

# Talla baja de causas no endocrinas

## Short stature due to non-endocrine causes

Ketzzy Enith Jiménez Blanco<sup>1</sup>, Juan Manuel Alfaro Velásquez<sup>2</sup>, Vital Balthazar González<sup>3</sup>, Nora Alejandra Zuluaga Espinosa<sup>4</sup>, Germán Campuzano Maya<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Médica especialista en Pediatría, Residente Endocrinología Pediátrica, Universidad de Antioquia.

Correspondencia: Transversal 51B No. 64B-85 (910), Medellín. E-mail: ketzzy@hotmail.com.

<sup>2</sup> Médico especialista en Pediatría y Endocrinología. Docente Endocrinología Pediátrica, Coordinador de la subespecialidad en Endocrinología Pediátrica. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: alfarojm@yahoo.com.

<sup>3</sup> Médico especialista en Pediatría y Endocrinología. Docente Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: vitalbalthazar@une.net.co.

<sup>4</sup> Médica especialista en Pediatría, Residente Endocrinología Pediátrica, Universidad de Antioquia. E-mail: nazuluaga@yahoo.com.

<sup>5</sup> Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente, Ad Honorem, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico.

Conflicto de intereses: los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2011; 17: 111-126.

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 85. Editora Médica Colombiana S.A., 2011®.

Recibido el 25 de marzo de 2011; aceptado el 1 de abril de 2011.

**Resumen:** la talla baja es uno de los motivos de consulta más frecuentes en pediatría, especialmente en los países en vía de desarrollo. La talla está determinada por el crecimiento óseo, el cual es un proceso complejo, influenciado por la interrelación de múltiples factores y en el que se requiere la adecuada funcionalidad e integralidad de los diferentes sistemas para lograr alcanzar la talla esperada de cada individuo; por lo tanto, cualquier noxa prenatal o postnatal que afecte al niño puede comprometerla. Esta revisión pretende mostrarle al personal médico que se enfrenta por primera vez a un niño y a su familia, quienes consultan por talla baja, cómo hacer una valoración clínica integral del paciente para que de esta forma se pueda determinar y confirmar la sospecha diagnóstica y se pueda llevar a cabo el abordaje de cada caso en forma individual, recordando que las causas de la talla baja pueden ser de origen endocrinológico o pueden estar determinadas por enfermedades que comprometan otros sistemas. La interpretación de las diferentes pruebas de laboratorio puede aportar información sobre el estado de salud (o enfermedad) que ocasionó la pérdida de la homeostasis funcional.

**Palabras clave:** talla baja no endocrina, etiología, laboratorio.

**Abstract:** Short stature is one of the most frequent reasons for consultation in pediatrics, especially in developing countries. The stature is determined by bone growth, which is a complex process, influenced by the interaction of multiple factors and requires proper functionality and integration of the various systems in order to reach the expected stature of each individual; therefore, any prenatal or postnatal noxa affecting the child can compromise the resulting stature. This review aims to show the medical personnel who faces for the first time a child and his family, who consult for short stature, how to make a comprehensive clinical assessment of the patient to determine and confirm the suspected diagnosis and carry out the proper approach to each case individually, keeping in mind that the causes of short stature may be of endocrine origin or may be determined by diseases involving other systems. The interpretation of the various laboratory tests can provide information about the health (or illness) status that caused the loss of functional homeostasis.

**Keywords:** non-endocrine short stature, etiology, laboratory.

La talla baja es uno de los motivos de consulta más frecuentes en pediatría, especialmente en los países en vía de desarrollo [1]. Los diferentes factores que afectan la talla pueden ocurrir desde antes de la concepción (por ejemplo, el estado de salud y nutrición materna) hasta llegar a la vida adulta, e influyen sobre el potencial genético (factor determinante) con el que cada individuo está dotado, y pueden ser reunidos en: 1) factores permisivos o externos, principalmente de tipo nutricional, medioambiental, psicosocial y de salud (enfermedad sistémica); y, 2) factores reguladores, como las hormonas y factores locales de crecimiento, entre otros. De esta manera, cualquier desequilibrio en uno de estos factores comprometerá la expresión del crecimiento; así la malnutrición, las enfermedades agudas recurrentes o enfermedades crónicas no controladas llevan al organismo a readaptarse para la supervivencia de los órganos vitales, afectando la talla final [2-4].

El crecimiento longitudinal se inicia desde la concepción y prosigue de una manera no lineal durante toda la vida, influenciado por diferentes factores de tipo ambiental, nutricional, psicosocial y hormonal; si se presenta un desequilibrio en éstos, puede llevar a una disminución de la velocidad de crecimiento, que si se detecta tempranamente es susceptible de alguna intervención en beneficio del niño.

La apreciación de los padres de una talla baja en sus hijos se ha convertido en uno de los problemas por los cuales se consulta frecuentemente al médico general y al pediatra en particular, dado que la talla representa para los padres y los familiares del niño o niña un reflejo de su estado general y de salud, y al concepto social cada vez más relacionado de la talla con el éxito social y económico; por lo cual es necesario que el personal de salud en el primer y segundo nivel de atención realicen una adecuada anamnesis y una evaluación individual del niño o niña, con el fin de identificar las posibles alteraciones que pueden estar causando el enlentecimiento del crecimiento, y así realizar el abordaje según cada caso.

## Definición de talla baja

Se define como talla baja aquella que se encuentra por debajo de dos desviaciones estándar (-2DE) de la media o por debajo del percentil 3 para la población de referencia esperada para la edad y el sexo, o cualquier niño o niña con disminución en la velocidad de crecimiento por debajo de una desviación estándar de forma mantenida en el tiempo (al menos dos años consecutivos), o con una talla considerablemente menor a lo esperado para la talla media parental [1,5-7].

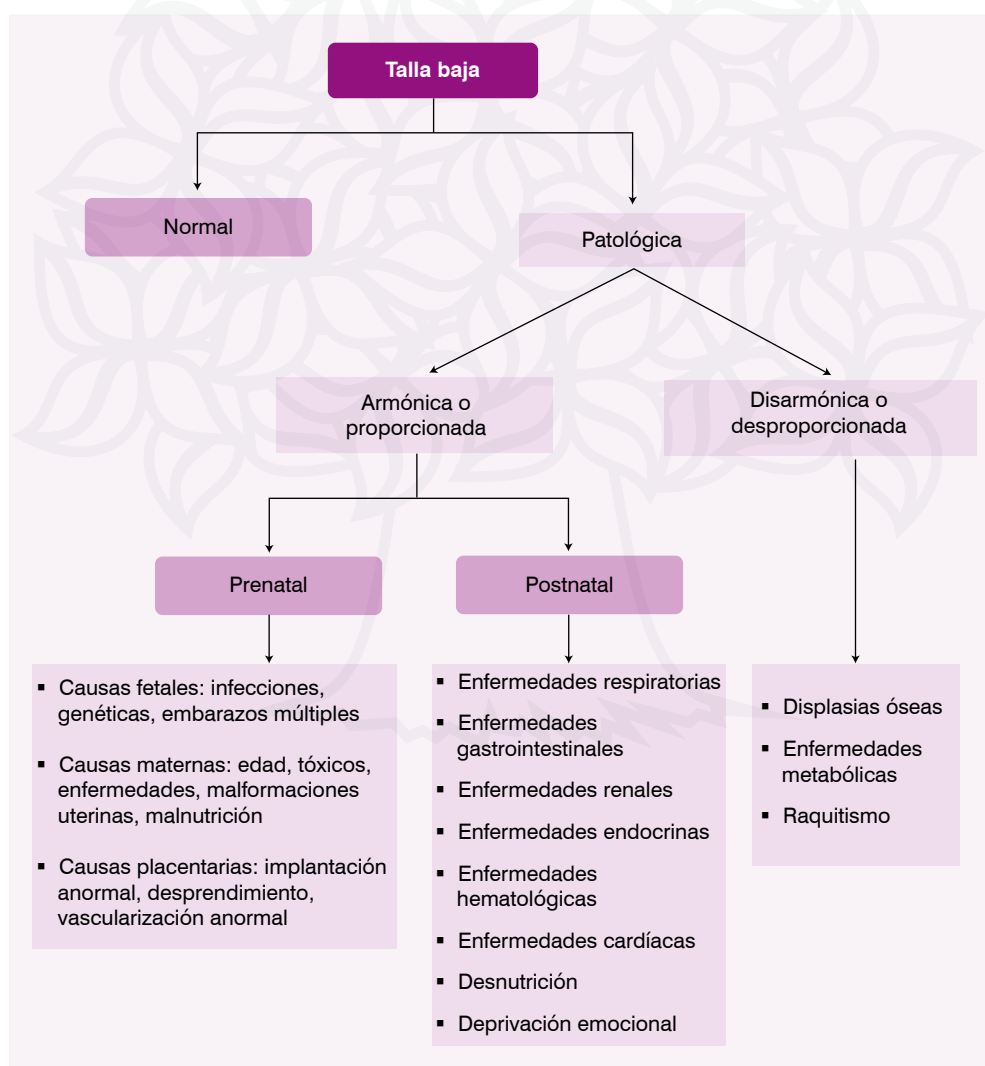
La evaluación de la talla baja, como cualquier otro acto médico, requiere la realización detallada de una historia clínica con una anamnesis completa, que involucre todos los aspectos de la vida del niño incluidos los pre-concepcionales y los del medio ambiente intrauterino, así como aspectos nutricionales y de las diferentes enfermedades que se hayan presentado a lo largo de su vida; además, es necesario evaluar las condiciones socioeconómicas de la familia. La historia clínica se debe acompañar de un examen clínico exhaustivo, donde la auxología juega un papel importante para la clasificación de la talla de cada individuo, de esta forma el médico se puede orientar en el abordaje a seguir y definir las pruebas analíticas adecuadas requeridas en cada niño [8].

Las condiciones que afecten el estado de salud de un individuo, los estados que condicionen al organismo a la malnutrición primaria o secundaria y a enfermedades crónicas, pueden comprometer cualquiera de los componentes del eje de la hormona de crecimiento, así como el cartílago de crecimiento en sí mismo.

## Clasificación de la talla baja

Según las mediciones de los diferentes segmentos del cuerpo, la talla baja puede ser clasificada como armónica o proporcionada, o disarmónica o desproporcionada. En la primera, el paciente conserva una proporción entre los diferentes segmentos corporales, en tanto que en la segunda hay una pérdida de la concordancia entre los mismos.

Dentro de la talla baja armónica se incluyen aquellas que se inician en el periodo prenatal como las cromosomopatías y el retraso del crecimiento intrauterino, entre otras, y las de inicio en el periodo postnatal, en general secundarias a enfermedades sistémicas. Entre las causas de talla baja disarmónica se incluyen las displasias esqueléticas y las enfermedades metabólicas, entre otras. En la **figura 1** se observa un esquema de la clasificación de la talla baja, y en **tabla 1** se enuncian las principales causas de talla baja [9].



**Figura 1.** Clasificación de la talla baja [9].

| Tabla 1. Principales causas de talla baja                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Variantes normales                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>Talla baja familiar</li><li>Retraso constitucional del crecimiento</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Trastornos primarios del crecimiento                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"><li>Displasias óseas: acondroplasia, hipocondroplasia, osteogénesis imperfecta</li><li>Enfermedades metabólicas: mucopolisacaridosis, glucogenosis, fenilcetonuria</li><li>Cromosomopatías: síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Seckel</li><li>Retraso del crecimiento intrauterino: idiopático, secundario a noxas maternas como preeclampsia, diabetes mal controlada, drogadicción o infecciones en la madre; o por noxas de la placenta o del cordón umbilical como placenta previa, calcificaciones, nudos y circulares del cordón</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Retraso de la talla secundario a:                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>Alteraciones nutricionales<ul style="list-style-type: none"><li>Malabsorción</li><li>Baja ingesta</li><li>Anorexia nerviosa</li></ul></li><li>Enfermedades crónicas<ul style="list-style-type: none"><li>Gastrointestinales: enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, hepatopatías, infección por <i>Helicobacter pylori</i></li><li>Renales: acidosis tubular renal, insuficiencia renal crónica</li><li>Hematológicas: anemias, leucemias</li><li>Respiratorias: asma no controlada, fibrosis quística, displasia broncopulmonar</li><li>Neoplasias</li><li>Cardíacas: cardiopatías congénitas, insuficiencia cardíaca congestiva</li></ul></li><li>Enfermedades endocrinas<ul style="list-style-type: none"><li>Alteración del eje somatotropo: deficiencia de hormona del crecimiento (GH), insensibilidad a la GH, deficiencia de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1)</li><li>Hipotiroidismo</li><li>Pseudohipoparatiroidismo</li><li>Enfermedades del metabolismo fosfocálcico</li><li>Diabetes mellitus mal controlada</li><li>Hipercortisolismo</li><li>Pubertad precoz</li></ul></li></ul> |
| Modificada de <b>Lopera MV, Campuzano G, Balthazar V, Alfaro JM</b> . Estudio del paciente con talla baja. Medicina & Laboratorio 2009; 15: 511- 531. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Para evaluar a un paciente con talla baja, es esencial conocer el perfil etiológico en cada población. En un estudio en la India se observó cómo ha cambiado éste al comparar dos periodos de tiempo, debido principalmente al incremento en la sospecha diagnóstica de algunas de las enfermedades subyacentes, así como a la disponibilidad de pruebas bioquímicas con mayor sensibilidad y especificidad (ver **tabla 2**) [10].

El incremento de la masa celular y por lo tanto corporal, depende de que exista un balance energético y de nitrógenos positivos permanentemente; por lo tanto, cualquier alteración capaz de inducir una disminución de la ingesta, un aumento de las pérdidas o un incremento de las demandas metabólicas del organismo, limitará la velocidad de crecimiento con una gravedad variable, desde una pérdida no significativa de la talla final esperada hasta una detención total de la velocidad de crecimiento [11,12].

### Causas no hormonales de talla baja

La mayoría de las enfermedades crónicas se asocian a talla baja, entre ellas se pueden numerar las enfermedades gastrointestinales, las renales, la enfermedad pulmonar y las enfermedades hematológicas, entre otras [13].

### Enfermedades gastrointestinales

Las enfermedades gastrointestinales se asocian con frecuencia con una disminución de la tasa de crecimiento, que puede explicarse por la mala absorción de los alimentos. Entre las

**Tabla 2. Comparación del perfil etiológico de la talla baja en el periodo 1995-1996 versus 2005-2007**

| <b>Etiología</b>                                     | <b>1995-1996<br/>n=190 (%)</b> | <b>2005-2007<br/>n=256 (%)</b> | <b>Valor p</b> |
|------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------|
| Enfermedad celíaca                                   | 3 (1,6)                        | 35 (13,7)                      | <0,001         |
| Alteración hipofisiaria                              | 29 (15,2)                      | 51 (19,2)                      | 0,20           |
| Hipotiroidismo                                       | 35 (18,4)                      | 35 (13,7)                      | 0,17           |
| Retardo constitucional del crecimiento y la pubertad | 16 (8,4)                       | 25 (9,8)                       | 0,62           |
| Enfermedad del metabolismo óseo                      | 12 (6,3)                       | 18 (7,1)                       | 0,76           |
| Síndrome de Turner                                   | 7 (3,6)                        | 10 (4,2)                       | 0,90           |
| Enfermedad adrenal                                   | 3 (1,6)                        | 10 (4,2)                       | 0,14           |
| Diabetes mellitus                                    | 15 (8)                         | 16 (6,3)                       | 0,49           |
| Factores nutricionales                               | 33 (17,4)                      | 7 (2,4)                        | <0,001         |
| Enfermedad crónica                                   | 4 (2,1)                        | 8 (3,2)                        | 0,51           |
| Síndromes dismórficos                                | 13 (6,8)                       | 11 (4,3)                       | 0,23           |
| Misceláneas                                          | 5 (2,6)                        | 12 (4,8)                       | 0,26           |
| No definidas                                         | 15 (8)                         | 18 (7,1)                       | 0,73           |

principales enfermedades gastrointestinales que se asocian con talla baja, se incluyen la enfermedad celíaca, la enfermedad inflamatoria intestinal crónica y la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), que se detallan a continuación.

### Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca es una enteropatía autoinmunitaria desencadenada por la ingestión de gluten en individuos susceptibles. Se caracteriza por un compromiso de la mucosa del intestino delgado con atrofia de sus vellosidades e hiperplasia de las criptas intestinales; clínicamente se manifiesta con diarrea, retraso del crecimiento, anorexia, distensión abdominal y pérdida de masa muscular [14].

En las últimas décadas la prevalencia de esta enfermedad se ha incrementado dramáticamente, debido a la búsqueda activa de casos incluyendo pacientes con síntomas leves o atípicos, así como poblaciones de riesgo [15].

La enfermedad afecta al 1% de la población europea, lo que se ha visto reflejado en forma similar en áreas de ancestros europeos como se ha observado en Norteamérica, Suramérica y Oceanía. El crecimiento en los individuos afectados suele comprometerse cuando se inicia la alimentación complementaria con la introducción del gluten en la dieta. El compromiso de la talla en estos pacientes se debe a la malnutrición secundaria a la anorexia y a la mala absorción de micronutrientes y macronutrientes.

El cumplimiento de las recomendaciones dietarias, con una alimentación libre de gluten resulta en una mejoría no sólo clínica, sino también histopatológica de la enfermedad, con disminución de la morbi-mortalidad [16].

### Enfermedad inflamatoria intestinal crónica

La enfermedad inflamatoria intestinal crónica se caracteriza por una alteración en la integridad de la mucosa intestinal determinada por una respuesta inmunológica alterada a

una infección, a un antígeno o a una toxina; la talla baja junto con un enlentecimiento de la velocidad de crecimiento y el retraso puberal son las principales manifestaciones en los niños y niñas con esta patología, la cual se puede manifestar hasta en un 40% de los pacientes con enfermedad de Crohn, y en menor porcentaje, en los que sufren de colitis ulcerativa. Este retraso del crecimiento está determinado por la malnutrición secundaria a una disminución de los aportes, al incremento de las pérdidas y al aumento en el catabolismo, junto al tratamiento prolongado con glucocorticoides. Se ha observado un efecto negativo en el crecimiento mediado por citoquinas pro-inflamatorias como la interleuquina 6 (IL-6), que conlleva a una reducción de los niveles séricos del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y del factor de necrosis tumoral (TNF) que alteran la placa de crecimiento [2,17].

### Infección por *Helicobacter pylori*

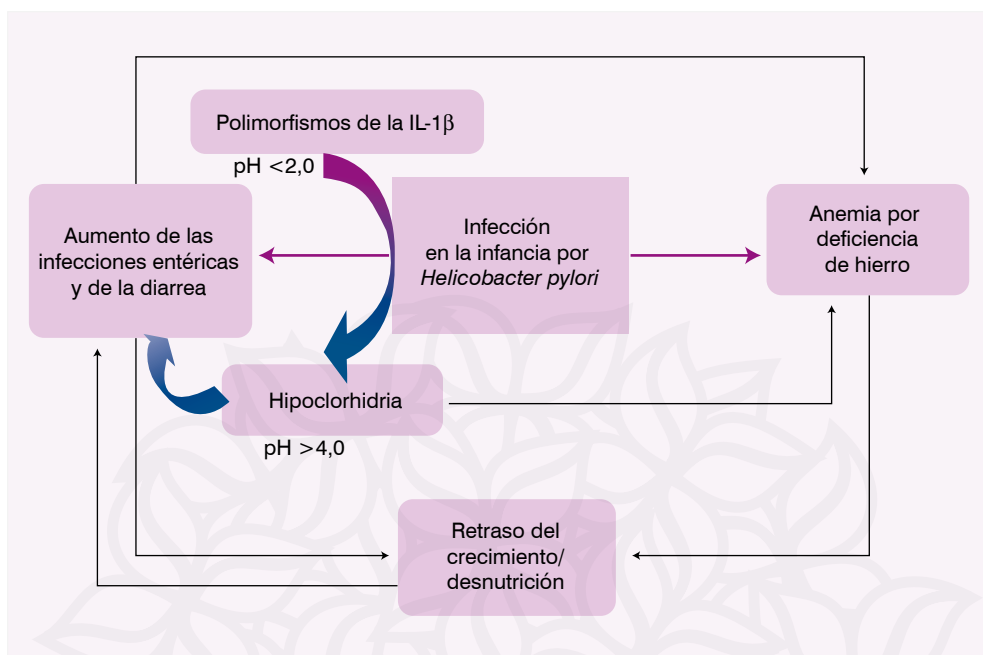
Esta condición gastrointestinal crónica se ha incluido en los últimos años como causa de malnutrición, y por lo tanto, de déficit de micronutrientes esenciales para el crecimiento y desarrollo neurológico de los niños y niñas infectados con la bacteria, considerándose un problema de salud pública debido a su alta prevalencia en todo el mundo. Esta bacteria gram-negativa con forma de espiral y flagelada, tiene una prevalencia alta en la población infantil, y varía con la edad y el estrato socioeconómico, alcanzando hasta un 80% en los países en desarrollo, como Colombia, en donde la infección en los niños puede llegar hasta el 61%, siendo la mayoría de los niños colonizados en la infancia temprana [18-20].

En la actualidad, se ha reconocido a este microorganismo como causante de otras enfermedades extradigestivas como anemia por déficit de hierro y anemia perniciosa, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedades cardiovasculares, así como enfermedad coronaria, y en los niños particularmente se ha asociado a talla baja [21].

La infección por *H. pylori* se puede manifestar con diarrea, dolor abdominal, gastritis, úlcera duodenal y úlcera péptica, asociada a hipoclorhidria, la cual induce a una alteración de la barrera ácida gástrica, favoreciendo la infección con otros enteropatógenos, así como de parásitos como *Giardia lamblia*, lo que contribuye a la persistencia de la diarrea y a la anemia por déficit de hierro y de otros micronutrientes que afectan no solo el crecimiento, sino el desarrollo cognitivo de los niños afectados [22,23].

En la secreción ácida de la mucosa gástrica participan diversos componentes, como la interleuquina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), que actúa como supresora de la misma. Se han encontrado polimorfismos en el grupo de genes que codifican para dicha interleuquina, los cuales se han relacionado con la infección con *H. pylori*. Los portadores de tales polimorfismos presentan una mayor expresión de esta interleuquina y por lo tanto mayor supresión de la secreción ácida gástrica e hipoclorhidria. Los pacientes con dicha infección presentan diarrea persistente acompañada de un estado de malnutrición por anorexia y retraso del crecimiento con pérdida de 1 a 2 centímetros por año o más, en una relación inversamente proporcional a la edad cuando se presenta el cuadro de mala absorción intestinal [24]. Además, se acentúa la anemia por déficit de hierro ante la menor utilización de este ión en un microambiente ácido, perpetuando aún más la malnutrición y el retraso del crecimiento, asociado a un estado de competencia permanente de la bacteria con el huésped por el escaso hierro disponible [22,25], como se observa en la **figura 2**.

Varios estudios han tratado de demostrar la alteración de la homeostasis de diferentes micronutrientes generada por la infección con *Helicobacter pylori*, además del ya conocido déficit de hierro, se ha encontrado déficit de vitamina C, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina A, vitamina E, folatos y selenio [26].



**Figura 2.** Fisiopatología de la disminución del crecimiento y la malnutrición en niños. Posible ciclo inducido por la infección con *H. pylori* en los países en desarrollo. La infección por la bacteria y la hipoclorhidria resultante pueden conllevar a la infección por otros enteropatógenos, teniendo como resultado enfermedad diarreica y anemia por deficiencia de hierro, que promueven el círculo vicioso de desnutrición y retraso en el crecimiento. Los polimorfismos en el grupo de genes que codifican para la IL-1 $\beta$ , podrían ser los responsables de la severidad y duración de infección por *H. pylori* y la hipoclorhidria resultante. Tomado y modificado de Windle HJ, Kelleher D, Crabtree JE. Childhood *Helicobacter pylori* infection and growth impairment in developing countries: a vicious cycle? Pediatrics 2007; 119: e754-759.

La infección por esta bacteria se asocia además a menor biodisponibilidad y aun menor contenido de vitamina C en el jugo gástrico, lo cual puede también disminuir la absorción de hierro, incluso en portadores asintomáticos [27-29].

Casos de curación de la anemia por déficit de hierro después de la erradicación del *Helicobacter pylori* se presentan como evidencia de la relación causa-efecto de esta infección [30].

Se debe tener presente que la infección por *H. pylori* puede ser diagnosticada por métodos invasivos o no invasivos; es decir, aquellos que requieren endoscopia con obtención de material de biopsia directa de la mucosa gástrica, y aquellos que se basan en las propiedades químicas de la bacteria, como la producción de ureasa con la prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ -urea), o midiendo la respuesta del sistema de defensa, a través de los anticuerpos producidos por la bacteria, o detectando antígenos en materia fecal. Por lo tanto, la introducción de los métodos no invasivos ha permitido realizar diagnósticos más rápidos, seguros, con menor riesgo y a costo reducido para los pacientes, cumpliendo la prueba de aliento estos requisitos con una alta sensibilidad y especificidad, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del paciente [31,32].

## Desnutrición

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el 2005 la talla baja por desnutrición crónica en nuestro país se presentó en un 16,3% de los niños [33]. La disminución de los aportes de macronutrientes así como de micronutrientes (como el hierro y el zinc), son una importante causa de retraso de crecimiento en todo el mundo. Con la desnutrición se

presenta una disminución de la velocidad de crecimiento y, tras un periodo inicial de disminución de la hormona de crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), la desnutrición crónica favorece un estado de mayor reducción de IGF-1 con niveles característicamente elevados de GH, lo que apunta a un estado de resistencia a la misma. El grado de disminución de la GH es proporcional al grado de desnutrición, y logra restablecerse al mejorar la ingesta calórica con una recuperación total al incrementarse los aportes proteicos. Se ha observado una marcada disminución del número y actividad del receptor de la GH, como lo refleja la disminución de los niveles circulantes de la proteína fijadora de hormona de crecimiento (GHBP) de alta afinidad, contribuyendo al estado de resistencia de la GH. En cuanto a la proteína transportadora del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP), se sabe que la proteína transportadora del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 3 (IGFBP-3) está disminuida, favoreciendo un aclaramiento plasmático de la IGF-1 [2,8].

Junto con la alteración del eje somatotropo, se observa una disminución en las concentraciones de insulina, T3, y de la leptina. Tras la normalización del aporte nutricional se logra recuperar el crecimiento, pero si la carencia ha sido prolongada o durante un período crítico del crecimiento como sucede durante la etapa de lactantes, la recuperación puede no ser completa.

## Enfermedades renales

Las enfermedades renales, principalmente aquellas que comprometen la función renal, se manifiestan con retraso del crecimiento, como signo inicial de la enfermedad [34].

### Enfermedad renal crónica

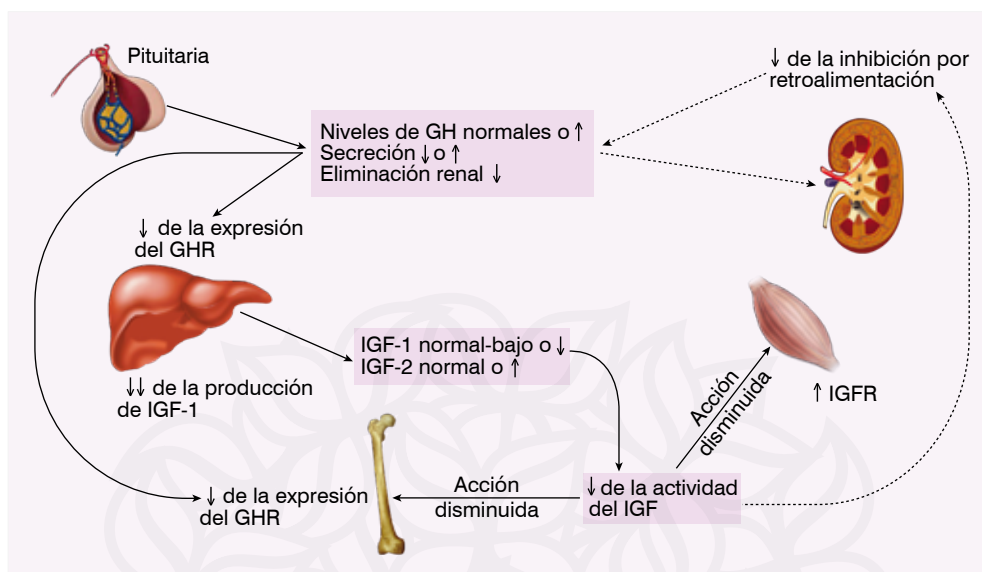
Aproximadamente un 75% de los niños y niñas con enfermedad renal crónica antes de los 15 años de edad, presentan retraso del crecimiento. Si bien el mecanismo fisiopatológico de la talla baja es complejo y parcialmente entendido en este contexto, diversos factores, como la edad del paciente, el tipo, la duración y la severidad de la enfermedad renal, las modalidades de tratamiento y el ambiente social tienen un papel determinante en este proceso.

La malnutrición y alteraciones en el eje de la GH-IGF-1-IGFBP-3 son factores contribuyentes importantes para la alteración del crecimiento. Por ejemplo, si la enfermedad es adquirida en una etapa donde el crecimiento es muy dependiente del estado nutricional, como la infancia temprana, la optimización de las estrategias de alimentación favorecerá un mejor crecimiento. La alteración de la función renal con uremia en estos pacientes favorece un estado de insensibilidad a la hormona de crecimiento [35].

Diversos factores se relacionan con el incremento de la resistencia a la GH en los pacientes con enfermedad renal crónica: 1) concentraciones séricas de GH incrementadas, con disminución de su aclaramiento; 2) disminución en la expresión del receptor de la GH; 3) alteración en la transducción de señales postreceptor; y, 4) disminución en la producción y la actividad del IGF-1.

La insensibilidad a la GH está en relación con el deterioro de la función renal, siendo mayor en niños que requieren diálisis regularmente al compararlo con los niños en tratamiento conservador. Al mejorar el estado de uremia del paciente, se logra una reversión de la insensibilidad a la GH [36].

Otro aspecto está en relación con el tratamiento con corticoesteroides, los cuales también inducen un estado de insensibilidad a la GH, es conocido que el uso de altas dosis de los mismos conlleva a retraso del crecimiento y aumento del catabolismo proteico, debido a que los esteroides suprimen la liberación de GH desde la hipófisis al estimular la secreción de so-



**Figura 3.** Alteración del eje de hormona de crecimiento en los pacientes con uremia. Se ha demostrado que la uremia tiene la capacidad de inducir resistencia a la GH [35]. *Convenciones:* GH: hormona del crecimiento; GHR: receptor de la hormona del crecimiento; IGF: factor de crecimiento similar a la insulina; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; IGF-2: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2. Tomado y adaptado de **Mehls O, Wuhl E, Tons-hoff B, Schaefer F, Nissel R, Haffner D.** Growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease. *Acta Paediatr* 2008; 97: 1159-1164.

matostatina, además disminuyen la expresión de los receptores hepáticos de GH, inhiben la bioactividad del IGF-1 por inducción de sus inhibidores, alteración de la IGFBP-3 y un efecto supresor directo sobre los factores de crecimiento locales y sobre la producción de la matriz tisular (ver **figura 3**) [36].

El tratamiento con GH recombinante humana induce un aumento en los niveles de IGF-1 y revierte la disminución de la bioactividad de la IGF a un estado normal [37].

## Acidosis tubular renal

La acidosis tubular renal se caracteriza por un estado de acidosis metabólica secundaria a un defecto en la reabsorción tubular renal de bicarbonato y/o en la excreción de hidrogenio-nes. La acidosis hiperclorémica con anión gap normal y filtración glomerular normal o leve-mente alterada, define este trastorno. Se acompaña además de hipokalemia, nefrocalcinosis medular y nefrolitiasis, y clínicamente se evidencia retraso del crecimiento y raquitismo en los niños, y osteoporosis en los adultos [38].

El retraso del crecimiento en estos pacientes, se debe a la anorexia asociada a inhibición de la liberación de GH o la interferencia en su acción por la acidemia metabólica. Otras de las alteraciones que lo pueden explicar se relacionan con anomalías en el metabolismo del calcio y de la vitamina D.

En un estudio se encontró que los parámetros de crecimiento solo identifican una tercera parte de los niños con acidosis tubular renal, y se recomienda que en niños menores de 3 años con una disminución del peso para la edad, es un parámetro suficiente para solicitar un estudio de gases sanguíneos; su determinación puede ser omitida en niños mayores de 3 años sin ninguna otra manifestación, debido a la baja sensibilidad del retraso de crecimiento como parámetro único para solicitar medición de gases sanguíneos [39].

## Enfermedades hematológicas

Los niños afectados con anemias crónicas, principalmente drepanocitosis y talasemias, clínicamente se caracterizan por presentar retraso en el crecimiento; entre las causas responsables de la talla baja se incluyen las transfusiones frecuentes que conllevan a una sobrecarga crónica de hierro y a la hemosiderosis con afectación multiorgánica, con daño hepático que se acompaña con una disminución de los niveles de IGF-1, y con alteración de los órganos endocrinos en estos pacientes que pueden tener como resultado déficit de GH por hipofunción de las células somatotropas, disfunción neurosecretora, resistencia a su acción e insensibilidad periférica en el postreceptor; además, se pueden acompañar de hipoparatiroidismo, hipotiroidismo primario, diabetes mellitus dependiente de insulina e hipogonadismo. Todas estas complicaciones pueden disminuirse con el uso de la terapia quelante en forma oportuna [40,41].

## Enfermedades respiratorias

Las enfermedades respiratorias pueden tener como resultado una disminución de la tasa de crecimiento, que puede explicarse por diferentes factores, entre ellos, la hipoxia y el uso de terapia con esteroides para el tratamiento de algunas de ellas.

### Fibrosis quística

La fibrosis quística es la neumopatía heredada más frecuentemente relacionada con retraso en el crecimiento. Característicamente afecta múltiples sistemas, se presenta con obstrucción crónica e infecciones recurrentes de la vía respiratoria, acompañadas de insuficiencia pancreática exocrina [2].

La Fundación de Fibrosis Quística reporta que 18% de los pacientes presentan talla por debajo de la centila 5. En estos niños la talla baja se relaciona con una ingesta disminuida con altos requerimientos metabólicos y poco aprovechada por pérdida de nutrientes que conlleva a un estado de malnutrición secundaria [8,42].

### Displasia broncopulmonar

Actualmente con la mejoría en el pronóstico de sobrevivencia de los recién nacidos prematuros extremos, con egresos de las unidades de cuidados neonatales de recién nacidos con peso cada vez menor, se ha incrementado la presentación de la displasia broncopulmonar entre los mismos. Esta patología acarrea un alto gasto energético con aumento de la hipoxemia, asociándose a múltiples complicaciones como infecciones recurrentes tanto de la vía aérea superior como inferior, con mayor número de hospitalizaciones, uso de ventilación asistida, y dificultades para la alimentación que inducen un pobre crecimiento. La mejoría en el cuidado nutricional y respiratorio de estos niños conlleva a una adecuada recuperación tanto del peso como de la talla, con menores complicaciones [2].

### Asma

El asma es uno de los diagnósticos más frecuentes en la población infantil, junto con las patologías asociadas a ella como la rinitis alérgica, la dermatitis atópica y las alergias alimentarias, todas dentro del espectro de la denominada marcha atópica, las cuales presentan 2 a 5 veces más talla baja que la población sin estas enfermedades. No sólo está implicado el mecanismo fisiopatológico de base de la enfermedad, sino su gravedad y mal control con mayor hipoxia en los más severamente afectados; además, también puede ser consecuencia de las medicaciones usadas para este tipo de patologías crónicas.

El asma es uno de los principales problemas de salud en la infancia, con estadísticas de acuerdo al *National Health Interview Survey*, donde se muestra una prevalencia 9% en niños menores de 14 años de edad [43]. Además, es la causa más frecuente de hospitalizaciones, consultas por urgencia y por consulta externa entre la población infantil.

Tradicionalmente se ha considerado que el compromiso de la talla en los niños con asma o con cualquiera de las manifestaciones de la marcha atópica, está en relación a la severidad clínica de la enfermedad; sin embargo, recientemente se ha encontrado un mecanismo causal directo de la atopia, independiente del uso de esteroides, y por tanto genético [44]. Esto se ha postulado principalmente por el retraso en la maduración ósea más marcado en niños con asma atópica que en aquellos con asma no atópica. Se ha encontrado que mediadores inflamatorios, como la prostaglandina E2 (PGE2) y el factor activador plaquetario (FAP), que juegan un papel primordial en la fisiopatología del asma atópica, participan en el metabolismo óseo directa o indirectamente. En el hueso, la síntesis de PGE2 está influenciada por el FAP en los osteoblastos; *in vitro*, la PGE2 funciona como un estimulador de la IGF1 y de la síntesis de colágeno, lo contrario sucede cuando los niveles de estos mediadores inflamatorios están muy elevados y actúan por tiempos prolongados [45].

Por otro lado, los esteroides inhalados, pilar en el tratamiento de los niños con asma persistente, reducen significativamente el número de crisis; el uso de los mismos se mantiene controversial principalmente por su efecto sistémico sobre el crecimiento y el metabolismo óseo. Esto está explicado por una inhibición de la liberación pulsátil de la GH, baja de la expresión de los receptores de GH, inhibición de la IGF1 y de su actividad sobre los osteoblastos, y la supresión de la síntesis de colágeno y de la producción de andrógenos suprarrenales, además disminuyen la absorción del calcio intestinal, favorecen su excreción urinaria y promueven la resorción ósea, lo cual afecta el crecimiento y la salud ósea negativamente [46]. Se recomienda usar una dosis lo más baja posible, que no excedan los 100  $\mu\text{g}/\text{día}$  de fluticasona y 200  $\mu\text{g}/\text{día}$  de budesonida, teniendo en cuenta que si el niño presenta una descompensación de su enfermedad se puede aumentar la dosis, con posteriores descensos de la misma para que no se vea afectada de manera importante su velocidad de crecimiento.

## Enfermedades infecciosas

En las últimas décadas se ha visto el aumento progresivo de la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en la población, afectando cada vez más a los niños, principalmente en los países subdesarrollados. Estos niños se presentan con múltiples afecciones, comprometiendo también el sistema endocrino, particularmente en lo que respecta al crecimiento y la pubertad [47].

El retraso en el crecimiento y en el desarrollo puberal está influenciado por múltiples factores que incluyen desde aspectos nutricionales, hasta infecciosos, inmunológicos y endocrinos. Estas dos manifestaciones endocrinológicas reflejan el estado de la severidad de la patología, estando más comprometidos aquellos niños con enfermedades avanzadas y son determinantes del pronóstico de la enfermedad. El compromiso de la talla en aquellos niños que adquieren la infección *in utero*, se hace evidente después de los dos años de edad. A mayor severidad de la infección según la clasificación del CDC (Centro para Control y Prevención de las Enfermedades), mayor compromiso de la talla [48].

El tratamiento antirretroviral adecuado y oportuno permite mejorar el estado inmunológico en estos niños, y de esta manera disminuye las complicaciones infecciosas, principalmente las infecciones oportunistas; además, se ha notado una evolución favorable de su talla y de su peso, aunque menos de su índice de masa corporal [49].

Otros procesos infecciosos relacionados con la talla baja incluyen la malaria [50], infecciones urinarias frecuentes [51] e infecciones gastrointestinales con diarrea persistente [52,53], entre otras.

Parasitosis

Por otro lado, en nuestros países donde una gran parte de la población habita en condiciones de alta pobreza, donde no se cuenta con los servicios básicos para vivir, incluyendo la salud, las parasitosis intestinales crónicas complican el estado de salud afectando principalmente a la población infantil. Por lo tanto, la desnutrición asociada al déficit de micronutrientes por estas infecciones gastrointestinales crónicas, que en algunos casos como la giardiasis conlleva a un estado de mala absorción intestinal, y en otros como las helmintiasis induce un estado de anemia por lesión directa del parásito sobre la mucosa intestinal, empeora la situación de déficit en estos niños, quienes se ven cada vez más comprometidos en su crecimiento y en su neurodesarrollo.

Errores innatos del metabolismo

Estos trastornos se caracterizan en general por la alteración en el crecimiento que presentan los niños que la padecen. En las enfermedades de depósito del glucógeno, las mucopolisacaridosis y las mucopolipoidosis, entre otras, se presenta un compromiso importante de la talla no solo por el trastorno metabólico propiamente, sino por las alteraciones esqueléticas que la suelen acompañar [2].

Otras causas

Otra causa de retraso de crecimiento es el déficit de zinc. Como resultado de la deficiencia zinc, se reduce la concentración de IGF-1 circulante, lo que a su vez puede causar retraso en el crecimiento [54]. Finalmente, la talla baja también puede ser el resultado de otras enfermedades crónicas como la enfermedad cardíaca congénita, la artritis reumatoide juvenil y el síndrome de Cushing, entre otras. El estrés psicosocial también ha sido asociado con retraso en el crecimiento [55-57].

Laboratorio en el paciente con talla baja

Entre los paraclínicos iniciales a solicitar en un niño o niña con talla baja se incluyen hemoleucograma completo, química sanguínea, electrolitos séricos, gasometría venosa, citológico de orina, coprológico, y pruebas de función renal y hepática, con el fin de identificar de una manera precisa la etiología de la talla baja [58]. Si estos estudios son normales, se pasa a un segundo escalón en el estudio con inclusión de la medición de los niveles hormonales (perfil tiroideo y eje de hormona de crecimiento, entre otras).

En el hemoleucograma, los valores de hemoglobina y hematocrito varían según la edad, sexo y altura sobre el nivel del mar. En Colombia en el Estudio Nacional de Salud de 1977-1980 se encontraron como normales los datos de hematocrito incluidos en la **tabla 3**, que por tener menor variabilidad en su ejecución, se prefiere a los valores de hemoglobina [59].

| Tabla 3. Hematocrito por edad y sexo según el Estudio Nacional de Salud (Colombia 1977-1980) |          |                     |          |                     |          |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------|----------|---------------------|----------|---------------------|
| Edad (años)                                                                                  | Hombres  |                     | Mujeres  |                     | Total    |                     |
|                                                                                              | Promedio | Desviación estándar | Promedio | Desviación estándar | Promedio | Desviación estándar |
| 0,5 a 4                                                                                      | 35       | 3                   | 35       | 3,4                 | 35       | 3,1                 |
| 5 a 14                                                                                       | 37,2     | 3,5                 | 37,5     | 3,4                 | 37,3     | 3,4                 |

Una hemoglobina menor de 11,5 g/dL pero superior a 10 g/dL, particularmente cuando el descenso es lento y de instalación crónica, no produce signos ni síntomas de hipoxemia en prepúberes, pero es capaz de disminuir la velocidad de crecimiento en percentiles menores del 25. Con cifras menores de 10 g/dL en la hemoglobina se presentan manifestaciones como taquicardia, palidez mucocutánea, cansancio fácil, bajo rendimiento académico y mayor compromiso en la velocidad de crecimiento, inclusive por debajo del percentil 10 para el sexo y la edad [58].

En los leucocitos, cifras superiores al valor de referencia se pueden deber a infecciones, intoxicaciones metabólicas (uremia, hiperuricemia, acidosis), enfermedades mieloproliferativas o linfoproliferativas o necrosis tisular. Cifras menores al valor de referencia, leucopenia, pueden relacionarse con fragilidad leucocitaria exagerada (inmunosupresores o citotóxicos) fragilidad linfocitaria (leucemia crónica) y formación de cúmulos de leucocitos (gammapatías monoclonales, criofibrogenemia) o infecciones severas. La única causa de eosinopenia es el hipercortisolismo endógeno, en tanto que la eosinofilia se encuentra en enfermedades alérgicas y parasitarias.

En cuanto a la química sanguínea, la medición de la creatinina sérica, la cual está en relación directa con la masa muscular, permite evaluar junto con el nitrógeno ureico el adecuado funcionamiento renal. De manera que cuando los niveles de creatinina elevados coexisten con uremia, indican que hay una limitación para la excreción renal. Sus valores se interpretan según la edad, como lo muestra la **tabla 4**.

Cifras de glucemia por encima de 100 mg/dL son diagnósticas de hiperglucemia en ayunas, en tanto que cuando son iguales o superiores a 126 mg/dL señalan la existencia de diabetes mellitus tipo 1, tipo 2 o tipo MODY (por, *Maturity Onset Diabetes of the Young*), así como secundaria a hipercortisolismo; todas las anteriores se relacionan con disminución de la velocidad de crecimiento, si no están controladas, y a talla baja con acortamiento en la longitud del tronco [60].

**Tabla 4. Niveles séricos de creatinina según la edad**

| Edad                     | Valores de creatinina sérica (mg/dL) |
|--------------------------|--------------------------------------|
| Menores de 2 años        | 0,18 a 0,55                          |
| 2 a 6 años               | 0,23 a 0,57                          |
| 6 años hasta la pubertad | 0,30 a 0,73                          |
| Púberes                  | 0,36 a 0,94                          |

La hipoglucemia asociada a talla baja se puede encontrar desde el primer año de vida en niños con enfermedades por almacenamiento de glucógeno, galactosemia, intolerancia a la fructosa, defectos en la oxidación de ácidos grasos, deficiencias de hormona de crecimiento, hipocortisolismo y acidurias orgánicas, entre otras [61].

En cuanto a los electrolitos séricos, en presencia de hiponatremia acompañada de una osmolaridad sérica normal o baja (menor de 285 mosm/L) en un paciente con talla baja, se debe descartar acidosis tubular renal, insuficiencia suprarrenal o renal. La hipernatremia asociada a talla baja obliga a descartar hipercortisolismo y diabetes insípida, entre otras [62].

Con respecto al potasio sérico, valores superiores a 5 mEq/L deben hacer descartar insuficiencia suprarrenal o insuficiencia renal crónica [63].

La talla baja asociada a hipercalcemia e hiperfosfatemia debe orientar el estudio hacia un hiperparatiroidismo si la paratohormona está elevada, y si la paratohormona está disminuida se debe pensar en insuficiencia suprarrenal crónica. La hipocalcemia, asociada a talla baja e hipomagnesemia, puede estar causada por síndrome nefrótico, mala absorción intestinal

o insuficiencia hepática. La hipomagnesemia asociada a talla baja se presenta dentro de un cuadro de diarrea crónica, desnutrición, mala absorción intestinal y tubulopatías complejas.

En la interpretación de la gasometría venosa cuando se encuentran datos de acidosis metabólica debe descartarse insuficiencia renal crónica, acidosis tubular renal distal, pseudohipoparatiroidismo y síndrome de Silver-Russell (que en el 40% de los casos se acompaña de acidosis tubular renal distal). En caso de acidosis respiratoria en un niño con patrón retardado de crecimiento (velocidad de crecimiento normal con edad ósea menor que la cronológica), deben descartarse procesos obstructivos, restrictivos o mixtos de las vías aéreas inferiores [58].

En el estudio de las heces se debe analizar el pH, la presencia de azúcares reductores, de grasas, sangre oculta en heces y restos de alimentos como explicación de una diarrea crónica. Un pH ácido se debe al acceso que tienen las bacterias a una gran carga de carbohidratos no absorbidos a partir de los cuales se forma ácido láctico, y obliga a descartar intolerancia a los carbohidratos y otros procesos inflamatorios intestinales en los cuales está afectada la absorción de los mismos. La presencia de más de un 25% de grasas en heces siempre es anormal, y sugiere alteraciones tanto pancreáticas como duodenales (giardiasis, fibrosis quística del páncreas), así como de los conductos biliares. La presencia de sangre oculta en heces puede presentarse en el contexto de un proceso inflamatorio del intestino delgado o del colon producido por intolerancia a las proteínas de la leche, en algunas parasitosis como la uncinariasis, teneasis, y cuando hay infección por *H. pylori*, entre otras, todos estos procesos producen una disminución en la absorción de macronutrientes y micronutrientes que a largo plazo conducen a una talla baja [58].

## Conclusiones

La talla baja es motivo de consulta frecuente para el médico general y el pediatra, y requiere una sensibilización de los mismos para evaluar a cada niño como único y de una forma integral.

El estudio de la talla, después de realizar una anamnesis minuciosa y un examen físico exhaustivo, debe llevar a enfocar de la mejor manera posible a cada paciente, y de esta manera solicitar las pruebas de laboratorio complementarias requeridas para cada caso en particular, y de esta manera abordarlo dentro de un contexto específico.

En el estudio de la talla baja inicialmente se deben manejar y controlar algunas noxas que conducen a enfermedades, que dependiendo de su gravedad puede a largo plazo afectar el adecuado crecimiento óseo y afectar la talla genética.

## Bibliografía

1. Sultan M, Afzal M, Qureshi SM, Aziz S, Lutfullah M, Khan SA, et al. Etiology of short stature in children. J Coll Physicians Surg Pak 2008; 18: 493-497.
2. Lechuga A, Blanca J, Lechuga J. Hipocrecimiento de origen nutricional y por enfermedades crónicas. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4ª edición. McGraw-Hill/Interamericana de España, S.A.U. Madrid. 2009; 16: 188 -203.
3. Kamboj M. Short stature and growth hormone. Indian J Pediatr 2005; 72: 149-157.
4. Lopera MV, Campuzano G, Balthazar V, Alfaro JM. Estudio del paciente con talla baja. Medicina & Laboratorio 2009; 15: 511-531.
5. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. Growth Horm IGF Res 2008; 18: 89-110.
6. Cassorla F, Eyzaguirre F, Gaete X. Clasificación y valoración de la talla baja. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4ª edición. 16: 188 -203. McGraw-Hill/Interamericana de España, S.A.U. Madrid. 2009. .
7. Argente O, Soriano L. Manual de Endocrinología Pediátrica. Hipocrecimiento. Ed. Ergon. Madrid. 2010. Capítulo1: 1-13.
8. Ali O, Cohen P. Hipofisis y Retraso del Crecimiento. En: Manual de Endocrinología y Metabolismo. 4ª. Edición. Lippincott Williams & Wilkins. 2010; 7: 93-103.

9. **Argente O, Soriano L.** Manual de Endocrinología Pediátrica. Hipocrecimiento. Ed. Ergon. Madrid. 2010. Capítulo1: 1-13.
10. **Bhadada SK, Bhansali A, Ravikumar P, Kochhar R, Nain CK, Dutta P, et al.** Changing scenario in aetiological profile of short stature in India-growing importance of celiac disease: a study from tertiary care centre. *Indian J Pediatr* 2011; 78: 41-44.
11. **Waterlow JC, Jackson AA.** Nutrition and protein turnover in man. *Br Med Bull* 1981; 37: 5-10.
12. **Preece MA, Law CM, Davies PS.** The growth of children with chronic paediatric disease. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 453-477.
13. **Bhadada SK, Agrawal NK, Singh SK, Agrawal JK.** Etiological profile of short stature. *Indian J Pediatr* 2003; 70: 545-547.
14. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-911.
15. **Collin P, Huhtala H, Virta L, Kekkonen L, Reunala T.** Diagnosis of celiac disease in clinical practice: physician's alertness to the condition essential. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 152-156.
16. **Kaukinen K, Lindfors K, Collin P, Koskinen O, Maki M.** Coeliac disease--a diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1205-1216.
17. **Guerrero R.** Enfermedades Inflamatorias gastrointestinales. En: *Fundamentos de Pediatría*. Tomo III. Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín, Colombia 2006. 229 - 236.
18. **Soylu OB, Ozturk Y.** Helicobacter pylori infection: effect on malnutrition and growth failure in dyspeptic children. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 557-562.
19. **Weaver LT.** Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene Meeting at Manson House, London, 16 February 1995. Aspects of Helicobacter pylori infection in the developing and developed world. Helicobacter pylori infection, nutrition and growth of West African infants. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89: 347-350.
20. **Duque JJ.** Helicobacter pylori en la mucosa gástrica de cadáveres de niños. *Iatreia* 1999; 12: 135-138.
21. **Castañó T, Rojas C, Calvo V, Escobar G, Valencia LM.** Helicobacter pylori y plaquetas. *Medicina & Laboratorio* 2009; 15: 457-463.
22. **Windle HJ, Kelleher D, Crabtree JE.** Childhood Helicobacter pylori infection and growth impairment in developing countries: a vicious cycle? *Pediatrics* 2007; 119: e754-759.
23. **Thomas JE, Dale A, Bunn JE, Harding M, Coward WA, Cole TJ, et al.** Early Helicobacter pylori colonisation: the association with growth faltering in The Gambia. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1149-1154.
24. **Richter T, List S, Muller DM, Deutscher J, Uhlig HH, Krumbiegel P, et al.** Five- to 7-year-old children with Helicobacter pylori infection are smaller than Helicobacter-negative children: a cross-sectional population-based study of 3,315 children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 472-475.
25. **Calzada R.** Talla baja Nutricional. En: *Identificación y manejo del niño con talla baja*. Intersistemas editores. México. 2007; 207: 1083-1096.
26. **Akam M.** Helicobacter pylori and micronutrients. *Indian Pediatr* 2010; 47: 119-126.
27. **Annibale B, Capurso G, Martino G, Grossi C, Delle Fave G.** Iron deficiency anaemia and Helicobacter pylori infection. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 515-519.
28. **Perez-Perez GI, Israel DA.** Role of iron in Helicobacter pylori: its influence in outer membrane protein expression and in pathogenicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1263-1265.
29. **Annibale B, Capurso G, Lahner E, Passi S, Ricci R, Maggio F, et al.** Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with Helicobacter pylori gastritis and associated iron deficiency anaemia. *Gut* 2003; 52: 496-501.
30. **Hershko C, Skikne B.** Pathogenesis and management of iron deficiency anemia: emerging role of celiac disease, helicobacter pylori, and autoimmune gastritis. *Semin Hematol* 2009; 46: 339-350.
31. **Saad RJ, Chey WD.** Breath tests for gastrointestinal disease: the real deal or just a lot of hot air? *Gastroenterology* 2007; 133: 1763-1766.
32. **Campuzano-Maya G.** An optimized 13C-urea breath test for the diagnosis of H pylori infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5454-5464.
33. OPS La desnutrición en lactantes y niños pequeños en América Latina y El Caribe: alcanzando los objetivos de desarrollo del milenio, 2008.
34. **Mehls O, Lindberg A, Nissel R, Haffner D, Hokken-Koelega A, Ranke MB.** Predicting the response to growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 686-692.
35. **Mehls O, Wuhl E, Tonshoff B, Schaefer F, Nissel R, Haffner D.** Growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease. *Acta Paediatr* 2008; 97: 1159-1164.
36. **Fischbach M, Terzic J, Menouer S, Dheu C, Soskin S, Helmstetter A, et al.** Intensified and daily hemodialysis in children might improve statural growth. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1746-1752.
37. **Tonshoff B, Mehls O.** Interaction between glucocorticoids and the somatotrophic axis. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 417: 72-75.
38. **Pereira PC, Miranda DM, Oliveira EA, Silva AC.** Molecular pathophysiology of renal tubular acidosis. *Curr Genomics* 2009; 10: 51-59.
39. **Mul D, Grote FK, Goudriaan JR, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wit JM, Oostdijk W.** Should blood gas analysis be part of the diagnostic workup of short children? Auxological data and blood gas analysis in children with renal tubular acidosis. *Horm Res Paediatr* 2010; 74: 351-357.
40. **Asadi-Pooya AA, Karimi M, Immanieh MH.** Growth retardation in children with thalassaemia major. *Haema* 2004; 7: 493-496.

41. **Collett-Solberg PF, Fleenor D, Schultz WH, Ware RE.** Short stature in children with sickle cell anemia correlates with alterations in the IGF-I axis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 211-218.
42. **Rosenfeld R, Cohen P.** Disorders of Growth Hormone/ Insulin-like Growth Factor Secretion and Action. En: Sperling M. *Pediatric Endocrinology*. Third Edition. Philadelphia. 2008. Saunders, Elsevier. Capítulo 8, páginas 254-334
43. National Center for Health Statics. National Health Interview Survey. 2006. Disponible en [www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/200606\\_15.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/200606_15.pdf). Accedido enero 13 de 2011.
44. **Baum WF, Schneyer U, Lantzsch AM, Kloditz E.** Delay of growth and development in children with bronchial asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 53-59.
45. **Flanagan AM, Chambers TJ.** Stimulation of bone nodule formation in vitro by prostaglandins E1 and E2. *Endocrinology* 1992; 130: 443-448.
46. **Allen DB.** Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism, and adrenal function. *Adv Pediatr* 2006; 53: 101-110.
47. **Majaliwa ES, Mohn A, Chiarelli F.** Growth and puberty in children with HIV infection. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 85-90.
48. **Newell ML, Borja MC, Peckham C.** Height, weight, and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe. *Pediatrics* 2003; 111: e52-60.
49. **Guillen S, Ramos JT, Resino R, Bellon JM, Munoz MA.** Impact on weight and height with the use of HAART in HIV-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 334-338.
50. **Hung LQ, de Vries PJ, Giao PT, Binh TQ, Nam NV, Chong MT, et al.** Nutritional status following malaria control in a Vietnamese ethnic minority commune. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 891-899.
51. **Yavascan O, Aksu N, Anil M, Kara OD, Aydin Y, Kangin M, et al.** Postnatal assessment of growth, nutrition, and urinary tract infections of infants with antenatally detected hydronephrosis. *Int Urol Nephrol* 2010; 42: 781-788.
52. **Zhou H, Ohtsuka R, He Y, Yuan L, Yamauchi T, Sleight AC.** Impact of parasitic infections and dietary intake on child growth in the schistosomiasis-endemic Dongting Lake Region, China. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72: 534-539.
53. **Bhutta ZA.** Effect of infections and environmental factors on growth and nutritional status in developing countries. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43 Suppl 3: S13-21.
54. **Siklar Z, Tuna C, Dallar Y, Tanyer G.** Zinc deficiency: a contributing factor of short stature in growth hormone deficient children. *J Trop Pediatr* 2003; 49: 187-188.
55. **Preston A, Storch EA, Lewin A, Geffken GR, Baumeister AL, Strawser MS, et al.** Parental stress and maladjustment in children with short stature. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44: 327-331.
56. **Gilmour J, Skuse D.** A case-comparison study of the characteristics of children with a short stature syndrome induced by stress (Hyperphagic Short Stature) and a consecutive series of unaffected "stressed" children. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40: 969-978.
57. **Gilmour J, Skuse D, Pembrey M.** Hyperphagic short stature and Prader-Willi syndrome: a comparison of behavioural phenotypes, genotypes and indices of stress. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 129-137.
58. **Calzada R, Ruiz R, Altamirano N.** Estudios de laboratorio no hormonales en el paciente con talla baja. En: Pérez P, Medrano ME, Reza A. *Pruebas diagnósticas en endocrinología*. Segunda edición. México D.F. Editorial Alfil. 2011. 33: 355-374.
59. **Cano G, Posada A.** Síndrome Anémico. En: *Fundamentos de Pediatría*. Tomo IV. 3ª ed. Medellín. CIB. 2007. Capítulo 1: 3-24.
60. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1: S11-61.
61. **Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G.** Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin Neonatol* 2002; 7: 3-15.
62. **Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS.** The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002; 166: 1056-1062.
63. **Halperin ML, Kamel KS.** Potassium. *Lancet* 1998; 352: 135-140.