

Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad

M. LOPEZ LINARES*

En la literatura médica se emplean indistintamente los términos talla baja idiopática o constitucional, variantes normales de talla baja, niños bajos con crecimiento lento, niños bajos normales, para designar a un grupo heterogéneo de niños con talla alrededor de -2 DS en relación a la media para la edad y el sexo, no atribuible a insuficiencia de hormona de crecimiento (HC), de probable origen multifactorial y con frecuente familiaridad (1-4). Este colectivo está formado básicamente por dos grupos generalmente bien definidos, que se denominan talla baja familiar o genética y retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (RCCP).

CARACTERISTICAS CLINICAS

Historia natural del RCCP

a) Nacimiento con peso y talla normales. b) Lentificación del crecimiento a veces desde los 3-6 meses de edad, sobre todo durante los dos primeros años (5). Hacia los tres años, el crecimiento longitudinal se estabiliza debajo del P 10, para progresar con una velocidad de crecimiento inferior al P 25 (3). La talla media para la edad cronológica es aproximadamente de -2 DS (3) y referida a la edad ósea es en general normal. El crecimiento que precede al estirón puberal se desacelera clara y en ocasiones intensamente y, cuando aquél es muy tardío, su velocidad se atenúa

(6). c) Retraso constante del comienzo de la pubertad que aparece entre los 14 y 18 años en los varones y entre los 13,4 y 16 en las niñas. El curso puberal es normal en ambos sexos en el 95% de los casos. d) Logro habitual de una talla definitiva correspondiente al potencial genético de estatura, merced a la prolongación de la duración del crecimiento. e) Edad ósea retrasada una media de 2,5 años durante la fase de crecimiento estable (3). f) Ausencia de alteraciones con influencia causal. g) Frecuente historia de RCCP en los padres y hermanos.

Talla baja familiar

a) Tallas bajas aunque normales para las de sus padres. b) Velocidad de crecimiento superior al P 25 para la edad y sexo (3). c) Comienzo de la pubertad antes de los 14 años en el varón y de los 13,4 en la niña. d) Talla final concordante con la talla diana, pero inferior al P 10 general. e) Edad ósea igual a la cronológica. f) Ausencia de retraso del crecimiento y de la pubertad en la familia.

RCCP y talla baja familiar

Es frecuente que estos dos colectivos de niños no sean separables porque se solapan en proporción diversa, debido a que la edad ósea esté solo ligeramente retrasada, el comienzo de la pubertad se retarde discretamente o puedan ser algo bajos unos padres que tuvieron RCCP

*Servicio de Pediatría. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid
Conferencia pronunciada en el III Memorial Profesor «Guillermo Arce».

(figura 1). Esto explica que en publicaciones actuales no se intente separar ambos subgrupos y se empleen los términos indicados al comienzo.

Frecuencia

La mayoría de las consultas por supuesta talla baja se deben a las variantes normales de crecimiento: 69,4% en una determinada unidad especializada (7). A pesar de que en teoría el RCCP debiera ser igualmente frecuente en varones que en hembras, consultan más los primeros, quizás por motivos socio-culturales o porque el umbral hipofisario al estímulo de RH-Gn para segregar gonadotropinas sea más bajo en chicas que en varones (8).

ETIOPATOGENIA

El RCCP es probablemente un grupo heterogéneo de variantes extremas de la curva de distribución normal, no un trastorno clínico (8,9). Se admite una influencia genética en su aparición, pues se registran antecedentes familiares de retraso puberal en dos tercios de los casos y a menudo en ambos padres, por lo que la herencia pudiera ser multifactorial (3). Se desconoce el motivo de la desaceleración del crecimiento durante los dos o tres primeros años de edad, no compensada hasta activarse espontánea y tardíamente el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Las maduraciones somática y neuroendocrina, responsables de la pubertad, parecen tener determinantes comunes, pues los mismos trastornos que retrasan la maduración ósea retardan la pubertad (ésta se presenta a una edad ósea concreta, en situaciones normales y patológicas) (10).

El parecido clínico entre el RCCP y el déficit de HC y los resultados obtenidos con pruebas de estimulación y secreción espontánea han llevado a inferir que el

RCCP fuera un estado de insuficiencia de HC, del tipo de la disfunción neurosecretora (11), supuesto generalmente no aceptado (3,4). En ocasiones, durante el período de lentificación del crecimiento que precede al estirón puberal, se observa déficit parcial y transitorio de HC (12), patogénicamente no explicado. De algunos datos se deduce que existe correlación entre cantidad de HC segregada y crecimiento en niños sanos, es decir, parece haber relación inversa entre cuantía de HC producida y velocidad de crecimiento o talla relativa en una determinada edad (2). Dado que la metodología actual de estudio de la HC sólo permite precisar estados secretorios extremos y no los límites entre variación biológicamente normal y patológica (13), es razonable aceptar que algunos niños bajos normales no segreguen suficiente HC para un crecimiento óptimo (14).

DIAGNOSTICO

Se plantea en términos de evaluar una talla baja en niños hasta los 14 y en niñas hasta los 13,4 años o un retraso puberal acompañado de talla baja en edades superiores.

Talla baja

Por ser el RCCP un diagnóstico de exclusión, es requisito imprescindible la diferenciación con los trastornos referidos en la tabla I, especialmente con el grupo de enfermedades crónicas, los malos tratos y, en las niñas, el síndrome de Turner. Sin embargo, a veces es obligado descartar una deficiencia de HC mediante pruebas farmacológicas o de secreción espontánea durante 24 horas. Las indicaciones para valorar la secreción de HC en niños con diagnóstico de posible RCCP pueden ser: a) talla debajo de -2 DS para la edad y el sexo, b) velo-

edad de crecimiento inferior al P 25, c) retraso de la edad ósea superior a 2 años, d) proporciones armónicas, e) pene pequeño, alteraciones de la línea media, parto de nalgas, sufrimiento perinatal, episodios de hipoglucemia y tumores, infecciones y radiación del sistema nervioso central. Si las pruebas farmacológicas muestran resultados subnormales en niños o niñas mayores de 11 y 10 años respectivamente, deben repetirse previa sensibilización o preparación con etinilestradiol u oxandrolona antes de aceptar definitivamente un déficit parcial de HC (15,16).

TABLA I.
CAUSAS MAS FRECUENTES DE TALLA BAJA.

- Talla baja idiopática.
 - . RCCP.
 - . Talla baja familiar o genética.
- Enfermedades crónicas.
 - . Malnutrición, celiaca, nefropatías...
- Síndrome de malos tratos.
- Trastornos endocrinos.
 - . Tratamiento con corticoides.
 - . Déficit de HC, hipotiroidismo...
- Defectos congénitos o genéticos.
 - . Síndrome de Turner.
 - . Retraso del crecimiento intrauterino.
 - . Displasias óseas.

Retraso puberal

De nuevo, el retraso puberal simple es un diagnóstico por exclusión y son a tener en cuenta para el diagnóstico diferencial las variedades enunciadas en la tabla II. En el varón, el RCCP es la mayoría de las veces un diagnóstico de probabilidad por ser la causa más común del retraso puberal, circunstancias que no siempre se dan en las chicas (17).

La diferenciación más importante es frente al hipogonadismo hipogonadotrópico, cuyo diagnóstico antes de 16 años en hembras y 18 en varones, es muy difícil. Se basa, con las matizaciones derivadas del sexo, en los datos siguientes (6,9): historia clínica (talla normal,

TABLA II.
CAUSAS DESTACADAS DE PUBERTAD RETRASADA.

- RCCP.
- Hipogonadismo hipogonadotrópico.
- Hipogonadismo hipergonadotrópico.
- Alteraciones de la nutrición.
 - . Anorexia mental.
 - . Competición deportiva en niñas.
 - . Temor a la obesidad.
- Otras causas.
 - . Prolactinoma.

edad ósea detenida en 13 años, anosmia, ceguera, convulsiones), estudios hormonales (secreción nocturna espontánea de Gn, respuesta de FSH y LH al análogo del RH-Gn nafarelina, secreción de testosterona con HCG), ecografía pelviana y estudio neurorradiológico.

El síndrome de Turner, causa principal de hipogonadismo hipergonadotrópico, se identifica mediante la clínica, la elevación de Gn en mayores de 10 años, el cariotipo y la ecografía pelviana. Aunque el prolactinoma sea una rara causa de retraso puberal debe dosificarse la prolactina habitualmente.

PRONOSTICO

Escasea la información acerca de la talla definitiva de estos individuos y más aún la de su correlación con las estaturas paternas. La talla alcanzada de adulto suele estar dentro de los límites normales de la población general (3,18). Se ha señalado que entre el 10 y 20% de los miembros de ciertas poblaciones tienen una talla inferior al P 3 (3). En algunas series publicadas, la talla media era -0,6 DS respecto a la media de la población general (3). Los individuos con tallas diana o con predicción de talla

menor que -3 DS es improbable que alcancen tallas normales (3).

TRATAMIENTO

La intervención puede realizarse en el periodo prepuberal, de crecimiento exclusivo, o en el puberal, que integra crecimiento y desarrollo sexual. El objetivo en el primer caso es incrementar la talla definitiva (figura 1) y, en el segundo, acelerar el crecimiento y la aparición de la pubertad, ya que probablemente no se pueda aumentar la estatura final de adulto.

Etapa prepuberal

Actualmente se utiliza HC, que en muchos ensayos clínicos ha hecho subir la talla de los niños tratados, sobre todo durante los dos primeros años (12), a pesar de no reunir criterios de deficiencia de HC (19). Se ignora si la HC aumentará la talla final de los tratados, estando por tal motivo plenamente justificado su empleo (19).

No se dispone de predictores de respuesta a la administración de HC, por lo que se aceptan al menos las siguientes indicaciones para emplear HC, basadas en criterios auxológicos (19): talla inferior a $-2,5$ DS para la edad y el sexo, velocidad de crecimiento debajo del P 25 para la edad, controlada durante un año, y predicción de talla definitiva menor que el P 3 general o desviada más de cinco cm. de la talla diana (4). No estaría justificado establecer indicaciones terapéuticas en función de respuestas subnormales o alteradas de las pruebas farmacológicas o de 24 horas, sin base auxológica. Aparentemente, motivos económicos y éticos condicionan determinadas indicaciones. El RCCP no es indicación aceptada a veces para tratar con HC (tabla III).

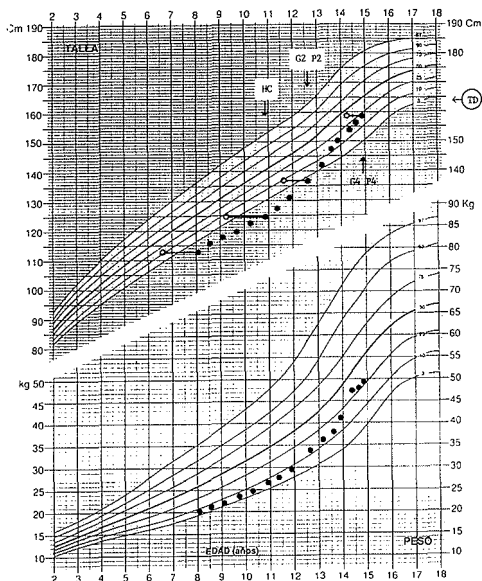


FIG. 1. — Niño diagnosticado de RCCP, talla baja familiar y probable disfunción neurosecretora de HC (valor integrado = 2,1 ng/ml de la prueba de secreción espontánea durante 24 horas con determinaciones cada 30 minutos, y pruebas farmacológicas normales). Biopsia yeyunal normal. Respuesta positiva a la administración de HC y comienzo de la pubertad a los 2 años de haber iniciado el tratamiento (¿aceleración puberal por la HC exógena?). TD = talla diana, • = tallas, o = edades óseas. (Curvas de crecimiento de Hernández M. et al. 1989).

Las dosis de HC no están definidas. Quizás los niños sin características de déficit de HC (edad ósea poco retrasada, velocidad de crecimiento escasamente afectada...) deban recibir dosis más elevadas. Se ha propuesto como dosis estándar 0,7 UI/kg/semana, en administración diaria, que pudiera ser necesario variar individualmente y resultar insuficiente en la pubertad (14). Para evitar la caída de respuesta pasado el segundo año, habría que aumentar la dosificación (20). La continuidad del tratamiento se justifica al incrementarse la talla del año anterior más de 2 cm. (19).

TABLA III.
INDICACIONES TERAPEUTICAS DE LA HC*.

- Déficit clásico o defecto de HC.
- Disfunción neurosecretora o secreción insuficiente de HC.
- HC inactiva.
- Se contempla la futura ampliación al síndrome de Turner y a otros trastornos.

* Comité asesor del INSALUD para la utilización de la HC y sustancias relacionadas (1989).

Período puberal

Los trastornos psíquicos de adolescentes debidos al RCCP hacen necesarias medidas terapéuticas que el RCCP no precisa «per se». La influencia de la talla baja y del retraso puberal en el psiquismo del adolescente y de su vida posterior no está bien documentada, pero en algunos puede determinar inadaptación social, alteraciones de conducta, pobre autoestima, etc. (21), tributarias de cuidados de tres tipos: información adecuada, soporte psicológico y farmacoterapia. Las quejas son más frecuentes en los chicos y atañen sobre todo a la talla, menos al retraso puberal o a ambos, que condicionan en gran medida la clase de producto hormonal a utilizar: HC, oxandrolona, esteroides sexuales y RH-Gn pulsátil aún en fase de ensayo clínico.

La HC se emplea poco; puede aumentar el crecimiento (22) y sólo parece indicada cuando haya déficit de HC. Al ser el estirón puberal dependiente del aumento de secreción de HC por los esteroides gonadales, los anabolizantes son un tratamiento más fisiológico. La aceleración del crecimiento producida por oxandrolona y esteroides sexuales

no depende de las dosis utilizadas, de ahí que, dosificadas adecuadamente, carecen de influencia negativa en la talla final; por el contrario, la maduración ósea y la aparición de los caracteres sexuales sí son dosis-dependientes. Los datos actuales no permiten inclinarse por uno u otro fármaco para acelerar exclusivamente la talla; con la finalidad de promover o acelerar la pubertad se emplean los esteroides gonadales.

Varones

Es aconsejable demorar al máximo la medicación (9,18), precisa sólo en el 20-25% de estos chicos (17), que puede mejorarles psicológicamente (21). a) Talla baja. Se recomienda oxandrolona a dosis de 2,5 mg/día (6,17) o testosterona depot en dosis de 50 mg/mes i.m. (9,17,21). Se comienza a los 12-14 años y se mantienen durante 6 meses, prorrogables, que pueden reducirse a 3 meses si el testículo tiene más de 4 ml. al empezar, porque durante el tratamiento a veces se inicia la pubertad (6). b) Retraso puberal. Se aconseja testosterona depot a dosis de 100 mg/mes i.m. durante 6 meses, que se pueden prolongar hasta el estadio puberal G3-G4 (9,17,21), debiendo empezar a los 14-15 años de edad.

Niñas

a) Hipocrecimiento: oxandrolona 2,5 mg/día o testosterona depot 30 mg/mes i.m. desde los 12 años durante 6 meses (9). b) Falta de feminización: estradiol depot 0,5 mg/mes i.m. o etinil estradiol 5 µg/día e incluso a dosis de 1-2 µg/día (6) desde los 13 años, por periodos de 6 meses o más hasta la fase S3-S4 del desarrollo puberal (9,17).

BIBLIOGRAFIA

1. RUDMAN, D.; KURTNER, M.H.; BLACKSTON, R.D. et al.: *Normal variant short-stature: subclassification based on responses to exogenous*

human growth hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1979; 49: 92-99.

2. ALBERTSSON-WIKLAND, K.; BISCHOFBERGER, E.; BROOK, C.G.D et al.: *Growth hormone treatment of short stature*. Acta Paediatr. Scand. (suppl. 1989; 362: 9-13.
3. RANKE, M.B.; ARONSON, S.: *Adult height in children with constitutional delay of growth*. Acta Paediatr Scand (suppl) 1989; 362: 27-31.
4. HERNANDEZ, M.: *Criterios actuales de tratamiento con hormona de crecimiento*. Rev. Esp. Pediatr. 1990; 46: 1-16.
5. HORNER, J.M.; THORSSON, A.V.; HINTZ, R.L.: *Growth deceleration patterns in children with constitutional short stature: an aid to diagnosis*. Pediatrics 1978; 62: 529-534.
6. STANHOPE, R.; BROOK, C. G. D. *Trastornos de la pubertad*. En Brook CGD (dir). Endocrinología clínica pediátrica. Traducción de la 2ª ed. Barcelona: Ancora, S.A., 1989; 195-218.
7. LOPEZ SIGUERO, J.P.; PEÑAS, M.D. de las; MARTINEZ-AEDO, M.J. et al.: *La talla baja en una consulta hospitalaria de endocrinología pediátrica*. Un estudio epidemiológico. An. Esp. Pediatr. 1988; 29 (supl. 35): 37.
8. STANHOPE, R.; BUCHANAN, C.R.; FENN, G.C. et al.: *Double blind placebo controlled trial of low dose oxandrolone in the treatment of boys with constitutional delay of growth and puberty*. Arch. Dis. Child. 1988; 63: 501-505.
9. ROSENFELD, R.L.: *Diagnosis and management of delayed puberty*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990; 70: 559-562.
10. BURSTEIN, S.; ROSENFELD R.L.: *Retardo constitucional del crecimiento y desarrollo*. En HINTZ, R.L. y ROSENFELD, R.G. (dir). *Trastornos del crecimiento*. Traducción de la 1ª ed. Barcelona: Ancora, S.A. 197: 181-200.
11. BIERICH, J.R.: *Therapy with growth hormone old and new indications*. Horm. Res. 1989; 32: 153-165.
12. GOURMELEN, M.; PHAM-HUU-TRUNG, T.; GIRARD F.: *Transient partial bGH deficiency in pre-pubertal children with delay of growth*. Pediatr. Res. 1979; 13: 221-224.
13. ALBERTSON-WIKLAND, K.: *Endocrine basis for growth-promoting therapy*. Acta Paediatr. Scand. (Suppl.) 1990; 367: 11-13.
14. VANDERSCHUREN-LODEWEYCKX, M.: *Treatment with human GH: who, how, when and why?* Acta Paediatr. Scand. (Suppl.) 1990; 367: 23-28.
15. RODRIGUEZ ARNAO, M.D.; CASO, E.; GOMEZ-PAN, A.: *Diagnóstico del déficit de HC en los retrasos de talla*. En MORENO, B. (dir): *Retrasos del crecimiento*. Madrid: Jarpyo Editores, S.A. 1988: 63-72.
16. SHALET, S.M.: *Growth and puberty (CDGP)*. Clin. Endocrinol. 1989; 31: 81-86.
17. JOB, J.C.: *Pubertad precoz y pubertad retrasada*. Monografías de Pediatría, 1985; tomo I: 38-444.
18. PEECE, M.A.; GRECO, L.; SAVAGE, M.O. et al.: *The auxology of growth delay*. Pediatr. Res. 1981; 15: 76.
19. ROSENFELD, R., HOCHBERG, Z., ALBERTSSON-WIKLAND, K. et al.: *Conclusions: a consensus statement on growth hormone therapy*. Acta Paediatr. Scand. (Suppl.) 1990; 367: 177-178.
20. WITT, J.M.; FOKKER, M.A.; DE MUIJK KEIZER-SCHRAMA, SMPF et al.: *Effects of two years of methyonyl growth hormone therapy in two dosage regimens in prepubertal children with short stature, subnormal growth rate, and normal growth hormone response to secretagogous*. J. Pediatr. 1989; 115: 720-725.
21. RICHMAN, R.A., KIRSCH, L.R.: *Testosterone treatment in adolescents with constitutional delay of growth and development*. New Engl. J. Med. 1988; 319: 1563-1567.
22. BUYUKGEBIZ, A.; HINDMARSH, P.C.; BROOK, C.G.D.: *Oxandrolone versus growth hormone treatment of constitutional delay of growth and puberty*. Horm. Res. 1989/31/S1:44.