): e1955-e1958.
2) Griffero M, Gonzalez D, Tolosa F et al. Growth Hormone treatment in children with Growth Hormone deficiency, idiopathic short stature, SHOX gene mutation, small for gestational age and Turner syndrome. Andes pediatr. 2024; 95(2):151-158.
3) de la Parra P. L-arginine-induced esophagitis. Bol Med Hosp Infant Mex. 2020; 77:38-41.
4) Siklar Z, Tuna C, Dallar Y. Zinc deficiency: a contributing factor of short stature in growth hormone deficient children. J Trop Pediatr. 2003; 49(3):187-8.
5) Hakimi S, Hashemi F, Valaeei N. The effect of supplemental zinc on the height and weight percentiles of children. Arch Iran Med. 2006; 9(2):148-52.
6) Hamza R, Hamed A, Sallam M. Effect of zinc supplementation on growth hormone-insulin growth factor axis in short Egyptian children with zinc deficiency. Ital J Pediatr. 2012; 38:21.
7) Tabatadze T, Zhorzholiani L, Kherkheulidze M. Association between short stature and hair elements. Georgian Med News. 2015; 247:25-30.
8) Yazbeck N, Wakim R, El Rafei R. Dietary Zinc Intake and Plasma Zinc Concentrations in Children with Short Stature and Failure to Thrive. Ann Ntr Metab. 2016; 69(1):9-14.
9) Yoshida K, Urakami T, Kuwabara R. Zinc deficiency in Japanese children with idiopathic short stature. J Pediatr Endocrinol Metab 2019; 32(10):1083-1087.
10) Sugawara D, Makita E, Matsuura M. The Association Between Serum Zinc Levels and Anthropometric Measurements and Nutritional Indicators in Children with Idiopathic Short Stature. Cureus. 2022; 14(5): e24906.
11) Cunha A, Vermeulen K, Grilo E. Association between zinc and body composition: An integrative review. Trace Elem Med Biol. 2022; 71: 126940.
12) Yadav A, Singh N, Singh A. Investigation of Serum Pro-Inflammatory Markers and Trace Elements Among Short Stature in Eastern Uttar Pradesh and Bihar Populations. J Inflamm Res. 2024; 17:6063-6073.
13) Zegarra W, Ranadive S, Toulan D. Anastrozole vs Letrozole to Augment Height in Pubertal Males with Idiopathic Short Stature. J Endocr Soc. 2024; 8(10): e141.
14) Grimberg A, Hawkes C. Growth Hormone Treatment for Non-GHD Disorders: Excitement Tempered by Biology. J Clin Endocrinol Metab. 2024; 109 (2): 442-454.
15) Khan N, Farooqui A. Turner Syndrome where are we? J Rare Dis. 2024; 19(1):314.
16) Wu X, Wu J, Yuan Y. Noonan syndrome: rhGH treatment and PTPN11 mutation. Mol Genet Genomic Med. 2023; 11: e2266.
17) Srivastava P, Tyagi A. SHOX Variations in Idiopathic Short Stature in North India and a Review of Cases from Asian Countries. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2024; 16(1):41-49.
18) Jin Y, Luo F. Early psychomotor development and growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. Eur J Pediatr. 2024; 183(3):1021-1036.
19) Sullivan K, Kriegel A. Growth hormone in pediatric chronic kidney disease: more than just height. Pediatr Nephrol. 2024; 39(11):3167-3175.
20) Wu W, Gong C, Li Y. Long-Term Efficacy and Safety of Recombinant Human Growth Hormone in Children Born Small for Gestational Age. Horm Metab Res. 2023; 55: 599-609.
21) Zhu F, Xu Q, Huang L et al. Effects of growth hormone therapy on the onset and progression of pubertal development in girls with idiopathic short stature. Gynecol Endocrinol. 2024; 40(1):2358227.
22) Ma Y, Sheng J, Wang L. Therapeutic efficacy of recombinant human growth hormone in children with different etiologies of dwarfism from a pharmacoeconomic point of view. Medicine (Baltimore). 2024; 103(25): e38350.
23) Geffner M, Ranke M, Wajnrajch M. An overview of growth hormone therapy in pediatric cases documented in the Kabi International Growth Study. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2024; 29(1):3-11.
24) Boguszewski M, Boguszewski C. Update on the use of long-acting growth hormone in children. Curr Opin Pediatr. 2024, 36:437-441.
25) Kamoun C, Largent E, Grimberg A. Heightism, growth hormone treatment, and social functioning: a holistic approach to a persistent clinical challenge. Curr Opin Pediatr. 2024; 36(4):442-448.