

Talla baja familiar y retardo constitucional del crecimiento: posibilidades de tratamiento

Coromoto Macías-Tomei⁽¹⁾, Isbelia Izaguirre-Espinoza⁽²⁾

RESUMEN. El crecimiento y maduración del individuo resulta de interacción de factores genéticos, y ambientales especialmente nutricionales y socioeconómicos, modulados mediante acción hormonal y factores de crecimiento. La talla baja familiar (TBF) y el retardo constitucional del crecimiento (RCC), son variantes normales del crecimiento, causa de preocupación en el niño y sus familiares, por talla baja y no haber iniciado desarrollo sexual a edades promedio para su grupo; existe historia familiar de talla baja y/o retardo maduracional. Constituyen motivos de consulta frecuentes a pediatras, endocrinólogos y causan controversias en diagnóstico y posibilidad de tratamiento. TBF: niños aparentemente sanos con talla < percentil 3 ó -2DE poblacionales, creciendo dentro del potencial genético en talla, con velocidad de crecimiento y edad ósea normales, talla adulta dentro potencial de sus padres. En RCC se evidencia descanalización del crecimiento hacia percentiles inferiores desde período prepuberal, edad ósea retardada, inicio puberal tardío, predicciones talla adulta adecuadas al potencial padres. Considerando interacción de factores intervinientes en crecimiento, el tratamiento de TBF y RCC no está limitado exclusivamente a un medicamento esperanzador, que solucione problemas inherentes a talla baja y retardo maduracional durante el crecimiento y talla adulta esperada; es necesaria una ingesta adecuada de macro y micronutrientes, ambiente adecuado que permita desarrollo psicosocial y afectivo satisfactorio en condiciones ambientales favorables. Niños con TBF creciendo a baja velocidad y en RCC debido a inmadurez transitoria de neurotransmisores, podrían presentar trastornos en secreción hormona de crecimiento (HC), y beneficiarse del tratamiento con liberadores de secreción endógena de HC: clonidina, L-dopa, arginina, GRF, oxandrolona. Se ha cuestionado administración de HC biosintética no solo por elevado costo, administración parenteral, sino porque los beneficios sobre mejoría talla adulta no siempre cubren expectativas. *An Venez Nutr 1998; 11(1):86-92.*

Palabras clave: Talla baja familiar, retardo constitucional del crecimiento, crecimiento, maduración.

Introducción

El crecimiento y la maduración de un individuo, están determinados por la interacción entre múltiples factores. La potencialidad del crecimiento se trasmite de padres a hijos a través del ADN de los cromosomas sexuales y recibe la influencia determinante, de los factores ambientales: estrato socioeconómico y nutrición, quienes junto a la acción hormonal y factores de crecimiento, desempeñan un papel primordial en la regulación de estos procesos.

En los déficit de crecimiento es importante saber diferenciar las variantes normales de las verdaderamente patológicas, ya que en ambas entidades, tanto el enfoque terapéutico como el plan de seguimiento son diferentes. Las variantes normales del crecimiento, presentan ciertas características auxológicas que constituyen una ayuda diagnóstica muy valiosa cuando se utilizan adecuadamente; dentro de estas características reviste especial importancia la determinación de la edad ósea y del potencial genético en talla de padres, estas dos variables al ser relacionadas con la talla del niño, orientan hacia la posible etiología del déficit de crecimiento. Sin

embargo, en ningún momento pueden sustituir a una buena historia clínica, complementada con la estratificación social, evaluación dietética, bioquímica y biofísica necesarias.

La conducta de la familia en relación a la socialización del niño con retardo de crecimiento o maduración es muy importante, para que éste acepte su condición; el no crear falsas expectativas, fomentadas inconscientemente por el propio terapeuta, quien no solo debe decidir el indicar tratamiento

1. Investigadora. Jefe del Departamento de Auxología, División de Investigaciones Biológicas, Fundacredesa. Profesora Dpto de Tecnología de Procesos Biológicos y Bioquímicos. Universidad Simón Bolívar.
2. Investigadora Jefe del Departamento Coordinación Docente, Fundacredesa.

Solicitar copias a: Coromoto Macías de Tomei. Departamento de Auxología, Fundacredesa. Apartado 61660, Caracas 1060-A.

médico o no, sino recomendar otras alternativas. Si la decisión es no tratar al niño, el médico tiene la responsabilidad de aconsejar un buen terapeuta familiar, que cubra las necesidades emocionales, psicológicas y educativas de todo el grupo familiar.

Durante los últimos años se han reportado en la literatura científica, importantes descubrimientos en relación a la etiología y tratamiento de los trastornos del crecimiento y la maduración; el descubrimiento de la hormona de crecimiento biosintética, con su ilimitada disponibilidad material, ha hecho posible que se utilice en niños con déficit de crecimiento de etiología diferente a la Deficiencia de Hormona de Crecimiento, como es el caso de la Talla Baja Familiar y el Retardo Constitucional del Crecimiento. Sin embargo aún no existen suficientes reportes sobre la talla adulta en estos casos.

El principal problema del tratamiento con hormonas sexuales, en los casos de Retardo Constitucional del Crecimiento, es que la talla adulta puede resultar comprometida, ya que éstas tienen una mayor acción sobre la maduración ósea y producen un cierre de las epífisis antes de lo previsto; de igual forma, se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con andrógenos sobre la fertilidad futura del adolescente. Por lo tanto, lo más sensato es esperar, darle a entender al niño y a sus padres, que como todo proceso normal, el logro final será el que corresponda al potencial genético.

El objetivo de esta presentación estará limitado a dos variantes normales del crecimiento y la maduración, como son la Talla Baja Familiar (TBF) y el Retardo Constitucional del Crecimiento (RCC). Las mismas a menudo son causas de controversias entre pediatras, endocrinólogos y auxólogos, en los aspectos relacionados no solo al diagnóstico, sino también se presenta el dilema: a quien, cuándo y como tratar a un niño o a un adolescente. Resulta de gran importancia tomar en cuenta los aspectos éticos en cuanto a los beneficios a corto y largo plazo del tratamiento, en relación a las expectativas no sólo del niño sino también de sus padres y otros familiares.

Talla baja familiar (TBF)

Esta es la causa más frecuente de talla baja a nivel mundial (80%). Caracterizada por: a) Estatura menor al percentil 3 ó -2 DE de la media para la edad en relación a la población de referencia, ubicada dentro del rango del potencial genético en talla de sus padres; b) edad ósea acorde a la edad cronológica; c) velocidad de crecimiento normal para la edad; d) predicciones de talla adulta dentro del potencial genético de los padres (1,2).

La potencialidad de crecimiento se transmite de padres a hijos a través del ADN de los cromosomas sexuales en los que está contenida la información sobre las potencialidades de crecimiento del nuevo ser, así como del desarrollo y diferenciación de tejidos y órganos (3). En los niños con TBF se encuentra el antecedente de talla baja en uno o en ambos padres y/o en otros familiares cercanos; además es imprescindible una integridad del potencial de crecimiento, así como la ausencia de otros factores que podrían comprometer al mismo,

tales como los nutricionales y la presencia de enfermedades crónicas (3).

Evaluación del niño con talla baja (1,2, 4)

- Historia Clínica completa que incluya datos sobre peso y talla al nacer, período neonatal, con énfasis sobre datos y comportamiento del crecimiento en el período previo a la evaluación. Antecedentes de talla baja en los abuelos y en otros familiares cercanos.
- Edad de inicio puberal y edad de la menarquía en familiares.
- Hábitos y consumo de alimentos desde el nacimiento hasta el momento de la evaluación.
- Investigar si existe preocupación por la baja estatura y la edad de inicio, tanto en el niño como en sus padres, en la escuela y en otros miembros de su comunidad.
- Descartar el antecedente de enfermedades crónicas que pudiesen afectar el crecimiento (diarreas, síndrome de mala absorción intestinal, nefropatías, cardiovasculares, asma etc.).
- Datos sobre: rendimiento y adaptación escolar.
- Administración de medicamentos por tiempo prolongado.
- Evaluación antropométrica del crecimiento, maduración y del estado nutricional. La talla de los padres deben ser tomadas con precisión y no sólo referidas por uno o ambos progenitores. Es necesario realizar con técnicas adecuadas las mediciones de: peso, talla, segmentos corporales y diámetros y la relación entre ellos, con la finalidad de establecer la proporcionalidad corporal (5,6).
- Detectar anomalías asociadas que pueden hacer sospechar alteraciones metabólicas, "síndromes", dismorfias y endocrinopatías.
- Exámenes complementarios de rutina y un perfil de talla baja (1).

Si un niño o adolescente con TBF durante un período mayor de seis meses está creciendo con una velocidad de talla inferior al percentil 10 para su edad, es recomendable descartar cualquier causa de déficit secundario del crecimiento (nutricional y enfermedades crónicas), e inclusive se debe descartar un posible déficit de la hormona del crecimiento (7,8).

En un prepúber: es necesario realizar mediciones de talla, peso, llevar curvas de velocidad de talla y peso cada seis meses, edad ósea anual y corregir posibles distorsiones en los hábitos y en el consumo alimentario (2,4,8). En niños mayores, además de los datos anteriores y previa realización de un perfil de talla baja (perfil tiroideo, gonadotropinas hipofisarias, hormonas sexuales y cariotipo en las niñas); también es recomendable realizar determinaciones de la Hormona de Crecimiento basal y postestimulación, para conocer en forma dinámica su secreción (9). Así como también de Somatomedina - C (IGF-I) y de la proteína ligadora (IGFBP-3), éstas se encuentran en niveles normales en los casos de TBF (10).

Con el propósito de detectar una posible disfunción

neurosecretoria (3-11,12), la determinación de HC durante el sueño es de gran ayuda, dado que en algunos niños con TBF con estas características de crecimiento pudiese coexistir una disfunción neurosecretoria, aún cuando las pruebas de estimulación de HC hubiesen resultado normales. La Disfunción Neurosecretoria (DNS) se caracteriza por: talla < percentil 3, velocidad de talla para la edad < percentil 10, edad ósea retardada y respuesta normal de la HC a las pruebas de estimulación, con un patrón secretorio de HC en 24 horas alterado, y con valores bajos de Somatomedina-C en relación a la edad (12,13).

Indicaciones para realizar pruebas de hormona de crecimiento

- Talla < percentil 3.
- Niños sin dismorfias evidentes y con segmentos proporcionados.
- Velocidad de talla < percentil 10 en los últimos seis meses, si no se dispone de datos previos de talla. Cuando se tienen datos previos que se consideren adecuados se debe tener en cuenta la tendencia a la descanalización hacia percentiles inferiores, así como también una velocidad de crecimiento < percentil 10 en forma sostenida.
- Retardo marcado en la edad ósea (< percentil 3 para la edad).
- Talla baja asociada a hipodesarrollo genital, en varones.
- Niños con alteraciones en la línea media, antecedentes de infecciones y tumores de SNC.

Criterios para elección de una determinada prueba de estimulación de Hormona de Crecimiento:

- Escasos números de falsos negativos en sus resultados.
- Ausencia de efectos secundarios importantes.
- Posibilidad de realizarla en forma ambulatoria.
- Actualmente los estímulos más utilizados son: Clonidina, Arginina y L-Dopa. En niños y adolescentes obesos, la respuesta ante los estímulos se encuentra alterada y por lo tanto la respuesta debe ser interpretada con reservas.
- El GHRH es el estímulo más potente para la liberación de HC que se disponga, pudiendo obtenerse respuestas superiores a cualquier otro estímulo (14).

Tratamiento de la talla baja familiar

El crecimiento es un proceso complicado en el cual influyen e interactúan no sólo los factores genéticos sino que adquieren gran relevancia aquellos ambientales, sobre todo nutricionales, así como también los socioeconómicos y ambientales, los cuales son de gran importancia en países en vías de desarrollo como es el caso de Venezuela, existen diferencias significativas en el crecimiento entre estratos sociales y urbano-rurales (15,16).

Tomando en consideración esta interacción de factores, el tratamiento de la TBF no se debe limitar de manera única a la

utilización de un determinado medicamento esperanzador que sea capaz de solucionar los problemas inherentes a la talla baja durante el crecimiento y a la talla adulta esperada (17,18). Por ello es necesario proporcionarle en lo posible:

- Una ingesta adecuada de energía, macro y micronutrientes.
- Ambiente adecuado que permita un desarrollo psicosocial satisfactorio y condiciones de saneamiento ambientales favorables.
- Diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de cualquier enfermedad aguda o crónica que pudiese deteriorar el crecimiento y el estado nutricional, así como también el uso y abuso de medicamentos que repercutan de manera negativa sobre el crecimiento como es el caso del tratamiento esteroideo prolongado, en ocasiones injustificado (19).

Recientemente se ha utilizado en niños con TBF sin deficiencia de hormona de crecimiento, el tratamiento con sustancias que aumentan la producción endógena de HC. Existen protocolos terapéuticos que incluyen desde la utilización de GRF ("Growth releasing factor"), Clonidina, L-dopa y arginina como vía de estímulo, hasta la utilización de esteroides anabolizantes, como la oxandrolona y hormona de crecimiento. Todos estos tratamientos se basan en que aún cuando la TBF y el RCC son variantes normales del crecimiento, existe una amplia gama y magnitud del retardo del crecimiento, el cual puede variar desde un retraso poco evidente y transitorio, hasta otro en que el mismo podría interpretarse como un hipopituitarismo leve (20-24).

GRF: Es el factor liberador de hormona de crecimiento, el cual constituye un estímulo más fisiológico que la HC, ya que mantiene intactos los sistemas de autorregulación entre HC e inhibidores (somatostatina). Se ha utilizado a dosis de 5-10 mcgr/kg/día en inyecciones nocturnas, con un aumento de la velocidad de crecimiento hasta de un 50% en relación a la velocidad previa. Sin embargo es costoso y en Venezuela ha sido utilizado únicamente en protocolos de investigación.

- **Clonidina:** es un agonista beta-adrenérgico, usado no sólo como estímulo para el diagnóstico, sino que también ha sido utilizado como tratamiento a la dosis de 0,15 mg/m² de superficie corporal en una sola dosis nocturna (23,24), se ha encontrado buena respuesta en TBF al cabo de 4 meses, con mejoría en la velocidad de crecimiento, con aumento en el pico de HC como respuesta a la estimulación aguda con clonidina, así como también en los niveles de Somatomedina-C. Sin embargo, quedan muchas interrogantes por aclarar, ya que los grupos tratados son pequeños y aún los niños que han recibido tratamiento no han concluido su crecimiento.
- **L-Dopa:** es un agente dopaminérgico, utilizado con buenos resultados en niños prepúberes con TBF sin deficiencia de HC. Se encontró que el 60% de los niños tratados aumentaron su velocidad de crecimiento dos meses después de iniciar el tratamiento, sin presentar avance signi-

ficativo de la edad ósea (22). Este tratamiento podría beneficiar a niños con TBF con edad ósea retardada; además tiene bajo costo, fácil administración y ausencia de efectos colaterales. Se administra por vía oral a la dosis de 10mg x kg x día, en tres dosis.

- *Arginina*: actúa a nivel de neurotransmisores colinérgicos y dopaminérgicos. Existen pocos estudios con respecto al uso terapéutico de la arginina; se ha utilizado una dosis de 5gr/día, dos horas después de la cena (17).
- *Hormona de Crecimiento biosintética*: en los últimos años diversos autores han utilizado el tratamiento con HC en niños con TBF, aún sin evidencia demostrada de deficiencia de HC ni de otro trastorno endocrinológico (25); sin embargo, sus resultados sobre la talla adulta no son concluyentes. No está claro que la hormona de crecimiento pueda mejorar la talla adulta de niños con TBF. En aquellos casos en que se decida su administración se requiere que tanto el niño como sus padres estén al tanto de los riesgos potenciales del tratamiento y los beneficios del mismo; por esto no es ético crear falsas expectativas (13,18,26), además del elevado costo de dicho tratamiento y que su administración es diaria por vía parenteral.

Retardo constitucional del crecimiento (RCC)

El inicio de la etapa puberal está dado, por la aparición de los caracteres sexuales secundarios, como consecuencia de una mayor actividad endocrina de las gónadas: estrogénica en la niña y androgénica en el varón (27). Para algunos autores se habla de retardo puberal, cuando este proceso no se ha iniciado a los 14 años en el varón y 13 años en la niña (28,29); 13,5 años en el varón y 12,9 años en la niña (30), Nicoletti da como punto de corte para hablar de retardo puberal, -1,5 DE de la media y el percentil 25 para el retardo en la edad ósea (31). De forma similar se habla de retardo, cuando no se ha completado la pubertad en un lapso de cinco años a partir del inicio de la misma (29).

El principal motivo de consulta, es la preocupación tanto del niño como de sus padres por una talla baja y el no haber iniciado su desarrollo sexual a edades promedio para su grupo, esto es más frecuente en los varones. Existe una historia de retardo maduracional familiar (29,32,33), que en algunos casos es de 60-90% (28); al reconstruir la curva de crecimiento en talla, se evidencia una descanalización hacia percentiles inferiores, que se puede iniciar desde la primera infancia (34). La velocidad de crecimiento en talla en la edad de inicio del brote puberal, puede ser inferior a 4 cm/año y estar relacionada con la edad ósea (35).

Al examen físico, son niños normales, aunque generalmente dan la impresión de tener una edad cronológica menor; la talla está en relación con su edad ósea y esta última puede mostrar un retardo entre uno a tres años (28). Estos pacientes alcanzan su potencial de crecimiento adecuado y sus estadios de maduración sexual a edades más avanzadas que el promedio: 17-20 años (32). Generalmente, en el momento de la primera evaluación, no han iniciado su brote puberal en talla,

lo que es interpretado por sus padres o por el mismo niño, como un estancamiento del crecimiento; el correlacionar la talla con la edad ósea y la etapa de desarrollo sexual, es una herramienta útil en el diagnóstico.

Para nuestra población la edad de inicio del brote puberal en talla, que por definición es el momento en que el niño está creciendo a su mínima velocidad prepuberal (36), ocurre en promedio a los 11,6 años en los varones y 9,5 años en las niñas; sin embargo, en el grupo de niños caracterizados como de maduración tardía, la edad de inicio del brote puberal es a los 12,7 años en el varón y 11,2 años en las niñas (37). En relación al desarrollo sexual, evaluado siguiendo la metodología aceptada internacionalmente (38,39), el inicio puberal representado por genitales (G2) en el varón ocurre en promedio a los 11,5 años y por glándula mamaria (GM2) en la niña, a los 10,7 años (16); 13,2 y 12,1 años en varones y niñas respectivamente, del grupo catalogados como de maduración tardía (37).

Un indicador de maduración física muy útil para el diagnóstico, lo constituye la edad ósea (EDO), esta está retardada en relación a la edad cronológica (28,33,35). Para caracterizar el RCC se recomienda no utilizar la diferencia entre edad cronológica y edad ósea en forma absoluta, como se hace tradicionalmente, sino el porcentaje de maduración alcanzado y su ubicación en percentiles, tomando como puntos de corte los percentiles 3 y 10 de la referencia nacional (16,40). La predicción de la talla adulta y su relación con el potencial genético en talla de los padres caracterizarán desde el punto de vista auxológico, a esta variante normal del crecimiento (1).

El diagnóstico diferencial con otros retardos puberales (hipogonadismo hipogonadotrópico e hipogonadismo hipergonadotrópico), en algunos casos suele ser difícil (28,32); en estos casos se utilizan una serie de determinaciones hormonales, para evaluar el eje hipotálamo-hipofisis-gonadal y de esta manera instaurar una terapia sustitutiva eficaz.

La mayoría de los niños con Retardo Constitucional del Crecimiento sólo requieren apoyo psicológico y demostrarles en una forma sencilla, mediante la interpretación adecuada y el uso de valores de referencia apropiados a su ritmo o «tempo» de maduración, que su crecimiento y maduración son normales, esto disminuye la presión emocional que sobre él ejercen el grupo de compañeros con su misma edad cronológica, pero con «tempos» de maduración promedio o temprana.

Para algunos investigadores los niños con RCC presentan transitoriamente cifras de hormona de crecimiento y somatomedina-C sérica bajas (32,41-43), al correlacionar los estadios de maduración sexual con cifras de hormona de crecimiento determinadas por el método de concentraciones integradas, ésta resultó con valores bajos en aquellos casos de Retardo Constitucional (44), sin embargo, otros estudios reportan que la cifra de hormona de crecimiento es normal (45) y la respuesta a la estimulación con clonidina, resultaron normales (46). Estos resultados tan diferentes, pueden explicarse no sólo por la gran variabilidad que existe entre el grupo de niños con RCC, sino también por la metodología de evaluación y la interpretación de los resultados utilizados en

el diagnóstico (33).

Existe la evidencia de que es necesaria una cierta cantidad de HC para que ocurra un adecuado crecimiento puberal, el primer mediador de las acciones promotoras del crecimiento de la HC es el IGF1 o Somatomedina-C; en la pubertad precoz, los niveles de IGF1 están elevados en relación a la edad cronológica, pero adecuados para el estadio de desarrollo sexual (47), podría inferirse que igual comportamiento se encuentre en el RCC, es decir, niveles de IGF1 bajos de acuerdo a la etapa de maduración sexual. Durante el brote puberal aumenta la amplitud de los picos de secreción de hormona de crecimiento, pero no la frecuencia de los mismos. Al realizar la determinación de hormona de crecimiento en 24 horas, en varones agrupados según estadios de desarrollo sexual (prepuberal a adulto), se encontró que los niveles más altos correspondían a los estadios 3 y 4 de Tanner, y además guardaban una buena correlación con el pico de velocidad máxima (PVM) en talla (48). Los niveles de testosterona y estradiol están significativamente correlacionados con el crecimiento durante la etapa prepuberal, lo que sugiere que estas hormonas son las responsables del brote puberal en talla (35,49,50). A la luz de las investigaciones que se han llevado a cabo en relación a este punto, se ha propuesto la terapia con hormona de crecimiento con resultados variables; algunos reportan un aumento en la velocidad de crecimiento en el primer año, para otros al interrumpir el tratamiento, la velocidad disminuye a niveles inferiores a la etapa de pretratamiento (31). Burstein expresa, que cuando los niños que presentan Retardo Constitucional del Crecimiento son tratados con dosis ordinarias de hormona de crecimiento, se afecta su secreción espontánea normal durante el sueño y podría ser necesario utilizar dosis suprafisiológicas (30); sin embargo, algunos de estos niños con un «tempo» de maduración tardía, pueden presentar trastornos en la secreción de hormona de crecimiento, como resultado de una inmadurez transitoria a nivel de los neurotransmisores; se han reportado niveles de hormona de crecimiento sérica en un 21% más bajo, amplitud y área del pico más bajos (35). En estos casos se han encontrado resultados satisfactorios al recibir tratamiento con L-Dopa o Clonidina (33). Otros autores señalan, un aumento significativo en la velocidad de crecimiento en talla y en los niveles séricos de HC, al instaurar dosis de 150 ug/día de clonidina, durante un año de tratamiento (23). Lanes y colaboradores trataron 15 niños con L-Dopa durante un año y el 60% de ellos aumentó su velocidad de crecimiento en talla en 2 ó más cm/año (22).

El retardo en el inicio del desarrollo sexual puede crear en algunos pacientes estados de ansiedad que deben ser tomados en consideración, ya que conducen a una baja autoestima y depresión; si en ellos fracasan las medidas de apoyo emocional dados por el médico, psicólogo y grupo familiar trabajando en equipo, puede ser necesario recurrir a otros tratamientos. Se han utilizado los anabolizantes: oxandrolona y fluoximeterona en varones, los cuales por su fórmula química, tienen un efecto anabolizante superior a los andrógenos, pero menor sobre la

maduración ósea; la dosis recomendadas son de 0,05-0,25 mg/kg/día, por 1 a 2 años, en ciclos de seis meses, con intervalos de uno a dos meses. Aparentemente no hay compromiso de la talla adulta; en las niñas producen clitoromegalia e hirsutismo, por lo cual en caso de ser necesaria su administración, se recomienda hacerlo a la dosis más baja (0,05 mg/kg/día) (31). Lo ideal es que el niño ya haya iniciado en forma espontánea su pubertad antes de iniciar el tratamiento (33). Al recibir anabolizantes se produce una aceleración del crecimiento, el mecanismo íntimo de esta respuesta aún no está lo suficientemente claro (35); sin embargo, se debe ser cauteloso con estos tratamientos, ya que sus consecuencias no están suficientemente estudiadas (34).

En aquellos casos, en donde sea indispensable indicar un tratamiento hormonal, se recomienda, en el varón dosis bajas de enantato, cipronato o propionato de testosterona, por tiempo limitado, con la finalidad de producir cierto grado de virilización (29). Como consecuencia de estos resultados, se ha recomendado el tratamiento en conjunto con fluoximeterona y hormona de crecimiento, vigilando el adelanto en la maduración ósea (34). Las dosis utilizadas son de 50-100 mg mensual, en una inyección I.M. por 3 a 6 meses; de esa forma parece que no existe repercusión sobre la maduración ósea, ni en la talla adulta (27). Grumbach y Kaplan recomiendan igualmente de 50-100 mg I.M. mensual por 4 meses, en varones con una EDO mayor de 14 años y valores de testosterona plasmática menor a 100 mg/dl (28,32). Otros autores utilizan al iniciar el tratamiento 100 mg de enantato de testosterona al mes durante 3 a 4 meses, seguido de 50 mg mensual por 6, 9 ó 12 meses; como consecuencia de este tratamiento se produce un aumento en la velocidad de crecimiento y en la maduración ósea; con dosis mayores se ha reportado una talla adulta de 4 cm menor a lo esperado (31). Cuando el avance de la edad ósea es mayor que la velocidad del crecimiento lineal, se deben ajustar las dosis (51) y si avanza muy rápidamente, suspender el tratamiento (34). Con dosis de 50 mg/m² mensual, en seis meses, la velocidad de crecimiento aumentará en 50% (+/- 3,5 cm), el vello pubiano avanzará un estadio; en las niñas, dosis bajas de testosterona depot (30 mg/m² mensual) u oxandrolona (0,1 mg/kg/día) doblan la velocidad de crecimiento, la clitoromegalia es insignificante, aparece vello pubiano y no hay repercusión sobre la talla adulta (30).

En el varón también se ha utilizado la terapia con gonadotropina coriónica humana, 1.000 UI 2 veces a la semana; se recomiendan controles de los niveles de testosterona y del progreso del grado de retardo (31).

En las niñas mayores de 13 años y desarrollo sexual prepuberal, se utiliza la terapia hormonal con estrógenos conjugados: 0,3 mg o etinilestradiol: 5 ug, diarios por 2 a 3 meses (28,32). Nicoletti utiliza de 5 a 10 ug al día por 3 a 4 meses (31).

Se ha reportado que los esteroides gonadales y el sistema HC-IGF1 están íntimamente relacionados (47); la testosterona aumenta la secreción de IGF1 a expensas de un aumento en la

amplitud de los pulsos de HC durante la etapa prepuberal y puberal, esta acción la ejerce por aromatización a estrógeno, lo que se ha comprobado al administrar dosis bajas de estrógenos a varones prepuberales y puberales, en los cuales se ha producido una aceleración del crecimiento (47,52). Sin embargo, los reportes sobre la repercusión que tengan estos tratamientos sobre la talla adulta de un niño no son suficientes como para hacer de ellos una rutina en los casos de RCC. Al tratarse de una variante normal del crecimiento, no requiere tratamiento alguno, su pronóstico siempre y cuando se tengan controlados los otros factores que influyen en el crecimiento y la maduración (nutrición, deporte, enfermedades) y se haga un seguimiento adecuado, con curvas de velocidad, evaluación del estado nutricional, edad ósea y un buen plan de apoyo emocional, es excelente. Cuando fracasa la terapia psicológica y sea necesario recurrir al tratamiento hormonal, indicar estas a dosis bajas, por poco tiempo, con control estricto de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea cada tres meses, para un ajuste de la dosis según el avance de ella. Lo más sensato es esperar, darle soporte emocional y hacerle entender que como todo proceso normal el logro final será el que corresponda a su potencial genético. Una recomendación que se debe incluir, es la práctica de una buena alimentación y que el deporte forme parte de la rutina diaria del niño, los cuales le ayudarán durante esta difícil etapa de la vida no solo desde el punto de vista físico sino también espiritual y psicológico.

Referencias

- López-Blanco M, Macías-Tomei C, Izaguirre-Espinoza I, Landaeta-Jiménez M, Lanes R. Crecimiento y Maduración: Orientación Diagnóstica. En: M López-Blanco y M Landaeta-Jiménez (eds) Manual de Crecimiento y Desarrollo, Capítulo de Crecimiento, Desarrollo, Nutrición y Adolescencia - Fundacredesa - Lab. Serono. Ed. Técnica Salesiana. Caracas, 1991:112-129.
- Bueno G, Sarría A, Bueno M. Aproximación al diagnóstico de la talla baja. En Endocrinología Pediátrica. M Pombo Arias (ed). Ed Díaz de Santos, S.A. Madrid, 1990:75-86.
- Rimoin DL, Horton WA. Short stature. *J Pediatr* 1978;62: 697-703.
- Pato Castel I. Sintomatología de los retrasos de crecimiento. En Retrasos del Crecimiento. B. Moreno (ed). Jarpyo Ed, S.A, Madrid, 1988: 51-54.
- Weiner JS and Lourie JA. Human Biology. A guide to field methods (IBP Handbook N° 9). Academic Press. Londres 1969: 439-441.
- Fundacredesa. Manual de Procedimientos del Area Antropometría. Edit Alpha. Caracas, 1978.
- Büyükgöbüz B, Ergü Y, Büyükgöbüz A. Anthropometric evaluation of short statured children. In O. Eiben (ed), Auxology'94. Humanbiol. Budapest. 1994; 25: 99-103.
- Vanderschueren - Lodeweyckx M. Growth Retardation: A Paediatric Approach. In Human Growth and Development. J Borms and Hauspie (eds); Plenum Press, N.Y. 1984; 49-58.
- Rappaport R: Growth Hormone secretion in children of short stature. In Human Growth and Development. J Borms and R Hauspie (eds); Plenum Press, N.Y.; 1984: 39-48.
- Blum WF, Ranke MB: Use of Insulin - Like Growth Factor - Binding Protein 3 for the Evaluation of Growth Disorders. *Horm Res* 1990; 33 (suppl):31-37.
- Spiliotis BE, August GP, Hung W, Arnold WC: Growth hormone neurosecretory dysfunction. *JAMA* 1984; 17:2223-2230.
- Rodríguez Arnao MD, Caso Peláez E, Gómez-Pan A. Diagnóstico del déficit de hormona de crecimiento en los retrasos de talla. B Moreno (ed). Madrid: Jarpyo 1988:63-70.
- Lanes R. Usos no convencionales de la hormona de crecimiento. *Arch Ven Puer Ped.* 1995; 58:106-113.
- Thorner MO, Vance ML, Evans WS, Rogol AD, Rivier J, Vale W, Blizzard RM. Clinical studies with GHRH in man. *Horm Res* 1986;24: 91-98
- Méndez Castellano H, López-Blanco M, Landaeta-Jiménez M, Hernández-Méndez MC. Social Stratification as an indicator of differences in growth and other biological variables. In O. Eiben (ed) Auxology '94. Humanbiol. Budapest 1994:159-165.
- López-Blanco M, Landaeta-Jiménez M, Izaguirre-Espinoza I, Macías-Tomei C. Crecimiento y Desarrollo Físicos. En H. Méndez Castellano (ed). Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos de la República de Venezuela Ed. Salesiana. Vol II. Caracas, 1995.
- Moreno B, Monereo S, Alvarez J, Tratamiento de los retrasos de crecimiento. B Moreno (ed). Madrid: Jarpyo 1988:73-85.
- Underwood LE; Rieser PA, Stabler B. Ethical problems in treating short children with growth hormone. In M Hernández and J Argente (eds). Human growth: Basic and clinical aspects. Amsterdam 1992:25-31.
- Aicardi G, Milani S, Vignolo M, Barotto M, Corsini M, Dr Battista E et al. Effects on bone development and statural growth of long term steroid treatment with a third generation glucocorticoid (deflazacort) vs prednisone. *Act Med Auxol* 1991; 23:121-126.
- Castro Magaña M, Angulo M, Fuentes B, Castelar ME: Effect of clonidine on growth hormone and linear growth. *J Pediatr* 1986; 109:784-787.
- Van Vliet G, Styne DM, Kaplan SA, Grumbach MM. Growth hormone treatment for short stature. *N Engl J Med.* 1983; 309:1016-1024.
- Lanes R, Pérez I, Carrillo E, Moncada G, Insausti A, Borges M. Effect of chronic L-Dopa administration on linear growth and growth hormone secretion in healthy prepubertal short children. *J Pediatr Endocrinol.* 1991; 4(2):67-73.
- Pintor C, Cella SG, Loche S, Puggioni R, Corda R, et al. Clonidine treatment for short stature. *Lancet.* 1987; 1:1226-1230.
- Llano García M. Tratamientos no clásicos para los problemas de corta estatura: a propósito del uso de fármacos liberadores de hormona del crecimiento. 1er Seminario de Endocrinología Pediátrica y Diabetes. Caracas, 1990. (Mimeo).
- Hindmarsh PC, Brook CGD. Effect of growth hormone on short normal children. *Br Med J.* 1987; 295:573-577.
- Allen DB, Fost NC. Growth hormone therapy for short stature. Panacea or Pandora's box? *J Pediatr* 1990;117:16-21.
- Bourguignon JP. Pubertad. *Tribuna Médica* 1984;1:1-12.
- Grumbach MM. Delayed puberty En: 6° Seminario de Endocrinología Pediátrica y Diabetes. Caracas, 1995 (Mimeo).
- Lanes R. Evaluación clínica y nuevas pruebas diagnósticas en el retraso puberal. En: 6° Seminario de Endocrinología Pediátrica y Diabetes. Caracas, 1995 (Mimeo).
- Burstein S, Rosenfield RL. Retardo Constitucional del Crecimiento y Desarrollo En: Trastornos del Crecimiento Hintz R, Rosenfeld RG (eds). Ancora SA 1997; 181-200.
- Nicoletti I, Guzzaloni G, Ardizzi A et al. Anomalie dello sviluppo puberale e sessuale En: Auxologia Normale e Patologica (ed) I Nicoletti. Ed Centro Studi Auxologici. 1994 Firenze, Italia.
- Kaplan S. Delayed adolescence En: 3° Seminario de Endocrinología Pediátrica y Diabetes. Caracas, 1992 (Mimeo).
- Lanes R. Retraso Constitucional del Crecimiento. Etiología y posibles tratamientos. En: 3° Seminario de Endocrinología Pediátrica y Diabetes. Caracas, 1992 (Mimeo).
- Kaplan SA. Growth and growth hormone disorders of the anterior pituitary In: Clinical pediatric and adolescent endocrinology. Kaplan SA. (ed) WB Saunders Company 1982:1-48.
- Rogol AD, Kerrigan JR, Mauras N et al. Growth hormone secretion in boys with constitutional delay of growth and adolescent development. In: Human Growth: Basic and Clinical Aspects. Hernández M, Argente J. (eds). Elsevier Science Publisher. 1992: 323-330.
- Tanner JM, Whitehouse RH, Marubini E. The adolescent spurt of boys and girls of Harpenden Growth Study. *Ann Hum Biol* 1976; 3:109-126.

37. López de Blanco M, Izaguirre de Espinoza I, Macías de Tomei C, Cevallos JL, Bosch V, Saab Verardy L, Fossi M, Angulo de Rodríguez N, Mijares A, Méndez de Mijares M. Estudio Longitudinal del Area Metropolitana de Caracas. Informe Final CONICIT (1995). Caracas.
38. Marshall WA, Tanner JM. Variation in the pattern of pubertal changes in girls Arch Dis Child 1969; 44:291-303.
39. Marshall WA, Tanner JM. Variation in the pattern of pubertal changes in boys Arch Dis Child 1970; 45:13-23.
40. Izaguirre de Espinoza I, Macías de Tomei C, Silco E. Evaluación de la Maduración En: Manual de Crecimiento y Desarrollo M. López-Blanco y M. Landaeta-Jiménez (eds). Capítulo de Crecimiento, Desarrollo, Nutrición y Adolescencia-SVPP-Lab. Serono. Ed. Técnica Salesiana. Caracas, 1991: 9-15.
41. Bierich JR, 1988. Citado en: Rogol AD, Kerrigan JR, Mauras N et al. Growth hormone secretion in boys with constitutional delay of growth and adolescent development. In: Human Growth. Basic and Clinical Aspects (ed) Hernández M, Argente J. Elsevier Science Publisher B. V. 1992; 323-330.
42. Hindmarsh PC, Bridges NA, Brook CD. Wider indications for treatment with biosynthetic human growth hormone in children. The Endocrine Unit. The Middlesex Hospital London UK. Review Serono 1992. (Mimeo).
43. Cassiari E, Cicognani A, Pirazzoli P et al. Differences in somatomedin C between short normal subjects and those of normal height. J Pediatr 1985;106:891-896.
44. Bierich JR. Treatment of constitutional delay of growth and adolescence with human growth hormone. Clin Pediatr 1983;195:309.
45. Ritche L, Heine W, Plath C et al. N tracer techniques for differential diagnosis of dwarfism and prediction of growth hormone action in children. J Clin Endocr Metab 1987; 65:74-80.
46. Lanes R, Bohorquez L, Leal L, Hernández G et al. Growth hormone secretion in patients with constitutional delay of growth and pubertal development. J Pediatr 1986; 109:781-789.
47. Martha Jr PM, Reiter E. Pubertal development and growth hormone secretion Endocr Metab Clin North Am 1991; 20 (1).
48. Martha Jr PM, Blizzard RM, Rogol AD. Physiological changes in growth hormone secretion during puberty. In: Human Growth: Basic and Clinical Aspects. Hernández M, Argente J. (eds) Elsevier Science Publisher B. V. 1992: 287-293.
49. Preece MA. Prepubertal and pubertal endocrinology. In: Human Growth. A comprehensive treatise. Vol 2. Falkner and JM Tanner (eds). New York Plenum Press. 1986: 211-224.
50. Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O et al. Hormonal regulation of longitudinal bone growth Eur J Clin Nutr 1994; 48 (suppl 1): S160.
51. Penny R. Disorders of the testes. In: Clinical pediatric and adolescent endocrinology. (ed) Kaplan SA. WB Saunders Company 1982: 1-48.
52. Mauras N, Blizzard RM, Link K et al. Augmentation of growth hormone secretion during puberty. Evidence for pulse amplitude modulated phenomenon. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 569-601.

Idiopathic short stature and constitutional growth delay: is treatment possible?

ABSTRACT. The growth and development of an individual is the result of the interaction of genetic and environmental (especially nutritional and socioeconomic) modulated by hormones and growth factors. Idiopathic Short Stature (ISS) and Constitutional Growth Delay (CGD) are normal growth variants that cause worries and fears in the child and family. Short stature and delay in sexual development with a positive family history are common to pediatricians; on the other hand, endocrinologists create controversies in diagnosis and treatment. ISS: normal children with a stature < 3rd centile or -2 SD of reference values, according to their genetic potential, with normal height velocities and bone ages and height predictions according to target. In CGD, a drop in percentiles before puberty, a delayed bone age, a late pubertal development and normal height predictions, is the pattern. Considering the interaction of factors, ISS and CGD cannot rely in a particular treatment. An adequate intake of energy, macro and micro nutrients, an adequate environment that facilitates a satisfactory psychosocial and emotional development. Children with ISS, growing at a low height velocity and with CGD, with a temporary immaturity of neurotransmitters, could present problems in their Growth Hormone (GH) secretion. They could, in fact, benefit with treatment with HGH secretion factors: clonidine, L-dopa, arginine, among other, and anabolizant has been used in CGD (oxandrolone). Treatment with biosynthetic GH in ISS and CGD is controversial and the ethical dilemma persists. *An Venez Nutr 1998; 11(1):86-92.*

Key words: Idiopathic short stature, constitutional growth delay, growth, development.