



I N S T I T U T O D E E S P A Ñ A

DEL CRECIMIENTO HUMANO
Y LAS FORMAS DE CRECER:
UNA VISIÓN DESDE LA PEDIATRÍA

POR LA ACADÉMICA ELECTA

ILMA. SRA. D^a M^a GLORIA BUENO LOZANO

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN PÚBLICA COMO ACADÉMICA DE NÚMERO
EL DÍA 17 DE OCTUBRE DE 2019

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

DEL

ILMO. SR. D. HERACLIO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

ACADÉMICO DE NÚMERO



REAL ACADEMIA DE MEDICINA

ZARAGOZA

2019

DEL CRECIMIENTO HUMANO
Y LAS FORMAS DE CRECER:
UNA VISIÓN DESDE LA PEDIATRÍA

A mis padres
A mi madrina
A mi familia



INSTITUTO DE ESPAÑA

DEL CRECIMIENTO HUMANO
Y LAS FORMAS DE CRECER:
UNA VISIÓN DESDE LA PEDIATRÍA

POR LA ACADÉMICA ELECTA

ILMA. SRA. D^a M^a GLORIA BUENO LOZANO

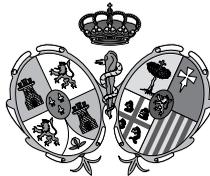
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN PÚBLICA COMO ACADÉMICA DE NÚMERO
EL DÍA 17 DE OCTUBRE DE 2019

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

DEL

ILMO. SR. D. HERACLIO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

ACADÉMICO DE NÚMERO



REAL ACADEMIA DE MEDICINA
ZARAGOZA

2019

La Real Academia de Medicina de Zaragoza no se hace solidaria, ni asume ninguna responsabilidad relativa al contenido y a las opiniones en materia científica de los trabajos objeto de la presente publicación

Depósito Legal: Z-1699-2019

Edita y distribuye:

Real Academia de Medicina
Plaza Basilio Paraíso, 4 – 50005 Zaragoza

Composición e impresión:

Navarro & Navarro Impresores. Corona de Aragón, 28, local – 50009 Zaragoza

ÍNDICE

Salutación y primeras palabras	11
I. Introducción	15
II. Tendencia secular del crecimiento humano	20
III. Patrón y etapas del crecimiento humano	24
IV. Otras peculiaridades del crecimiento humano	30
V. Exploración del crecimiento	31
VI. Gráficas y estándares de crecimiento	35
VII. Orientación clínica de los problemas de crecimiento	40
VIII. Regulación del crecimiento humano y sus trastornos	42
IX. Opciones terapéuticas en la talla baja	63
X. Opciones terapéuticas en la talla alta	70
XI. Epílogo	72
Bibliografía	74
Discurso de contestación al de ingreso de la Doctora D ^a . M ^a Gloria Bueno Lozano en la Real Academia de Medicina de Zaragoza (17-10-2019)	85

DEL CRECIMIENTO HUMANO
Y LAS FORMAS DE CRECER:
UNA VISIÓN DESDE LA PEDIATRÍA

POR LA ACADÉMICA ELECTA

ILMA. SRA. D^a M^a GLORIA BUENO LOZANO
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN PÚBLICA
COMO ACADÉMICA DE NÚMERO

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza,
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,
Excelentísimos e Ilustrísimos Académicos y Académicas,
Compañeros, Amigos,
Querida Familia,
Señoras y Señores.

SALUTACIÓN Y PRIMERAS PALABRAS

Inicio mi discurso con una profunda emoción porque el ingreso en esta Real Academia de Medicina es un sueño, una ocasión única en la vida al alcance de muy pocos. Sirvan pues mis primeras palabras para expresar mi gratitud hacia Ustedes, Señoras y Señores Académicos, por su benevolencia y por haber depositados en mí su confianza al permitirme formar parte de esta prestigiosa e histórica Corporación fundada en el año 1831.

Quiero también trasladar mi agradecimiento hacia los Ilmos. Sres. D. Gregorio García Julián, D. Francisco José Carapeto y Marqués de Prado y D. Feliciano Ramos Fuentes que avalaron generosamente mi candidatura como Académica de Número. A los Ilmos. Sres. D. Francisco José Carapeto y Marqués de Prado y D. Feliciano Ramos Fuentes debo agradecerles también el que hayan aceptado ser mis padrinos en el día de hoy.

Cuando pienso en las circunstancias que hicieron posible que este sueño se convirtiera en realidad, la felicidad que siento se convierte en nostalgia, al recordar al que ocupó el sillón de Pediatría hasta el día de su fallecimiento en el año 2016, el Excmo. Sr. D. Manuel Bueno Sánchez, mi padre. El Profesor Bueno ingresaba en esta Real Academia el día 15 de marzo de 1990 pronunciando el discurso "*Transformaciones de la Pediatría en los últimos 25 años*". Licenciado en Medicina por la Universidad de Granada en 1956, inició un largo periplo profesional y personal (Bilbao, Pamplona, La Laguna y Zaragoza) que le llevó a alcanzar lo que desde su infancia había deseado: ser Pediatra como su padre y ser Profesor Universitario. Obtuvo la Cátedra en el año 1975 en una época, en la que aspirar a ellas, suponía un entrenamiento continuo en competencia con colegas del más alto nivel científico. Es por ello que se sintió profundamente orgulloso y feliz de estar al frente de la Cátedra de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza durante más de treinta años y de ocupar el puesto de Decano durante un tercio de su andadura profesional. Catedrático, Pediatra, Presidente de diversas Sociedades Científicas,

Escritor y Editor de libros, fueron algunas de sus facetas profesionales. Durante sus últimos años representó como Presidente a esta Prestigiosa Institución, cargo que ostentó con humildad y responsabilidad hasta el último día de su vida y con el que siempre consideró que había culminado su vida profesional y personal. Hombre inteligente, trabajador incansable, entusiasta en todo lo que emprendía y carismático, hizo nacer muy pronto en mí, el intenso amor que siento por la Pediatría e influyó de forma decisiva en mi formación humana y en mi vocación universitaria.

Al acudir hoy a ocupar su vacante soy consciente de mi responsabilidad y del reto que supone para mi persona representar, en esta Ilustre Corporación, un Área del conocimiento tan importante como es la Pediatría. A partir de ahora me comprometo a servir a esta Institución, trabajando en todo cuanto su Presidente, el Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio y su Junta Directiva dictaminen, siguiendo siempre los sabios consejos de los Ilustres Académicos, a la sazón mis Maestros.

Durante estos años, muchas personas me ayudaron y estimularon de forma continua. No puedo olvidar agradecer sus enseñanzas a todos los que fueron mis Mentores de Medicina, la mayor parte de ellos sentados hoy aquí. Es una fortuna que hoy pueda llevar hasta Ustedes mi reconocimiento, a sus personas y a lo que me transmitieron con su ejemplo y en cada una de sus clases. De un modo u otro, les debo lo que soy.

Decía JUNG: *“Uno recuerda con aprecio a sus Maestros brillantes, pero con gratitud a aquellos que tocaron nuestros sentimientos”*. Con estas palabras quiero referirme al Ilmo. Sr. D. Heraclio Martínez Hernández con el que inicié mis primeros pasos en la práctica de la Medicina como Alumna Interna Pensionada en el Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza. Con él aprendí lo apasionante de seguir la evolución del crecimiento del ser humano en esas primeras etapas de la vida. La Obstetricia siempre me fascinó aunque, a pesar de las dotes persuasivas de mi ilustre Profesor, debí de desistir en mi interés al reconocer que una de mis virtudes no era precisamente la cirugía. El Profesor Martínez me honra una vez más al haber aceptado contestar a mi discurso de ingreso. Pero le debo muchas más cosas, como es el estar presente y cuidarme en momentos muy importantes de la vida de una mujer como son los de ser madre. Esos momentos me han permitido completar una familia que me hace muy feliz.

Aunque debo decir que todo empezó antes, concretamente cuando conocí, en el periplo universitario de La Laguna, a los que años más tarde se convertirían en algunos de mis profesores en la Universidad de Zaragoza: D. Julián Sanz Esponera, D. Antonio Seva Díaz y D. José Bueno Gómez. Hoy les recuerdo de forma especial porque todos ellos contribuyeron a hacer crecer la incipiente vocación de una adolescente que, aunque buena estudiante, tenía

dudas sobre su futuro profesional. Fueron tiempos felices para todas nuestras familias y de una amistad duradera.

En mi decisión definitiva por el Área de conocimiento de la Pediatría tuvieron un papel relevante mis sólidas raíces familiares, las cuales se hicieron aún más profundas al disfrutar de las magníficas clases en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza de los Profesores José M^a Pérez González, Antonio Sarría Chueca, José Luis Olivares López, Carlos Baselga Asensio, Valero Pérez Chóliz y, muy especialmente, Jesús M^a Garagorri Otero. Este último, recién llegado del extranjero cuando yo iniciaba mi especialidad en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, me transmitió su entusiasmo por la Endocrinología Pediátrica y decidí seguir sus pasos. A él quiero dedicarle todo mi afecto y agradecerle su apoyo y su generosidad.

Una importante huella dejaron también en mi recuerdo esas primeras etapas de residente en las que los Profesores Sarría Chueca y Fleta Zaragozano entrenaban, a todo recién llegado, en la realización de una antropometría completa al niño que se hospitalizaba. El número de mediciones era tal, que completábamos todo un folio con números, muchas veces difíciles de interpretar.

Al finalizar mi especialización, se me ofreció una oportunidad que no podía rechazar como fue la de trasladarme a Madrid, a trabajar como adjunto en el Hospital Universitario San Carlos y en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. El Departamento de Pediatría estaba dirigido por el Profesor D. Enrique Casado de Frías, Maestro al que siempre he admirado por sus cualidades docentes, lo minucioso de sus exploraciones y su inolvidable “ojo clínico” ante las situaciones más difíciles. De su mano, y tras muchos permisos especiales, llegamos a revisar los archivos militares de Guadalajara para estudiar si las tallas de los reclutas españoles habían cambiado o no durante la primera mitad del siglo XX.

Tras once años de intenso aprendizaje y una corta estancia en la Unidad de Metabolismo en el Children’s Hospital of Philadelphia, volví al Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de Zaragoza donde me integré en el Grupo de Investigación coordinado por el Profesor Bueno sobre “Crecimiento, nutrición y desarrollo en el niño y adolescente”, desde el cuál se empezaron a dirigir importantes proyectos de investigación nacionales que se convirtieron en internacionales de la mano del Profesor Luis A. Moreno Aznar lo que hizo rebautizar al grupo con el nombre actual, GENUD (“Growth, Exercise, Nutrition and Development”). A él le agradezco su ayuda, sin la cual nunca hubiera progresado en mi labor investigadora en el campo de la obesidad y del riesgo metabólico. También quiero extender ese agradecimiento a los más jóvenes del grupo que son los verdaderos protagonistas de que nuestros trabajos sigan adelante. En un día como hoy, quiero recordar con cariño a otros investigadores de equipos nacionales como son: la Dra. Rosaura Leis Trabazo de la Universidad de Santiago de Compostela, la Dra. Mercedes Gil Campos de

la Universidad de Córdoba, la Dra. Concepción Aguilera García y el Dr. Angel Gil Hernández, ambos de la Universidad de Granada. Con ellos se ha forjado, no sólo una manera de trabajar, sino también una gran amistad.

En esta doble vertiente científica y humana también debo agradecer el apoyo incondicional de los Ilmos. Sres. D. Juan Pié Juste y D. Feliciano Ramos Fuentes, actual Jefe de Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de Zaragoza. Con ellos comparto mis inquietudes universitarias y personales además de líneas de investigación relacionadas con el crecimiento.

Un lugar muy especial ocupan muchas más personas que me ayudan y estimulan en mi trabajo diario. Quisiera expresar mi gratitud a todos los pediatras de la Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria que presido en este momento. Y especialmente a todos mis compañeros del Departamento y del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” dirigido actualmente por la Dra. Purificación Ventura Faci. Gracias a todos ellos por compartir conmigo cada día la preocupación por los niños y sus enfermedades.

Y por último y no menos importante, quiero mostrar mi gratitud a mis amigos y a mi extensa familia por su respeto y por estar siempre presentes, en los momentos buenos y en los menos buenos de la vida: a cada uno de mis cinco hermanos (Manolo, Antonio, Javier, Mercedes y Olga), a mis cuñadas (M^a Angeles, Chiara y Clara) y a mis sobrinos, algunos de los cuales han decidido seguir el fascinante camino de la Medicina lo que nos impulsa a los mayores a estimularlos en su progresión.

Muy especialmente me quiero dirigir a Jorge, mi esposo, y a mis hijos Jorge y Álvaro. A ellos les doy las gracias por entender mis ausencias, por sustentar mi trabajo y por amanecer cada día a mi lado ofreciéndome esa serenidad tan necesaria para afrontar el día a día. Sé que soy una madre intensa en todos los sentidos de la palabra y que os parece que a veces os exijo demasiado. Pero es que nuestros padres también lo hicieron con nosotros. Vuestra abuela Mercedes, a la que no conocisteis, nos transmitió con su ejemplo, que con responsabilidad, tesón, sacrificio, generosidad y mucho cariño se alcanzan los momentos más felices de la vida. Es sólo de este modo como se pueden entender días tan inolvidables como es el de hoy.

El título del discurso que voy a desarrollar *“Del crecimiento humano y las formas de crecer: visión desde la Pediatría”* como ya han podido observar, no es casual, y se podría enfocar desde muchos puntos de vista. El mío va a ser, una vez más, el de una Profesora Universitaria que explica a sus alumnos curso tras curso la importancia de entender a la perfección la forma de crecer de los niños. Al mismo tiempo, querría profundizar en los importantes avances que han tenido lugar en este campo en los últimos años y hacia dónde se dirige el conocimiento. Por último, quisiera transmitir las preocupaciones e incertidumbres de una profesional, eminentemente clínica, pero con vocación investigadora. Empecemos por el principio.

DEL CRECIMIENTO HUMANO Y LAS FORMAS DE CRECER: UNA VISIÓN DESDE LA PEDIATRÍA

*“El que aprende y aprende y no practica lo que sabe,
es como el que ara y ara y no siembra”.*
Pitágoras

I. INTRODUCCIÓN

Porqué hablar de crecimiento

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Pediatría es la medicina interna del ser humano durante el período de crecimiento y desarrollo. Por tanto, hablar de crecimiento es hablar de Pediatría, porque éste el proceso biológico más característico de la edad infantil. Sin obviar que, el ser humano, emplea más de la cuarta parte de su vida en crecer y desarrollarse (1).

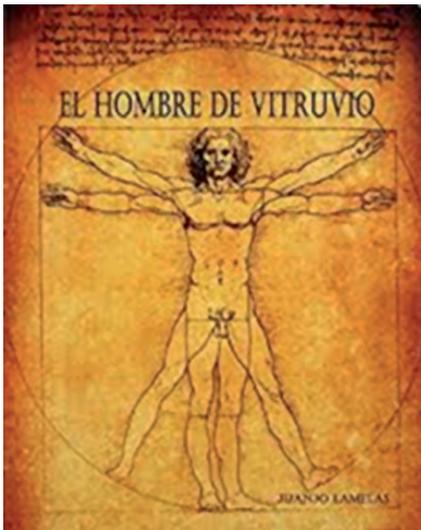


Figura 1. El hombre de Vitruvio

El tema del crecimiento por tanto, es apasionante y no sólo ha interesado a los pediatras. Antropólogos, filósofos, artistas, sociólogos, economistas, la sociedad en su conjunto, no ha podido huir de su fascinación.

ARISTÓTELES, en el siglo IV antes de Cristo, afirmaba que *“lo que se gana en estatura desde el nacimiento hasta los cinco años es lo mismo que se gana desde entonces hasta la madurez”*; observación que, pese a la distancia en el tiempo, se corresponde prácticamente con la realidad (2). No obstante, en la Antigüedad y también en el Renacimiento, el interés por las medidas corporales fue únicamente estético. Los artistas, pintores y escultores, en su búsqueda de la belleza y de la armonía

corporal, intentaban continuamente establecer las proporciones perfectas entre las distintas partes del cuerpo.

Se atribuye al arquitecto romano VITRUVIO el primer libro sobre las proporciones corporales (*“Arquitectura”*), donde se estableció por primera

vez que la altura de un individuo debe ser igual a su envergadura. Esta fue una máxima también sostenida por Leonardo DA VINCI que se ha utilizado durante siglos para poner de manifiesto la desproporción corporal (Fig. 1) (3).

Hasta bien entrado el siglo XVII, existen pocas referencias al tema si exceptuamos las alusiones a individuos con talla excesivamente baja, llamados *enanos*, que eran objeto de diversión. Y eso sucedía en Oriente, en Grecia y Roma, y más adelante en todas las cortes europeas donde incluso fueron ofrecidos como regalo para compañía de reyes, cortesanos y eclesiásticos. La corte española de los Austrias fue una de las más inclinadas a este tipo de personajes. Durante el reinado de Felipe IV (1605-1665) se cuentan más de 120 enanos en la corte. Se encargaban de las mascotas, de hacer compañía a la familia real y espiar a cortesanos e invitados para ver si se estaba robando. Uno de los enanos más famosos fue Miguel Soplillo, enviado desde Flandes por la infanta Isabel Clara Eugenia como un regalo para su hermano, el rey Felipe IV. El monarca quería mucho a este enano, lo tenía de amigo y consejero, hasta el punto de hacerse pintar junto a él por el retratista Alonso Rodrigo de Villadrando (Fig. 2). Los enanos fueron codiciados y testimonio de ello queda en infinidad de obras pictóricas y plásticas de toda índole, de las que fueron autores los más afamados artistas (VELAZQUEZ, SÁNCHEZ COELLO, DE CRAYER, CARREÑO DE MIRANDA, GOYA, entre otros) (3).



Figura 2. El rey Felipe IV y Miguel Soplillo, (Tomado de <https://www.museodelprado.es>)

El crecimiento como hecho biológico empieza a interesar a finales del siglo XVII cuando el médico alemán ELSHOLTZ, se gradúa en Padua con una tesis en la que utiliza por primera vez la palabra “Antropometría” como sinónimo de “medida del hombre” (2). Curiosamente, el instrumento que usó para sus mediciones, y que denominó “*anthropometron*”, era una regla vertical con una pieza horizontal deslizable que desarrolló a partir de un instrumento inventado 200 años antes por el escultor y arquitecto ALBERTI para medir las proporciones de las estatuas y poder realizar copias perfectas (4).

A principios del siglo XVIII, STOELLER, médico alemán, publica lo que podemos considerar como el primer libro de texto sobre el crecimiento humano (“*Historisch Medizinische Untersuchung des Wachstums der Menschen in die Länge*”) en el que, se describe por primera vez, con claridad, el fenómeno que posteriormente sería llamado por Prader y Tanner “*Catch up Growth*” o crecimiento de recuperación (5).

También en este siglo, LAMPERT presenta su tesis (“*Causas incrementum corporis animalis limitantes*”) en la que mide a un único niño o niña, representativo según él de cada edad, elegido entre los que se encontraban en el Real Orfanato de Berlín: es el primer estudio transversal de crecimiento humano.

El considerado primer estudio longitudinal se lleva a cabo en la segunda mitad del siglo XVIII cuando, el Conde de MONTBEILLARD (1720-1785) mide a su hijo regularmente desde el nacimiento a los 18 años. La tabla de medidas del hijo de Montbeillard fue publicada en 1777 en uno de los volúmenes suplementarios de la gran enciclopedia “*Histoire naturelle, générale et particulière*” de Buffon (Fig. 3).

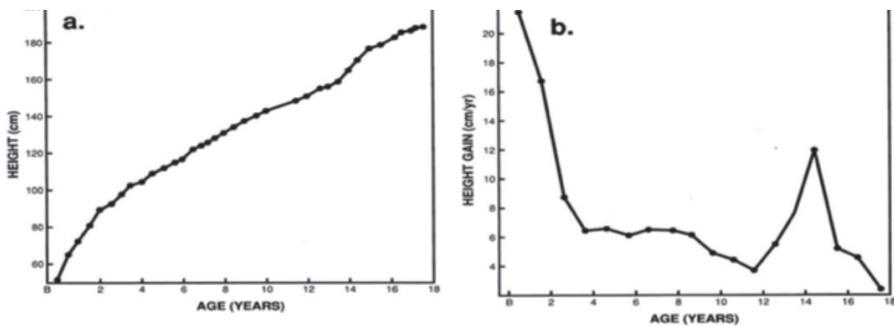


Figura 3. Crecimiento longitudinal del hijo del Conde de Montbeillard, 1777.
(Tomado de Bueno M, et al (1))

A partir de ahí y cada vez con mayor profusión van apareciendo trabajos y observaciones diversas sobre el crecimiento y el modo de crecer. Los nombres de STRATZ, QUETELET, BROCA, GALTON, son jalones en el estudio de este

tema a lo largo del siglo XIX. A QUETELET se le debe la publicación de la primera tabla de crecimiento de niños belgas, la cual curiosamente perduró 50 años, a pesar de no haber tenido en cuenta el brote de crecimiento puberal.

El antropólogo GALTON, primo de Charles Darwin, realizó interesantes estudios auxológicos en la Inglaterra de la segunda mitad del siglo XIX que sirvieron para poner de manifiesto las extremas condiciones de vida de los niños y trabajadores, en los que la reducción de la talla era casi constante en comparación con las clases acomodadas, dando así a la antropometría un contenido epidemiológico. Es lo que Tanner expresaría mucho después como "*Growth as a mirror of the conditions of society*" ("El crecimiento como un espejo de las condiciones de la sociedad") (6).

En el siglo XX, la industrialización se produjo en la mayoría de los países occidentales, y con ello cambiaron las condiciones de vida de una manera tan fantástica que su influencia se dejó sentir en todas las facetas de la vida humana. Una de ellas, e importantísima, fue que disminuyó la mortalidad infantil hasta unos límites que antes hubieran parecido increíbles: desde un 200 por mil se pasó a un 8 por mil recién nacidos vivos (7). Los avances en la nutrición y en el manejo de las infecciones infantiles tuvieron un papel trascendental. Dejaron de preocupar estos problemas y los científicos se empezaron a ocupar, cada vez más, de temas que inquietaban a la sociedad que los rodeaba. Aunque han sido muchas las personas que a lo largo del siglo pasado contribuyeron de forma importante a profundizar sobre el crecimiento humano, no se puede olvidar mencionar a James M. TANNER. Su mayor aportación fue el "*Harpندن Growth Study*", estudio longitudinal de crecimiento llevado a cabo en Hertfordshire, Inglaterra, entre los años 1941 y 1971. A él se deben las primeras gráficas modernas de talla, peso y pliegues cutáneos, el diseño de instrumentos antropométricos de referencia que seguimos utilizando en la actualidad y el desarrollo de un método revolucionario para determinar el grado de maduración ósea, que ha servido de modelo metodológico para la realización de estudios similares en otras partes del mundo; entre ellas, España y, por qué no decirlo, Aragón.

Durante el siglo XX los niños ya no morían cómo antes, pero la sociedad exigía mejorar su calidad de vida, y en esta orientación, el que tuvieran una mejor talla fue una seria solicitud para médicos y científicos. Éste llegaría a ser uno de los retos importantes de la Pediatría (1). Un hito histórico al respecto fue el inicio de los primeros tratamientos con hormona de crecimiento (GH), allá por el año 1958 (8). Extraída de la hipófisis de cadáveres, su indicación inicial, como no podía ser otra, fueron aquellos pacientes con comprobada deficiencia hormonal. Posteriormente, aconteció el gran escándalo: la demostración más que probada de su relación con la terrible encefalopatía causada por virus lentos, la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que llegó a afectar a 226 pacientes, años después de haber terminado el tratamiento hormonal. La mayor parte de las víctimas fueron detectadas en Francia, aunque otros países

como el Reino Unido y Estados Unidos tuvieron que asumir también esta terrible situación cuyo último caso publicado ha sido en el año 2008. Todo ello detuvo, como era lógico, su utilización (9).

En el año 1985 (10), se consigue fabricar la hormona de crecimiento (rhGH) a partir de técnicas de recombinación genética. Desde entonces, ha aumentado su disponibilidad y su utilización, primero de forma experimental y luego como indicación aprobada, por las agencias del medicamento internacionales, en otras situaciones clínicas no deficitarias. Dichas indicaciones han ido a más a la par que la presión social demandando el mencionado tratamiento. Como todo aquello que se lleva al extremo, se termina en el abuso y ese ha sido el caso de su uso ilícito en el mundo del deporte, o en otros campos (terapias contra el envejecimiento, grandes quemados, enfermedad de Parkinson, enfermedades neuromusculares, etc.). En España, en el momento actual, la hormona de crecimiento se dispensa en las farmacias hospitalarias, siguiendo indicaciones concretas y autorizadas por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, con cargo a los presupuestos de la Sanidad Pública (11).

En el siglo XXI, el tema que nos ocupa alcanza nuevas dimensiones. En Estados Unidos se acuña un nuevo término *“heightism”* o la *“cultura del altismo”* que hace referencia al prejuicio de discriminar a las personas por su talla. En los países desarrollados, y desde muchos puntos de vista, la alta talla tiene ventajas. Se repite de forma anecdótica que, en más del 75% de las ocasiones alcanzaron la presidencia de Estados Unidos los candidatos más altos y que el éxito social siempre acompaña a los individuos de más altura. Se ha llegado a especular incluso con la diferencia de cociente intelectual entre los individuos más altos y los más bajos, afortunadamente sin resultados nada concluyentes.

Robert FOGEL, Premio Nobel de Economía en 1993, definió un total de ocho indicadores del Estado del Bienestar: cuatro económicos (renta per cápita, salarios reales, razón de Gini y mendicidad) y cuatro biomédicos (talla, IMC, esperanza de vida, prevalencia de enfermedades crónicas); entre estos últimos está la talla. Pues bien, este autor considera que los indicadores biomédicos son mucho más informativos de los avances en equidad en el mundo que los indicadores económicos convencionales. Defendía pues, que la mejoría en la talla de las poblaciones estaba en íntima relación con la bonanza económica del país en cuestión (12).

Sea como fuere, la preocupación social ha llegado hasta tal punto que el día 25 de Octubre, ha sido declarado por parte de las Naciones Unidas como Día Mundial de las personas con talla baja. Esta fecha recuerda el nacimiento del actor norteamericano Billy BARTY, fallecido en el año 2000 y cuya talla no superó los 114 cm, al padecer una displasia esquelética muy poco frecuente: la hipoplasia cartílago-pelo. Fue pionero en América de los movimientos sociales a favor de la gente con hipocrecimiento, de tal forma que fundó en 1957 la Sociedad *“Little People of America”* que perpetúa dicho activismo.

Este siglo XXI trae consigo, independientemente de los movimientos sociales, inexistentes por cierto para las tallas altas, muchos más retos. El incremento exponencial de los avances en el diagnóstico molecular y la epigenética junto con el resto de las ciencias “ómicas”, auguran para los próximos años una profunda revolución en el conocimiento de los factores que regulan el crecimiento y desarrollo humanos. Se abre la posibilidad, siempre de la mano de la experimentación animal, de nuevos fármacos que contribuirán a la regulación del crecimiento intrauterino al intervenir en los procesos de desmetilación y desacetilación del ADN: son los denominados fármacos epigenéticos, los cuales empiezan a demostrar su utilidad en procesos oncológicos.

Tal y como se puede comprobar, el tema que nos ocupa, el del crecimiento, es fascinante. Los parámetros más utilizados para su análisis son la altura o talla, el peso o los relativos a la maduración sexual. A ellos nos vamos a referir a lo largo de estas páginas. Lo exhaustivo de la información condiciona que tan sólo me sea posible detenerme en algunos aspectos que por su interés, han preocupado a los pediatras del siglo XX y seguirán preocupando a los del siglo XXI.

II. TENDENCIA SECULAR DEL CRECIMIENTO HUMANO

El potencial de crecimiento de una población cambia a lo largo del tiempo

El crecimiento no es algo estático sino cambiante y guarda estrecha relación con los grupos familiares y étnicos a los que el individuo pertenece y con las condiciones ambientales en las que vive. A estos cambios evolutivos de las poblaciones es lo que se llama “*cambio secular del crecimiento*” o “*crecimiento diacrónico*” (13).

La preocupación por la evolución de la talla en las diferentes generaciones y su posible relación con las condiciones ambientales, se inició hace muchos años. KILL en 1939, en uno de sus estudios mencionó que, los romanos clasificaban a los soldados de acuerdo con la talla y que, además, se interesaban por la que tenían las gentes con las que guerreaban. No existen datos valorables, pero al parecer estaban impresionados por la altura de los germanos y de los galos, aunque se puede especular que ello pudiera ser más bien una excusa, en el caso de que fueran derrotados. Quizá se trate de una de las ideas que ha persistido a lo largo de los tiempos, la de que los pueblos primitivos eran más altos que los de las debilitadas sociedades civilizadas (14).

El estudio de los restos óseos de hace unos 300.000 años han revelado que nuestro antecesor, el Homo sapiens alcanzó una talla de 184 cm, por encima de la talla media actual de los varones europeos que es de 177 cm. A partir de este momento, persiste una gran variabilidad en la misma y se producen cambios sucesivos en una u otra dirección, motivados por las condiciones ambientales.

Los movimientos étnicos entre territorios y los cambios socioeconómicos y nutricionales, han dado lugar a tendencias seculares positivas o negativas, como lo demuestran los numerosos estudios publicados sobre el tema.

El astrónomo, sociólogo y estadístico QUETELET (15), en el siglo XIX en Bélgica estudió la talla media de los reclutas, llamando la atención sobre que existía una diferencia de 2 cm entre los procedentes de las ciudades y los del medio rural. Demostró, además, que el crecimiento podía continuar hasta la edad de 25 años.

En la primera mitad del siglo XIX, apenas había diferencias entre las estaturas medias masculinas de los países de Europa occidental, del África subsahariana y del sur de Asia. Siendo todos relativamente bajos, los subsaharianos eran casi dos centímetros más altos que los europeos. Sin embargo, durante este siglo, la brecha en las alturas entre los países más ricos y más pobres se ha ido ensanchando de tal forma que, la diferencia actual de talla entre las poblaciones más altas y las poblaciones más bajas del mundo se sitúa alrededor de 20 cm. A pesar de una tendencia global hacia tallas más altas, se han observado cambios en el sentido opuesto coincidiendo con situaciones adversas, como sucedió en Japón, Alemania y Rusia durante la Segunda Guerra Mundial. Algo parecido ha sido descrito para las poblaciones subsaharianas que han disminuido su talla como consecuencia de las guerras, conflictos étnicos, hambrunas y crisis alimentarias que han acontecido desde la década de 1980 (16,17).

La talla en Europa ha aumentado en el último siglo alrededor de 0,5 a 3 cm por década, situación que se ha estabilizado en los países del norte del continente mientras que este incremento se sigue observando en los países del sur. Holanda, junto con los países nórdicos, es la población considerada la más alta del mundo. En estos últimos, se ha publicado que el incremento de la talla adulta entre 1950 y 1990 ha oscilado apenas 5 y 15 mm en varones y entre 4 y 7 mm en las mujeres. El escaso incremento observado en las mujeres se interpreta como consecuencia del adelanto de la edad de la menarquia (18). Para la mayor parte de autores, el factor limitante de la tendencia secular será siempre el potencial genético de la población y es probable que a ese límite se esté llegando ya en algunos países europeos (Tabla 1) (19,20).

País	1880	1980	Diferencia (cm)
Holanda	165,2	180,3	15,1
Dinamarca	167,7	179,8	12,1
Suiza	163,5	175,5	12
Alemania	166,5	178	11,5
Suecia	168,6	179,1	10,5
Noruega	169,3	179,5	10,2
Bélgica	165,5	175,3	9,8
Italia	162,8	172,2	9,4
Francia	165,4	173,8	8,4
España	163,7	171,3	7,6
Portugal	163,4	167,1	3,7

Tabla 1. Tallas medias (cm) de soldados en Europa entre 1880-1980
(Tomado de Marina R (20))

Entre nosotros, la situación ha sido similar a la del resto de los países de nuestro entorno, tal y como han sabido reflejar diversos autores. GARCÍA-ALMANSA y MURO en Madrid, MARTÍ-HENNEBERG en Barcelona y TOJO en Galicia. Todos ellos reflejaron que, durante la primera mitad del siglo XX se habían producido incrementos de talla, pero la cuantía de dichos incrementos oscilaba entre los 5 y 9 cm, dependiendo del área geográfica. Datos extraídos del Anuario Estadístico de 1990 mostraban, en las mismas fechas, diferencias de tallas entre regiones de hasta 2,9 cm (21).

Esta inquietud en relación a los cambios seculares del crecimiento no pasó desapercibida en el Departamento de Pediatría de la Universidad de Zaragoza, donde por aquél entonces desarrollaba mi formación en la especialidad y donde, casi a diario, era instruida en la correcta técnica de medición de los distintos parámetros auxológicos. De la mano de SARRÍA y FLETA, se comparó la evolución de peso, talla y distintos índices corporales de niños y niñas aragoneses desde el año 1903 hasta 1990. Observaron un incremento máximo de la talla al inicio de la pubertad de casi 6,1 cm. Este incremento era menor en la franja de los 14 años de edad. Empezó a llamar la atención el aumento de todos los índices ponderales (Tabla 2) (22,23).

Height-for-age (cm).Differences of mean values Zaragoza's children.Years 1972,82,90								
BOYS				GIRLS				
Age	Δ 72vs 82	Δ 82vs 90	Δ 72vs 90	Age	Δ 72vs 82	Δ 82vs 90	Δ 72vs 90	Δ 72vs 90
4+	-	-	0.8	4+	-	-	-	1.6
5+	1.1	0.2	1.3	5+	2.7	0.2	2.9	
6+	1.6	0.3	2.0	6+	1.7	1.5	3.2	
7+	1.3	0.5	1.8	7+	2.4	0.9	3.3	
8+	1.2	0.9	2.1	8+	1.9	2.0	4.9	
9+	1.5	1.1	2.6	9+	1.7	0.8	4.5	
10+	1.0	1.3	2.3	10+	2.2	1.7	3.9	
11+	1.5	1.8	3.3	11+	3.3	1.0	4.3	
12+	4.0	1.9	5.9	12+	3.5	1.4	4.9	
13+	6.7	2.1	8.8	13+	3.3	1.4	4.7	
14+	7.3	2.9	10.2	14+	2.4	1.3	3.7	

Tabla 2. Crecimiento secular en niños de Aragón, años 1972-1990.
(Tomado de Bueno M, et al (12))

El Estudio transversal español coordinado por CARRASCOSA y publicado en el año 2010 ha supuesto la integración de distintos estudios de crecimiento: Bilbao, Barcelona, Zaragoza, Andalucía y Madrid. Este estudio ha llegado a tres conclusiones: en este momento no existen diferencias de talla en los niños entre las distintas regiones españolas, se detecta una aceleración secular positiva de la talla de unos 2 cm en los últimos 15 años y se aprecia un incremento significativo en las cifras de sobrepeso y obesidad (24). Este reciente estudio, coordinado en Zaragoza por FERRÁNDEZ y la Fundación Andrea Prader, ha permitido comparar la talla de los adolescentes españoles de 18 años con la de otros países. La talla media en España para el sexo masculino ha resultado ser similar a la de países vecinos como Francia y Reino Unido y se sitúa como media en 177,3 cm, 6 cm por debajo de la holandesa (184 cm), casi 3 cm por debajo de la sueca (180) y 1 cm por encima de lo publicado en Estados Unidos. En el caso de la mujer, dicha talla media es de 163,5 cm, 7 cm por debajo de la holandesa (170,6 cm) y 4 cm menos que la sueca. Tan sólo 1 cm por debajo de las de Estados Unidos, Francia y Reino Unido (24, 25).

Es preciso indicar que, también se han producido cambios seculares en la maduración puberal, que se han demostrado especialmente en el sexo femenino. La edad de la menarquía a mediados del siglo XIX se situaba entre los 16 y 17,5 años, posteriormente, dicha edad ha ido descendiendo 3 o 4 meses por década en la mayoría de los países europeos hasta 1960. No obstante, este adelanto de la edad de aparición de la pubertad, al igual que sucedía con la talla, parece haberse atenuado en las dos últimas décadas del siglo XX (26).

Una última característica del crecimiento secular, tal y como observaron SARRÍA y BUENO (27), es el cambio que se ha producido en las proporciones corporales. La mejoría en las condiciones ambientales y nutricionales incide

en etapas de la vida donde el crecimiento longitudinal de los huesos es especialmente activo. De esta manera, aquellas poblaciones que han mejorado sus tallas, se han convertido en individuos que también han alargado sus piernas. Curiosamente, poblaciones como las de Japón o China, tiempo atrás llamaban la atención por sus miembros cortos, lo que ahora no es así. Aunque lógicamente existen diferencias raciales ya que los negros y mulatos tienen los miembros de mayor longitud (21).

Las causas del cambio o tendencia secular no están completamente aclaradas: una mejor nutrición, el control de las enfermedades infecciosas en la primera infancia, la disminución del número de hijos, la menor endogamia, la mejor calidad de los servicios médicos y una mayor movilidad, tanto entre países y áreas geográficas, como dentro del mismo país entre las zonas rurales y las ciudades, son factores que han contribuido al proceso, pero no lo explicarían completamente. Los estudios antropológicos insisten en que la selección natural ha favorecido la persistencia y expansión de los individuos más adaptados en cada momento a las condiciones ambientales. Unas veces lo han sido los más altos, mientras que otras veces las mejores posibilidades las han tenido los de tallas más bajas.

III. PATRÓN Y ETAPAS DEL CRECIMIENTO HUMANO

El crecimiento no es similar a lo largo de la infancia

Tal y como se viene explicando, el crecimiento es un fenómeno biológico complejo que se caracteriza por el aumento en el número (o *hiperplasia*) y tamaño (o *hipertrofia*) de las células y la incorporación de nuevas moléculas al espacio extracelular. Se denomina "*período crítico*" de un tejido u órgano al momento de mayor hipertrofia e hiperplasia celulares siendo, a su vez, el de mayor vulnerabilidad frente a la agresión. Ambos fenómenos originan los cambios en las dimensiones corporales.

Sin embargo, el crecimiento no es igual a lo largo de la infancia (Fig. 4). Normalmente se representa como una curva en la que se distinguen dos períodos de crecimiento rápido (primer año de vida extrauterina y pubertad), separados por un período de crecimiento estable. Esta curva se caracteriza además por el denominado "*dimorfismo sexual*" ya que, durante la pubertad, el crecimiento en la mujer es anterior al del varón y de menos intensidad lo que determina la menor altura de la mujer respecto al varón (28).

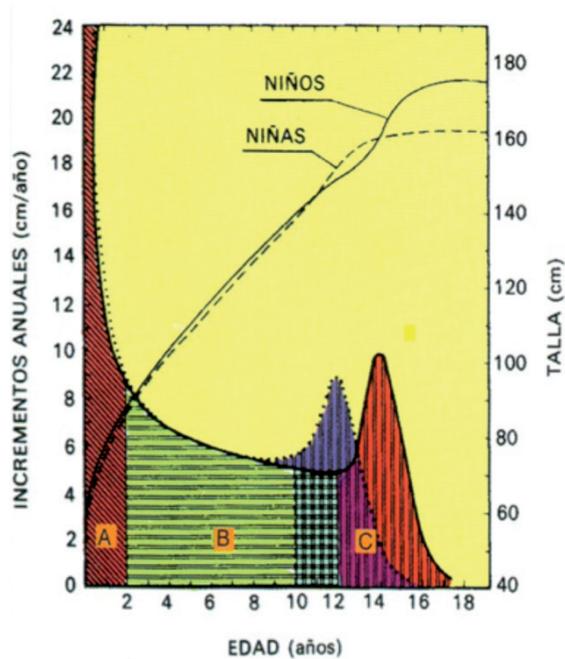


Figura 4. Etapas del crecimiento humano.
(Tomado de Bueno M, et al (1))

Desde hace mucho tiempo, se han venido diseñando modelos matemáticos que permitan aclarar las distintas etapas del crecimiento humano. KARLBERG en el año 1989 en una población de 212 niños suecos sanos propuso el “*modelo ICP*” (“Infancy, Childhood, Puberty”) en un intento de asociar fórmulas matemáticas a fenómenos biológicos demostrables (29). Siguiendo a este autor, la curva de crecimiento normal de un individuo sano estaría formada por la suma y solapamiento de tres componentes:

- A. *Crecimiento prenatal-primer infancia*. Que es dependiente de insulina y de los factores de crecimiento análogos a la insulina (IGF) IGF-1 e IGF2, factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento neural (NGF), entre otros.
- B. *Crecimiento prepuberal o de la segunda infancia*, dependiente de hormona de crecimiento (GH)
- C. *Crecimiento puberal*, consecuencia del efecto aditivo de la hormona de crecimiento y de los esteroides sexuales.

A continuación se exponen algunos aspectos de interés de cada una de estas etapas.

CRECIMIENTO PRENATAL

Se trata de un período crítico en el que predominan los fenómenos de *diferenciación y morfogénesis*. Desde la cuarta hasta la decimoctava semana de gestación, el embrión crece casi exclusivamente por *hiperplasia*, lo que condiciona que sea en ese momento cuando alcance su máxima longitud. A esta fase sigue una etapa intermedia de *hiperplasia e hipertrofia*, que justifica un incremento progresivo de peso hasta la trigésimo cuarta semana de gestación. Posteriormente, el crecimiento fetal se desacelera debido a la limitación del espacio uterino y a la incapacidad de la placenta para atender las elevadas demandas energéticas y plásticas del feto a término (30).

El crecimiento fetal, por tanto, en ausencia de anomalías genéticas, no depende prácticamente del potencial genético del individuo, sino del espacio disponible para crecer (tamaño uterino y materno) y de la nutrición. Esta última, está influida a su vez por la función placentaria que aporta el oxígeno y los nutrientes necesarios.

Los mecanismos hormonales que regulan el crecimiento fetal son, en gran medida, desconocidos. La insulina y el sistema de los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGFs o “insulin-like growth factors”), especialmente los IGFs números 1 y 2 (IGF-1 e IGF-2), parecen tener un papel relevante, aunque son independientes en estos momentos del control de la hormona de crecimiento. También se han descrito factores locales de crecimiento cuya función, unas veces estimula la multiplicación y/o el crecimiento celular (PDGF o factor de crecimiento de las plaquetas, FGF o factor de crecimiento de los fibroblastos e IGF), y otras, lo frenan (familia TGF- β , factor de necrosis tumoral (TNF), la inhibina y algunas clases de interferón) (30,31).

CRECIMIENTO POSTNATAL

Al finalizar la vida extrauterina el crecimiento no sigue tampoco un patrón uniforme. Se distinguen tres períodos bien diferenciados: el de crecimiento acelerado de la primera infancia, el de crecimiento estable de la etapa preescolar y escolar y el período de aceleración del crecimiento de la pubertad.

Primera infancia

Abarca los dos primeros años de vida. Se trata de un período de crecimiento rápido en el que la nutrición sigue teniendo un papel primordial. A partir del sexto mes, se inicia la regulación hormonal hipofisaria y la hormona de crecimiento (GH) pasa a ocupar un papel muy relevante.

A partir de ese segundo año de vida, se produce el fenómeno de “*canalización del crecimiento*”, constituido por aceleraciones y deceleraciones en el ritmo de crecimiento de los niños hasta que se introducen en el canal de crecimiento familiar. De esta forma, la correlación entre la talla del niño y la

talla media parental pasa de 0,2-0,3 en el recién nacido, a 0,7-0,8 a los 3 años de edad (1).

Además del peso y de la talla, muchos otros parámetros antropométricos sufren cambios importantes a esta edad. Se produce un aumento en la grasa corporal y se modifican de las proporciones corporales a expensas del crecimiento del segmento inferior. Tal y como indica el esquema de STRATZ (Fig. 5), el niño pasa de ser macrocéfalo y braquitipo en período neonatal a que el segmento superior de su cuerpo se vaya alejando progresivamente del suelo (4).

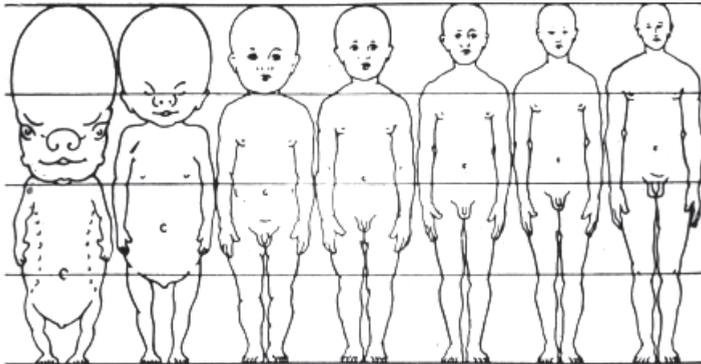


Figura 5. Cambio de las proporciones corporales según Stratz.
(Tomado de Bueno M, et al (1))

Todos los fenómenos anteriores, absolutamente fisiológicos, deben ser correctamente interpretados por el pediatra para no considerar como patológico algo que realmente no lo es.

Componente prepuberal o de la segunda infancia

El componente de la segunda infancia o prepuberal se extiende desde los 3 años hasta el comienzo del estirón puberal. Es un período de crecimiento lento con velocidades de crecimiento que oscilan entre los 5 y 7 cm/año. A la edad de 7 años, se observa un incremento ligero en velocidad que afecta a las extremidades y que, funcionalmente se corresponde con la maduración adrenal, también llamada *adrenarquia*. Posteriormente, disminuye la velocidad de crecimiento, sobre todo antes del momento en el que se inicia el estirón puberal. Este fenómeno, conocido como “*enlentecimiento prepuberal del crecimiento*” es especialmente manifiesto en algunos niños a los que llamamos maduradores tardíos, que llegan a alcanzar velocidades de crecimiento de tan solo 2-3 cm/año.

El principal regulador de la velocidad de crecimiento durante el período prepuberal es el eje somatotropo (GH-IGF). Otras muchas hormonas (insulina, hormonas tiroideas, andrógenos suprarrenales, glucocorticoides, leptina, paratohormona, y vitamina D) y factores de crecimiento locales contribuyen también a la regulación de esta etapa a través de interacciones con dicho eje.

Crecimiento puberal

La edad del inicio de la pubertad es extremadamente variable entre individuos. Dicha variabilidad viene condicionada por factores genéticos, responsables del ritmo de maduración individual y del momento en que se inicia la pubertad.

En los últimos años, se ha avanzado en el conocimiento de la regulación de la pubertad habiéndose detectado más de veinte genes relacionados con su puesta en marcha. Su comienzo es consecuencia del aumento de la secreción episódica del factor liberador de gonadotropinas (GnRH), que produce a su vez la secreción pulsátil de las gonadotropinas hipofisarias. Ambas gonadotropinas (LH: hormona luteinizante y FSH: hormona folículo estimulante) inducen la síntesis de estradiol por el ovario, que a su vez favorece el desarrollo mamario y la maduración del sistema reproductivo femenino. En el varón, la LH provoca la síntesis de testosterona por las células testiculares de Leydig, mientras que la FSH induce la maduración de los túbulos seminíferos. En ambos sexos, los andrógenos estimulan el crecimiento de vello púbico y axilar, la maduración de las glándulas sudoríparas apocrinas (responsables del sudor adulto) y los cambios cutáneos relacionados con el acné.

TANNER describió los cambios físicos que se observan en genitales, mamas y vello púbico, a lo largo de la pubertad en ambos sexos. Esta escala, que está aceptada internacionalmente, clasifica y divide la pubertad en 5 etapas sucesivas que van desde niño (I) a adulto (V) (Fig. 6) (32, 33).

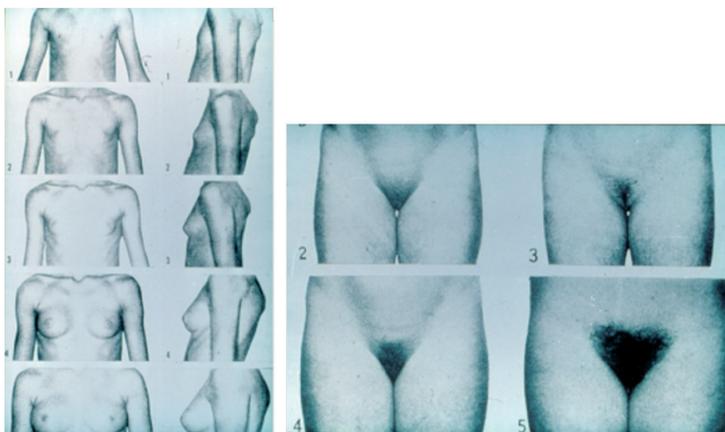


Figura 6. Desarrollo puberal en la niña. Estadios de Tanner
(Tomado de M. Bueno, et al (32))

En las niñas, la aparición del botón mamario (estadio que Tanner consideró con el número 2) marca el inicio puberal, a una edad media de 10,5-11 años, y suele coincidir con el inicio del dicho estirón. La menarquía o primera menstruación, por el contrario, es un fenómeno tardío, que se produce alrededor de 2 años tras ese inicio puberal (estadio de Tanner cifrado en 4), cuando el estirón está prácticamente finalizado. El crecimiento tras la menarquía, preocupación muy frecuente en las familias, es variable y oscila entre los 4 y 11 cm (media de 6-7 cm).

En los varones, el inicio de la pubertad lo marca el incremento del volumen testicular a 4 ml, que se produce a una edad media de 11,5-12 años (Fig. 7). A diferencia de las niñas, el estirón puberal no coincide con el inicio de la pubertad, sino que se inicia, aproximadamente, un año después (12,5-13 años), en un estadio 3 de Tanner y unos 2 años más tarde que en las niñas.

El crecimiento cesa en los varones y mujeres a una edad media de 21 y 17 años, respectivamente. La ganancia de talla, desde el inicio del estirón hasta la finalización del crecimiento, supone unos 25-30 cm en los varones y unos 23-27 cm en las mujeres. Predomina proporcionalmente el aumento de tronco sobre el de extremidades.

Los dos años más de crecimiento prepuberal que tienen los varones (con incrementos en 8-10 cm) y la mayor amplitud de su estirón puberal (entre 3-5 cm más que el de las niñas) determinan los 12,5-13 cm de diferencia entre la talla adulta de ambos sexos, así como la mayor longitud proporcional en los varones de las extremidades respecto al tronco.

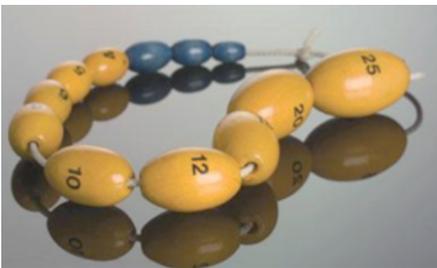


Figura 7. Orquidómetro de Prader

La regulación de esta etapa viene condicionada por los esteroides sexuales y la hormona de crecimiento (GH). Los primeros tilde poseen acciones anabolizantes directas sobre el cartílago de crecimiento, pero también incrementan la secreción de hormona de crecimiento. La actuación sinérgica de esteroides sexuales (especialmente estradiol) y de hormona de crecimiento produce, no sólo el

estirón puberal, sino también del cierre de los cartílagos de crecimiento.

Los cambios en la composición corporal son evidentes en esta etapa y expresan un claro dimorfismo sexual. En los varones existe un mayor crecimiento de los tejidos magros como es el muscular mientras que en las mujeres se acumula una mayor cantidad de grasa, sobre todo a nivel de cintura pelviana.

IV. OTRAS PECULIARIDADES DEL CRECIMIENTO HUMANO

Cuyo conocimiento evita errores en la valoración clínica

Además de los cambios seculares que se han venido produciendo en las poblaciones a lo largo de la historia, existen peculiaridades del crecimiento humano que han sido muy bien documentadas y que es necesario conocer.

SCAMMON señaló que existía un patrón de crecimiento bien diferenciado entre órganos y tejidos. Las tasas de crecimiento de los mismos y los fenómenos de hiperplasia e hipertrofia celular no se producían con la misma intensidad y al mismo tiempo. Estos hechos condicionarían a su vez los cambios en las proporciones corporales a lo largo de la infancia (34).

Una de las particularidades del crecimiento humano es lo que se ha llamado “*crecimiento de recuperación*”, o “*catch up*” (Fig. 8). Es la capacidad de recuperación de la talla perdida tras la curación o mejoría de una enfermedad crónica (5,35). Según esta hipótesis, cuando un individuo, por la acción de una determinada noxa, se desvía de su canal de crecimiento, el organismo no solo es capaz de percibirlo, sino que, cuando la noxa desaparece, induce a la vuelta a dicho canal. La recuperación del crecimiento, dependiendo del momento de actuación de la noxa, así como de su gravedad y duración, pueden no ser completo. De hecho, se ha postulado la existencia de “períodos críticos” o “de ventana”, durante los cuales, la actuación de dicha noxa podría alterar definitivamente la talla adulta. Estos períodos de alta vulnerabilidad, corresponderían a los momentos de máximo crecimiento: etapa fetal, primer año de vida y pubertad. Los mecanismos fisiológicos que median este fenómeno no están suficientemente esclarecidos aunque en toda enfermedad crónica se afecta el eje somatotropo (GH-IGF) que volvería a funcionar cuando desaparece la agresión. El fenómeno del “*catch up*” ha sido bien documentado en enfermedades infantiles clásicas como en la enfermedad celíaca y la insuficiencia renal (21).

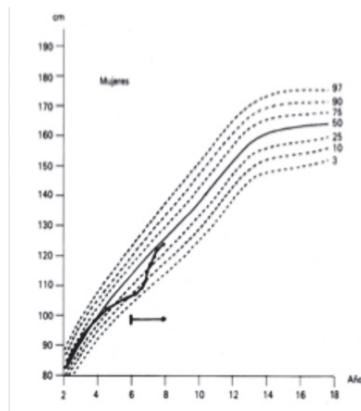


Figura 8. Crecimiento recuperador. (Tomado de Bueno M, et al (1))

Otra peculiaridad del crecimiento es el denominado “*crecimiento estacional*” que demuestra el importante papel de los factores ambientales sobre el mismo. Los efectos del clima se reflejan en la velocidad de crecimiento, que se acelera en primavera y verano y disminuye en los meses de otoño e invierno. La temperatura influye también como un factor selectivo sobre el coeficiente de linealidad, que hace que los habitantes de las zonas más cálidas tengan miembros relativamente más largos (6).

V. EXPLORACIÓN DEL CRECIMIENTO

O cuáles son los datos indispensables a obtener

DATOS ANTROPOMÉTRICOS BÁSICOS

La exploración del crecimiento incluye el análisis de los cambios que se producen a lo largo del tiempo en el tamaño, forma y composición del cuerpo humano. La obtención de estos datos debe ser lo más rigurosa posible y estar siempre en manos de un observador debidamente adiestrado el cual, repetirá cada medición al menos tres veces, obtendrá la media aritmética de las tres observaciones y, finalmente la registrará. Existen **más de 1.000 medidas diferentes**, si bien en la práctica clínica se limitan a las consideradas como básicas y que se explican a continuación:

Peso. Refleja el estado de crecimiento y nutrición. El peso del recién nacido se duplica al final del cuarto mes y se triplica al final del décimo mes de vida postnatal. Existen básculas adecuadas para lactantes con sensibilidades inferiores a los 10 g y también para niños mayores con precisión de 100 g.

Talla o longitud. Son dos medidas que indican la máxima distancia entre el vertex y el talón. La primera se obtiene en bipedestación; la segunda en decúbito supino. La longitud debe medirse hasta los dos años de edad con dispositivos específicos: “*neonatómetros*” en recién nacidos e “*infantómetros*” en lactantes hasta 18 meses, expresándose en centímetros. Para ello, el niño desnudo en decúbito supino, se sitúa entre un tope fijo en donde se apoya el vertex y un tope móvil que se desliza hasta poder apoyar el talón del pie derecho, con la extremidad correspondiente totalmente extendida. La longitud media del recién nacido es de unos 50 cm, con las oscilaciones ya conocidas. A partir del segundo año la altura se obtiene en bipedestación con el concurso del estadiómetro de pared. Para una estimación correcta, el niño se situará desnudo, mirando al frente, con el vertex tangente al tope móvil y alineados en un mismo plano ambos conductos auditivos externos y el suelo de las órbitas. Los talones se apoyarán sobre el tope fijo del suelo. Es importante obtener la medida de la talla a la misma hora, ya que hay diferencias entre un momento y otro del día hasta de 0,48 cm debido a la laxitud de la columna vertebral (Fig. 9).



Figura 9. Medición de la talla/longitud.
(Tomado de M. Bueno, et al (1))

Talla sentado. La talla sentada es la distancia del vertex o punto más alto de la cabeza sobre el plano sagital al plano de los isquiones cuando se está en posición de sentado; o, lo que es lo mismo, la distancia entre el punto más prominente de la cabeza y las nalgas con el paciente sentado. Se realiza con un estadiómetro diseñado para ese propósito. La postura es similar a la utilizada para medir la talla en bipedestación; es decir, el niño estirado, la cabeza con el plano de Frankfurt perpendicular a la barra vertical del estadiómetro y pegadas a ésta la parte. Los patrones de normalidad para talla sentado han sido establecidos. La medición de la talla sentado es fundamental en algunos procesos malformativos, endocrinopatías y osteocondrodisplasias (Fig. 10a).

Braza. La braza es la distancia, tomada con una cinta métrica inextensible, entre las puntas de los dedos medios de cada mano, cuando los brazos están separados del cuerpo y extendidos horizontalmente, perpendiculares al eje axial (36). La braza se correlaciona estrechamente con la talla en ambos sexos y en todos los grupos étnicos ($r = 0,73-0,89$). Se considera como normal una braza alrededor de 4 cm respecto a la media para la edad y sexo. A partir de los 10 años en los varones y de los 12 años en las mujeres, la braza iguala la talla y después la supera, diferencia que puede ser de hasta 4 cm en los varones y de 1-2 cm en las mujeres (Fig. 10b).

La valoración del **cociente entre el segmento superior** (SS = talla - segmento inferior) **y el segmento inferior** (SI = distancia medida con una cinta métrica entre la parte superior de la sínfisis púbica y la planta de los pies) es otra manera de determinar si existe desproporción o no y si lo es por acortamiento del tronco o de las extremidades inferiores (Fig. 10c). En el recién nacido, este cociente es de, aproximadamente, 1,7; durante la infancia,

el cociente disminuye progresivamente hasta igualarse a 1 alrededor de los 9-10 años y para, posteriormente, ser inferior a dicho valor (0,9-1). En los varones adultos, el cociente SS/SI suele ser menor que en las mujeres, ya que los varones suelen tener unas piernas relativamente más largas por un mayor tiempo de crecimiento prepuberal (36).



Figura 10a.
Talla sentado

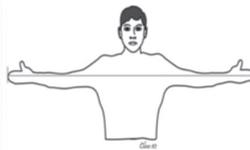


Figura 10b.
Braza

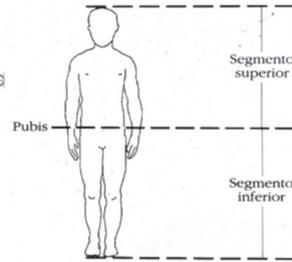


Figura 10c.
Segmentos corporales

Perímetro cefálico. Es de gran interés durante los dos primeros años de vida. Alcanza gran valor en el diagnóstico de procesos craneanos y en la orientación clínica de los síndromes genéticos. Durante el primer año de vida, la permeabilidad de las fontanelas y la dehiscencia de las suturas, permiten un normal desarrollo y crecimiento de la masa cerebral. A partir del recién nacido normal (34 cm), en el primer semestre aumentará a razón de 1,5 cm por mes; durante el segundo semestre el incremento es de 0,5 cm mensual. Su medida se efectúa con la cinta métrica, sirviendo como referencia la glabella y los bordes supraorbitarios.

MADURACIÓN ÓSEA

Se entiende por maduración al nivel de desarrollo alcanzado en un momento dado. En lo que se refiere al hueso, su desarrollo consiste en la sustitución progresiva del cartílago por material calcificado. La valoración de la maduración ósea se fundamenta en las características de los distintos huesos que se pueden reconocer en las radiografías y que se producen de forma regular en el tiempo en todos los individuos. No existe unanimidad sobre el área del organismo que debe elegirse para analizar la edad ósea. La mano constituye una región anatómica fácil de radiografiar y además, con una radiación limitada, permite el estudio de maduración de más de 20 huesos (Fig. 11). Por eso ha sido ampliamente utilizada en este sentido. En los niños menores de un año aporta más información el pie como región. La valoración de la edad ósea como prueba complementaria debe reservarse para aquellos niños con una posible patología del crecimiento.



Figura 11. Edad ósea

Existen dos procedimientos fundamentales:

Método de Greulich y Pyle (37). Es un método cualitativo que permite comparar la radiografía problema con los estándares de un atlas. Se le asigna la edad ósea que corresponde al modelo que más se asemeje según sexo. Su limitación es la subjetividad entre observadores. Este atlas, sin duda, es el método más ampliamente utilizado en la práctica clínica en todo el mundo, no sólo por su simplicidad, sino también, porque es la base de dos de los métodos de predicción de talla adulta más utilizados.

Método de Tanner-Whitehouse (TW) (38). Es un método numérico, cuantitativo, o también llamado hueso-específico. En este método, cada hueso de la mano y de la muñeca se clasifica separadamente en uno de los ocho o nueve estadios a los que se

asigna una puntuación. Esa puntuación se utiliza en fórmulas estadísticas y permite hablar de percentiles y desviación estándar de la maduración. Dentro del método TW se contemplan tres posibles formas de puntuación de la maduración ósea. La puntuación RUS (radius, ulna and short bones), que valora los 20 huesos de la mano menos los del carpo, es la más utilizada (38).

En nuestro país han existido diferentes iniciativas para el estudio de la maduración ósea de niños españoles: HERNÁNDEZ, SARRÍA y EBRI, son un ejemplo de ello (39, 40, 41,42). Por debajo de los 2 años, resulta más apropiado utilizar el método desarrollado por HERNÁNDEZ que valora cinco núcleos de osificación de la radiografía lateral del pie y tobillo izquierdos (calcáneo, cuboides, tercera cuña y las epífisis distales de tibia y peroné) (39).

Entre nosotros, EBRI viene desarrollando sus trabajos desde hace muchos años. En su haber, destacan dos métodos de valoración de la edad ósea: el del tarso y el del carpo (41,42).

MÉTODOS DE PREDICCIÓN DE TALLA ADULTA

El pronóstico o predicción de la talla adulta es un problema difícil pero muy utilizado en la práctica clínica diaria. Se ha sugerido la aplicación de diferentes métodos aunque ninguno de ellos es exacto, debiendo no ser utilizados en niños con edades inferiores a los ocho años.

El **Método de Bayley-Pinneau (BP) (37)** es probablemente, por su sencillez, el método de predicción más utilizado en el mundo. Se basa en la existencia de una alta correlación entre la edad ósea establecida a partir de una radiografía de la mano y muñeca izquierda (atlas de Greulich y Pyle) y el porcentaje de la talla adulta alcanzado. Una limitación importante del método es que no se

modifican los cálculos si la edad ósea está retrasada uno o más años. Se aconseja que no se aplique a niños con retrasos o adelantos en la maduración ósea superiores a dos años.

El **Método de Roche-Wainer-Thissen (RWT)** (43) se basa en ecuaciones de regresión múltiple que se aplican a niños con edades comprendidas entre los uno y dieciseis años, con intervalos de tres meses. Los parámetros incluidos en las ecuaciones de regresión son: edad ósea según atlas GP, la talla, el peso y la talla media de los padres.

El **Método de Mark 2- TW2 (M-TW2)** (38). El método Mark II TW2 está basado, al igual que el de Roche-Wainer-Thissen, en ecuaciones de regresión múltiple. La edad de la menarquia y la velocidad de crecimiento también forman parte de estas ecuaciones.

En el año 1998, con CASADO DE FRÍAS, publicamos nuestra experiencia en la utilización de estos tres métodos de predicción en un grupo numeroso de niños con tallas bajas variantes de la normalidad que habían llegado a su talla adulta. Al igual que otros autores observamos que, el método de Bayley-Pinneau era el más fiable siempre que la edad ósea no se encontrara acelerada o retrasada respecto a la edad cronológica más de un año. El resto de los métodos tendían a sobreestimar la talla adulta de forma muy variable (44).

La edad ósea, no solo se utiliza para el cálculo de la predicción de talla adulta, sino que además, puede orientar a determinadas patologías. Un cuidadoso análisis de la radiografía de mano puede sugerir la existencia de una displasia ósea no diagnosticada aún, en cuyo caso, debería completarse el estudio radiológico con el del resto del esqueleto. Es lo que llamamos *mapa óseo* (cráneo, columna vertebral, pelvis y extremidades).

VI. GRÁFICAS Y ESTÁNDARES DE CRECIMIENTO

O la búsqueda de la población de referencia adecuada

Una vez obtenidos los datos, la valoración del crecimiento nos debe llevar a conocer cómo se encuentra ese niño respecto a otros de su entorno. Para ello, es prioritario contar con *estándares o estudios de crecimiento*. Todos ellos parten de la premisa de que la talla y el resto de parámetros antropométricos son variables continuas que se agrupan alrededor de una media siguiendo una distribución normal (Fig. 12). Dicha distribución de los datos permite comparar la situación de un individuo frente al resto y comprobar si se encuentra o no dentro de los límites de variación normal.

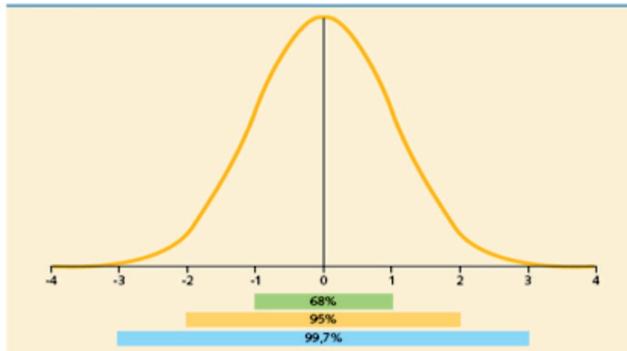


Figura 12. Curva de Gauss

Para señalar estos límites se pueden utilizar los percentiles o la desviación típica o desviación estándar. El uso de los percentiles tiene la ventaja de que su interpretación es más fácil pero entre sus inconvenientes se encuentra el hecho de que no sirven para análisis estadísticos posteriores. Por ello es mucho más adecuado utilizar como medida la desviación estándar, que mantiene una buena correspondencia con los percentiles cuando la distribución es normal.

Los *estándares de crecimiento* son una representación de la distribución de frecuencias de una medida o combinación de medidas en una determinada población a distintas edades. Para que los resultados sean válidos para todos los individuos de esa población, es imprescindible que la muestra de la que se han obtenido sea representativa de dicha población y que el tamaño muestral sea suficiente (45). Otra dificultad añadida es la selección del procedimiento de recogida y seguimiento de la muestra. Habitualmente se utilizan tres tipos de procedimientos: el método transversal, el método longitudinal y los métodos mixtos (Fig. 13) (1,45).

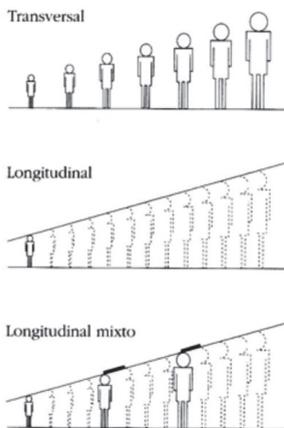


Figura 13. Tipos de estudios de crecimiento.

(Tomado de M. Bueno (1))

El *método longitudinal* consiste en el seguimiento de una muestra de población durante parte o todo el período de crecimiento. Con este método, cada individuo es medido a intervalos de tiempo regulares. Los estudios longitudinales precisan de períodos largos de tiempo para su realización, unos 20-22 años, son homogéneos y permiten estudiar con precisión el crecimiento durante el desarrollo puberal contando con gráficas de velocidad de crecimiento. La información

sobre la talla adulta se corresponde con los datos de la población en la última fecha de recogida de datos.

El *método transversal* se basa en el estudio de una muestra de sujetos de distintas edades a los que se examina una sola vez. El crecimiento es inferido indirectamente del análisis de las diferencias entre las medidas de los diferentes individuos o entre las medias de los distintos grupos de edad. La ventaja fundamental de un estudio de este tipo es que se obtienen resultados en un período corto de tiempo y el análisis de los datos puede realizarse con gran rapidez. El principal inconveniente se deriva de una limitación metodológica: como los sujetos no son seguidos a lo largo del tiempo, no es posible obtener la velocidad de crecimiento individual ni la variación de este parámetro dentro del grupo. Este tipo de estudios son útiles para estimar la distribución de las variables investigadas en una determinada región o país, pero nunca permitirán valorar velocidades de crecimiento individuales ni el crecimiento puberal (28,45).

La complejidad y el elevado coste de los estudios longitudinales y las limitaciones de los estudios transversales han intentado superarse combinando ambos métodos para tratar de aprovechar las ventajas de ambos y evitar sus inconvenientes. Así surgen los modelos o *diseños mixtos*. El más conocido de ellos se debe a TANNER que fue utilizado para la construcción de los estándares británicos y norteamericanos y que ha pervivido durante mucho tiempo (28).

ESTÁNDARES DE CRECIMIENTO A UTILIZAR

Un debate frecuente en Pediatría es el que se refiere a cuáles son las gráficas de crecimiento más apropiadas para la valoración del crecimiento infantil. Este debate experimenta sus momentos más álgidos cuando conviven en el tiempo estándares internacionales y nacionales. No cabe la menor duda sobre que la utilización de los primeros, los internacionales, permite la posibilidad de una mejor comparación entre poblaciones de distintas áreas geográficas. No obstante, la utilización de los nacionales, permite comparar al niño con su propia población de referencia con lo que, a nivel clínico, evitarían más de una prueba complementaria innecesaria.

Entre los años 2004 y 2007 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publica los resultados de un estudio multicéntrico internacional sobre crecimiento en el que han participado niños de 6 países: Brasil, Estados Unidos, Ghana, India, Noruega y Oman. Los autores de este estudio lo propugnan como el de referencia que puede sustituir a los estudios nacionales ya que, al incluir exclusivamente niños con lactancia materna, consideran que describen la **situación ideal**, la del niño criado en condiciones óptimas. Esto ha dado lugar a intensos debates y comentarios en diversas publicaciones científicas (46).

El diseño de los estándares de crecimiento de la OMS combina un estudio longitudinal desde el nacimiento hasta los 24 meses de vida con un estudio transversal de niños entre 18 y 71 meses. Los exigentes criterios nutricionales impuestos (lactancia materna exclusiva hasta los 4-6 meses) hicieron, entre otras razones, que se fueran perdiendo niños de la muestra inicial, de modo que el número de niños que continuaron en el estudio longitudinal de la OMS hasta los 2 años fue 882, aproximadamente la mitad de lo reclutado al nacer (46,47). Aunque los estándares de la OMS están siendo considerados como el “gold standard” del crecimiento infantil en condiciones ambientales óptimas, todavía existen evidentes diferencias de crecimiento entre las distintas etnias y/o razas para recomendar su utilización generalizada, siendo recomendable, a nuestro entender la utilización de referencias locales y/o nacionales, siempre que se disponga de ellas (48).

España se ha caracterizado por una larga tradición de estudios de crecimiento. PAIDOS 84 (Fig. 14), coordinado desde la Universidad de Zaragoza por BUENO y SARRIA, fue un ejemplo de estudio transversal que permitió obtener una valiosa información antropométrica sobre 4202 niños escolares de entre 4,5 y 14,5 años estudiados en Madrid, Barcelona, Córdoba y Zaragoza. Entre sus resultados destacan la comprobación, respecto a datos previos de la década de los 70, de la existencia de una aceleración secular del crecimiento, más evidente en el sexo masculino. Dicho estudio estimó que la prevalencia de obesidad infantil se encontraba en el 4,9% para niños de esas edades. Algo más de 20 años después, en el con MORENO, en el proyecto AVENA financiado por el Instituto Carlos III, demostramos que estas cifras habían aumentado (49,50).

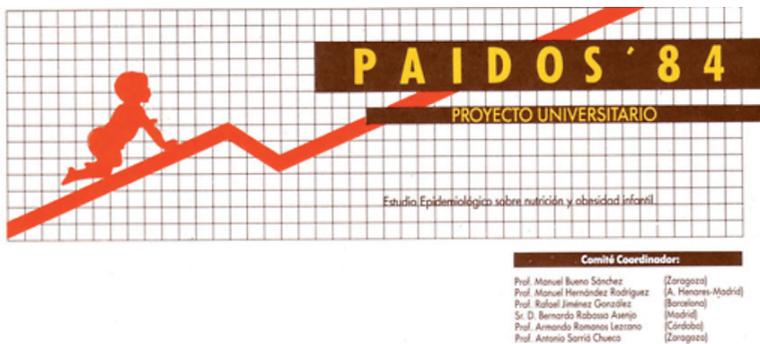


Figura 14. Estudio PAIDOS'84

Entre los años 1988 y 2004 se publicaron los resultados del estudio longitudinal mixto y transversal de Bilbao dirigido por HERNÁNDEZ (51). Con posterioridad, otros grupos españoles, de Madrid, Zaragoza, Barcelona

y Andalucía, han llevado a cabo estudios transversales que se han integrado con el de Bilbao en el denominado Estudio transversal español del año 2010. La muestra total de este estudio, coordinado por CARRASCOSA, es de más de 30.000 individuos (38.461 sujetos: 19.975 varones y 18.486 mujeres). Incluye 2.761 (1.479 varones y 1.282 mujeres) niños menores de 2 años, además de 5.796 recién nacidos de ambos sexos. Estos valores son muy superiores a la muestra de los 2 primeros años del Estudio de la OMS (24).

Una posible limitación del transversal español es que ha sido retrospectivo. Lo ideal es que hubiera podido ser prospectivo y que pueda volver a realizarse cada 10-15 años con una metodología adecuada y uniforme en las distintas regiones, controlando las variables socioeconómicas, nutricionales y étnicas, lo que permitiría hacer comparaciones entre grupos poblacionales. Dada la información que aportan y la importantísima utilidad clínica que suponen, debería ser un compromiso de las autoridades sanitarias el posibilitar el soporte adecuado y estimular la continuidad de este tipo de iniciativas tan laboriosas. Al menos, esa es mi opinión (46).

También han finalizado los estudios longitudinales de Zaragoza y Barcelona, los que conjuntamente con el estudio de Bilbao, han dado lugar a la publicación en 2010 del Estudio longitudinal español. La población infantil reclutada en Zaragoza por FERRÁNDEZ y la Fundación Andrea Prader, ha permitido elaborar gráficas diferenciadas según el patrón de maduración puberal (precoz, intermedio y tardío), para varones y mujeres (25).

Teniendo en cuenta todo lo expuesto consideramos que, en el momento actual y para la población española, las gráficas de referencia más adecuadas, para la valoración de la talla y de la situación nutricional en general, son las del Estudio transversal español 2010, desde el nacimiento hasta la talla adulta, ya que son las que representan la situación española actual, y permiten una adecuada interpretación de las variaciones individuales. Por otro lado, los estudios longitudinales serán especialmente útiles para el seguimiento especializado de niños con patologías del crecimiento, sobre todo si se les somete a tratamiento.

Puede haber situaciones concretas de niños con lactancia materna, con un patrón de crecimiento dudoso, o procedentes de la migración internacional en las que sea adecuado recurrir a las gráficas de la OMS para una mejor interpretación de las ganancias de peso y talla. En esta línea, RODRÍGUEZ y el grupo GENUD de la Universidad de Zaragoza, han aportado interesantes datos que hablan de la existencia de diferencias antropométricas según procedencia étnica en una cohorte de más de 1000 niños nacidos en Aragón y seguidos de forma longitudinal (estudio CALINA) (52).

VII. ORIENTACIÓN CLÍNICA DE LOS PROBLEMAS DE CRECIMIENTO

O saber diferenciar si existe patología o no

Desde un punto de vista estadístico, se considera que entre un 3 y 5% de niños van a tener una alteración del crecimiento, bien por defecto o bien por exceso. Sin embargo, hoy por hoy, el retraso de crecimiento y no el hipercrecimiento, resulta ser, con mucho, el motivo de consulta más común por lo que es a él al que nos vamos a referir con mayor profundidad.

Aunque existen diferencias de criterios en la interpretación de los datos, habitualmente se consideran patológicos a los sujetos que se alejan más de tres desviaciones estándar de la media o, lo que es lo mismo, más allá de los percentiles 1 o 99. Los individuos situados entre los percentiles 1 y 3 o 97 y 99 o, lo que resulta similar, entre ± 2 y ± 3 desviaciones estándar son casos límite y la mayor parte de ellos terminan siendo *tallas altas o bajas* variantes de la normalidad. La mayor parte de los niños referidos al pediatra son esos niños que se encuentran en esa zona límite de las ± 2 DE.

Otros conceptos utilizados son el de *hipo o hipercrecimiento*. En este caso, el retraso de crecimiento no es una situación puntual sino que tiene un carácter evolutivo. Hace referencia a aquellas situaciones en las que, independientemente de dónde se sitúe la talla de un niño, su velocidad de crecimiento se encuentra, bien por debajo o bien por encima de lo normal para su edad y sexo. Se considera que un niño crece mal cuando dicha velocidad se mantiene durante al menos dos años consecutivos por debajo al percentil 25. Entre los tres y diez años ese percentil 25 se corresponde con los 4,5 cm/año. Por el contrario, el niño crece en exceso si la velocidad de crecimiento se encuentra por encima del percentil 75 durante el mismo período de tiempo.

Antes de establecer un diagnóstico sobre una situación determinada, además de valorar la posición del individuo con respecto a la población general y observar su velocidad de crecimiento es importante considerar sus características familiares y genéticas. Se ha acuñado el término de **talla genética** (o talla diana) para referirse a aquella que le correspondería a un individuo, teniendo presentes las tallas de sus padres. Según esta idea, un niño puede ser alto o bajo para la población general y ser normal para su talla genética. Para su determinación, se obtiene la media aritmética de la talla de ambos padres y se añaden, o se restan, de la cifra resultante 6,5 cm, según que se trate de varones o de mujeres. Estos últimos centímetros resultan de la consideración de que son 13 los centímetros que, a nivel del percentil 50, separan las tallas adultas de los varones y mujeres. Desde un punto de vista teórico, un niño en óptimas condiciones ambientales y de salud debería alcanzar la talla diana tras seguir, como hemos dicho, su carril genético. Es por ello que deben ser también evaluados aquellos niños cuya predicción de talla adulta se aleja de la talla familiar.

La evaluación inicial de todo paciente que consulta por hipo o hipercrecimiento debe incluir, como no podía ser de otra forma, una *historia clínica exhaustiva* y un examen clínico completo, al que debe añadirse el análisis de la gráfica de crecimiento a partir de los datos aportados por los padres o acumulados en la historia del niño.

La *historia clínica* hará hincapié en diferentes aspectos como son: tallas familiares, hitos puberales, consanguinidad y procedencia étnica, entre otros. Se preguntará por el embarazo y la posibilidad de patología perinatal; se recogerán longitud, peso al nacer y perímetro cefálico. También se insistirá en la posibilidad de discapacidad intelectual, enfermedades previas y tratamientos farmacológicos. En el caso de los hipercrecimientos, será de extrema importancia recoger antecedentes familiares de tumores, o la presencia de hipoglucemias neonatales sugerentes de situaciones de hiperinsulinismo sintromico o no sintromico.

En la *exploración física* se reseñarán: peso, longitud/talla, perímetro cefálico, índice de masa corporal (IMC), proporciones corporales (segmentos), dismorfias faciales y estadio puberal. La evolución del perímetro cefálico resulta de gran interés, sobre todo en los hipercrecimientos (Fig. 15). Se medirá a ambos progenitores y se calculará la talla diana.

SÍNDROMES DE SOBRECRECIMIENTO

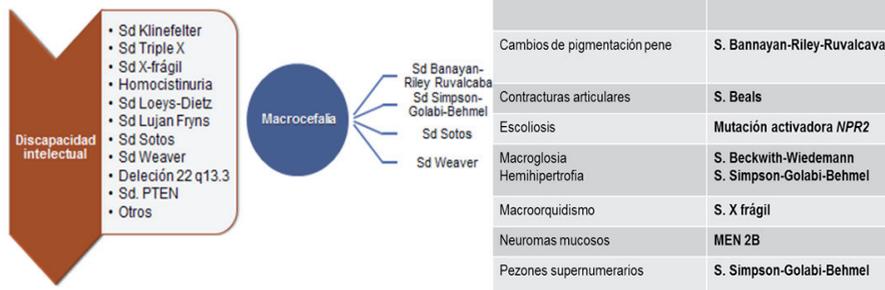


Figura 15. Orientación diagnóstica inicial en los Síndromes de sobrecrecimiento

Si la talla no está gravemente afectada, y existen antecedentes familiares de talla baja o tallas altas y si la predicción de talla adulta está acorde a la talla familiar tan sólo será necesaria la constatación de una velocidad de crecimiento normal a los 6 y 12 meses de la primera visita (53,54).

Si, por el contrario, la talla y/o velocidad de crecimiento es patológica, se deberá reconsiderar el diagnóstico y valorar la realización de los *estudios complementarios* pertinentes que pueden ir desde la valoración de la edad ósea

a la determinación de las series hemáticas y de marcadores inmunológicos de enfermedad celiaca y llegando incluso, algunas veces a la realización de pruebas de estimulación o frenación hormonal que permitan valorar las distintas funciones hormonales.

En el momento actual, se discute acerca del lugar que ocupan los *estudios genéticos* en este campo de la medicina. Datos recientes demuestran que existen más de 1.000 enfermedades asociadas a trastornos del crecimiento con posibilidad de un diagnóstico molecular. Los principales cuadros clínicos se han clasificado en tres grupos: aquellos con alteración en el eje somatotropo, aquellos asociados a displasias óseas y los relacionados con situaciones sindrómicas. Su realización requerirá una estrecha colaboración con el genetista clínico y será dirigida hacia genes concretos, en función del diagnóstico y de los hallazgos clínicos y hormonales. Estos estudios genéticos permitirán tres cosas: confirmar un diagnóstico clínico, orientar a los padres sobre la futura evolución del paciente y realizar un adecuado consejo genético (55).

VIII. REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO HUMANO Y SUS TRASTORNOS

A la búsqueda del problema

Las patologías del crecimiento en el humano pueden ser explicadas desde muchos puntos de vista. Una clasificación clásica, es la basada en la etiopatogenia del trastorno que hace referencia al momento en el que este proceso puede haberse visto alterado. Distingue cuatro tipos de factores implicados aunque con estrecha relación entre ellos: factores genéticos, factores ambientales y nutricionales, factores hormonales y factores dependientes del propio hueso (30, 56).

FACTORES GENÉTICOS Y CRECIMIENTO

Muchas son las evidencias que apoyan la influencia de los factores genéticos sobre el crecimiento. Son los que explican las diferencias raciales, las semejanzas entre poblaciones de un mismo grupo étnico y, sobre todo, la concordancia entre gemelos monocigóticos (55, 56, 57).

A los factores genéticos se les atribuye casi el 90% de la talla definitiva de un individuo habida cuenta de que se trata de un mecanismo poligénico dentro del cual, cada uno de estos genes muestra su máxima actividad en distintos períodos de la vida prenatal y postnatal. Hasta el momento actual se han identificado más de 200 loci implicados en las diferencias de tallas entre individuos pero se piensan que existen muchos más (58).

Esta herencia poligénica es lo que explicaría las denominadas tallas bajas o altas variantes de la normalidad (las hoy denominadas idiopáticas) y las maduraciones precoces o tardías. La influencia de los genes también se observa al estudiar las formas monogénicas u oligogénicas de hipo o hipercrecimiento o determinados síndromes genéticos.

Talla baja idiopática

Este es un término controvertido que fue acuñado por consenso entre expertos de las Sociedades Americana y Europea de Endocrinología Pediátrica, así como de la “*Growth Hormone Research Society*” en el año 2008 (59).

Definieron como *talla baja idiopática* a aquella talla inferior a -2 DE respecto a la talla media para la edad, en ausencia de una enfermedad endocrina, metabólica o de otra naturaleza que la justifique. El peso, la longitud al nacer y las proporciones corporales deben ser rigurosamente normales.

Este término incluiría a *formas familiares* y *no familiares* de hipocrecimientos armónicos de inicio postnatal que resultarían de la variabilidad normal tanto de la talla como del ritmo madurativo que existe en la especie humana. Son los casos que hasta el momento considerábamos como de origen poligénico y etiquetábamos como “variantes de la normalidad”. Dentro de estas variantes de la normalidad se encuentran la talla baja familiar, el retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad y la frecuente asociación de ambos patrones de crecimiento.

Dentro de la **talla baja familiar** se incluyen niños con talla baja, sanos, que maduran a un ritmo normal y cuyos familiares más próximos son de talla baja. La edad ósea es acorde a la cronológica y su desarrollo puberal es normal. En definitiva, son niños bajos, al igual que son sus padres. Respecto al origen de esta situación, la mayor parte de las veces no se conoce. Sin embargo, el importante avance en los estudios genéticos ha determinado que algunas de estas familias sean reconsideradas como formas monogénicas de retraso de crecimiento al empezar a descubrirse su asociación a mutaciones (las hoy denominadas variantes alélicas) o deleciones en genes relacionados con el crecimiento que eran desconocidos hasta el momento. Es por ello que, en la actualidad se sugiere que, en casos concretos en los que exista algún tipo de alteración de huesos tubulares o hipoplasias faciales, se plantee el estudio genético. Alteraciones en el gen *SHOX* se han evidenciado hasta en un 5% de las tallas bajas idiopáticas y mutaciones en otros genes como *ACAN*, *NPPC*, *IHH*, *GHR*, *FGFR3* y *NPR2* podrían explicar entre el 1 y 2% de las tallas bajas familiares. Mutaciones en el receptor *IGF1R* se han identificado hasta en el 2% de los recién nacidos pequeños para la edad gestacional (55).

Recientemente, en colaboración con PIÉ, RAMOS y LATORRE hemos puesto en marcha un panel de 29 genes relacionados con las formas monogénicas más

frecuentes de talla baja. Los resultados preliminares, a pesar de que debemos ser cautos, reflejan su utilidad porque, de las 8 familias que han participado en el estudio piloto, dos de ellas han resultado concluyentes: la primera ha mostrado la variante alélica patogénica c.508G>C en el gen *SHOX* en una paciente con talla baja idiopática, con paladar ojival y microretrognatia a pesar de que no presentaba acortamiento mesomélico de extremidades que es lo más característico de este tipo de alteraciones. El segundo caso, se trata de una paciente con talla baja, rasgos faciales toscos y aceleración de la pubertad en la que se ha detectado una variante alélica de significado incierto en el exón 13 del gen *ACAN* (15q26) (Ref Seq NM_013227.3) no publicada hasta el momento. Este gen condiciona la síntesis de una proteína con nombre **agrecano**, proteoglicano abundante en la matriz extracelular del cartílago de crecimiento, donde actúa promoviendo la diferenciación de los condrocitos. En la paciente que nos ocupa, se ha producido un cambio de aminoácido de una glicina por un aspártico (p.Gly2310Asp) en la posición c.6929G>A del gen. Estos resultados deben conducir a un estudio de segregación familiar antes de llegar a conclusiones definitivas sobre su valor patogénico (Fig. 16).

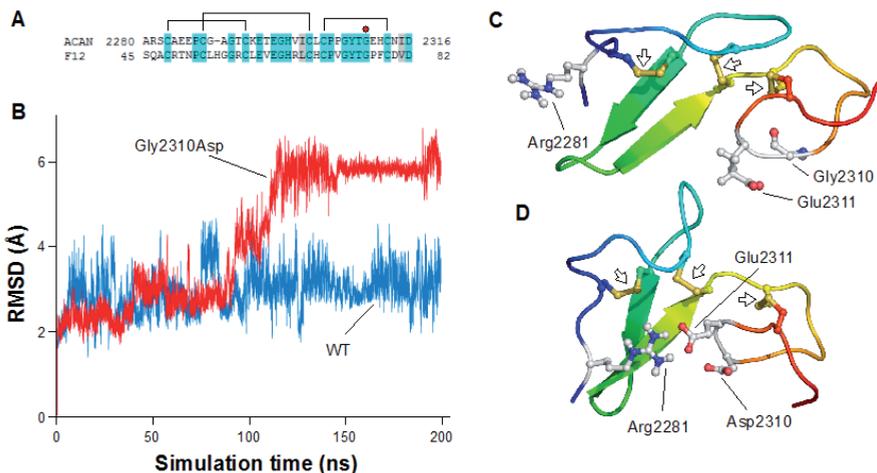


Figura 16. Nueva variante alélica descrita en gen *ACAN*. (A) (B) Modelos estructurales del dominio EGF-like de la proteína WT (C) y de la forma mutada (D). (pendiente de publicación)

A tenor de lo anteriormente mencionado, los pacientes con **retraso constitucional del crecimiento y desarrollo** podrían presentar también una anomalía en los genes que regulan la maduración. Se trata de niños con peso y longitud normales al nacer que en el curso de los cinco primeros años van sufriendo desaceleraciones intermitentes de su velocidad de crecimiento que les lleva a los más bajos percentiles del crecimiento normal. La pubertad se produciría dos o tres años más tarde de lo habitual y el retraso de la edad ósea

es constante. Cada vez se alejan más de sus coetáneos por lo que la preocupación del niño y la familia suele ser importante. En más del 60% de los casos existen antecedentes familiares de maduración lenta como son una menarquia materna o un afeitado paterno, ambos tardíos. Son niños que finalmente, de forma espontánea, desarrollan su pubertad entre los 16 y 17 años. En ambas situaciones, la talla final resulta ser acorde con el contexto familiar (60,61).

En los pacientes con retraso puberal, se han realizado estudios del eje somatotropo observándose resultados contradictorios. Para algunos, podrían ser considerados como deficiencias transitorias en la secreción de hormona humana de crecimiento o *disfunciones neurosecretoras* porque presentan un defecto en la pulsatilidad nocturna de dicha hormona. El diagnóstico diferencial entre talla baja idiopática y el déficit parcial de hormona de crecimiento no está bien establecido y el punto de corte entre la respuesta normal y patológica en los test de provocación ha cambiado varias veces en los últimos años, lo cual dificulta la interpretación de los resultados. Como además presentan cifras variables de IGF-1 e IGFBP3, la confusión es aún mayor. Y es en estas condiciones cuando se discute si estos niños deberían ser o no tratados con dicha hormona al menos durante la pubertad (59).

En definitiva, hoy por hoy, el concepto de talla baja idiopática es controvertido, artificial y heterogéneo e incluye situaciones normales y patológicas, cuyo único denominador común es nuestra incapacidad para alcanzar un diagnóstico etiopatogénico. La inmensa mayoría de estos niños (80-85%) corresponderían a variantes normales de crecimiento y un pequeño porcentaje (15-20%) a patologías en las que, por desconocimiento o dificultad diagnóstica, no se llega a alcanzar un diagnóstico (62).

Variantes normales de talla alta

Aunque igual de frecuentes que la talla baja idiopática, no suelen ser un motivo de consulta habitual salvo excepciones en el sexo femenino. De hecho, no han precisado por el momento la necesidad de documentos de consenso ni nada similar los cuales sólo están justificados en un afán por establecer el tratamiento más adecuado para cada una de las situaciones clínicas. En las tallas altas no se aconseja ningún tipo de tratamiento específico salvo la observación clínica y el correcto diagnóstico diferencial. Por este motivo han sido menos estudiadas que las anteriores. Entre las “variantes normales” se encuentran:

Talla alta familiar. También llamada constitucional. Es, con mucho la causa más frecuente de talla alta. Son niños que crecen algo más que los demás durante los primeros cuatro años de edad hasta adecuarse al carril genético, posteriormente la velocidad de crecimiento se normaliza. La exploración física es normal, el desarrollo puberal acorde a su edad y los antecedentes familiares siempre están presentes. La edad ósea, que algunas veces está algo adelantada, permite realizar una predicción de talla que suele ser acorde a la talla familiar.

Maduración rápida familiar. Es la situación inversa al retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. Son niños con talla alta pero con edad ósea acelerada de tal manera que la predicción de talla los sitúa finalmente de acuerdo a lo que les corresponde. Crecen antes pero también alcanzan antes la talla adulta. La etiología del cuadro es desconocida, existiendo frecuentemente antecedentes familiares del mismo.

Síndromes genéticos y cromosomopatías

Agrupan niños con crecimiento patológico y expresan con nitidez la importancia de los factores genéticos desde el período prenatal. En multitud de cuadros sindrómicos (Turner, Russell-Silver, Seckel, Cornelia de Lange, Noonan, Prader-Willi, entre otros) la talla baja es un signo clínico más que se asocia a rasgos dismórficos más o menos específicos y marcados, a malformaciones en diferentes órganos y a un grado variable de discapacidad intelectual. De ahí la importancia de buscar sistemáticamente en la exploración de todo niño con talla baja, la presencia de rasgos sindrómicos que orienten hacia este tipo de diagnósticos.

A modo de ejemplo, el **Síndrome de Turner**, ha sido uno de los más estudiados. Aunque su hipocrecimiento es habitualmente de origen prenatal, su diagnóstico puede hacerse más tardíamente. Es por ello que una máxima en pediatría es la de que ante cualquier niña con talla baja de causa desconocida, en ausencia de pubertad, aún aún sin la presencia de cualquier rasgo dismórfico orientativo, es necesario la realización de un cariotipo. En cuanto a los mecanismos que producen el retraso de crecimiento en estas pacientes, hay que reseñar las aportaciones de los grupos de RAO en Alemania (63) y ELLISON en Estados Unidos (64) que descubrieron el gen *SHOX* (“*short stature homeobox-containing gen*”) que se localiza en la región pseudoautosómica 1 (PAR1) localizada distalmente en los brazos cortos de los cromosomas X e Y

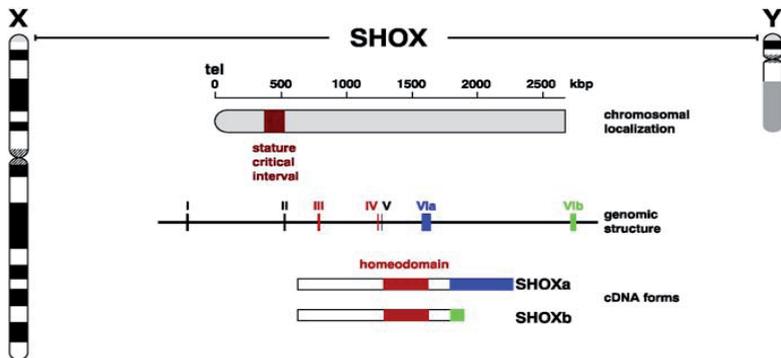


Figura 17. Gen *SHOX*. (Tomada de: Rao E, et al. Nat Genet. 1997; 16: 54-63 (63))

(locus Xp22 e Yp13 respectivamente. La haploinsuficiencia de *SHOX* (defecto en una copia) se ha implicado en la patogenia de la talla baja y otros estigmas observados en el Síndrome de Turner (Fig. 17).

La experiencia de nuestro grupo con el **Síndrome de Prader-Willi** es relativamente amplia considerando que su prevalencia es de 1 de cada 10.000 a 25.000 nacidos vivos. Su hipotonía, hipogonadismo y obesidad se relaciona con diferentes anomalías genéticas en la región q11-q13 del cromosoma 15, donde se encuentran varios genes sometidos al fenómeno de “*imprinting*”, de tal manera que el único alelo funcional es el del cromosoma paterno (Fig. 18).

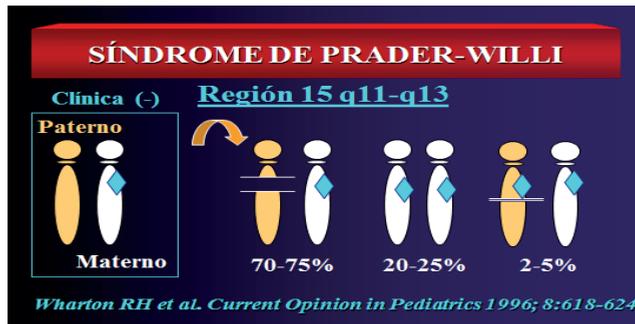


Figura 18. Alteraciones genéticas en el Síndrome de Prader-Willi

En el año 2000, con CAMPOS, fruto de nuestra relación en Madrid con la Asociación de familias con Síndrome de Prader-Willi, tuvimos la ocasión de estudiar a 11 de estos niños en un momento en que se iniciaban los diagnósticos genéticos. Aunque algunos de estos pacientes presentaban tallas superiores al percentil 3, considerados como grupo, se alejaban de sus tallas dianas. En las cuatro mujeres con Síndrome de Prader-Willi estudiadas, no siempre se evidenció la presencia de un hipogonadismo hipogonadotrofo como cabría de haberse esperado (Fig. 19). En aquel momento se interpretaba que, al tratarse de una obesidad de origen hipotalámico, podría encontrarse algún tipo de alteración en la regulación del eje obesidad-gonadal-leptina. Pues bien, comprobamos que estos pacientes tenían cifras similares de leptina a las de un grupo control de niños y niñas obesas con el mismo índice de masa corporal (65).

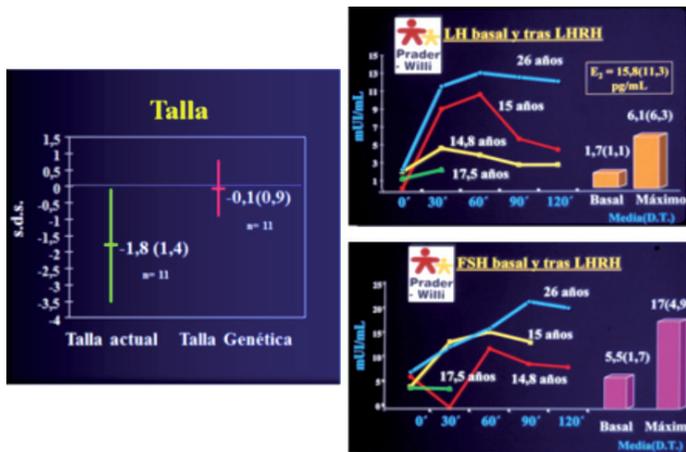


Figura 19. Talla y función gonadal en pacientes con Síndrome de Prader-Willi

Con RAMOS, PIÉ y ASCASO hemos tenido la ocasión de estudiar el crecimiento de 29 pacientes con **Síndrome de Cornelia de Lange**. Se trata de 10 varones y 19 mujeres con edad media de 15,4 años, el 70% con mutación identificada en el gen *NIPBL* (5p13.2). El retraso de crecimiento ha sido una de las principales características de este síndrome, encontrando una talla media de -3,3 DE que llama la atención respecto al peso que se encuentra en -1,3 DE como media. A pesar del deterioro en la talla, el contenido mineral óseo ha sido rigurosamente normal, mostrando una densidad mineral ósea media de -0,34 DE a nivel lumbar (L1-L4). Al igual que habían publicado otros autores, la mayor parte de ellos presentaron hiperprolactinemia. El resto de los ejes explorados (somatotropo, suprarrenal y gonadotropo) no evidenció alteración significativa alguna (66).

Causas genéticas de hipercrecimiento

Al contrario de lo que sucede con la haploinsuficiencia en el gen *SHOX*, un exceso en su dotación puede originar talla alta, siendo la trisomía X en la mujer y el Síndrome de Klinefelter (47, XXY) y sus variantes en el varón, las causas más frecuentes de talla alta. Las primeras pueden pasar desapercibidas salvo por su talla y muchas veces el diagnóstico proviene de una amniocentesis. En los segundos, el trastorno conductual y la ausencia de progresión puberal puede contribuir al diagnóstico.

Se ha acuñado el término de **Síndromes de sobrecrecimiento** para referirse a todos aquellos síndromes genéticos en los que la talla alta es un rasgo fenotípico sobresaliente. Dentro de los Síndromes de sobrecrecimiento más frecuentes se encuentran: el Síndrome de Marfan (gen *FBN1* 90% o *TGFBR2*),

Homocistinuria (gen *CBS*, 21q22.3), Síndrome de Sotos (*NSDI*, 5q35.3, 60-70%), Síndrome de Beckwith-Wiedemann (11p15, 80-85%), Síndrome de Weaver (gen *EZH2*, 7q36), Síndrome de Bannayan-Riley-Rubalcaba (gen *PTEN*, 10q23.31), entre otros. Deben sospecharse ante todo hipercrecimiento con o sin macrocefalia y discapacidad intelectual. Algunos signos dismórficos nos orientan antes de iniciar el estudio genético correspondiente (Fig. 15) (67).

FACTORES AMBIENTALES, ALIMENTACIÓN Y NUTRICIÓN

Todos ellos se consideran factores permisivos que hacen que el potencial de crecimiento del individuo se desarrolle con normalidad. Son los que marcan la diferencia entre los países desarrollados y los considerados en vías de desarrollo. Si para los primeros, los factores genéticos son la principal causa de alteraciones del crecimiento en la infancia, en lo que concierne a los que están en vías de desarrollo, no hay duda que la pobreza y malnutrición juegan un papel mucho más decisivo. Según datos de UNICEF, a nivel mundial el 40% de niños menores de 5 años presentan alteraciones en el crecimiento y se ha demostrado que son más los factores ambientales que los genéticos (raciales) los que influyen en esta situación. La importancia del problema radica en que posteriormente, estos niños presentarán alteraciones cognitivas, disminución en la capacidad para trabajar y aumento de morbilidad y mortalidad (68).

Términos como “*stunting*” o “**fallo de medro**”, son los que se han venido utilizado para describir distintos tipos de situaciones clínicas que demuestran como la inadecuada nutrición y otros factores ambientales influyen en el crecimiento del niño, sobre todo en esas primeras etapas de crecimiento acelerado, la fetal y la de la primera infancia, en las que el niño es más vulnerable a cualquier tipo de carencia. El término “*stunting*” (¿escuálido?, ¿canijo?) fue introducido por SUSKIND (69) refiriéndose al retraso de crecimiento que experimentan aquellos niños con edades inferiores a cinco años que han sufrido una malnutrición mantenida en el tiempo, a la que se han asociado infecciones que perpetúan la situación en esas primeras etapas de la vida. La malnutrición, asociada a la pobreza, a enfermedades crónicas y a dietas inadecuadas, determina alteraciones en la inmunidad humoral y celular favoreciendo los procesos infecciosos y parasitarios, especialmente gastrointestinales, lo que a su vez induce una mayor malnutrición (incremento de pérdidas y catabolismo con disminución de aportes), cerrando así el denominado por FANCONI “círculo de la pobreza” que hace referencia al binomio nutrición-infección.

En los países desarrollados la malnutrición proteico-energética grave prácticamente no existe, el hipocrecimiento de origen nutricional es menos frecuente y se debe casi exclusivamente a **procesos malabsortivos** (fibrosis quística, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal), en grupos que siguen dietas inadecuadas (ejercicio excesivo), vegetarianos estrictos, macrobióticos o

trastornos de la conducta alimentaria más o menos graves (anorexia nerviosa, síndrome del miedo a la obesidad, fallo de medro y otras) (70,71).

Mención especial merece la **deficiencia en Vitamina D**, que al igual que el calcio y el fósforo, está directamente implicada en la mineralización y crecimiento del hueso. Esta hipovitaminosis, cuando acontece en niños pequeños, puede producir importantes deformidades óseas en los momentos en que se inicia la deambulación. Es el cuadro clínico que en Pediatría se ha denominado raquitismo carencial conocido desde hace siglos. El término de raquitismo proviene del anglosajón “*rickets*” (hueso girado). Esta era la impresión clínica de los niños afectados de esta hipovitaminosis por defecto en la nutrición y en la exposición solar en época de la segunda revolución industrial en el Reino Unido. En nuestro medio, esta situación clínica vuelve a resurgir de la mano de la migración de poblaciones subsaharianas, áreas geográficas más cercanas al Ecuador y, por tanto, con una mayor radiación solar que la que reciben después en Europa. En los países desarrollados, se han reactivado las campañas de prevención del raquitismo carencial, sobre todo en los niños durante su primer año de vida, en la adolescencia y en poblaciones de riesgo como son los recién nacidos prematuros o aquellos niños que precisan fármacos antiepilépticos y tuberculostáticos (72).

Sin embargo, muchas veces los casos de malnutrición crónica pasan desapercibidos. En este momento preocupa la situación de algunos niños con **enfermedades crónicas** (celiaquía, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia renal, cardiopatía, pulmonar, artritis idiopática juvenil, hemato-oncológica, entre otras) o con hospitalizaciones frecuentes que son etiquetados con el diagnóstico de fallo de medro. Fallo de medro es la traducción al castellano de “*failure to thrive*” que acuñó DONALDSON (73) para referirse a niños por debajo de dos años de edad que deterioran de forma progresiva su canal de crecimiento con mayor afectación del peso que de la talla. En Estados Unidos, entre el 1 y el 5% de los ingresos hospitalarios y el 10% de los niños atendidos en centros de medicina primaria presentan fallo de medro. MORENO-VILLARES y el Comité de nutrición de la Asociación Española de Pediatría (74) advierten que entre el 6 y 50% de los niños hospitalizados en España presentan malnutrición (7,1% moderada y 0,7% grave), la mayor parte de ellos tienen menos de 3 años de edad. Esta es la situación actual en nuestro país, la cual no ha mejorado mucho en los últimos años a tenor del 4,7% de fallos de medro detectados en niños lactantes hospitalizados publicado por BUENO y OLIVARES en el año 1995 (71).

También existen causas no orgánicas de fallo de medro. Dentro de estas últimas, merecen ser resaltados los problemas de alimentación de niños con **discapacidad** o con problemas de salud mental o aquellas situaciones sociales en las que, no sólo falla la alimentación, sino también el vínculo materno-filial. Una vez detectados, deben hacer saltar las alarmas sobre la posibilidad de maltrato infantil. En estos casos, resulta muy difícil separar las consecuencias

de la carencia afectiva de las alteraciones dependientes de la malnutrición, ya que la **deprivación psicosocial** suele asociarse a infecciones crónicas o recidivantes y bajo nivel cultural. A pesar de las dificultades para aislar estos factores, hoy parece probado que la deprivación social es capaz de originar un hipocrecimiento que se corrige espontáneamente cuando se separa a los niños afectados del medio familiar hostil (62).

Los mecanismos por los que la alimentación influye en el crecimiento de los órganos y tejidos empiezan a conocerse cada vez mejor. Por un lado, existe un efecto directo, al no aportar los sustratos energéticos y elementos plásticos necesarios para la síntesis y depósito de nuevos tejidos. A lo anterior se suma el efector indirecto de algunos nutrientes sobre la modulación hormonal, sobre todo del eje somatotropo. En el ayuno y en la malnutrición crónica se crea un estado de resistencia a la acción de la hormona de crecimiento que hace que disminuya la concentración de IGF-1 en plasma. También se ha descrito una disminución del número de receptores de alta afinidad para hormona de crecimiento y, además, una alteración postreceptor, con modificación en la expresión del gen de IGF-1, que se pone de manifiesto a través de la disminución del ARN mensajero. La valoración endocrinológica en estos pacientes arroja a menudo resultados muy controvertidos pero es evidente que subyace un defecto periférico en la secreción de somatomedinas y en su acción.

Con BOVO estudiamos un grupo de 54 adolescentes de $15,01 \pm 1,87$ años de edad diagnosticados de **anorexia nerviosa**, la mayor parte de ellas del sexo femenino (87%). El tiempo medio de evolución del trastorno nutricional era de 11,5 meses, la pérdida de peso media de 11,9 kg y el tiempo de amenorrea de 6,10 meses. Estas pacientes, habían disminuido su crecimiento puberal, evidenciaban cifras de IGF-1 descendidas respecto a un grupo control y, lo que más preocupó fue que el 33% de ellas presentaban osteopenia detectada mediante absorciometría (DEXA). Esta situación revertía con la recuperación del índice de masa corporal (75).

En algunas patologías crónicas como la insuficiencia renal crónica, la situación clínica mejora también con la renutrición, a la que se añade el efecto anabólico del tratamiento con hormona de crecimiento (76).

Mención aparte merecen los conocimientos actuales sobre malnutrición intrauterina, programación fetal y enfermedad cardiovascular del adulto. Tomaremos como modelo los recién nacidos pequeños para la edad gestacional.

Recién nacidos pequeños para edad gestacional

Se considera como recién nacido pequeño para edad gestacional a aquél que presenta su peso y/o su longitud al nacimiento a -2 DE por debajo de la media para su edad gestacional. Desde el punto de vista etiopatogénico, una tercera parte de ellos se deberían a factores fetales (cromosomopatías,

anomalías congénitas y síndromes dismórficos) pero las otras dos terceras partes se explican por factores maternos (malnutrición, infecciones, tabaco, alcohol, drogas) y uterino-placentarios (malformaciones uterinas, arteria umbilical única. Hasta en un 40% de los casos no se identifica ninguna causa patológica aunque recientes publicaciones sugieren que, según datos procedentes de la experimentación animal, la alteración del crecimiento de algunos de estos niños podría deberse a la presencia de cambios en el patrón de metilación de algunos genes relacionados con el crecimiento y desarrollo que ocurren en fases precoces del desarrollo intrauterino. El papel de la nutrición materna durante el embarazo y los cambios epigenéticos resulta cada vez más evidente (77).

La epigenética estudia los cambios heredables de la expresión génica que ocurren sin cambio en la secuencia del ADN y constituyen un mecanismo importante por el que distintos componentes de la dieta materna pueden selectivamente activar e inactivar la expresión génica. Así, la alteración en la metilación de las bases del ADN y de las histonas puede estar condicionada por la presencia de determinados componentes dietéticos. Estas modificaciones son reversibles, cambiando la configuración de la cromatina y activando o silenciando genes. Además, no se producen de forma aislada sino combinadas entre sí. En este momento están en fase de experimentación animal fármacos que regulan estas modificaciones epigenéticas. Entre ellos están los fármacos inhibidores de la metiltransferasa de ADN (DNMT) y los enzimas que desacetilan las histonas (HDAC). Muchos de estos estudios demuestran que estos cambios epigenéticos existen en fetos con crecimiento intrauterino retrasado y que modulan la expresión génica de factores de crecimiento como la IGF-1 (78,79).

Es evidente que la malnutrición intrauterina juega un papel crucial en muchos de los recién nacidos con bajo peso al nacer por lo que en el momento actual, existen recomendaciones nutricionales muy estrictas para la mujer embarazada. Un grupo importante de riesgo nutricional son las embarazadas adolescentes en las que se suman el aumento de requerimientos energéticos de la gestación y los hábitos alimentarios, a menudo desestructurados, de estas edades (80).

El 80-90% de los recién nacidos con bajo peso al nacer experimentarán un crecimiento de recuperación durante los dos primeros años de vida y alcanzan una talla dentro del rango normal, aunque con frecuencia por debajo de su contexto familiar. El 10-20% restante no lo harán. En el momento actual se considera que, el antecedente de ser pequeño para edad gestacional se encuentra en el 20% de los adultos con talla baja (81).

Como grupo, presentan una elevada morbimortalidad perinatal, así como una mayor frecuencia de secuelas a largo plazo, como son, entre otras: disminución del rendimiento intelectual y psicológico, adrenarquia prematura,

resistencia a la insulina, hiperandrogenismo ovárico, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular. Se trata por tanto de una población de riesgo metabólico si no se reconduce la situación y no se adquieren medidas de prevención.

Cada vez son más las publicaciones acerca de lo crucial de la denominada “*alimentación de los primeros 1000 días*” que abarca la gestación y los dos primeros años de vida, para evitar o revertir esos cambios epigenéticos que se han producido en la programación fetal intrauterina (82).

FACTORES HORMONALES Y CRECIMIENTO

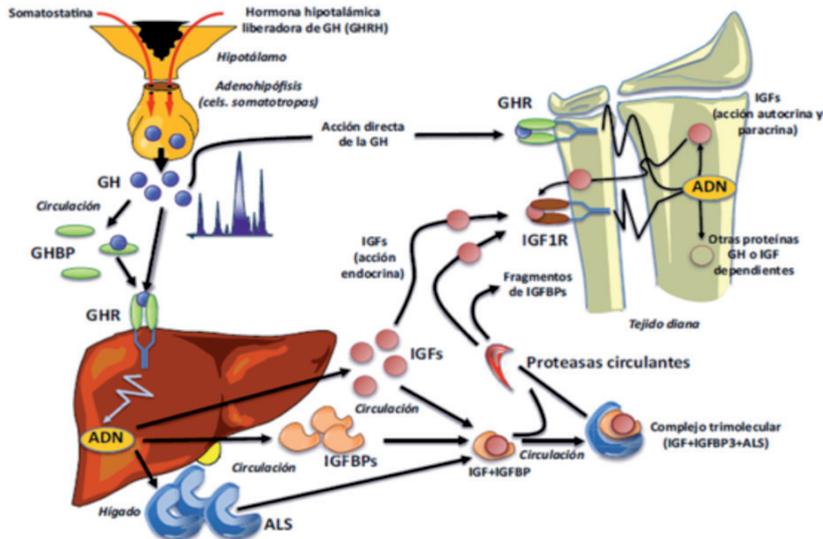
Los factores endocrinos son los principales moduladores del crecimiento. Su función es poner en marcha, acelerar o retardar los procesos bioquímicos responsables de la diferenciación, división y crecimiento celular, así como estimular la síntesis y secreción de determinadas moléculas a la matriz extracelular.

Las hormonas más directamente implicadas en la regulación del crecimiento son: la hormona de crecimiento hipofisaria (GH), las hormonas tiroideas, el cortisol, los andrógenos suprarrenales, la testosterona, los estrógenos, los metabolitos activos de la vitamina D y la insulina. A pesar de lo importante de esta regulación hormonal el porcentaje de retrasos de crecimiento de origen endocrinológico no supera el 5% de los casos y en concreto, las deficiencias de la hormona de crecimiento suponen menos del 2% de los hipocrecimientos. Aún menos frecuente es en la infancia el hipercrecimiento secundario a secreción excesiva de hormona de crecimiento por parte de un adenoma hipofisario, calculándose una prevalencia de 0,1 casos por millón de habitantes.

Hormona de crecimiento y factores relacionados

La hormona de crecimiento hipofisaria (GH) es el principal factor regulador del crecimiento durante la vida extrauterina. Además de su importante papel en el crecimiento actúa como un potente agente anabolizante promoviendo la lipólisis y disminuyendo así los depósitos de grasa y aumentando la captación de proteínas con lo que favorece la formación de masa magra entre otros efectos. Aunque posee acciones directas estimulantes del crecimiento, la mayoría de ellas son mediadas por péptidos relacionados con esa hormona llamados factores de crecimiento (IGFs) y especialmente por el IGF-1 que, bajo su acción, se sintetiza en el hígado. Además, tiene efectos importantes sobre el metabolismo intermediario, actuando directamente sobre el cartílago del crecimiento facilitando la expresión del gen de *IGF1*. Los factores de crecimiento IGFs (IGF-1 e IGF-2), previamente eran conocidos como somatomedinas. Circulan en la sangre unidos a proteínas de transporte específicas, las IGFBPs (“*IGFs binding proteins*”). La más importante desde el punto de vista clínico es la IGFBP-3, ya que transporta un 75-90% de los factores de crecimiento

circulantes. Las características pulsátiles de la secreción normal de hormona de crecimiento hacen que su determinación basal carezca de utilidad en el diagnóstico de los trastornos de crecimiento. De las proteínas dependientes de GH, las más utilizadas clínicamente han sido la determinación simultánea de IGF-1 y la de IGFBP3 (Fig. 20) (83).



GHRH: hormona hipotalámica liberadora de hormona de crecimiento (GH); SRIH: hormona inhibidora de la liberación de GH, somatostatina; GHP: proteína transportadora de GH; GHR: receptor de GH; IGF-1: factor de crecimiento semejante a la insulina número 1; IGFBP-3: proteína transportadora de IGFs número 3; ALS: subunidad ácido lábil; IGF1R: receptor de IGF-1.

Figura 20. Representación esquemática del eje somatotroico (Tomado de Pozo 1, 2015 (83))

La secreción de hormona de crecimiento a su vez, está sometida a un doble control hipotalámico: su factor de liberación o GRF y la somatostatina que reciben una gran variedad de estímulos neurales excitatorios o inhibitorios (83). El conocimiento de los mecanismos por los que se estimula su secreción (hipoglucemia, sueño, estrés y ciertos fármacos como la L-Dopa, propranolol, clonidina...) es lo que ha motivado el diseño de distintas pruebas de estímulo que permitieran corroborar su insuficiente o excesiva secreción. Por ejemplo, la hipoglucemia producida por insulina en condiciones normales estimularía su secreción por encima de 7 ng/ml, mientras que la sobrecarga oral de glucosa la frenaría por debajo de 1 ng/ml. Entre otros problemas, estas pruebas se enfrentan a su reproducibilidad y a determinar el punto de corte a partir del cual considerar normalidad o anormalidad en la secreción de GH que ha ido modificándose con los años. La fiabilidad de estas pruebas de estudio es limitada por lo que, para los hipoprecimientos, se exige la ausencia de respuesta

hormonal en al menos dos de estas pruebas para hablar de deficiencia hormonal. Aún así el debate continúa.

La secreción espontánea a lo largo de 24 horas o al menos durante la noche parecería la prueba más fisiológica pero también está sometida al tono somatostatinérgico que es variable de un día a otro. También se encuentra en discusión hasta que punto cifras superiores a 3 ng/ml/hora indican secreción de hormona de crecimiento suficiente. Algunas tallas bajas idiopáticas que cursan con retraso puberal pueden presentar secreción nocturna insuficiente, es lo que SPILLOTIS denominó disfunción neurosecretora, término que aún se discute (83).

El interés del Prof. GARAGORRI en nuestro grupo y el mío propio, motivó que mi tesis doctoral versara sobre la utilización del GRF (factor liberador de hormona de crecimiento) como prueba de estímulo de la secreción de hormona de crecimiento, sobre todo cuando parecía que éste podía ser una nueva herramienta terapéutica para los niños con deficiencia en hormona de crecimiento si se demostraba que su origen era hipotalámico. Se estudiaron un total de 71 pacientes con talla inferior a -2 DE. El 54,2% de estos niños resultó ser deficitario en GH. Y de estos, la mayor parte (67%) reveló un origen hipotalámico del trastorno al responder con este estímulo y no hacerlo con otros. Resultó ser un potente estímulo de la hormona de crecimiento por lo que se sigue utilizando en la actualidad en muchos hospitales (Fig. 21) (84).

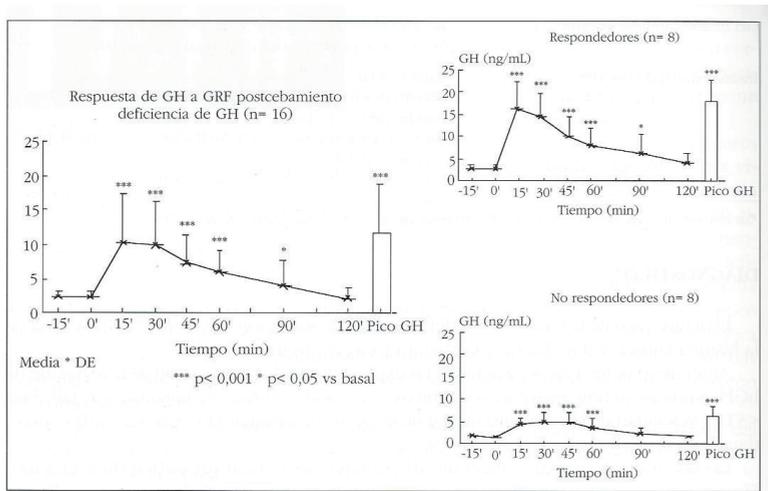


Figura 21. Prueba de GRF como estímulo de secreción de GH.
(Tomado de Bueno G, 1994 (84))

Deficiencia de hormona de crecimiento (GH) . Su incidencia oscila entre 1:3.500-1: 10.000 nacidos vivos. Puede presentarse de forma aislada o asociada a otras deficiencias hipofisarias. Esta deficiencia puede ser a su vez, *congénita* (alteraciones genéticas, malformaciones de línea media) o *adquirida* (tumores, traumatismos, histiocitosis, infecciones, radioterapia). La manifestación clínica más característica de la deficiencia de GH es el fracaso de crecimiento post-natal, que se acompaña de una importante disminución de la velocidad de crecimiento y de retraso de la edad ósea. En las formas congénitas o en las adquiridas de inicio muy precoz, suele acompañarse de un fenotipo característico: cara de “muñeca”, voz aguda, incremento de la grasa abdominal, manos y pies pequeños y disminución de la masa muscular. La secreción espontánea de GH y/o la respuesta de GH a los diferentes estímulos están disminuidas, al igual que los niveles séricos de IGF-1 e IGFBP3.

Al estudio de las formas congénitas se han aplicado las más modernas técnicas genéticas y los más sofisticados estudios de imagen. Entre las formas idiopáticas, es frecuente el hallazgo en la resonancia magnética de determinadas anomalías morfológicas, como son: hipoplasia hipofisaria, tallo hipofisario ausente o muy afilado y neurohipófisis ectópica. Esta asociación, conocida como “síndrome de sección del tallo hipofisario”, aunque de etiopatogenia no aclarada, constituye un dato diagnóstico relevante y conlleva un mayor riesgo de desarrollar en el tiempo otras deficiencias hipofisarias (Fig. 22).

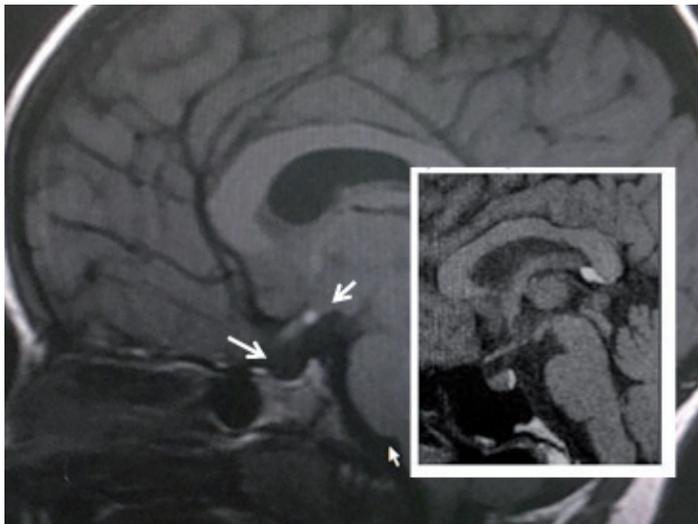


Figura 22. Silla turca vacía y neurohipófisis ectópica

Entre un 5 y un 30% de las formas idiopáticas tendrían una base genética, bien por mutaciones en el gen de GH (*GHI*; deficiencia aislada de hormona de crecimiento) o del receptor de la hormona hipotalámica liberadora de GH (*GHRHR*), que condicionarían una deficiencia aislada de GH, o bien por variantes alélicas en genes que codifican para factores de transcripción implicados en el desarrollo de la hipófisis (*HESXI*, *LHX3*, *LHX4*, *POU1F1*, *PROP1* ...) que condicionarían, habitualmente, deficiencias hipofisarias múltiples. BLUM y colaboradores llegan a la conclusión que los pacientes portadores de alguna de estas mutaciones responden mejor al tratamiento con hormona de crecimiento que los que no la presentan, por lo que recomiendan la realización de estudio genético a los pacientes con defecto combinado de hormona de crecimiento (83,85).

Insensibilidad a la hormona de crecimiento. La insensibilidad adquirida a la GH es una situación clínica frecuente y que se asocia a patologías crónicas, especialmente a la malnutrición calórico-proteica. Por el contrario, la formas de insensibilidad congénita a la hormona por anomalías en el receptor de GH (*RGH*), Síndrome de Laron, salvo en determinadas poblaciones con alto grado de consanguinidad, son extraordinariamente infrecuentes. En la mayoría de los casos, se trata de mutaciones en dicho gen, de herencia autosómica recesiva, que dan lugar a una insensibilidad total a la acción de la hormona con hipocrecimiento grave y fenotipo característico similar en muchos aspectos al de la deficiencia completa de GH. Los niveles séricos de GH son normales o elevados y los de IGF-1 e IGFBP3 se encuentran disminuidos.

Acrogigantismo. El *acrogigantismo* secundario a un adenoma hipersecretor de GH es una situación muy poco frecuente en niños. Su diagnóstico clínico se hace ante aquél que crece de forma desmesurada en poco tiempo y que tiene problemas visuales por afectación del quiasma óptico . El aumento del tamaño de pies y manos es constante. Suele aparecer en la adolescencia. En algunos casos, la etiología es monogénica y se presenta en grupos familiares. En la historia clínica es necesario indagar, no sólo en la presencia de tallas altas sino también en la presencia de tumores como feocromocitoma, adenoma paratiroideo, mixomas cardiacos, schwannomas y otros. En el caso de que así sea, es posible la orientación del estudio genético. Existen asociaciones que incluyen el síndrome MEN1 (gen *MEN1*), complejo Cartney (genes *PRKAR1A*, *PDES* y *PDE11A*), el síndrome de McCune Albright (gen *GNAS*), acrogigantismo ligado a X (*GPR101*), los adenomas familiares o FIPA (gen *AIP*) (86).

Más raros todavía son las denominadas *anomalías genéticas de los factores de crecimiento* (*IGF1R* e *FGFR3*). Deben ser sospechadas ante tallas altas, a menudo familiares, con alteraciones óseas como la camptodactilia y discapacidad intelectual de distintos grados (87).

Hormona tiroidea

Las *hormonas tiroideas*, sobre todo la triyodotiroxina (T3), desempeñan un papel fundamental en la mielinización del sistema nervioso central y en la síntesis y liberación de GH.

El **hipotiroidismo** representa menos de un 1% del total de los hipocrecimientos postnatales. Un hito fundamental al respecto fue la aplicación generalizada de los programas de cribado neonatal (“Prueba del talón”) introducidos en España desde los años 70. Éstos supusieron la posibilidad de detectar precozmente a aquellos pacientes con formas graves de hipotiroidismo congénito, permitiendo iniciar el tratamiento con levotiroxina en estos niños desde los primeros días de vida con lo que se les evita la posible discapacidad intelectual a la par que el retraso de crecimiento.

Esteroides sexuales

Los *andrógenos*, tanto los suprarrenales como los gonadales, ejercen una acción muy importante en el proceso de diferenciación y maduración sexual. En el crecimiento en longitud intervienen a través de un mecanismo indirecto, incrementando la secreción de hormona de crecimiento hipofisaria en la pubertad y, directamente, estimulando la proliferación celular y la síntesis de la matriz extracelular en el cartílago. Los *estrógenos* tienen también un mecanismo de acción doble: a nivel hipotálamo-hipofisario aumentan la secreción de GH y en el cartílago estimulan la síntesis de la matriz extracelular y su mineralización. Por eso, a pequeñas dosis estimulan el crecimiento, mientras que a dosis altas lo limitan, por su capacidad para acelerar la calcificación del cartílago de crecimiento y el cierre epifisario.

El **incremento de esteroides sexuales** durante la infancia puede obedecer a numerosas causas y puede resultar de una activación precoz, idiopática u orgánica del eje hipotálamo-hipófisogonadal (*pubertad precoz verdadera*) o puede producirse independientemente de la secreción de gonadotropinas hipofisarias (*pseudopubertad precoz o pubertad precoz periférica*). La pubertad y la pubertad precoz periférica son una forma especial de hipocrecimiento porque el exceso de esteroides sexuales durante la fase prepuberal condiciona un hipercrecimiento, pero este es transitorio al producir un cierre precoz de los cartílagos de crecimiento y, en definitiva, una talla adulta más baja.

El caso contrario, también está descrito: la talla alta de los pacientes con **deficiencias permanentes en testosterona** y estrógenos o las **deficiencias en aromatasas**. En todos ellos, la ausencia de esteroides evita el cierre de las epífisis óseas (86).

Glucocorticoides

Los *glucocorticoides*, a dosis fisiológicas, tienen una acción permisiva y sinérgica con otras hormonas y factores de crecimiento, facilitando la secreción

de hormona de crecimiento. A dosis elevadas y mantenidas, como sucede en los tratamientos crónicos, actúan desfavorablemente al inhibir la secreción de hormona de crecimiento en la hipófisis. El hipercortisolismo (*enfermedad o síndrome de Cushing*) es una causa excepcional de hipocrecimiento en la infancia. Más habitual es el hipercortisolismo secundario a corticoterapia prolongada por vía oral. Los corticoides inhalados, utilizados con frecuencia en el tratamiento crónico del asma, salvo en dosis elevadas y mantenidas o especial sensibilidad del sujeto, suelen tener poca o nula repercusión sobre el crecimiento, no así los orales.

Parathormona y Vitamina D

La *paratohormona* y los metabolitos activos de la *vitamina D* regulan la actividad de los osteoblastos y la mineralización y con ello, el crecimiento y maduración óseos. Muy poco frecuentes en la clínica son los casos de pacientes con talla baja, obesidad, cara redonda, calcificaciones en tejidos blandos y acortamiento de metacarpianos, metatarsianos y falanges a los que se les asocia, con frecuencia variable, discapacidad intelectual leve-moderada. En ellos hay que pensar en un **pseudohipoparatiroidismo** (Osteodistrofia de Albright), cuadro resultante de la resistencia a la acción de la paratohormona (PTH) en sus órganos diana (hueso y riñón). El patrón hereditario y fenotípico de esta entidad es complejo, existiendo diversas variantes ya que, el gen implicado (*GNAS*; 20q13.32), está sometido a “imprinting” paterno. Dicho gen codifica para la subunidad alfa estimuladora de la proteína G que interviene en la transmisión del mensaje del receptor de PTH y de otros receptores hormonales por lo que estos pacientes pueden asociar otras alteraciones hormonales.

Insulina

La insulina actúa sobre el metabolismo celular facilitando la transferencia de nutrientes al interior de la célula, comportándose sobre el crecimiento más bien como un factor permisivo que como un factor regulador. Por eso, su acción es más destacada durante la etapa prenatal en la que el crecimiento depende casi exclusivamente del aporte de oxígeno, energía y nutrientes esenciales, y de su transferencia a través de la placenta.

Los cuadros clínicos resultantes de la alteración en la secreción de esta hormona por exceso son poco frecuentes pero es bien conocido el **hipercrecimiento** de los recién nacidos hijos de madre diabética o la macrosomía de los niños con hiperinsulinismo congénito y otros síndromes como el Síndrome de Beckwith-Wiedeman o el Síndrome de Costello (86).

Durante muchos años ha preocupado el crecimiento de los niños con la forma más frecuente de diabetes en la infancia: la **diabetes tipo 1** cuya incidencia estimada para edades inferiores a los 15 años es del 17,7 por cien mil habitantes en España (88). En esta entidad, la lesión autoinmune de la célula beta pancreática provoca una depleción absoluta en la secreción de insulina.

La introducción de nuevas insulinas en su tratamiento y de los análogos de insulina con farmacocinética cada vez más ajustada a las necesidades fisiológicas de esta hormona, ha permitido optimizar el control metabólico de esta enfermedad. La innovación tecnológica en diabetes ha sido una revolución para el niño que la padece. Hoy contamos con la posibilidad de administrar insulina por medio de dispositivos de infusión continua que permiten adaptar las necesidades en tramos horarios. Es por ello que, queda en el recuerdo el denominado Síndrome de MAURIAC descrito por este autor en 1930. Se trataba de niños diabéticos con retraso en el crecimiento, hepatomegalia y obesidad con una distribución peculiar de grasa. La hepatomegalia se relacionaba con el depósito de glucógeno, de lípidos o de ambos como consecuencia del mal control metabólico. La afectación hepática y la malnutrición contribuían de una forma especial a ese retraso de crecimiento.

Junto con VELASCO-MANRIQUE, hemos tenido la ocasión de estudiar el crecimiento y la composición corporal en un grupo de 74 niños con diabetes tipo 1 comparándolos con un grupo control de niños adolescentes de la misma edad. Hemos observado que, independientemente del tipo de insulinización (subcutánea en múltiples dosis o mediante perfusión continua), estos niños presentaban un crecimiento adecuado para su talla familiar y una distribución de la grasa y de la masa magra similar a la población control de la misma edad y sexo (89).

HUESO Y CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO

Es el verdadero factor realizador. El cartílago de crecimiento o fisis, es el encargado de llevar a cabo el crecimiento longitudinal a través del proceso denominado osificación endcondral. Dicho proceso está jerarquizado y bien estructurado de tal forma que, todas las hormonas hasta el momento citadas (GH, IGF-1, T3, PTH y vitamina D) tienen receptores específicos a nivel local (Fig. 22) (90, 91).

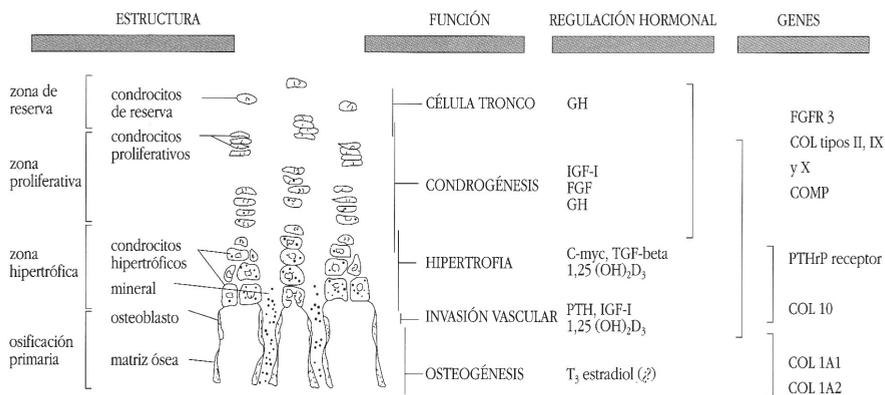


Figura 22. Cartílago de crecimiento. (Tomado de M. Bueno (90))

Cada vez se conocen más genes relacionados con la maduración del cartílago de crecimiento y con el propio hueso, algunos de los cuales pueden producir graves cuadros de displasias óseas. A continuación se comentan algunos de ellos.

Síndromes por deficiencia del gen *SHOX*. El gen *SHOX* actuaría a nivel de la zona de reserva impidiendo la diferenciación del condrocito y su progresión hacia las zonas proliferativa e hipertrófica. El espectro clínico es variable dependiendo de la gravedad de la alteración genética. De esta forma, las mutaciones o deleciones en homocigosis o heterocigosis compuesta, que son excepcionales, dan lugar a una forma grave de displasia ósea: la llamada *displasia mesomélica de Langer*, con talla media inferior a - 6 DE y aplasia de cúbito y peroné. Una forma menos grave es la *discondrosteosis de Léri- Weill* cuyas manifestaciones clínicas más características son: el hipocrecimiento mesomélico (acortamiento de antebrazos y tibias), cúbito valgo, deformidad de Madelung, acortamiento de metacarpianos y metatarsianos, paladar ojival, desarrollo anormal de las orejas, micrognatia y cuello corto. Estas manifestaciones clínicas son más marcadas en mujeres y especialmente después de la pubertad. No obstante, la variabilidad fenotípica es muy amplia, incluso entre los miembros de una misma familia (92).

En el momento actual se considera que la haploinsuficiencia del gen *SHOX*, bien por mutaciones o bien por deleciones en heterocigosis, es la causa monogénica más frecuente de talla baja en la especie humana (1:1.000-2.000) y es responsable de la mayoría de los casos de y de algunas de las manifestaciones clínicas del Síndrome de Turner (92).

Osteocondrodisplasias. Individualmente, son entidades raras pero colectivamente su prevalencia se sitúa en 2-5:10.000 nacidos vivos. El hipocrecimiento y la desproporción entre miembros y tronco puede ser debida a un acortamiento preferentemente de los miembros (acondroplasia, hipocondroplasia), del tronco (mucopolisacaridosis, displasias espondiloepifisarias) o de ambos (displasia metatrópica) que puede o no estar presente en el momento del nacimiento (Fig. 23) (91).



Figura 23. Nomenclatura de las osteocondrodisplasias. (Tomado de G. Bueno (91))

En los últimos años, se ha producido un considerable avance en el conocimiento de las bases moleculares de las displasias óseas. Su última clasificación distingue, en función de sus características clínicas, bioquímicas, radiológicas y moleculares, 456 entidades diferentes, agrupadas en 42 familias, con 364 genes implicados (91). Pero, si dejamos aparte las mutaciones del gen *SHOX*, mutaciones en solo dos loci son responsables de las formas más frecuentes y de la mayoría de las displasias óseas: *COL2A1* (gen del colágeno tipo 2, en 12q13.1-q13.3), en la mayoría de las displasias espondiloepifisarias; y *FGFR3* (gen del receptor tipo 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos, 4p16.3), responsable, entre otras entidades clínicas, de: acondroplasia (displasia ósea más frecuente y conocida; 1: 15.000- 40.000 recién nacidos vivos), hipocondroplasia, displasia de SADDAN y displasia tanatofórica (Fig. 24) (83,90).

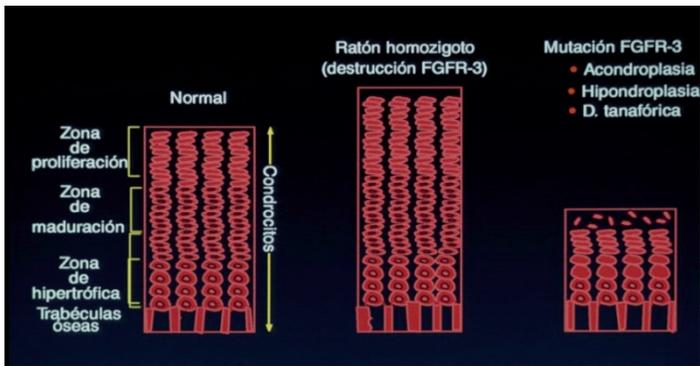


Figura 24. Efecto de la mutación en *FGFR3* en las fisis. (Tomado de G. Bueno (91))

El diagnóstico genérico de displasia ósea puede ser relativamente sencillo ante un paciente con marcada desproporción corporal; sin embargo, un diagnóstico más preciso puede ser difícil, debido a la multitud de cuadros clínicos y a su variable expresividad clínica. Ante la menor sospecha de displasia esquelética estaría indicado realizar estudios moleculares de al menos, las formas más frecuentes (genes *FGFR3*, *SHOX*, *NPR2*, *COMP*, *COL9A1*, *COL9A2*, *MATN3*) (93, 94, 95).

IX. OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA TALLA BAJA

Por supuesto que el tratamiento ideal, como en cualquier otra situación clínica, debería ser el etiológico, opción posible en menos del 20% de los retrasos de crecimiento.

Sin embargo, muy al contrario de lo que se ha especulado, el arsenal terapéutico para la talla baja es muy limitado. Además, muchas veces sus resultados no cumplen las expectativas creadas porque la limitación esencial es el potencial genético del individuo. Entre los tratamientos más empleados se encuentran: la hormona humana de crecimiento (rhGH), el factor análogo a la insulina-1 recombinante (rIGF-1), los fármacos moduladores de la pubertad y el alargamiento óseo.

TRATAMIENTO CON HORMONA HUMANA DE CRECIMIENTO

En niños con deficiencia de esta hormona, el tratamiento, al ser sustitutivo, estimula el crecimiento lineal y mejora la velocidad de crecimiento. Inicialmente, su disponibilidad estuvo limitada a la deficiencia hormonal grave ya que la hormona se extraía de hipófisis de cadáveres (8). El advenimiento de la hormona de crecimiento recombinante (rhGH) en 1985, marcó un cambio de paradigma en la endocrinología pediátrica. El entusiasmo por aumentar la altura en los niños que son bajos por razones distintas a la deficiencia de GH surgió de la suposición de que la baja estatura en los niños era una condición incapacitante que requería y era merecedora de un tratamiento, que parecía seguro y bien tolerado incluso a dosis crecientes y suprafiológicas (98,99,100). El aumento de talla mediado por rhGH, al mejorar la talla, mejoraría también la calidad de vida. Hoy, sin embargo, la validez de cada una de estas suposiciones ha sido cuestionada debido a la escasez de evidencia científica en la que se sustentan. Se han realizado ensayos clínicos en la mayoría de las formas de retraso de crecimiento (fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, entre otras) con resultados, en muchos de estos casos discretos (101-112).

Hoy por hoy, las indicaciones aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), además de la deficiencia de hormona de crecimiento del niño o del adulto son: el Síndrome de Turner, la talla baja secundaria a insuficiencia renal crónica, el Síndrome de Prader-Willi, los niños pequeños para la edad gestacional sin recuperación espontánea y las alteraciones del gen *SHOX*. En 2003, la Food and Drug Administration (FDA) autorizó el tratamiento con rhGH en la talla baja idiopática y en el año 2007 incluyó el Síndrome de Noonan (100). En la actualidad, la talla baja idiopática no es una indicación admitida en nuestro país (Tabla 3).

Tratamiento con hormona de crecimiento

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

 Sólo en Estados Unidos

Tabla 3. Indicaciones autorizadas para tratamiento con hormona de crecimiento

Su administración es diaria, vía subcutánea, habitualmente antes del descanso nocturno, en una dosis única de 0,025-0,035 mg/kg/día, en los pacientes deficitarios, y de 0,045-0,05 mg/kg/día, en el resto de situaciones. Esta dosis inicial debe ser ajustada de forma individualizada, según la respuesta al tratamiento, la tolerancia y los niveles de IGF-1 que deben mantenerse dentro de la normalidad para la edad del paciente. También deben monitorizarse los niveles de hormona tiroidea porque el tratamiento con rhGH aumenta la conversión periférica a T3 pudiendo ocasionar situaciones de hipotiroidismo subclínico.

Por el momento, las pautas idóneas de tratamiento, en función del diagnóstico, la respuesta terapéutica y el grado de desarrollo puberal, no han sido plenamente establecidas. Entre los factores que condicionan una mejor respuesta al tratamiento se encuentran: la mejoría evidente de la velocidad de crecimiento durante el primer año, el inicio precoz del tratamiento, que exista retraso en la edad ósea y que la talla familiar sea óptima (99,100).

Los resultados de mejoría en talla adulta son variables según la indicación. En la deficiencia de hormona de crecimiento dicha mejoría oscila entre los 8 y 11 cm con una mejor respuesta en las formas combinadas (85,99,100).

En el Síndrome de Turner y en la haploinsuficiencia en gen *SHOX* se situaría entre los 5 y 10 cm (92,114). En la insuficiencia renal crónica y en los recién nacidos de bajo peso la mejoría estaría entre los 3 y 9 cm (115, 116).

En el Síndrome de Prader-Willi, se han publicado resultados muy variables en relación con la velocidad de crecimiento pero, lo que realmente sustenta la indicación del tratamiento son los beneficios relativos a la composición corporal: aumento de masa magra, disminución de masa grasa hasta en un 8% respecto a los niños no tratados, aumento de la fuerza muscular, mejoría en la función pulmonar así como en el perfil lipídico (117,118). En el Síndrome de Noonan, los resultados son aún provisionales con una estimación de ganancia de talla entre 4 y 13 cm según los estudios (119).

En los recién nacidos de bajo peso, los mejores predictores de talla adulta son la talla parental (sobre todo la de la madre) y la longitud al nacer. Aunque los resultados no son todavía concluyentes, el tratamiento parece ejercer también efectos positivos sobre la composición corporal, la tensión arterial y el metabolismo lipídico. La experiencia de nuestro grupo confirma estos resultados.

En la tesis doctoral de la Dra. AURENSANZ estudiábamos la repercusión metabólica del tratamiento con hormona de crecimiento en los primeros niños que se trataron en nuestro hospital después de que esta indicación fuera aprobada. Se reclutaron un total de 28 niños. Observamos que, recuperaban su carril genético a los 2 años de haber iniciado el tratamiento. Durante los 5 años de tratamiento, no se detectó dislipemia ni cifras sugerentes de resistencia a la insulina, condiciones ambas que preocupan en esta población de riesgo. El estudio de composición corporal mediante absorciometría (DEXA) reveló aumento de la masa magra, mejoría de la densidad mineral ósea y disminución de la masa grasa, sobre todo a nivel central. No se observaron modificaciones de la tensión arterial durante el tratamiento (116).

Efectos secundarios

A través de la experiencia que se ha ido acumulando desde el año 1985, se puede decir que los riesgos del tratamiento con rhGH en los pacientes deficitarios son escasos. Los más frecuentemente descritos han sido la epifisiolisis de la cabeza femoral y la hipertensión intracraneal benigna. A dosis altas se ha evidenciado disminución en la sensibilidad a la insulina, rasgos acromegaloides y elevación suprafiológica de los niveles séricos de IGF-1 de repercusión incierta. Menos frecuentemente se le ha relacionado con dolores musculares, escoliosis, pancreatitis y apnea obstructiva. Todos ellos han cedido al disminuir la dosis. Sin embargo, la experiencia a largo plazo en pacientes no deficitarios y tratados con dosis altas de rhGH no es suficiente por lo que sus potenciales riesgos, en gran medida, son desconocidos. Esta incertidumbre debería hacer extremar la prudencia sobre su uso indiscriminado en patologías en las que sus hipotéticos beneficios no hayan sido suficientemente probados (113,120).

Seguridad a largo plazo

En relación a la seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento, recientemente se ha publicado el posicionamiento conjunto de las Sociedades científicas europeas y americanas al respecto (113, 120, 121). Las conclusiones más importantes se resumen en los siguientes puntos:

- No existe todavía suficiente evidencia científica sobre la relación entre tratamiento con hormona de crecimiento recombinante y mortalidad.
- En la infancia, no parece observarse un aumento del riesgo de cáncer ni de recurrencia del mismo. Su implicación en el desarrollo de un segundo tumor es posible aunque disminuye con el tiempo.
- Aun así, se debería sopesar el riesgo-beneficio del tratamiento con las familias, sobre todo en aquellos pacientes con síndromes que asocien mayor prevalencia de neoplasias (Neurofibromatosis tipo 1, Síndrome de Down o Anemia de Fanconi).
- El riesgo absoluto de sufrir un infarto agudo de miocardio en el adulto joven previamente tratado con hormona de crecimiento se estima en 1,6/1.000 de las personas tratadas
- Durante la infancia, al menos a corto plazo, no se ha observado asociación entre alteración hidrocarbonada/diabetes mellitus y tratamiento con hormona de crecimiento.

La polémica de la talla baja idiopática

En el año 2003, la FDA norteamericana y posteriormente otros países, han aprobado el uso de la hormona de crecimiento en pacientes con talla baja idiopática. Pocas veces, una indicación de tratamiento ha generado y sigue generando, tanta polémica y tanto papel gastado en consideraciones clínicas, éticas, económicas y de toda índole. A favor de su aprobación se posicionaron aquellos que consideraban que la talla baja podría ser responsable de problemas psicosociales tanto en la infancia como en la edad adulta y que ello condicionaría un menor estatus social y una menor calidad de vida. Otro argumento de menor peso fue el hecho de que progresivamente se habían ido aprobando indicaciones de tratamiento en situaciones no deficitarias basándose no solo en el problema de crecimiento. Se llegó a esgrimir que, la causa de la talla baja no debería ser moralmente relevante en la decisión de quién debe o no ser tratado con hormona de crecimiento ya que, el objetivo del tratamiento sería corregir las consecuencias psicosociales negativas de esa talla (122,123).

En el año 2016, la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Americana revisa la evidencia científica sobre esta indicación de tratamiento. Concluye que la respuesta al mismo es muy heterogénea, con una ganancia media de talla de 5 cm, pero que muchos niños no responden por lo que considera que la decisión

de tratamiento debe realizarse de forma individualizada. En sus conclusiones se muestra contraria a su uso rutinario (124).

Los estudios más recientes indican que la talla baja, aunque puede conllevar alguna situación de estrés emocional, no se asocia a problemas psicopatológicos, ni a menor estatus social, ni a menor calidad de vida (123). Además, los costes del tratamiento son sustanciales. En 2011, el coste estimado de la terapia con hormona de crecimiento en Europa fue de aproximadamente 20.000 euros por año de tratamiento, lo que corresponde a unos 27.000 euros por centímetro ganado. Aunque este coste se ha reducido significativamente en los últimos años, continúa siendo significativo para cualquier sistema de salud que potencialmente desvía un grupo limitado de recursos de otras necesidades. Sin olvidar que, aunque los efectos secundarios a corto-medio plazo son escasos, existe un cierto grado de incertidumbre sobre sus efectos a largo plazo. Por todo lo anterior la Agencia Europea del Medicamento (EMA) no ha aprobado su indicación (125).

El futuro más inmediato se encuentra en mejorar las pautas de tratamiento hasta ahora establecidas. Al ser su administración diaria, preocupa la falta de adherencia al mismo en edades puberales (126). Y es por ello que, se han propiciado las primeras experiencias con moléculas de hormona de crecimiento de acción lenta, de administración semanal, que sustituirían la administración diaria del fármaco, a la par que se investiga en nuevos fármacos promotores del crecimiento (127,128).

TRATAMIENTO CON IGF1 RECOMBINANTE

La utilización de IGF-I recombinante ha sido más reciente. Fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2008 para su utilización en los retrasos de crecimiento por deficiencia primaria grave de IGF-1 (anomalías en el receptor de GH y en sus vías de señalización intracelular o mutaciones en el gen de *IGF-I*, entre otras posibles causas). Todas ellas responden de forma muy irregular y precisan dosis muy altas de hormona de crecimiento. La dosis recomendada es de 0,04-0,08 mg/kg/día (máximo: 0,12 mg/kg/día), repartida en dos dosis cada 12 horas, vía subcutánea, preferentemente antes de una comida para prevenir sus efectos hipoglucemiantes.

La experiencia clínica en la utilización del IGF-I recombinante es relativamente escasa y está prácticamente limitada al tratamiento de pacientes con insensibilidad congénita a la GH, el denominado Síndrome de Laron. Los estudios a corto y medio plazo demuestran en estos casos la eficacia del tratamiento, aunque sus resultados son inferiores a los obtenidos con la hormona de crecimiento en los pacientes deficitarios. Los efectos secundarios más frecuentemente detectados son: hipoglucemias, hipertrofia del tejido linfático, náuseas, vómitos, cefalea, papiledema, prurito y elevación de transaminasas. Al igual

que con la hormona de crecimiento se empieza a especular sobre su potencial efecto beneficioso en mejorar la situación neurológica de niños con autismo o con discapacidad intelectual (129,130).

TRATAMIENTO CON MODULADORES DE LA PUBERTAD

Los beneficios de la utilización de fármacos moduladores de la pubertad en el tratamiento de la talla baja no están claramente demostrados. Se vienen utilizando dos tipos de medicaciones a pesar que la evidencia científica todavía no es suficiente:

Esteroides sexuales

Testosterona. Durante muchas décadas se ha utilizado en inyección mensual durante 3 o 6 meses y con dosis de 50-100 mg para promover el crecimiento y la progresión de caracteres sexuales secundarios en adolescentes con importante retraso puberal. En estas dosis no se han descrito efectos negativos sobre la talla adulta. No existe información suficiente sobre la administración oral o subcutánea de este tipo de ésteres en niños (131).

Oxandrolona. Es un esteroide anabólico con poco efecto virilizante. Se ha utilizado vía oral con dosis de 1,25-5 mg y se ha demostrado que aumenta la velocidad de crecimiento y la maduración ósea en pacientes con talla baja idiopática. En pacientes con Síndrome de Turner se ha utilizado en las niñas que no respondían de forma satisfactoria a la hormona de crecimiento. La combinación de ambos tratamientos entre los 8 y 10 años de edad conseguía mejorar la predicción de talla adulta entre 2,3 y 4 cm.

Sus posibles efectos secundarios y el hecho de que no esté comercializado en Europa ha hecho que no se aconseje su utilización de forma sistemática.

Análogos de Gonadotropinas (aGnRH)

Los estudios disponibles indican que, administrados aisladamente en pacientes con talla baja y pubertad normal o adelantada, pese a frenar el desarrollo puberal y prolongar el período de crecimiento, no son útiles para mejorar la talla adulta. Asociados a hormona de crecimiento conducirían, en el mejor de los casos, a un beneficio modesto en la talla adulta, siempre que el tratamiento combinado se mantenga al menos tres años. En el momento actual, son varios los ensayos clínicos que intentan demostrar el riesgo-beneficio de esta terapia combinada en los recién nacidos con bajo peso al nacer en los que la aparición de la pubertad empeora su pronóstico de talla adulta (130,131).

Inhibidores de la aromatasa

Más recientemente, se han utilizado los inhibidores de tercera generación de la aromatasa (anastrozole y letrozole), enzima que cataliza, en condiciones

normales el paso de andrógenos a estrógenos. El efecto inhibitorio de estos fármacos, enlentecería el cierre de las placas de crecimiento que está mediado principalmente por estrógenos. Se prolongaría así el crecimiento lineal del individuo. Aunque los estudios iniciales realizados en varones con retraso puberal eran muy prometedores y sugerían beneficios en la talla adulta de alrededor de 5 cm tras dos años de tratamiento, los resultados disponibles a talla adulta, no sostienen estos potenciales beneficios y sí posibles efectos secundarios como la marcada elevación de los niveles séricos de testosterona, de repercusión incierta, desarrollo de anomalías vertebrales, disminución del colesterol HDL y aumento del hematocrito (130, 132).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA TALLA BAJA

Se basa en la realización de alargamientos óseos, habitualmente en tibias, fémures y húmeros. Su objetivo no es solo obtener una talla más alta, sino también mantener o mejorar la proporcionalidad de los segmentos corporales y, en casos concretos, conseguir mejorías funcionales. Su indicación más habitual son algunas displasias óseas, especialmente aquellas con huesos sólidos y con afectación preferente de extremidades, como es la acondroplasia y de plantearse, deben de ser iniciados a partir de los 9-12 años.

En las tallas bajas no displásicas, la elongación ósea es más controvertida y se ha propuesto para hipocrecimientos graves (por debajo de -3DE), una vez finalizado el crecimiento, cuando otros tratamientos han fracasado en la consecución de una talla considerada como «aceptable».

Antes de aconsejar este tipo de terapia, es importante informar al paciente y a sus padres de que las grandes elongaciones (30-35 cm en extremidades inferiores, 10-12 cm en las superiores) conllevan procesos de larga duración, dolorosos, en los que las incidencias y complicaciones (infecciosas, cicatriciales, óseas, musculotendinosas, vasculares y nerviosas) son relativamente frecuentes y en ocasiones, graves, con resultados no siempre satisfactorios.

Desde el año 2014, se ha puesto en marcha un ensayo clínico de tratamiento con un *análogo subcutáneo de BMN111 o CNP (péptido natriurético de tipo C)* en pacientes con acondroplasia. El mecanismo de acción de dicho fármaco tiene lugar a nivel de los condrocitos, disminuyendo la capacidad mitogénica de la proteinquinasa sobre los mismos. Este último enzima se activa precisamente cuando existen mutaciones de ganancia de función del receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR3), como sucede en el caso de la acondroplasia e hipocondroplasia. Confiamos en hablar próximamente de su eficacia (133).

X. OPCIONES TERAPEUTICAS EN LA TALLA ALTA

Como en el caso de la talla baja, el porcentaje de afectados es también de un 3%. Lo que ocurre es que solamente unos pocos de entre éstos llegan a preocuparse por tal circunstancia. Antes al contrario, con frecuencia se hallan muy satisfechos de su condición y la interpretan como signo de buena salud. No obstante, en ciertos casos existe un fondo patológico que conviene investigar, dadas las repercusiones presentes y futuras que puede ocasionar (134). En el caso de los varones, únicamente se realiza la consulta en situaciones extremas. La cosa es diferente entre las mujeres. Aunque en la actualidad se vayan minorando las preocupaciones al respecto, en la mayoría de los países occidentales el rápido crecimiento en el sexo femenino es un acontecimiento inquietante y objeto de problemas de adaptación social e, incluso depresión. La terapia para reducir la talla no es una demanda habitual y, por regla general, no se aconseja, sobre todo por lo limitado de sus efectos y por la importancia de sus efectos secundarios. De existir, responde a motivos psicosociales como es la percepción del rechazo social o las limitaciones físicas de dicha talla. Los tratamientos que se proponen a continuación están contraindicados en la homocistinuria y si existen antecedentes de insuficiencia hepática grave.

EXPERIENCIA EN EL SEXO FEMENINO

El fundamento de esta terapia ha sido la aceleración que se produce en la maduración ósea cuando se suministran estrógenos, el retraso que se origina en el cierre epifisario cuando faltan estos esteroides y la inhibición en la producción de IGF -1 que tiene lugar cuando se administran dosis farmacológicas de estrógenos. El tipo de estrógeno utilizado ha sido muy variado. El tratamiento más preconizado en la actualidad es el de asociar 0,1 mg de **etinilestradiol** vía oral, a diario con **medroxiprogesterona** 5 mg (durante 5 a 7 días al mes) a fin de inducir hemorragias cíclicas.

El tratamiento debe iniciarse una vez iniciada la pubertad, con edades óseas entre 11 y 12 años y finalizarse cuando se alcance el pronóstico de talla deseado (180 cm), con edad ósea adulta o cuando se esté creciendo por debajo de 1 cm/año.

En las múltiples publicaciones sobre el particular se señala su utilidad en el sentido de reducir de forma sustancial la talla definitiva de las niñas así tratadas entre 8,3 y 5,5 cm de media. Los tratamientos se han prolongado entre 1 y 2 años y las respuestas se han logrado tanto con dosis muy altas de estrógenos (0,3 mg/día-0,5 mg/día de etinilestradiol), como con dosis bajas (0,1 mg/día de estradiol), con la ventaja de estas últimas de producir menor ganancia de peso (67,134).

Los efectos colaterales de esta medicación han sido frecuentes y, todo hay que decirlo, aún no están totalmente definidos. La función sexual posterior ha

sido normal, pero se ha observado ganancia de peso, náuseas, calambres en las piernas e hipertensión arterial que, afortunadamente, ha sido reversible.

Más controvertida es la posibilidad de que se produzcan fenómenos tromboembólicos aunque el riesgo disminuye si se utilizan dosis bajas de estrógenos. Igualmente se discute si el uso de altas dosis de estrógenos puede propiciar ulteriormente la aparición de tumores malignos genitales y mamarios. Estos últimos tumores son la principal razón que ha aconsejado el abstencionismo terapéutico de algunos autores a favor de una psicoterapia de apoyo sobre la niña y su familia (134,135).

EXPERIENCIA EN EL SEXO MASCULINO

En el caso de los varones se han logrado los mismos efectos con el uso de los **ésteres de testosterona** vía intramuscular. Dicho tratamiento debe iniciarse antes del principio del estirón puberal y siempre con edades óseas inferiores a los 14 años. Se ha señalado que la edad ósea se puede acelerar de manera importante, y que consecuencia de ello se puede producir una importante reducción en la talla adulta. Es por ello que, algunos autores, sugieren la combinación de testosterona con 0,1 mg de etinilestradiol en las primeras 6 semanas de tratamiento con objeto de minimizar dicha aceleración de la edad ósea. Con dosis de 250-500 mg de testosterona cada dos semanas, se han llegado a obtener reducciones en talla adulta entre los 2 y 14,2 cm/año dependiendo de la edad ósea con que se ha iniciado el tratamiento. El tratamiento debe suspenderse cuando el paciente esté creciendo por debajo de los 2 cm/año, la talla alcanzada sea la deseada y/o la edad ósea sea ya adulta. Como efectos secundarios al uso de la testosterona aparecen como más frecuentes el acné, edemas, disminución del volumen testicular y supresión de la espermatogénesis, si bien, a largo plazo, se cree que la función gonadal se comporta normalmente (135).

Otra alternativa terapéutica es la **epifisiodesis** o destrucción percutánea del cartílago de crecimiento de ambas rodillas. La eficacia obtenida es variable con resultados que oscilan entre los 1,2 y 13 cm, media de 7 cm.

OTROS TRATAMIENTOS

En el caso de que la talla alta se deba a un adenoma hipofisario, habitualmente se indica la, resección quirúrgica seguida o no de radioterapia. También han resultado ser útiles algunos fármacos como los análogos de somatostatina (lanreótido 90-100 mg/sc, mensual), antagonistas del receptor de GH (pegvisomant 10-30 mg sc cada 24 horas) o los agonistas dopaminérgicos (cabergolina 0,25-2 mg, vía oral, 2 veces en semana). Con todos ellos existe poca experiencia en edades pediátricas dado lo excepcional de estos casos en la infancia.

XI. EPÍLOGO

Crecimiento desde la visión de la Pediatría

He de concluir. De cuanto se ha referido, se observa que es incuestionable la información que aporta el estudio del crecimiento en la infancia. Se ha señalado su importancia como **indicador de salud**, individual y colectiva. No sin embargo, la talla como exponente del mismo, tal y como se ha comentado, está incluida dentro de los denominados “indicadores biomédicos” de bienestar social (12).

Pero como en tantas otras cosas de la vida hay que recabar de sus **luces y sus sombras**. Los cambios seculares han demostrado que la realidad es una moneda de dos caras. Una de ellas, describe lo que sucede en los países en vías de desarrollo, donde la implicación internacional debería llegar a más, habida cuenta de que, poblaciones que habían mejorado en su crecimiento somático, han vuelto a empeorarlo debido a la reagudización de los conflictos bélicos y la hambruna. Los niños son los que viven las situaciones más extremas. La otra cara de la moneda es la que se refiere a los países desarrollados donde debido a, supuestamente haber alcanzado el estado del bienestar, no existen diferencias de tallas entre áreas geográficas. Incluso los países nórdicos, junto con Holanda los más altos del mundo, refieren estar alcanzando su máximo potencial genético.

Tampoco cesarán los **dilemas y debates** respecto al tema que nos ocupa. El más importante es el relativo a definir el punto de corte para hablar de normalidad o no de una talla. De momento, tan solo nos regimos por criterios matemáticos y no por hechos biológicos demostrables. Lo cual, no hace más que “medicalizar”, como diría CONRAD (123,136), algunas situaciones que no son patológicas. Es decir, transformar un problema no médico en algo tratable y por tanto, convertirlo en enfermedad. Sin olvidar el dilema ético de administrar a un niño en el caso de que no lo necesite, día a día y vía subcutánea, una medicación con un beneficio al menos cuestionable. De confirmarse esto último, se estaría rozando el límite de uno de los principios éticos universales cual es el de la no maleficencia, el “*primum non nocere*” de Hipócrates. Pero una cosa es la racionalización de la situación, la evidencia científica y otra, muy distinta, la realidad. El día a día en la práctica clínica nos enseña que hay decisiones que hay que tomar sin conocer la evolución futura del paciente. Y es en esos momentos, cuando hay que “individualizar” la situación y valorar los pros y contras del enfoque terapéutico. En definitiva, una vez más se impone, más que el consenso internacional o la última guía clínica lo que desde Galeno conocemos como el “*Ars Médica*” (7).

Y existen **multitud de preguntas sin resolver**. Por ejemplo, no hay respuesta satisfactoria a la pregunta de si ser más alto es o no una ventaja ya que los datos epidemiológicos son contradictorios. Para algunos autores, el

incremento de talla en los países en que se ha producido ha ido acompañado de un aumento de la esperanza de vida (12). Sin embargo, también se ha demostrado que, al menos en Noruega y Suecia, existe una estrecha relación entre talla alta y mayor mortalidad, o mayor riesgo de ciertos tipos de cánceres (mama y próstata, entre otros). Sin olvidar los importantes problemas ortopédicos asociados a las tallas más altas. La polémica está servida (137-141).

Por otra parte, los resultados de algunas **encuestas sociológicas** demuestran que los individuos más altos ocupan mejores puestos en la sociedad, lo que parece probar para algunos que existe una correlación positiva entre crecimiento en longitud, eficacia y éxito social (142, 143). Para otros, estas diferencias, si existen, no pueden ser atribuidas exclusivamente a la diferencia de talla sino a un fenómeno de endogamia en las clases sociales, que solamente se permeabilizan para aceptar individuos de una clase inferior cuando estos tienen una capacidad intelectual y una talla superiores a la media del grupo del que proceden. Tampoco han sido concluyentes los estudios acerca de que si los niños con problemas de talla tienen una mayor afectación psicológica o tienen peor calidad de vida que los que no tienen esa preocupación (144,145).

En cualquier caso, lo que parece evidente es que, dentro de los límites de la normalidad, la talla no debe ser el factor más importante, y es lo que debemos transmitir día a día a esas familias. **Lo importante es la causa** que ha conducido a que un individuo no haya podido realizar su patrón de crecimiento determinado genéticamente. Muchas de estas causas: malnutrición, patología hormonal, displasias óseas, síndromes genéticos, pueden ser responsables de alteraciones orgánicas o funcionales mucho más trascendentes para el desarrollo intelectual y la adaptación social del niño. Es a estas causas a las que hay que dirigir verdaderamente nuestra atención y no a la talla baja o alta, que debe ser considerada simplemente como el marcador o **signo guía** de una situación clínica que hay que diagnosticar y tratar lo más precozmente posible. Al menos esa es mi opinión y la de muchos otros.

Para terminar, quisiera confiar en que los **avances científicos** resuelvan el diagnóstico de ese 80% de causas de trastornos del crecimiento que hoy consideramos de origen desconocido. La biología molecular tiene mucho que decir al respecto. Quizás de sus progresos se pueda obtener como resultado esa "**medicina personalizada**" a la que todos aspiramos y en la que, dependiendo de la alteración genética subyacente, se pueda indicar el tratamiento más adecuado y conocer de antemano la respuesta al mismo. Del resto de las ciencias "ómicas" esperamos todo lo que nos puedan ofrecer. Por ejemplo, el diseño de nuevos y eficaces fármacos que permitan solucionar el conjunto de problemas de los verdaderos crecimientos patológicos: las osteocondrodismplasias y los síndromes genéticos. Sólo queda desear que este siglo XXI abra un nuevo horizonte de esperanza para todos estos pacientes.

Y con esto acabo. Porque todo esto es lo que he aprendido y lo que quiero seguir aprendiendo día a día gracias al estímulo de mis Maestros, de mis compañeros y sobre todo, por el bien de los niños y de sus familias.

He dicho.

BIBLIOGRAFÍA

1. BUENO M. Crecimiento y desarrollo humanos. En: Crecimiento y desarrollo humanos. Bueno M ed. Madrid: Ergón; 1996.p. 3-28.
2. TANNER JM. A history of human growth. Cambridge: Cambridge University; 1981.
3. BUENO M, BUENO G. La talla baja en el arte. En: Bueno M, Bueno G, Calatayud V, Carapeto FJ, eds. Medicina y arte. Zaragoza: Real Academia de Medicina; 2013.p. 7-21.
4. POZO J, ARGENTE J. Crecimiento: valoración auxológica. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Hierro F,eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2ª ed. Barcelona: Doyma; 2000.p. 177-201.
5. PRADER A, TANNER JM, VON HARNACK GA. Catch up growth following illness or starvation. An example of development canalization in man. *J Pediatr.* 1963; 62: 646-659.
6. TANNER JM. Growth as a mirror of the condition of society; secular trends and class distinctions. En: Demijian A, ed. Human Growth; a multidisciplinary review. Londres: Taylor and Francis; 1986.p.3-34.
7. BUENO M. Transformaciones de la Pediatría en los últimos 25 años. Discurso de recepción. Real Academia de Medicina de Zaragoza, 1990.
8. RABEN MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone.*J. Clin Endocrinol Metab.* 1958; 18(8), 901-903.
9. PECKEU L, BRANDEL JP, WELARATNE A, AMAR E, COSTAGLIOLA D, HAÏK S. Factors influencing the incubation of an infectious form of Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Infect Dis.* 2019. pii: ciz692. doi: 10.1093/cid/ciz692
10. FLOD H. Human growth hormone produced with recombinant DNA technology: development and production. *Acta Paediatr Scand.* 1986. 325(S1): 19.
11. ORDEN de 11 de diciembre de 2002, del Departamento de Salud, Consumo y Servicios Sociales, por la que se crea el Comité Asesor del Servicio Aragonés de Salud para la utilización terapéutica de hormona de crecimiento y sustancias relacionadas. BOA nº 150. Fecha de Publicación: 27/12/02.
12. FOGEL RW, GROTT N. Major findings from the changing body: Health, nutrition, and human development in the Western World since 1700. *Econ Asymmetries.* 2011;8(2):1-9.

DISCURSO DE INGRESO

13. PRINCE JM. Intersection of economics, history, and human biology: Secular trends in stature in Sioux Indians. *Hum Biol.* 1995; 76:387-406.
14. NIETO JL, SARRÍA A, BUENO-LOZANO M^aM. Aceleración secular del crecimiento y de la maduración. En: *Crecimiento y desarrollo humanos*. Bueno M ed. Madrid: Ergón; 1996. p. 43-54.
15. QUETELET A. Sur la taille moyenne de l'homme dans les villes et dans les campagnes, et sur l'age ou la croissance est complètement achevée. *Ann Hyg Publique.* 1930; 3:1-24.
16. MYBURGH J, STAUB K, RÜHLI FJ, SMITH JR, STEYN M. Secular trends in stature of late 20th century white South Africans and two European populations. *Homo.* 2017; 68(6):433-439.
17. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). A century of trends in adult human height. *eLife.* 2016; 5: e13410.
18. HOLMGREN A, NIKLASSON A, ARONSON AS, SJOBERG A, LISSNER L, ALBERTSSON-WIKLAND K. Nordic populations are still getting taller - secular changes in height from the 20th to 21st century. *Acta Paediatr.* 2019; 108(7):1311-1320.
19. FUDVOYE J, PARENT AS. Secular trends in growth. *Ann d'Endocr.* 2017; 78:88-91.
20. MARINA R. Secular trends in growth, maturation and physical performance: a review. *Anthropol Rev.* 2004; 67:3-31.
21. CASADO DE FRÍAS E. El crecimiento y sus trastornos. *Discurso de recepción*. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid, 1992.
22. FLETA J, SARRÍA A, AZNAR A, GARCÍA P, BUENO M. Estudios antropométricos en relación con la obesidad en población infantil de la ciudad de Zaragoza. Premio Nutrición Infantil Nestlé. Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria, 1988.
23. MORENO LA, FLETA J, MUR L, FEJA E, SARRÍA A, BUENO M. Indices of body fat distribution in Spanish children aged 4.0 to 14.9 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;25(2): 175-181.
24. CARRASCOSA A, FERNÁNDEZ JM, FERRÁNDEZ A, LÓPEZ-SIGUERO JP, LÓPEZ D, SÁNCHEZ E y Grupo Colaborador. Estudios españoles de crecimiento 2010. Disponible en <http://www.aeped.es/noticias/estudios-espanoles-crecimiento-2010> (acceso 3 de agosto de 2019).
25. FERRÁNDEZ A, BAGUER L, LABARTA JI, LABENA C, MAYAYO E, PUGA B, et al. Longitudinal study of normal Spanish Children from birth to adulthood. anthropometric, puberty, radiological and intellectual data. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005; 2(S4): 423-642.
26. PARENT AS, TEILMANN G, JUUL A, SKAKKEBAEK NE, TOPPARIJ, BOURGUIGNON JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003; 24: 668-693.

27. SARRÍA A, BUENO M. Estudio sobre las longitudes de los segmentos corporales en los niños. *An Esp Pediatr.* 1987; 27(60):62-72.
28. TANNER JM, WHITEHOUSE RH. Clínica longitudinal standards for height, weight, height velocity and stage of puberty. *Arch Dis Child.* 1976; 51: 170-179.
29. KARLBERG J. A biological orientated mathematical model. *Acta Paediatr Scan.* 1989; S350: 70-94.
30. HERNANDEZ M, ARGENTE J. Regulación del crecimiento, la diferenciación y el desarrollo. En: *Tratado de Nutrición.* Gil A y cols, eds. 2ª edición, Tomo III. Madrid: Editorial Médica Panamericana SA; 2010.p. 151-177.
31. FOWDEN AL, FORHEAD AJ. Endocrine regulation of feto-placental growth. *Horm Res.* 2009; 72: 257-65.
32. BUENO M, SARRÍA A, BUENO-LOZANO M, BUENO-LOZANO G. Desarrollo puberal normal: etapas clínicas y valoración. En: *Crecimiento y desarrollo humanos.* Bueno M ed. Madrid: Ergón; 1996. p. 79-92.
33. SORIANO L. Pubertad normal y variante de la normalidad. *Pediatr Integral.* 2015; 30 (6): 380-388.
34. SCAMMON RE. The first seriatum study of human growth. *Am J Phys Anthropol.* 1927; 10:329.
35. BOERSMA B, WIT JM. Catch up growth. *Endo Rev.* 1997; 18: 646-661.
36. HALL JG, ALLANSON JE, GRIPP KW, SLAVOTINEK AM. *Handbook of physical meaasurements.* Nueva York: Oxford University Press; 2007.
37. GREULICH W, PYLE SI. GREULICH W, PYLE S J. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand wrist.* 2ª ed. California: Stanford University Press; 1959.
38. TANNER JM, WHITEHOUSE R H, HEALY M J R, GOLDSTEIN H. A revised system for estimating skeletal maturity from hand and wrist radiographs with separate standards for carpals and other bones (TW2 system). *Standards for skeletal age.* París: International Childrens Centre; 1972.
39. HERNÁNDEZ M, SÁNCHEZ E, SOBRADILLO B, RINCÓN LM. Maduración ósea y predicción de talla adulta. *Atlas y métodos numéricos.* Madrid: Ed. Díaz de Santos; 1991.
40. SARRÍA A, BUENO-LOZANO M, MORENO L, BUENO M. Maduración ósea en niños aragoneses. En: *Bueno M, ed. Crecimiento y Desarrollo humano y sus trastornos.* Madrid: Ergon; 1993. p. 57-68.
41. EBRÍ-TOMÉ B. Contribución al estudio de la osificación del tarso. Estudio de la edad ósea desde el nacimiento hasta los 16 años, siguiendo metodología numérica, basada en un índice obtenido en el tarso, denominado "Índice Tarsiano". *Revista del Seminario de la Cátedra de Patología Médica A de Barcelona.* *Arch Med Esp Intern.* 1977; 10: 721- 724.
42. EBRÍ-TOMÉ B, EBRÍ-VERDE L. Índices numéricos Ebrí metacarpofalángico y carpiano para el cálculo de la edad ósea y predicción de talla adulta. *An Pediatr (Barc).* 2012; 76(4):199-213.

DISCURSO DE INGRESO

43. ROCHE AF, WAINER H, THISSEN D. The RWT method for the prediction of adult stature. *Pediatrics*. 1975; 56: 1026-33.
44. BUENO G, RUIBAL JL, REVERTE F, CASADO DE FRÍAS E. Accuracy of three methods of height prediction in a group of variant short stature children. *An Esp Pediatr*. 1998; 49(1):27-32.
45. LÓPEZ DE LARA D, SANTIAGO P, TAPIA M, RODRÍGUEZ MD, GRACIA R, CARRASCOSA A. Valoración del peso, talla e IMC en niños, adolescentes y adultos jóvenes de la Comunidad Autónoma de Madrid. Comparación con el estudio español de crecimiento 2008. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 73:305-19.
46. DE ONIS M, GARZA C, VICTORA CG, BAHN MK, et al. The WHO Multicentre Growth Reference Study (MGRS): Rationale, planning, and implementation. *Food Nutr Bull*. 2004; 25(Suppl):1-89.
47. DE ONIS M. 4.1 The WHO Child Growth Standards. *World Rev Nutr Diet*. 2015;113:278-94.
48. BUENO-LOZANO G. Growth charts: which are the appropriate? *Nutr Hosp*. 2017; 34(2):255-256.
49. PAIDOS '84. Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil. Proyecto Universitario. Madrid: Jomagar, ed; 1985.
50. MORENO LA, MESANA MI, GONZÁLEZ-GROSS M, GIL CM, FLETA J, WÄRNBERG J, et al. Anthropometric body fat composition reference values in Spanish adolescents. The AVENA Study. *Eur J Clin Nutr*. 2006; 60(2):191-196.
51. HERNÁNDEZ M, SÁNCHEZ E, SOBRADILLO B. Curvas y tablas de crecimiento. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, eds. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. 2ª edición. Barcelona: Doyma; 2000. p. 1441-1499.
52. OVES B, ESCARTÍN L, SAMPER MP, CUADRÓN I, ALVAREZ ML, LASARTE JJ, MORENO LA, RODRÍGUEZ G; Grupo Colaborativo CALINA. Immigration and factors associated with breastfeeding. CALINA study. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81(1):32-38.
53. BUENO G. Aproximación al diagnóstico de la talla baja. En: *Crecimiento y desarrollo humanos*. Bueno M, ed. Madrid: Ergón; 1996.p. 123-133.
54. WIT JM, KAMP GA, OOSTDIJK W; on behalf of the Dutch Working Group on triage and diagnosis of growth disorders in children. Towards a rational and efficient diagnostic approach in children referred for growth failure to the general paediatrician. *Horm Res Paediatr*. 2019; 91(4):223-240.
55. COLLETT-SOLBERG PF, JORGE AAL, BOGUSZEWSKI MCS, MILLER BS, CHOONG CSY, COHEN P, ET AL. Growth hormone therapy in children; research and practice - A review. *Growth Horm IGF Res*. 2019; 44:20-32.
56. HERNÁNDEZ M. El patrón de crecimiento humano: factores que regulan e el crecimiento. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. 2ª edición. Barcelona: Doyma; 2000.

57. TANNER JM. Foetus into man. Physical growth from conception to maturity. 2^a ed. Cambridge: Harvard University Press; 1989.
58. LANGO H, ESTRADA K, LETTRE G, BEMDT SI, WEEDON MN, RIVADENEIRA F, et al. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. *Nature*. 2010; 467:832-838.
59. COHEN P, ROGOL AD, DEAL CL, SAENGER P, REITER EO, ROSS JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 4210-4217.
60. LIMA-AMATO LG, LATRONICO AC, GONTIJSILVEIRA LF. Molecular and Genetic Aspects of Congenital Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017; 46(2):283-303.
61. GARAGORRI JM. Pubertad retrasada. En: Crecimiento y desarrollo humanos. Bueno M ed. Madrid: Ergón; 1996. p. 151-172.
62. POZO J, ARGENTE J. Hipocrecimiento armónico. En: Moro M, Málaga S, Madero L, ed. Cruz Tratado de Pediatría. (11^a edición). Madrid: Editorial Panamericana,S.A.; 2014. p. 1223-33.
63. RAOE, WEISS B, FUKAMI M, RUMP A, NIESLER B, MERTZ A, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet*. 1997; 16(1):54-63.
64. ELLISON JW, WARDAK Z, YOUNG MF, GEHRON ROBEY P, LAIG-WEBSTER M, CHIONG W. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. *Hum Mol Genet*. 1997 ;6(8):1341-7.
65. BUENO G, MORENO LA, PINEDA I, CAMPOS J, RUIBAL JL, JUSTE G, CASADO E, BUENO M. Serum leptin concentrations in children with Prader-Willi Syndrome and Non-Syndromal obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000; 13: 425-30.
66. PIÉ J, GIL-RODRÍGUEZ MC, CIERO M, LÓPEZ-VIÑAS E, RIBATE MP, ARNEDO M, et al. Mutations and variants in the cohesion factor genes NIPBL, SMC1A, and SMC3 in a cohort of 30 unrelated patients with Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010;152 (4):924-9.
67. NWOSU BU, LEE MM. Evaluation of short and tall stature in children. *Am Fam Physician*. 2008; 78(5):597-604.
68. PENIDO RC, ISAAC ML, PENIDO AB. Influence of malnutrition on the development of the central nervous system of malnourished children. *NutrNeurosci*. 2018; 14:1-8.
69. SCRIMSHAW NS, SUSKIND RM. Interactions of nutrition and infection. *Dent Clin North Am*. 1976; 20(3):461-72.
70. LIFSHITZ F. Nutrition and growth. *J Clin Res Ped Endo*. 2009; 1: 157-63.
71. BUENO M, OLIVARES JL, LÁZARO A, SARRÍA A. Situaciones malnutritivas actuales y crecimiento insuficiente. *An Esp Pediatr*. 1995; S72: 106-108.

72. HOLICK MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017; 18(2):153-165.
73. DONALDSON M. Failure to thrive. Define it carefully. *BMJ.* 1994 ; 308(6928):596.
74. VILLARES JM, VAREA V, BOUSOÑO C, en nombre de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHPN). Malnutrition in children admitted to hospital. Results of a national survey. *An Pediatr (Barc).* 2017;86(5):270-276.
75. BUENO G, JIMÉNEZ A, BUENO O, BUENO M, PÉREZ-GONZÁLEZ JM^a. Evaluación de algunas anomalías metabólicas y endocrinas en adolescentes con anorexia nerviosa. XXV Reunión del Grupo Latino de Pediatría. *Rev Esp Pediat* 2004.
76. INGULLI EG, MAK RH. Growth in children with chronic kidney disease: role of nutrition, growth hormone, dialysis, and steroids. *Curr Opin Pediatr.* 2014; 26(2):187-192.
77. GABORY A1, FERRY L, FAJARDY I, JOUNEAU L, GOTHIE JD, VIGÉ A, et al. Maternal diets trigger sex-specific divergent trajectories of gene expression and epigenetic systems in mouse placenta. *PLoS One.* 2012; 7(11):e47986. doi: 10.1371/journal.pone.0047986. Epub 2012 Nov 5.
78. ALTUCCI L, ROTS M.G. Epigenetic drugs: From chemistry via biology to medicine and back. *Clin.Epigenet.* 2016, 8:56-58.
79. ÁLVAREZ-NAVA F, LANES R. GH/IGF-1 signaling and current knowledge of epigenetics; a review and considerations on possible therapeutic options. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10). pii: E1624. doi: 10.3390/ijms18101624.
80. PÉREZ-GONZALEZ JM, VENTURA P, GARAGORRI JM, BUENO-LOZANO O. Retraso de crecimiento intrauterino. En: *Crecimiento y desarrollo humanos.* Bueno M ed. Madrid: Ergón; 1996.p. 161-172.
81. CLAYTON PE, CIANFARANI S, CZERNICHOW P, JOHANSSON G, RAPAPORT R, ROGOL A. Consensus Statement: Management of the child born small for gestational age through to adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 804-10.
82. CASTANYS-MUÑOZ E, KENNEDY K, CASTAÑEDA-GUTIÉRREZ E, FORSYTH S, GODFREY KM, KOLETZKO B, et al. Systematic review indicates postnatal growth in term infants born small-for-gestational-age being associated with later neurocognitive and metabolic outcomes. *Acta Paediatr.* 2017;106(8):1230-1238.
83. POZO J. Crecimiento normal y talla baja. *Pediatr Integral.* 2015; 19:411-423.
84. BUENO G, BUENO M, GARAGORRI JM, JUSTE G, et al. Priming with GHRH: An aid in differential diagnosis between hypothalamic and pituitary deficiencies. *J Pediatr Endocrinol.* 1994; 7:309-316.
85. BLUM WF, KLAMMT J, AMSELEM S, PFÄFFLE HM, LEGENDRE M, SOBRIER ML, et al. Screening a large pediatric cohort with GH deficiency for mutations in genes regulating pituitary development and GH secretion: Frequencies, phenotypes and growth outcomes. *EBioMedicine.* 2018;36:390-400

86. STALMAN SE, PONS A, WIT JM, KAMP GA, PLÖTZFB. Diagnostic work-up and follow-up in children with tall stature: A simplified algorithm for clinical practice. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015; 7(4):260-7.
87. TOYDEMIR RM, BRASSINGTON AE, BAYRAK-TOYDEMIR P, KRAKOWIAK PA, JORDE LB, WHITBY FG, et al. A novel mutation in FGFR3 causes campodactyly, tall stature, and hearing loss (CATSHL) syndrome. *Am J Hum Genet.* 2006;79(5):935-41.
88. CONDE S, RODRÍGUEZ M, BUENO G, LÓPEZ-SIGUERO JP, GONZÁLEZ B, RODRIGO VAL MP, COMPÉS ML. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in children in Spain. *An Pediatr (Barc).* 2014; 81(3):189.e1-189.
89. VELASCO MV, GÓMEZ A, GONZÁLEZ A, RODRÍGUEZ M, MORENO L, VICENTE G, BUENO-LOZANO G. Adiposity in children and adolescents with type 1 diabetes: update and controversies. *Nutr Hosp.* 2014 ; 30(6):1211-7.
90. BUENO M, BUENO-LOZANO M, BUENO-LOZANO AL. Retrasos de crecimiento de origen esquelético: con especial referencia a las osteocondrodisplasias. En: *Crecimiento y desarrollo humanos.* Bueno M ed. Madrid: Ergón;1996.p. 235-260.
91. BUENO G, RAMOS F, BUENO M. Displasias óseas: del fenotipo al gen. En: *Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica. 16º Curso De Posgrado de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica SEEP,* eds. Barcelona: JC Ediciones Médicas SL, 2010.
92. BINDER G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr.* 2011 Feb;75(2):81-9.
93. ARGENTE J. Challenge in the management of short stature. *Horm Res Paediatr.* 2016; 85: 2-10.
94. NILSSON O, GUO M H, DUNBAR N, POPOVIC J, FLYNN D, JACOBSEN C, et al. Short stature, accelerated bone maturation, and early growth cessation due to heterozygous aggrecan mutations. *J Clin Endocr Metab.* 2014; 99: E1510-E1518, 2014.
95. OLNEY RC, BUKULMEZ H, BARTELS CF, PRICKETT TC, ESPINER E, POTTER LR, WARMAN M L. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) are associated with short stature. *J Clin Endocr Metab.* 2006; 91: 1229-1232.
96. HISADO-OLIVA A, RUZAFÁ-MARTÍN A, SENTCHORDI L, FUNARI MFA, BEZANILLA-LÓPEZ C, ALONSO-BERNÁLDEZ M, et al. E. Mutations in C-natriuretic peptide (NPPC): a novel cause of autosomal dominant short stature. *Genet Med.* 2018;20(1):91-97.
97. WIT JM, OOSTDIJK W, LOSEKOOT M, VAN DUYVEN-VOORDE HA, RUIVENKAMP CA, KANT SG. Mechanisms in endocrinology: novel genetic causes of short stature. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174: R145-R173.
98. ALLEN DB. Clinical review: lessons learned from the hGH era. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 3042-3047.
99. GRIMBERG A, ALLEN DB. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: New guidelines shaped by the presence and absence of evidence. *Pediatrics* 2017; 29:466-471.

100. WIT JM, DEEB A, BIN-ABBAS B, AL MUTAIR A, KOLEDOVA E, SAVAGE MO. Achieving optimal short- and long-term responses to paediatric Growth Hormone therapy. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019;9.doi: 10.4274/jcrpe.galeos.2019.2019.0088.
101. HARVEY S, MARTINEZ-MORENO CG. Growth Hormone: Therapeutic possibilities-An Overview. *Int J Mol Sci.* 2018; 19;doi:10.3390/ijms19072015 <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19072015>.
102. ROCHIRA V, GUARALDI G. Growth hormone deficiency and human immunodeficiency virus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31: 91-111.
103. SPERLING MA. Traditional and novel aspects of the metabolic actions of growth hormone. *Growth Horm IGF Res.* 2016; 28: 69-75.
104. YAMAMOTO M, SUGIMOTO, T. Effects of growth hormone replacement therapy on bone metabolism. *Clin Calcium.* 2014; 24: 903-909.
105. SIMON D. Safety of growth hormone treatment in children with juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res.* 2009; 72 (S1): 65-68.
106. DEVESA J, ALMENGLO C, DEVESA P. Multiple effects of growth hormone in the body: Is it really the hormone for growth? *Clin Med. Insights Endocrinol Diabetes.* 2016; 9,:47-71.
107. DEVESA J, ALONSO A, LOPEZ N, GARCÍA J, PUELL CI, PABLOS T, et al. Growth Hormone (GH) and rehabilitation promoted distal innervation in a child affected by Caudal Regression Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 230.
108. UGALDE AP, MARINO G, LOPEZ-OTIN C. Rejuvenating somatotrophic signaling: A therapeutical opportunity for premature aging? *Aging (Albany NY)* 2010; 2: 1017-1022.
109. BARTKE A, LIST EO, KOPCHICK JJ. The somatotrophic axis and aging: Benefits of endocrine defects. *Growth Horm IGF Res.* 2016; 27: 41-45.
110. WEALL BM, AL-SAMERRIA S, CONCEICAO J, YOVICH JL, ALMAHBOBI G. A direct action for GH in improvement of oocyte quality in poor-responder patients. *Reproduction .* 2015; 149: 147-154.
111. MALEK M, ZAHEDI ASL S, SARKAKI A, FARBOOD Y, DOULAH AH. The effect of intra-hippocampal injection of growth hormone on spatial learning and memory in animal model of Alzheimer's disease. *Pak. J. Biol. Sci.* 2009; 12: 1237-1245.
112. BAUMANN GP. Growth hormone doping in sports: a critical review of use and, detection strategies. *Endocr Rev.* 2012;33:155-186.
113. CHILD CJ, ZIMMERMANN AG, CHROUSOS GP, CUMMINGS E, DEAL CL, HASEGAWA T, et al. Safety outcomes during pediatric GH therapy: Final results from the prospective GeNeSIS Observational Program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(2):379-389.
114. GRAVHOLT CH, ANDERSEN NH, CONWAY GS, DEKKERS OM, GEFFNER ME, KLEIN KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(3):G1-G70.

115. BIZZARRI C, LONERO A, DELVECCHIO M, CAVALLO L, FAIENZA MF, GIOR-DANO M, et al. Growth hormone treatment improves final height and nutritional status of children with chronic kidney disease and growth deceleration. *J Endocrinol Invest.* 2018; 41(3):325-331.
116. AURENSANZ E, SAMPER P, AYERZA A, RUIZ P, BUENO O, MORENO LA, BUENO G. Effects of growth hormone treatment on anthropometrics, metabolic risk, and body composition variables in small for gestational age patients. *An Pediatr (Barc).* 2017;86(5):240-248.
117. BAKKER NE, LINDBERG A, HEISLER J, WOLLMANN HA, CAMACHO-HÜBNER C, HOKKEN-KOELEGA AC; KIGS Steering Committee. Growth Hormone treatment in children with Prader-Willi Syndrome: Three years of longitudinal data in prepubertal children and adult height. Data from the KIGS Database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(5):1702-1711.
118. BUENO M, BUENO G. Algunas controversias sobre el síndrome de Prader-Willi. En: Cañete R, Fernández JM, eds. III Curso de Endocrinología Pediátrica. Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica. Madrid: Ergon; 2002. p. 281-292.
119. NOONAN JA, KAPPELGAARD AM. The efficacy and safety of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: A review of the evidence. *Horm Res Paediatr.* 2015; 83(3):157-166.
120. ALLEN DB, BACKELJAUW P, BIDLINGMAIER M, BILLER BM, BOGUSZEWSKI M, BURMAN P, et al. GH safety workshop position paper: A critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174(2):1-9. doi: 10.1530/EJE-15-0873.
121. DÍEZ JJ, SANGIAO-ALVARELLOS S, CORDIDO F. Treatment with growth hormone for adults with growth hormone deficiency Syndrome: Benefits and risks. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3). pii: E893. doi: 10.3390/ijms19030893.
122. GARDNER M, SCERBAK T, SANDBERG DE. Psychosocial aspects of short stature and rhGH treatment: Implicit Trends over 60+Years. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2018 Sep;16(S1):129-141.
123. MURANO MC. Medicalising short children with growth hormone? Ethical considerations. *Med Health Care Philos.* 2018;21(2):243-253.
124. GRIMBERG A, DIVALL SA, POLYCHRONAKOS C, ALLEN DB, COHEN LE QUINTOS JB, et al on behalf of the Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I treatment in children and adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016; 86: 361-397.
125. DEODATI A, CIANFARANI S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ.* 2011; 242:c7157.19.
126. ALCÓN JJ, BUENO G, CHUECA M, DONATE JM, MARTÍNEZ-AEDO MJ, SÁNCHEZ DEL POZO J. Importancia de la adherencia al tratamiento con GH. Encuentro de expertos: II Reunión Intergeneracional. Barcelona, 16 y 17 de Noviembre de 2012.

DISCURSO DE INGRESO

127. YANG Y, BAI X, YUAN X, ZHANG Y, CHEN S, YANG H, et al. Efficacy and safety of long-acting growth hormone in children with short stature: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2019 Jul;65(1):25-34.
128. RANKE MB, WIT JM. Growth hormone - past, present and future. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(5):285-300.
129. ROSENBLOOM AL. Mecasermin (recombinant human insulin-like growth factor D). *AdvTher*. 2009 ; 26(1):40-54.
130. BOZDAGI O,TAVASSOLI T,ANDBUXBAUM J D. (2013). Insulin-like growth factor-1 rescues synaptic and motor deficits in a mouse model of autism and developmental delay. *Mol. Autism*. 2013; 4:9.doi:10.1186/2040-2392-4-9.
131. LANES R, GONZÁLEZ-BRICEÑO LG. Alternatives in the treatment of short stature. *Adv Pediatr*. 2017 ; 64(1):111-131.
132. HERO M . Aromatase Inhibitors in the treatment of short stature. *Endocr Dev*. 2016; 30:130-140.
133. WENDT DJ, DVORAK-EWELL M, BULLENS S, LORGET F, BELL SM, PENG J, et al. Neutral endopeptidase-resistant C-type natriuretic peptide variant represents a new therapeutic approach for treatment of fibroblast growth factor receptor 3-related dwarfism. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015; 353:132-149.
134. BUENO G. Talla alta. En: Bueno M, ed. *Signos y síntomas en Pediatría*. Madrid: Ergon; 2003.p. 215-224.
135. DAVIES JH, CHEETHAM T. Investigation and management of tall stature. *Arch Dis Child*. 2014; 99(8):772-777.
136. CONRAD P. Medicalization and social control. *Ann. Rev Sociol*. 1992; 18(1): 209–232.
137. BENYI E, LINDER M, ADAMI J, KIELER H, PALME M, SÄVENDAHL L. Adult height is associated with risk of cancer and mortality in 5.5 million Swedish women and men. *J Epidemiol Community Health*. 2019;73(8):730-736.
138. ENGELAND A, TRETLI S, BJØRGE T. Height, body mass index, and prostate cancer: a follow-up of 950000 Norwegian men. *Br J Cancer*. 2003; 89(7):1237-42.
139. ENGELAND A, TRETLI S, BJØRGE T. Height, body mass index, and ovarian cancer: a follow-up of 1.1 million Norwegian women. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95(16):1244-8.
140. ENGELAND A, BJØRGE T, SELMER RM, TVERDAL A.Height and body mass index in relation to total mortality. *Epidemiology*. 2003 May;14(3):293-299.
141. PEREZ-CORNAGO A, APPLEBY PN, PISCHON T, TSILIDIS KK, TJØNNELAND A, OLSEN A, et al. Tall height and obesity are associated with an increased risk of aggressive prostate cancer: results from the EPIC cohort study. *BMC Med*. 2017;15(1):115-126.
142. BOWLES S, GINTIS H, OSBORNE M. The determinants of earnings: a behavioral approach. *J Econom Literature*. 2001; 39: 1137-1176.

143. CASE A, PAXSON C. Stature and status: height, ability, and labor market outcomes. *J Politic Econom.* 2008; 116: 499-532.
144. SOMMER R, DAUBMANN A, QUITMANN J, RAVENS-SIEBERER U, BULLINGER M. Understanding the impact of statural height on health-related quality of life in German adolescents: a population-based analysis. *Eur J Pediatr.* 2015; 174(7):875-882.
145. FERGUSON LA. Growth hormone use in children: necessary or designer therapy? *J Pediatr Health Care.* 2011; 25(1):24-30.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. D. HERACLIO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

**DISCURSO DE CONTESTACIÓN AL DE INGRESO DE LA
DOCTORA D^a. GLORIA BUENO LOZANO EN LA REAL
ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA (17-10-2019)**

Excmo. Sr. Presidente,
Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos,
Dignísimas Autoridades,
Señoras y Señores,
Queridos amigos.

Buenas tardes.

Mis primeras palabras, forzosamente, han de ser de gratitud hacia la Presidencia de la Academia por concederme el privilegio de responder a una persona excepcional, como es la Dra. Gloria Bueno Lozano. Dra. que, por otro lado, representa uno de mis grandes fracasos pedagógicos, ya que habiendo disfrutado durante dos años de su presencia y dedicación como Alumna Interna Pensionada por oposición en el Departamento de Obstetricia y Ginecología, fui incapaz de torcer su vocación familiar hacia la Pediatría, con lo que perdimos la posibilidad de disfrutar de una excelente ginecóloga.

Es tradicional en esta Institución que, a modo de preámbulo de la contestación al discurso de ingreso, se efectúe de modo sintético un bosquejo biográfico de la nueva académica

No resulta fácil, ni siquiera a grandes brochazos, sintetizar la laboriosidad de la Dra. Bueno, que se encuentra, desde hace algunos años, en plena madurez personal, académica y asistencial.

Se trata de una figura extraordinaria ya que, desde su infancia, tenía nítidamente grabado que, para triunfar en cualquier faceta de la vida y de la Medicina, se precisa de una inteligencia normal, una gran curiosidad, un interés importante por las cuestiones biológicas y luego trabajo, mucho trabajo y más trabajo, o como diría el calagurritano Quintiliano, “per ardua ad astra”. Y todo ello lo ha llevado a efecto con alegre dedicación y modestia.

Es una persona que ha acatado con la natural rebeldía, pero con entereza, hechos y situaciones tristes y desfavorables, así como los miserables rencores carpetovetónicos heredados, que ella desconoce. Por otro lado, como habrán podido apreciar durante su exposición, su vocación pediátrica se ha orientado preferentemente hacia la endocrinología, esa rama de la medicina donde es preciso armonizar conocimientos clínicos, bioquímicos, genéticos, físicos, biológicos, médicos y un largo etc.

La Dra. Bueno Lozano llega a Zaragoza en 1976. Nacida en las Provincias Vascongadas, aprendió sus primeras letras en Pamplona, continuando sus estudios en Tenerife y más tarde en Zaragoza. Todos estos cambios de ambiente y de centro docente no han sido obstáculo para su afán de estudio y de saber.

Accede a nuestra Facultad de Medicina en 1979, finalizando la licenciatura en 1985 con el magro bagaje de 30 Matriculas de Honor, un sobresaliente y un notable, así como el Premio Extraordinario de la Licenciatura.

Ese mismo año, mediante el correspondiente concurso-oposición, obtiene plaza de MIR. Dada su vocación elige realizarlo en Pediatría en el Hospital Clínico de Zaragoza.

En 1983 obtiene una beca del Ministerio de Asuntos exteriores y del Goethe Institut, para perfeccionar su formación en Alemania.

En 1986 obtiene el Premio Nacional de Terminación de Estudios que otorga la Dirección General de Promoción Educativa del Ministerio de Educación y Ciencia.

En 1989, siguiendo el tradicional adagio de que, profesionalmente, del padre y del mulo cuanto más lejos más seguro, se traslada a Madrid, junto al Profesor Casado de Frías, donde permanecerá hasta 2000, en que existiendo una vacante en el Departamento zaragozano y tras el correspondiente concurso, obtiene la plaza de Medico Adjunto de Pediatría.

En 1991 procede a la colación del grado de Doctor con la memoria titulada: "Estudio del funcionalismo del eje hipotálamo-somatotrofo en niños de baja talla, con especial referencia a la provocación aguda y postcebamiento con GFR", con la que obtuvo la calificación de sobresaliente cum laude y posteriormente el Premio Extraordinario.

En 1995 perfecciona su formación en la unidad de metabolismo que en el Children's Hospital of Philadelphia dirigía el profesor Staton Segal. Posteriormente realiza el Master de Endocrinología Pediátrica que la Universidad Complutense desarrolla como título propio, obteniendo el título de Magister en dicha subespecialidad.

DISCURSO DE INGRESO

Ha sido Profesora Asociada de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y de Zaragoza. En la actualidad es Profesora Titular de Pediatría de la Universidad de Zaragoza mediante la habilitación a nivel nacional.

Tiene publicados en libros ochenta y ocho capítulos, ciento doce trabajos en revistas nacionales y cincuenta y cuatro en las mas prestigiosas revistas internacionales. Setenta y cinco comunicaciones a congresos nacionales y diez a congresos internacionales. Ponente en diez congresos. Ha sido miembro activo en cinco proyectos de investigación oficiales.

Pertenece entre otras a la Asociación Española de Pediatría, la Sociedad Española de Diabetes, Sociedad de Endocrinología Pediátrica, Sección de Medicina del Adolescente.

Ha sido Médico Residente en Pediatría en el Hospital Lozano Blesa de Zaragoza, Médico Adjunto de los Hospitales Clínicos de San Carlos de Madrid y del Lozano Blesa de Zaragoza.

Pero sobre todo ha tenido excelentes maestros: sus padres en primer lugar, Casado de Frías, Segal, Sarriá y un largo etc..

Pero su vocación no es solamente asistencial. El gusanillo universitario excita de antiguo sus entrañas y así en la época de selección aldeana y endogámica del profesorado intenta por dos veces el acceso al profesorado en la universidad de las Provincias Vascongadas, sin éxito (no habla vascuence), posiblemente porque el destino prefería que efectuase su ingreso en el profesorado por la puerta grande, mediante concurso-oposición nacional, la habilitación.

De este modo conjuga esa difícil e incomoda especie de trinidad en una sola persona como es la docencia, la investigación, y la asistencia, a la que la Dra. Bueno agrega, para poner de manifiesto su titánica voluntad, una cuarta dimensión: la maternidad.

No ha debido resultar fácil ni confortable el cuidado y educación de los hijos, la gestión del hogar, un matrimonio ejemplar, cargos asistenciales y docentes, oposiciones, trabajos y proyectos de investigación. La Dra. Bueno lo ha logrado y con la más alta de las calificaciones.

Se dice, y es cierto, que los ancianos carecemos de porvenir y estamos ayunos de esperanza. Paradójicamente yo tengo la esperanza de que la Dra. Bueno, a no tardar culminará la carrera docente dadas sus cualidades:

- De un lado sabe y enseña
- De otro incita y estimula al estudio, al conocimiento, y lo hace con afecto, con entrega y con pasión.

- Es perfectamente consciente de que el profesor no posee ninguna cualidad especial, ni posee ningún secreto y no enseña nada que el estudiante no pueda aprender por sí mismo. El profesor es simplemente un compañero, que por más viejo, va delante en el camino, conoce muchos de los vericuetos y peripecias pudiendo delatarlas a los demás, e indicar donde está la curva peligrosa o donde se encuentra el punto desde el que contemplar con nitidez el paisaje.

Resulta gratificante comprobar que una de mis antiguas estudiantes me ha superado ampliamente. Porque eso es lo adecuado, que el estudiante supere a su profesor, ya que de lo contrario el conocimiento retrocedería, caminaría hacia atrás.

Es curioso que toda esa actividad se realiza con juvenil alegría y una permanente y espontánea juvenil sonrisa incluso cuando debe reprender severamente, es la encarnación hecha carne de la afirmación de Steppard *“si llevas tu infancia contigo nunca envejecerás”*.

Rara vez se podrán reunir en una persona mayor número de cualidades innatas y adquiridas con tanta intensidad como se dan en la Dra. Bueno Lozano: sencilla, asequible, risueña, estudiosa, y trabajadora infatigable.

Más realista que cuanto yo pueda decir, será haber escuchado a la Dra. Bueno Lozano.

Tengo la convicción absoluta de que hoy al finalizar la sesión, en el empíreo será declarada fiesta nacional y el cava correrá en abundancia y una pareja de aragoneses de Jaén sonreirá satisfecha del resultado de su obra.

En relación al discurso de ingreso la profesora Bueno Lozano, ha abordado de manera magistral el arduo tema del desarrollo y crecimiento humanos y lo inicia recordando una afirmación de Pitágoras, que al fin y a la postre, es la realidad hecha carne del cotidiano quehacer de la nueva Académica.

Efectúa una síntesis de la evolución histórica de nuestros conocimientos sobre el tema, ocupándose exclusivamente de aquellos momentos y actuaciones que han supuesto auténticos hitos.

A continuación desarrolla la fisiología del crecimiento y desarrollo humanos para ocuparse a grandes rasgos de la faceta patológica y centrarse en la talla baja, situación a la que apasionadamente se dedica desde la época de doctorando (1986). Lo que ha tenido entre otras consecuencias su pertenencia a la comisión asesora del Gobierno de Aragón para la utilización terapéutica de la hormona del crecimiento humana.

DISCURSO DE INGRESO

Hace énfasis en la necesidad imperiosa de conocer con precisión que el crecimiento cursa por brotes, precisando su exacta cronología así como la correcta exploración, ya que de otro modo se cometen groseros errores.

La progresiva preocupación social por la talla baja ha determinado que la ONU en 1961 haya establecido el 25 de octubre como el día mundial de la talla baja. Curiosamente la fecha en que vino al mundo la nueva Académica.

La existencia de talla baja patológica esta documentada en diferentes civilizaciones, el problema alcanza gran preocupación social en la sociedad de bienestar.

El problema médico tiene una vieja historia, que se inicia con Housay (1911), al verificar que la hipofisectomía experimental en diversos animales jóvenes detiene su crecimiento.

Con gran sagacidad clínica Marañón (1915) afirma: *“el proceso de crecimiento es el fruto de la interacción armoniosa de las secreciones internas de hipófisis, tiroides y gónadas”*

En 1940 se aísla y “purifica” la hormona de crecimiento, obtenida de hipófisis de cadáveres.

Roben en 1956 observa que su preparado de hormona hipofisaria cadavérica era eficaz en niños con enanismo hipofisario. A partir de aquí se origina todo un problema:

- Solamente unos pocos Centros “privilegiados” con gran esfuerzo logran unos pocos miligramos de hormona de crecimiento cadavérica.
- Pasados algunos años, se verifican reacciones adversas graves, problemas alérgicos, no menos de 500 casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jacob por la contaminación de priones, en román paladino, la enfermedad de las vacas locas.

En 1979 se obtiene la primera hormona de crecimiento biosintética con la inestimable colaboración de la E. Coli. A partir de este momento no menos se seis u ocho prestigiosas firmas farmacéuticas producen en cantidad más que suficiente para su utilización clínica.

Inicialmente se produjo un abuso de su utilización hasta que de un lado la FDA y de otro la AEM tomaron cartas en el asunto:

- La Agencia Europea establece las seis indicaciones aceptadas que ha señalado la nueva académica y que la hormona sea solamente dispensada por la farmacia hospitalaria.

- La administración norteamericana es algo menos restrictiva y establece dos indicaciones mas.

Lo que no ha podido evitar ninguna de las dos agencias es la picaresca humana: la venta por internet.

El horario del edificio nos apremia. Para finalizar Dra. Bueno quiero dedicarte unas palabras:

Ocupándote la existencia
de tu corazón el daño
tu cultivas esta ciencia
pagina de la experiencia
libro del desengaño.

Gracias de nuevo Sr. Presidente por permitirme efectuar esta contestación al discurso de la doctora Bueno Lozano, muchas gracias Gloria por la excelente puesta a punto de tan complejo tema. Gracias por el privilegio de tu amistad.

A todos los presentes gracias por haber soportado estoicamente mi exposición.

H. Martínez Hernández

