

Estudio del crecimiento estatural en niños con insuficiencia renal crónica

J. Rodríguez Soriano, A. Vallo, P. Martul, G. Castillo y R. Oliveros

* Secciones de Nefrología y Endocrinología. Departamento de Pediatría. Hospital Infantil de Cruces y Universidad del País Vasco. Bilbao.

RESUMEN

El presente trabajo tiene por objeto analizar estadísticamente la relación entre el retraso de crecimiento observado en niños con insuficiencia renal crónica y diversos factores nutricionales, metabólicos y hormonales. Se estudiaron 18 niños con filtración glomerular inferior a 50 ml/min/1,73 m² durante un período de doce meses. Los estudios fueron realizados por triplicado: al inicio, a los seis meses y a los doce meses, analizándose la media de estos tres valores. El «score» Z (o «score» de desviación estándar) de la talla referida a edad cronológica estaba disminuido ($-1,84 \pm 1,06$, rango: $-0,34$ a $-4,35$) y se correlacionaba significativamente con el retraso de edad ósea en años. La velocidad de crecimiento, expresada en porcentaje de la velocidad de crecimiento esperada para la edad ósea del sujeto, se correlacionaba positivamente con la filtración glomerular, el consumo calórico, la ingesta proteica y los niveles plasmáticos de T₃ y T₄ y negativamente con los niveles radioinmunológicos de somatomedina C. Este estudio demuestra la etiología multifactorial del retraso de crecimiento observado en niños con insuficiencia renal crónica, que sigue constituyendo una complicación difícilmente prevenible o tratable.

Palabras clave: **Crecimiento. Insuficiencia renal crónica. Enanismo renal.**

STUDY OF LINEAR GROWTH IN CHILDREN WITH CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

SUMMARY

Nutritional, metabolic and hormonal factors affecting the growth rates of children with chronic renal insufficiency were statistically evaluated in 18 children with glomerular filtration rates lower than 50 ml/min/1.73 m². The study was prospectively performed during a period of 12 months, and the data were collected at times 0, 6 months and 12 months and expressed as the mean of these three evaluations. The Z score (or standard deviation score) for height referred to chronological age was diminished (-1.84 ± 1.06 , range: $\times 0.34$ to $\times 4.35$) and it was significantly correlated with bone age delay in years. Growth velocity, expressed as percent of expected height velocity for bone age, was positively correlated with glomerular filtration rate, caloric and protein intake and plasma levels of T₃ and T₄, and negatively with radioimmunological levels of somatomedin C. This investigation demonstrates the variety of etiological factors causing growth retardation in children with chronic renal insufficiency, a complication which remains of difficult prevention and treatment.

Key words: **Growth. Chronic renal insufficiency. Renal dwarfism.**

Correspondencia: Dr. Juan Rodríguez Soriano.
Jefe Departamento de Pediatría.
Hospital Infantil de Cruces.
Baracaldo (Vizcaya).

Introducción

El retraso de crecimiento estatural constituye una importante consecuencia de la insuficiencia renal crónica (IRC) en niños ¹⁻⁸. Dado que la mayoría de estos enfermos pueden alcanzar hoy día la edad adulta gracias a la aplicación de medidas sustitutivas de la función renal, tales como hemodiálisis, diálisis peritoneal continua o trasplante, es de extrema importancia evitar que desarrollen un enanismo definitivo irreversible. Presentamos los resultados de un estudio prospectivo que analiza estadísticamente los parámetros de crecimiento estatural de un grupo de niños con IRC con posibles factores causales: nutricionales, metabólicos y hormonales.

Material y métodos

Pacientes

El estudio se realizó en 18 niños (11 varones y 7 hembras) de tres a dieciséis años de edad afectados de IRC (filtración glomerular inferior a 50 ml/min/1,73 m²). Las características clínicas se detallan en la tabla I.

Tabla I. Características clínicas de 18 niños con insuficiencia renal crónica

Paciente (n.º)	Edad (años)	Sexo	Diagnóstico	Aclaramiento creatinina (ml/min/1,73 m ²)
1	8	H	Hipoplasia renal	46
2	3	H	Hipoplasia renal	43
3	3	V	Uropatía	38
4	6	V	Uropatía	32
5	15	V	Uropatía	27
6	14	H	Uropatía	24
7	3	V	Uropatía/displasia renal	19
8	16	H	G. membranoproliferativa	17
9	12	H	Nefronoptosis	16
10	6	V	Hipoplasia/displasia renal	15
11	6	H	Necrosis cortical renal	14
12	6	V	Necrosis cortical renal	12
13	14	V	Uropatía	HD
14	9	H	Síndrome nefrótico (GSF)	HD
15	12	V	Síndrome nefrótico (GSF)	HD
16	11	V	Síndrome nefrótico (GSF)	HD
17	5	V	Hipoplasia renal	DPCA
18	11	V	Hipoplasia/displasia renal	DPCA

GSF = Glomeruloesclerosis segmentaria y focal.
 HD = Hemodiálisis.
 DPCA = Diálisis peritoneal continua ambulatoria.

Protocolo de estudio

El estudio fue realizado de manera prospectiva a lo largo de un período de doce meses. La valoración de

los parámetros antropométricos, de función renal, nutricionales, metabólicos y hormonales fue realizada al inicio del estudio, a los seis meses y a los doce meses. Los datos presentados representan la media de estas tres valoraciones. El tratamiento farmacológico, dietético o dialítico fue el indicado clínicamente para el paciente en cuestión y no se establecieron modificaciones previas al mismo.

Métodos

La estatura fue medida mediante un estadiómetro y la edad ósea fue estimada en una radiografía de mano y muñeca izquierdas de acuerdo con los estándares de Greulich y Pyle ⁹. El crecimiento fue expresado en desviaciones estándar (DE) con respecto al valor promedio de la población normal, ya sea en referencia a la edad cronológica (EC) o la edad ósea (EO). EL «score» Z o «standar deviation score» fue calculado a partir de la fórmula de Tanner ¹⁰:

$$Z_{(EC \text{ o } EO)} = \frac{\text{Talla observada-talla esperada en cm. (para EC o EO)}}{\text{DE de la talla media esperada en cm. (para EC o EO)}}$$

La talla media esperada (percentil 50) y la DE para dicha talla fueron obtenidos a partir de los datos de normalidad publicados por Tanner y cols. ¹¹.

La velocidad de crecimiento fue calculada para el período de los doce meses de estudio y fue expresada en porcentaje de la velocidad de crecimiento esperada para la edad ósea del individuo en cuestión (VC_{EO}), de acuerdo con la fórmula propuesta por Saenger y cols. ¹²:

$$VC_{EO} (\%) = \frac{\text{Velocidad de crecimiento observada en cm/año}}{\text{Velocidad de crecimiento esperada para EO en cm/año}} \times 100$$

El peso se expresó mediante el índice peso/talla. Los índices nutricionales fueron calculados a partir de una encuesta alimentaria que abarcaba un período de siete días y se expresaron en relación con las recomendaciones dietéticas óptimas para la edad del niño ¹³. La filtración glomerular fue estimada mediante el aclaramiento de creatinina.

Creatinina en sangre y orina fue determinada mediante una valoración cinética de la reacción de Jaffé (autoanalizador de creatinina Beckman). Las determinaciones plasmáticas de tiroestimulina (TSH), T₃, T₄, globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG), hormona de crecimiento (HGH), somatomedina C, hormona paratiroidea (PTH), 25-OH-vitamina D₃, cortisol y prolactina fueron realizadas mediante kits

comerciales utilizando técnicas de ligazón competitiva o radioinmunoensayo.

Las diferencias estadísticas fueron analizadas mediante el test de la t de Student para muestras apareadas. La correlación más significativa entre dos variables, lineal o curvilínea, fue la seleccionada. Los datos se expresan en forma de media \pm DE. Una p menor de 0,05 fue considerada como significativa.

Resultados

Datos antropométricos

El «score» Z de talla, referido a edad cronológica, era de $-1,84 \pm 1,06$, con un amplio rango que oscilaba entre $-0,34$ y $-4,35$ (Fig. 1). El peso era proporcionado a la talla y el índice peso/talla se situaba siempre entre 0,90 y 1,10. Existía un retraso constante de maduración ósea, que no guardaba relación con la edad cronológica o con el grado de insuficiencia renal. El «score» Z de talla, referido a edad ósea, era de $-0,2 \pm 1,13$, significativamente superior al referido a edad cronológica ($p < 0,001$, Fig. 1). Existía una correlación significativa entre el retraso de talla, medido por el «score» Z para edad cronológica, y el retraso de edad ósea en años ($r = 0,76$, $p < 0,001$, Fig. 2).

Relación entre crecimiento y función renal

La relación entre los datos antropométricos y el grado de insuficiencia renal se expresa en la tabla II y figura 3. La función renal promedio era de $18,5 \pm 13,7$ ml/min/1,73 m², pero seis pacientes presentaban un cuadro de IRC terminal que precisaba tratamiento sustitutivo mediante hemodiálisis o

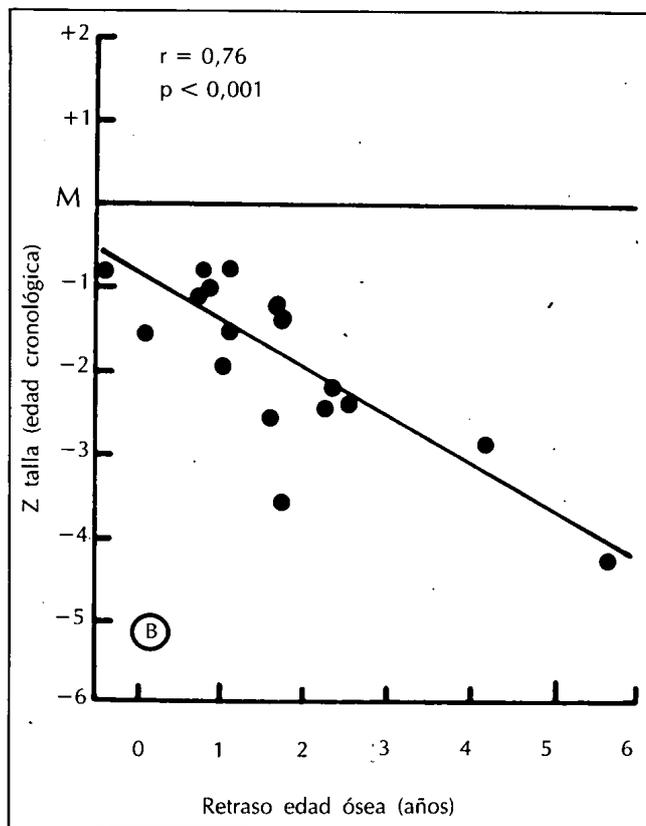


Fig. 2.—Relación entre «score» Z de talla referido a edad cronológica y el retraso de edad ósea (edad cronológica en años - edad ósea en años): $y = 0,9 - 0,55x$.

diálisis peritoneal continua ambulatoria. Existían correlaciones significativas entre el «score» Z de talla, referido a edad ósea, y tanto el cociente 1/creatinina plasmática ($r = 0,64$, $p < 0,01$) como el aclaramiento de creatinina ($r = 0,57$, $p < 0,01$). Asimismo, la velocidad de crecimiento se correlacionaba significativamente con el cociente 1/creatinina plasmática ($r = 0,78$, $p < 0,001$) y con el aclaramiento de creatinina ($r = 0,59$, $p < 0,01$). La velocidad de crecimiento en niños con un cociente 1/creatinina superior a 0,2 era de 94 ± 28 % de la normalidad, mientras que era sólo del 35 ± 26 % en niños con cociente inferior a 0,2 ($p < 0,0005$, Fig. 3).

Relación entre crecimiento y factores nutricionales (tabla II)

Existía una correlación muy significativa entre el consumo calórico, expresado en porcentaje de la cantidad de calorías recomendadas para la edad del niño (RDA) y la velocidad de crecimiento, expresada también en porcentaje de normalidad para edad ósea ($r = 0,75$, $p < 0,001$). La influencia ejercida por la ingesta proteica era también importante, ya que también existía una correlación significativa entre la misma y la velocidad de crecimiento ($r = 0,72$, $p < 0,001$).

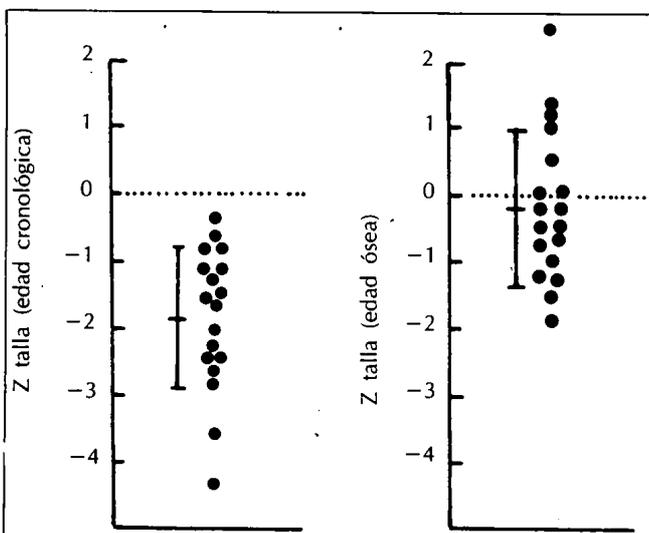


Fig. 1.—«Score» Z de talla referido a edad cronológica y a edad ósea (media \pm DE).

Tabla II. Correlaciones entre los datos antropométricos y los datos de función renal, nutricionales y hormonales

	Media ± DE	Correlación con Z talla para EC * o EO **	Correlación con VC _{EO}
Función renal			
1/Cr plasma	0,39 ± 0,32	r = 0,64, p < 0,001 **	r = 0,78, p < 0,001
C _{cr} (ml/min/1,73 m ²)	18,5 ± 13,7	r = 0,57, p < 0,01 **	r = 0,59, p < 0,01
Nutrición			
Consumo calórico (% RDA)	105 ± 41	NS	r = 0,75, p < 0,001
Ingesta proteica (mg/kg/día)	2,7 ± 1,2	NS	r = 0,72, p < 0,001
Datos hormonales			
TSH, basal (mU/ml.)	6,2 ± 1,1	NS	NS
TSH, estimulada por TRF (mU/ml.)	12,6 ± 4,3	NS	NS
T ₃ (ng/ml.)	1,5 ± 0,4	NS	r = 0,79, p < 0,001
T ₄ (µg/dl.)	7,7 ± 1,8	NS	r = 0,70, p < 0,001
TBG (pg/ml.)	24,0 ± 5,4	NS	NS
HGH, estimulada por insulina (ng/ml.)	18,5 ± 11,8	r = - 0,46, p < 0,05 *	NS
Somatomedina C (U/ml.)	2,0 ± 2,1	NS	r = - 0,55, p < 0,05
PTH (ng/ml.)	2,4 ± 1,5	r = - 0,80, p < 0,001 *	NS
25-OHD ₃ (ng/ml.)	119,4 ± 129,4	NS	NS
Cortisol, basal (µg/dl.)	17,6 ± 6,3	NS	NS
Cortisol, estimulado por insulina (µg/dl.)	29,8 ± 10,9	NS	NS
Prolactina, basal (ng/ml.):			
V (n = 11)	20,9 ± 9,0	NS	NS
H (n = 7)	24,8 ± 18,9	NS	NS
Prolactina, estimulada por TRF (ng/ml.):			
V (n = 11)	31,3 ± 7,7	NS	NS
H (n = 7)	40,4 ± 22,8	NS	NS

VC_{EO} = Velocidad de crecimiento, expresada en porcentaje de valores normales referidos a edad ósea.
 EC: Edad cronológica.
 EO: Edad ósea.

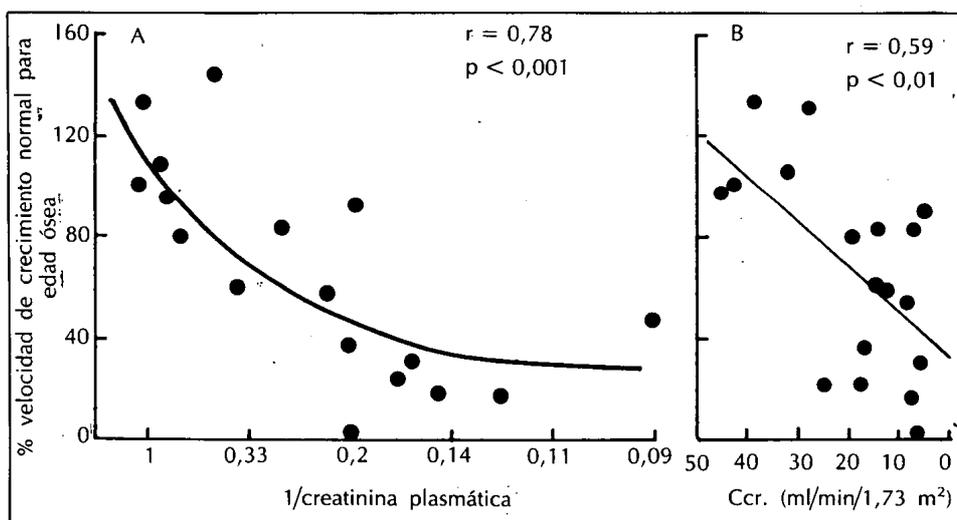


Fig. 3.—Relación entre la velocidad de crecimiento y la función renal: A) Con el cociente 1/creatinina plasmática: $y = 3,7 + 245,8x - 139,1x^2$. B) Con el aclaramiento de creatinina: $y = 32,6 + 1,8x$.

Relación entre crecimiento y factores metabólicos y hormonales (tabla II)

El eje tiroideo mostró valores globalmente normales, tanto para TSH basal como estimulada por TRF ($6,2 \pm 1,1$ y $12,6 \pm 4,3$ mU/ml., respectivamente), T₃ ($1,5 \pm 0,4$ ng/ml.), T₄ ($7,7 \pm 1,8$ µg/dl.) y TBG ($24,0 \pm 5,4$ pg/ml.). Existían correlaciones significa-

tivas entre la velocidad de crecimiento y los valores individuales de T₃ ($r = 0,79$, $p < 0,001$) y T₄ ($r = 0,70$, $p < 0,001$).

La hormona de crecimiento (HGH) presentó un pico normal de respuesta a la administración de insulina ($18,5 \pm 11,8$ ng/ml.), no existiendo correlación con la velocidad de crecimiento, pero sí, e inversamente, con el «score» Z de talla, referido a edad cro-

nológica ($r = 0,46$, $p < 0,05$). La *somatomedina C*, medida por radioinmunoensayo, presentó valores normales para cada grupo de edad y sexo (media global: $2,4 \pm 1,5$ U/ml.), existiendo una correlación inversa significativa con la velocidad de crecimiento ($r = -0,55$, $p < 0,05$).

Los factores reguladores del metabolismo calcio-fosfórico aparecían marcadamente influenciados por el grado de insuficiencia renal y por la ingesta terapéutica de vitamina D. La *hormona paratiroidea* (PTH), medida por un radioinmunoensayo que reconoce el grupo C terminal, presentó un valor promedio elevado ($2,4 \pm 1,5$ ng/ml.), no existiendo correlación significativa con la velocidad de crecimiento, aunque sí, inversamente, con el «score» Z de talla referido a edad cronológica ($r = -0,80$, $p < 0,001$). Esta correlación traducía el hecho de que aquellos enfermos con mayor grado de insuficiencia renal presentaban a su vez niveles más elevados de PTH y mayor retraso de crecimiento estatural. El *25-OH-vitamina D₃* presentó también un valor promedio elevado ($119,4 \pm 129,4$ ng/ml.), como consecuencia la administración de vitamina D a gran parte de estos enfermos.

Los valores de *cortisol*, basales ($17,6 \pm 6,3$ µg/dl.) o estimulados por la administración de insulina ($29,8 \pm 10,9$ µg/dl.), eran normales y no se correlacionaban con los datos antropométricos. Las cifras de *prolactina*, basales o estimuladas por TRF, eran globalmente normales en niños prepuberales, pero se elevaban en exceso en niños puberales, especialmente en hembras. No existían tampoco correlaciones significativas con los datos de crecimiento.

Discusión

Numerosos estudios han demostrado que el retraso de crecimiento se hace ya aparente en la fase no terminal de IRC, es decir, cuando la filtración glomerular se sitúa entre 10 y 40 % de la normalidad¹⁻⁸. Datos de la EDTA muestran que la mayoría de los niños presentan ya un retraso de crecimiento importante (alrededor de -3 DE) cuando entran en un programa de hemodiálisis crónica¹⁴, especialmente si la nefropatía se inició en los primeros dos años de la vida, como ocurre en las nefropatías congénitas o hereditarias^{6, 7, 15}. Después de los primeros años de la vida la velocidad de crecimiento en niños con IRC no terminal, puede mantenerse en límites más o menos normales. El crecimiento a lo largo de un particular percentil, más o menos alejado de los percentiles normales, va en gran parte a depender del retraso de edad ósea existente^{16, 17}. En nuestra serie el retraso de edad ósea era superior a un año en la totalidad de los enfermos y no guardaba relación con la edad cronológica ni con el grado de insuficiencia re-

nal. Rizzoni y cols.⁷ han mostrado que dicho retraso de maduración ósea se establece precozmente, al inicio del cuadro de insuficiencia renal, para permanecer luego, más o menos constante, a través de la infancia. Es importante señalar la importancia de este fenómeno como condicionante de la talla real del enfermo. No solamente se encontró una correlación significativa entre el retraso de talla y el retraso de edad ósea, hecho ya demostrado por Hodson y cols.¹⁸, sino que cuando la talla se refería a edad ósea, en vez de a edad cronológica, la totalidad de los pacientes se situaban entre $+2$ y -2 DE de la normalidad.

La velocidad de crecimiento, sin embargo, aun refiriendo la misma a la edad ósea, aparecía también influenciada en nuestro estudio por diversos factores, tales como grado de reducción de la función renal, ingesta caloricoproteica y diversas alteraciones hormonales. La relación entre crecimiento y función renal no ha sido rigurosamente estudiada, existiendo opiniones discrepantes que favorecen^{15, 19} o niegan^{7, 16} que la insuficiencia renal «per se», en fase no terminal, influyera directamente la velocidad de crecimiento. En nuestro estudio fue evidente que, aun dentro de un rango de crecimiento aparentemente aceptable, éste era menor cuanto más afectada estaba la función glomerular. De 13 niños con filtración glomerular inferior a 25 ml/min/ $1,73$ m², solamente cuatro (30 %) presentaban una velocidad de crecimiento superior al 75 % de la esperada para su edad ósea. Estos resultados corroboran los reportados por Betts y Magath¹⁵ que encontraron un crecimiento dentro del 90 % de la normalidad en niños con filtración glomerular superior a 25 ml/min/ $1,73$ m², mientras que con grados mayores de insuficiencia renal sólo un 45 % de los niños presentaban una velocidad de crecimiento superior al 75 % de la normalidad.

Indudablemente la insuficiencia renal ejerce su efecto deletéreo sobre el crecimiento no de manera directa, sino a través de múltiples alteraciones secundarias de tipo nutricional, metabólico u hormonal. Entre los factores analizados, la malnutrición caloricoproteica apareció como especialmente significativa. Hoy día está bien establecido que en el curso de la insuficiencia renal crónica se produce un cuadro de malnutrición caloricoproteica, como lo demuestra la reducción de la masa celular y del espacio intracelular, la disminución del contenido corporal de potasio, la disminución de las proteínas alcalinosolubles del tejido muscular, la disminución de la relación valina/glicina del plasma, etc.^{20, 21}. Se ha demostrado también que la velocidad de crecimiento mejora cuando se eleva el consumo calórico, especialmente en casos en los que la ingesta calórica era insuficiente²². En nuestro estudio existía una correlación significativa entre consumo calórico y velocidad de crecimiento, hecho ya constatado por otros autores^{7, 24}.

La encuesta dietética mostró que el consumo calórico promedio de ocho niños que crecieron un 80 % o más del esperado para su edad ósea era del 135 % del recomendado para su edad, con un rango entre 101 y 219 %. El papel ejercido por la ingesta proteica es también importante, especialmente si el aporte es claramente insuficiente. En nuestro estudio existía también una correlación significativa entre ingesta proteica y crecimiento, de manera que los ocho niños con velocidad de crecimiento normal ingirieron una ingesta proteica promedio de 3,4 g/kg/día, con un rango entre 1,9 y 5,2 g/kg/día. El nivel óptimo de ingesta proteica en niños con IRC es difícil de establecer, ya que una ingesta elevada no solamente aumenta el grado de intoxicación urémica, sino que también acelera el deterioro de la función renal, mientras que una ingesta muy disminuida, si bien puede enlentecer el avance de la insuficiencia renal, comporta la agravación de la malnutrición proteica^{25, 26}. Parece, por lo tanto, recomendable que el nivel de ingesta proteica no se aleje demasiado del mínimo indicado para niños normales de talla semejante⁶.

El análisis de los factores metabólicos y hormonales que pueden influenciar el crecimiento de niños con IRC es especialmente complejo²⁷. En nuestro estudio la velocidad de crecimiento se correlacionaba positivamente con las hormonas tiroideas y negativamente con la somatomedina C. La relación entre crecimiento y hormonas tiroideas es especialmente interesante, ya que no había sido constatada previamente. En general, los parámetros de función tiroidea son normales en pacientes con IRC no terminal, aunque en casos de uremia avanzada se ha encontrado una disminución de la ligazón de la tiroxina a las proteínas y una alteración de la conversión periférica de T₄ a T₃²⁸. En nuestra serie los valores de T₃ y T₄ se situaban dentro del rango de normalidad, pero los valores inferiores aparecían en niños que mostraban una velocidad de crecimiento inferior. La explicación de este hecho puede depender de la relación que ambas variables, crecimiento y función tiroidea, guardan con el grado de malnutrición, ya que es conocida la influencia de esta última sobre el funcionamiento tiroideo en adultos con IRC terminal²⁹. El hallazgo en nuestro estudio de una correlación significativa entre los valores de T₃, y tanto el consumo calórico como la ingesta proteica favorece esta hipótesis.

Las alteraciones de los factores hormonales reguladores del crecimiento son ampliamente conocidas. Los niveles de hormona de crecimiento suelen estar normales o elevados, mientras que los niveles de somatomedina C aparecen aumentados cuando se miden por radioinmunoensayo, pero están claramente disminuidos cuando se determina directamente la actividad biológica³⁰⁻³². Esta discrepancia se explica

por la presencia en sujetos urémicos de un péptido circulante que interfiere con la acción de la somatomedina C a nivel del cartílago de conjunción^{33, 34}. Nuestros hallazgos son concordantes con este hecho, ya que los niveles de somatomedina C aparecían más elevados en niños con menor velocidad de crecimiento, lo que sólo puede explicarse por la menor actividad funcional de dicha hormona. La posibilidad de que una depuración más efectiva de las moléculas «medias» o «pequeñas» o de que dosis terapéuticas elevadas de somatomedina C puedan eliminar dicho inhibidor o desbloquear su acción, respectivamente, está aún en vías de estudio.

Las alteraciones del metabolismo fosfocálcico, en relación con el hiperparatiroidismo secundario y la deficiencia de 1,25(OH)₂-vitamina D₃, pueden constituir factores inductores coadyuvantes del retraso de crecimiento, especialmente en niños con IRC avanzada y osteodistrofia renal severa¹⁸. En estos niños la administración de derivados activos de la vitamina D o la paratiroidectomía pueden seguirse de una cierta aceleración de la velocidad de crecimiento^{35, 36}. En nuestro estudio, el déficit de talla se correlacionaba negativamente con los niveles de parathormona, hecho lógico, ya que eran justamente los niños con mayor retraso de crecimiento los que presentaban un mayor grado de insuficiencia renal y, por lo tanto, los niveles más elevados de parathormonas. En general, con grados menores de insuficiencia renal, las alteraciones del metabolismo calciofosfórico contribuyen poco a enlentecer el crecimiento y la administración de vitamina D no da origen a una reacceleración del mismo³⁷. Es de interés mencionar que el contenido mineral óseo de niños con IRC no se correlaciona con la velocidad de crecimiento³⁸.

En resumen, el presente estudio demuestra que el retraso de crecimiento observado en niños con IRC tiene un origen multifactorial, y que entre los posibles agentes causales, en gran parte relacionados entre sí, destacan el retraso de maduración ósea, el grado de insuficiencia renal, la malnutrición calorico-proteica y la falta de actividad biológica de la somatomedina C.

Nota

Este trabajo ha sido presentado, en parte, en el XVI Congreso Español de Pediatría y publicado en forma resumida en las Actas de dicho Congreso [*An Esp Pediatr* 22 (supl. 21):64-71, 1975].

Bibliografía

1. Lewy JE y New MI: Growth in children with renal failure. *Am J Med* 58:65-68, 1975.
2. Stickler GN: Growth in children with chronic renal failure. *Pediatr Clin North Am* 23:885-894, 1976.
3. Melhs O, Ritz E, Gilli G y Kreuzer W: Growth in renal failure. *Nephron* 21:237-247, 1978.

4. Potter ED y Greifer I: Statural growth of children with renal disease. *Kidney Int* 14:334-339, 1978.
5. Schärer K: Growth in children with chronic renal failure. *Kidney Int* (supl 8):68-71, 1978.
6. Broyer M: Croissance et néphropathies. En *Néphrologie Pédiatrique*, P Royer, H Habib, H Mathieu y M Broyer, editores, Flammarion, París, pp. 441-451, 1983.
7. Rizzoni G, Basso T y Setari M: Growth in children with chronic renal failure on conservative treatment. *Kidney Int* 26:52-58, 1985.
8. Rizzoni G, Broyer M, Guest G, Fine R y Holliday MA: Growth retardation in children with chronic renal failure: scope of the problem. *Am J Kidney Dis* 7:256-261, 1986.
9. Greulich WW y Pyle SI: Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist, 2.^a edición, Standford University Press, Standford, Calif., 1957.
10. Tanner JM, Whitehouse RH, Highes PCR y Vince FP: Effects of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children, with growth hormone deficiency, low birthweight, inherited smallness, Turner's syndrome and other complaints. *Arch Dis Child* 46:745-782, 1971.
11. Tanner JM, Whitehouse RH y Takaishi M: Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity. British children, 1965. II. *Arch Dis Child* 41:613-635, 1966.
12. Saenger P, Wiedemann E, Schwartz E, Korth-Schutz S, Lewy JE, Riggio RR, Rubin AL, Stenzel KH y New MI: Somatomedin and growth after renal transplantation. *Pediatr Res* 8:163-169, 1974.
13. RDA Revised 1968 (7.^a edición), NAS-NRC Publications N.^o 1694.
14. Schärer K, Chantler C y Brunner FP: Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe 1975. *Proc EDTA* 13:59-105, 1976.
15. Betts PR y Magath G: Growth pattern and dietary intake of children with chronic renal insufficiency. *Brit Med J* II:189-193, 1974.
16. Kleinknecht C, Broyer M, Roy MP y Gagnadoux MF: La croissance au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Rev Pédiatr* 15:203-209, 1979.
17. Betts PR y White RHR: Growth potential and skeletal maturity in children with chronic renal failure. *Nephron* 16:325-332, 1976.
18. Hodson EM, Shaw PF, Evans RA, Dunstan CR, Hills EE, Wong SYP, Rosenberg AR y Roy LP: Growth retardation and renal osteodystrophy in children with chronic renal failure. *J Pediatr* 103:735-740, 1983.
19. Gilli G, Mehls O, Schärer K y Schuler HW: Growth, skeletal maturation, and sexual development in chronic renal failure. *Abstr 3rd Int Symp Pediatr Nephrol*, Washington, p: 14, 1974.
20. Chantler C y Holliday MA: Growth in children with renal disease with particular reference to the effects of caloric malnutrition: a review. *Clin Nephrol* 1:230-242, 1973.
21. Jones RWA, Ridgen SP, Barratt TM y Chantler C: The effects of chronic renal failure in infancy on growth, nutritional status and body composition. *Pediatr Res* 16:784-791, 1982.
22. Simmons JM, Wilson CJ, Potter DE y Holliday MA: Relation of calorie deficiency to growth failure in children on hemodialysis and the growth response to calorie supplementation. *N Engl J Med* 285:653-656, 1971.
23. Arnold WC, Danford D y Holliday MA: Effects of caloric supplementation on growth in children with uremia. *Kidney Int* 24:205-209, 1983.
24. Kohaut EC: Growth in children treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Int J Pediatr Nephrol* 4:93-98, 1983.
25. Salusky IB y Fine RM: Nutritional factors and progression of chronic renal failure. *Adv Pediatr* 33:150-158, 1986.
26. Wassner SJ, Bergstrom J, Brusilow SW, Harper A y Mitch W: Protein metabolism in renal failure: abnormalities and possible mechanisms. *Am J Kidney Dis* 7:285-291, 1986.
27. Holliday MA, Kulin HE, Lockwood DH y Rosenfeld RG: The endocrine control of growth in children with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 7:262-267, 1986.
28. Mooradian AD y Morley JE: Endocrine dysfunction in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 144:351-353, 1984.
29. Verger MF, Verger C, Hatt-Magnien D y Perrone F: Relationship between thyroid hormones and malnutrition in chronic renal failure. *Nephron* 45:211-215, 1987.
30. Arnold WC, Uthne K, Spencer EM, Piel C y Holliday MA: Somatomedin in children with chronic renal insufficiency. Relationship to growth rate and energy intake. *Int J Pediatr Nephrol* 4:29-34, 1983.
31. Phillips LS, Pennisi AJ, Belosky D, Uittenbogaart, Ettenger RB, Malekzadeh MH y Fine RN: Somatomedin activity and inorganic sulfate in children undergoing hemodialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 46:165-168, 1978.
32. Schwalbe SL, Betts PR, Rayner PHW y Rudd BT: Somatomedin activity in growth disorders and chronic renal insufficiency in children. *Brit Med J* I:679-682, 1977.
33. Phillips LS, Fusco AC, Unterman TG y Del Greco F: Somatomedin inhibitor in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 59:764-772, 1984.
34. Phillips LS y Koople JD: Circulating somatomedin activity and sulfate levels in adults with normal and impaired kidney function. *Metabolism* 30:1091-1095, 1981.
35. Chan JCM, Kodroff MB y Landwehr DM: Effects of 1,25 dihydroxyvitaminD₃ on renal function, mineral balance and growth of children with severe chronic renal failure. *Pediatrics* 68:559-570, 1981.
36. Chesney RW, Moorthy AV, Eisman JA, Jax DK, Mazess RB y De Luca HF: Increased growth after long-term oral 1-alpha 25 vitamin D₃ in childhood renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 298:238-242, 1978.
37. Langman CB, Mazur AT, Baron R y Norman NE: 25-hydroxy vitamin D₃ (calcidiol) therapy of juvenile renal osteodystrophy: Beneficial effect on linear growth velocity. *J Pediatr* 100:815-820, 1982.
38. Chesney RW, Mehls O, Anast CS, Brown E, Hammerman MR, Portale A, Fallon MD, Mahan J Jr y Alfrey AC: Renal osteodystrophy in children: The role of vitamin D, phosphorus and parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 7:275-284, 1986.