

REVISIONES

Crecimiento y nefropatía: Una aproximación desde la Pediatría General*

M. CRESPO

RESUMEN: En los últimos años han proliferado los estudios sobre el crecimiento del niño con nefropatía. En este trabajo se expone una revisión de conjunto de los problemas más relevantes, destacando los aspectos referidos a: edad de comienzo de la enfermedad, naturaleza de la nefropatía, filtración glomerular, factores nutritivos, osteodistrofia renal y eje GH-somatomedinas. PALABRAS CLAVE: CRECIMIENTO Y NEFROPATÍA. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y HORMONA DE CRECIMIENTO.

GROWTH AND NEPHROPATHY: AN APROACH FROM GENERAL PEDIATRICS. (SUMMARY): In the last years there have been a lot of studies about growth and development in the child with nephropathy. In this paper it is exposed a review of the more relevant problems, detaching the aspects referring to: age at the beginning of the illness, nature of the nephropathy, glomerular filtrate, nutritional factors, renal osteodistropia and axis GH-somatomedines. KEY WORDS: GROWTH AND NEPHROPATHY. CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY. GROWTH HORMONE.

«Posiblemente lo más que puede afirmarse es que todas las causas del infantilismo renal, a semejanza de las formas intestinal, cardiaca y de otros tipos de infantilismo, no se conocen a fondo» (MITCHELL, 1930). En 1976, tras reproducir esta idea al comienzo de su trabajo, STICKLER, añadía: «Unos 50 años más tarde, podemos enumerar algunos posibles factores causantes del «infantilismo renal», y excluir algunos a los que se concedió importancia, pero persiste en gran medida nuestra ignorancia. ¿Por qué algunos niños con nefropatía no crecen y muestran retardo en la maduración sexual, en tanto que otros, con una nefropatía similar, lo hacen normalmente?» (37).

En los últimos años hemos asistido a una auténtica eclosión de estudios sobre el crecimiento en el niño. Y el portador de nefropatía no ha sido excepción. Entre la labor de prestigiosos nefrólogos pediatras, debe destacarse la iniciativa norteamericana con el comité de expertos del «Growth failure in Children With Renal Disease Study» (CHAN et. al., 1990) (7).

II. El crecimiento junto al desarrollo, constituye el fenómeno biológico más característico de la edad infantil. Se utiliza, como es bien sabido, para establecer cronológicamente los límites del niño. Constituye un relevante bagaje del saber y quehacer del médico que se ocupa de la salud

* Conferencia pronunciada en el II Curso de Avances en Nefrología Infantil. Universidad de Oviedo (1990).

Departamento de Pediatría. Hospital N. S. de Covadonga. Universidad de Oviedo.

y de la enfermedad del niño. Conseguir la talla adecuada es una exigencia personal, familiar y social. Como acertadamente señala SALAZAR (1989), es la talla baja una encrucijada de problemas. La talla baja puede ser signo de una enfermedad, pero también, ser por sí mismo una «minusvalía», causa de stress (32).

Clásicamente se han agrupado los factores que intervienen en el crecimiento en cuatro categorías básicas denominadas «factores determinantes» (genéticos), «factores realizadores» (cartílago de crecimiento, fundamentalmente), «factores permisivos» (todos aquellos que garantizan una nutrición y metabolismo celular normal, entre los que ha destacado siempre el riñón) y «factores neurohormonales y reguladores» (entre los que algún papel juega el riñón, probablemente reteniendo inhibidores de aquéllos, ahorrando nutrientes esenciales y factores específicos y manteniendo la adecuada homeostasis del medio interno) (Tabla I).

TABLA I. FACTORES DE CRECIMIENTO

-
1. F. determinantes.
 2. F. realizadores.
 3. F. permisivos.
 4. F. reguladores.
-

III. El niño con talla baja es un «problema», independiente de la causa que la determina, que en la insuficiencia renal crónica puede aumentarse por las complejas vivencias de enfermedad crónica de tratamiento agresivo. Como afirma STABLER (1987) en los últimos 20 años ha surgido información valiosa que nos ayuda a entender la compleja afinidad existente entre la falta de crecimiento estatural y la maduración psicológica (36) (Tabla II).

TABLA II. EL NIÑO DE TALLA BAJA. PROBLEMAS PSICOLÓGICOS Y SOCIALES

-
1. Efectos específicos del hipocrecimiento.
 2. Interacción padres-hijo.
 3. Proyección en la competencia social.
 4. Repercusión en el rendimiento académico.
 5. Desarrollo psicosocial («el niño especial»).
-

Desde el punto de vista psicológico, el retraso en alcanzar la estatura adecuada a la edad cronológica, da lugar a una discrepancia edad-talla que provoca respuestas más dependientes de la talla que de la edad. Estos *efectos específicos del retraso del crecimiento* tienen repercusión diferente según la terminología empleada. En efecto, «talla baja» alude más a condición estática e inamovible, mientras que «retraso del crecimiento» indica preferentemente una situación en la que la velocidad de crecimiento ha disminuido, pero no se ha detenido definitivamente. Las vivencias de los niños con retraso del crecimiento son tan diversas, que pretender agruparlas en un grupo homogéneo no deja de ser una pura utopía, cuando no descarada irrealidad.

Una forma de afectación del niño abarca la *interacción padres-hijo*. En general, aquéllos suelen ser demasiado protectores o excesivamente restrictivos, y los consideran más vulnerables que los semejantes de estatura normal. Si el niño se encamina por rehuir de las tareas y responsabilidades apropiadas para su edad, se llegará a importantes problemas psicológicos, especialmente durante la adolescencia.

Los niños con talla baja muestran perturbaciones en la *competencia social*, en general mostrando menos capacidad para afrontar la frustración o las situaciones sociales complejas. La familia, a través de los

padres que establecen normas poco realistas o inapropiadas, pueden influir seriamente en el proceso de socialización de las relaciones del niño. Probablemente, sería muy interesante inducir a los padres a fomentar la independencia del niño, corriendo ciertos riesgos. Puesto que la conducta social exige aprendizaje como habilidad conductual que es.

Para los niños con baja talla, se ha señalado un peor *rendimiento académico*. Aseveración discutible para otros retrasos en el crecimiento, pero temible en los nefrópatas por la negativa repercusión que tiene en ellos su situación de enfermos crónicos. También el retraso en el crecimiento va a repercutir *en el desarrollo psicossocial*. Cada etapa del desarrollo, exige interpretación diferente e intervenciones distintas. Remitimos al lector interesado al interesante trabajo de STABLER Y GILBERT (1987), al que estamos siguiendo en este apartado (36).

Finalmente, en los niños que crecen poco en el curso de su nefropatía (abriéndose ahora un nuevo capítulo de abordaje terapéutico) hay que tener en cuenta los problemas asociados, en especial las expectativas del niño y de la familia sobre el resultado (en ocasiones fomentadas inconscientemente por el entusiasmo del médico, que luego no alcanza a conseguir). Y la sumación terapéutica del tratamiento con GH durante años (las inyecciones, los controles médicos periódicos, las reacciones de celos de los hermanos por la excesiva atención prestada por los padres al niño enfermo, las tensiones emocionales, la repercusión económica, entre otros) es otro factor que impele al niño a sentirse «un niño especial».

El pediatra no puede olvidar nunca que tanto en la salud como en la enfermedad del niño, influyen decisivamente la familia y el entorno socio-cultural en el

que vive y crece, y es el humanismo médico quien debe conjugar el rigor científico con todas las variables que lo condicionan. (SALAZAR, 1989) (32).

IV. Abordemos ahora, en breve síntesis, algunos de los aspectos más significativos del crecimiento. Más tarde, buscaremos la manera de interpretarlo. Ya quedaron enunciados antes los grupos de factores que intervienen en el crecimiento. De su normalidad resulta el conseguir la talla «ideal» o «adecuada» a cada sujeto. Ahora interesa destacar algunos de los hechos relacionados con el eje neurohormonal: hormona de crecimiento-somatomedinas (14, 31).

La hormona de crecimiento es un polipéptido de 21,5 kDa, sintetizado y almacenado en la adenohipófisis. Se libera de forma episódica y pulsátil durante todo el día, pero especialmente tras la fase de sueño de ondas lentas. Su secreción está controlada directamente por dos hormonas polipeptídicas hipotalámicas: la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH) y la hormona inhibidora de la liberación de hormona de crecimiento (somatostatina). El control incluye neurotransmisores y neuropéptidos cerebrales, el factor I de crecimiento de tipo insulínico, la GH misma, así como la GHRH y la somatostatina.

En líneas generales, el sistema adrenérgico —especialmente el subtipo alfa -2- estimula la liberación de GH, y el betaadrenérgico - primordialmente el subtipo beta 1—, lo inhibe.

La mayor parte de las neuronas que contienen GHRH se localizan en los núcleos ventrales, mediales y arqueado del hipotálamo. La somatostatina inhibe la secreción de TSH y GH a partir de la hipófisis, pero tiene otras muchas acciones.

La secreción episódica de la hormona de crecimiento depende de los ritmos es-

pecíficos de la GHRH y de la somatostatina. En general, la secreción de somatostatina controla los parámetros cronológicos (frecuencia y duración), mientras que la GHRH controla la intensidad de la liberación de GH.

Aunque se han observado acciones directas de la GH, las acciones promotoras del crecimiento son mediatizadas a través de péptidos denominados somatomedinas (Sm) o insulinlike growth factor (IGF). Se admiten dos, IGF-I e IGF-II con homología estructural con la insulina humana cercana al 50 %, y de un 70 % entre sí. Es de destacar que ambas, se unen muy estrechamente a proteínas transportadoras plasmáticas específicas. Los niveles de IGH-I (Sm-C) son dependientes de la GH y sus valores fisiológicos varían con la edad, siendo bajos en las etapas iniciales de la infancia, alcanzan su tasa más alta en la adolescencia. Los niveles de IGF-II dependen de la presencia de una mínima cantidad de GH circulante, permaneciendo invariables desde la edad de un año hasta el final de la octava década de la vida.

La acción biológica de la GH no se realiza en ausencia de T₃. Y los esteroides sexuales —andrógenos y estrógenos— tienen un papel destacado en la estimulación del crecimiento durante la pubertad (31).

La IGF-I circula en la sangre periférica unido a proteínas transportadoras de 29,28-31 y, aproximadamente, 150 kDa, que prolongan la vida media de este factor de crecimiento. Se admite que la proteína de 150 kDa depende más de la GH, pero los mecanismos fisiológicos aún no están suficientemente aclarados. Esta proteína de 150 kDa está formada por una subunidad ácida lábil (ALS) y otras fracciones.

En situaciones de grave malnutrición, a pesar de los elevados niveles de GH, las concentraciones de IGF-I son muy bajas.

La GH necesita de una proteína transportadora por el plasma y de un receptor proteico, imprescindible para la traducción de la señal de la GH hacia el IGF-I, al menos en el hígado, y probablemente también en los tejidos que utilizan el IGF-I como efector paracrino o autocrino.

Este factor de crecimiento I tiene un interés inmediato en el crecimiento de las placas óseas epifisarias. La GH estimula preferentemente a los precondrocitos indiferenciados en la zona de las células germinales o pluripotenciales. Mientras que el IGF-I estimula los condrocitos situados en las zonas proliferativas más distales a la epífisis. Es decir, la GH estimula la diferenciación de las células progenitoras, mientras que la acción del IGF-I está en relación con la expansión clonal de las células más diferenciadas. Esta teoría es similar a la referida al efecto dual de la GH sobre los preadipocitos.

El papel de las proteínas transportadoras del pequeño complejo (relacionadas con 25-35 kDa) no se conoce, pero se ha supuesto que ejercen un efecto modulador de los IGF sobre los tejidos. CIANFARINI Y HOLLY (1989), llegan a suponer que disregulaciones en estos mecanismos podrían explicar situaciones de perturbación del crecimiento, tanto por defecto como por exceso (6).

V. La valoración del crecimiento dispone de varios criterios para aceptarlo dentro o fuera de los límites considerados normales para la edad, el sexo y el grupo étnico. Como es bien sabido, desde no hace mucho, se están implantando patrones de crecimiento que hacen alusión a un grupo de niños afectados de determinadas patologías. Las tablas de percentiles, muy difundidas, pecan de imprecisión cuando se trata de llegar a valoraciones comparativas entre distintos pacientes y series. Muy útil, sin duda el método recomendable, es

la expresión en desviaciones estándar con relación al promedio (percentil 50) de la población normal, o «standard deviation score» («score» Z), calculada mediante la fórmula de Tanner:

$Z = \text{talla observada} - \text{talla esperada en cm.}/\text{DE de la talla media esperada en cm.}$
así como la velocidad de crecimiento (SAENGER et. al.):

$\text{IVC} = \text{velocidad de crecimiento (cm./año)}/\text{velocidad de crecimiento esperada (cm./año)} \times 100.$

Cuando se trate de representaciones gráficas, se debe seguir la propuesta por BROOK (1983), en la que se recogen para varones y hembras los límites máximo y mínimo de la velocidad de crecimiento en los 10 primeros años de vida (3).

Finalmente, parece recomendable la valoración del crecimiento del niño en general, y del nefrópata en particular, a través del modelo ICP (The Infancy-Childhood-Puberty Model of Growth, de Kadberg) (16). En él, el crecimiento lineal desde la segunda mitad del embarazo hasta concluir la pubertad se interpreta como resultado de tres partes superpuestas (crecimiento «fetal» que en el curso del primer año postnatal va siendo reemplazado por el «hormonal» (hormona de crecimiento y tiroidea), y a éste se une, en torno a los 10-11 años, el puberal (influenciado por las hormonas sexuales) (39).

A efectos de su aplicación para la interpretación del crecimiento de niños nefrópatas, es muy aleccionador. En efecto, el componente «de la lactancia» es un crecimiento fundamentalmente dependiente e influenciado por los factores nutritivos. Cuando más se acerca a los 2 años, mayor papel va adquiriendo la hormona de crecimiento, sobre un estado eutiroide y finalmente, el componente puberal no tendrá lugar si falla la actividad

de las hormonas esteroides sexuales (andrógenos y estrógenos).

En un trabajo publicado por FRENCH Y GENEL, (11) en 1986 en *Kydney International*, aparece una gráfica bajo el epígrafe de «patrón de crecimiento en el fallo renal» que reproduce fielmente en el nefrópata, los tres componentes del modelo ICP. En mi opinión, una buena parte de las discrepancias sobre el papel predominante de los factores de mayor influencia negativa en el crecimiento del niño nefrópata encuentra explicación en este modo de crecimiento.

VI. Nefropatías e hipocrecimiento. La patología renal se acompaña con frecuencia de perturbación en el crecimiento longitudinal del niño (14). Se ha admitido de antiguo, tal como se recogía en la introducción, y en algunas entidades con terminología tan evidente como la de «enanismo glucosúrico-nefrótico», una de las primitivas denominaciones para lo que hoy conocemos como síndrome de Fanconi o de Debré-Toni-Fanconi. En ocasiones, es el retraso en el crecimiento la única manifestación de enfermedad, tal como ocurre en la infancia, por ejemplo, para la enfermedad celiaca de un lado y para las enfermedades renales por otro (MAHONEY, 1987) (22).

Algunas consideraciones merecen ser acotadas antes de avanzar más.

1. Las nefropatías que afectan al intersticio renal y a las estructuras tubulares, tienen mayor tendencia a causar retraso del crecimiento que las que lo hacen al glomérulo.

2. Es factor primordial, la edad de comienzo de la enfermedad renal, probablemente en dependencia con la velocidad de crecimiento que biológicamente corresponde al niño.

3. Es preciso atender a la naturaleza de la enfermedad, puesto que las nefropa-

tías por disgenesia renal y la cistinosis, tienen más repercusión que las afecciones adquiridas (glomerulonefritis).

4. Se ha llegado a admitir que más del 50 % de los niños con enfermedades renales e hiperazotemia tienen o tendrán una talla inferior al percentil 3 de su edad cronológica (LEVY y NEW, 1975).

5. En el momento presente, no se puede invocar un factor único en el retraso del crecimiento de los niños nefrópatas (25, 28, 33), en general. Sin embargo, algunas entidades son consecuencia de uno o pocos factores fácilmente identificables y la mayor parte de las veces, compensables con relativa simplicidad terapéutica. Mientras en otras, resultan de la sumación de malnutrición, inhibidores de la somatomedina, osteodistrofia renal, acidosis y desórdenes electrolíticos, al menos. Llama la atención, sin embargo, el papel protagonista (23) y el brillante efecto conseguido en determinadas series, mediante el empleo de hormona de crecimiento de procedencia exógena (17) (Tabla III).

VII. Como ya quedó señalado antes, *el tipo de nefropatía* influye en la repercusión negativa sobre el crecimiento (Tabla IV). Un primer grupo, va a estar consti-

tuido (BROYER, 1983) por nefropatías que cursan *sin disminución del filtrado glomerular* (45). En ellas, no se ha invocado directamente como responsable al eje hormona de crecimiento-somatomedina. Tanto en las acidosis tubulares como en la diabetes insípida nefrogénica, la recuperación del crecimiento se consigue al compensar la acidosis o la pérdida de agua, respectivamente. En el síndrome de Bartter el crecimiento mejora con potasio y diuréticos ahorradores de potasio, e indometacina, haciéndose responsable de aquel, la hipopotasemia. (Recientemente, se ha comunicado un caso de síndrome de Bartter con deficiencia de hormona de crecimiento (ARAKI, et. al., 1989) (1).

Una forma particular de hipocrecimiento es el determinado por el raquitismo resistente a la vitamina D hipofosfático familiar (19). Causado por una pérdida excesiva de fosfatos por orina, debida a disfunción tubular que se hereda con carácter dominante ligado al cromosoma X. A la incurvación de las piernas, se une el retraso en el crecimiento lineal, perturbando la talla total al hacerlo en el segmento inferior. En efecto, mientras el segmento superior no sufre modificaciones, el infe-

TABLA III. CRECIMIENTO Y NEFROPATÍA

-
1. Mayor repercusión en las que afectan intersticio renal y túbulos.
 2. Factor primordial: edad de comienzo de la nefropatía.
 3. Dependencia de la naturaleza de la enfermedad.
 4. Cerca del 50 % de los niños con IRC tendrán talla < P3
 5. No existe un factor único en el retraso del crecimiento.
-

TABLA IV. CRECIMIENTO Y NEFROPATÍA

Sin FG disminuido	reposición de factores nutritivos y metabólicos.
Con FG disminuido	terapéutica multifactorial (nutritiva, metabólica, hormonal).

rior puede reflejar hasta un 15 % de déficit en la talla definitiva.

Recientemente un trabajo de STICKLER y MORGENSTERN (38) (1989), daba a conocer un hecho muy controvertido. La talla final no se modificó en su experiencia en los pacientes tratados.

Sin embargo, admitiendo que el defecto principal para el crecimiento radica en la hipofosfatemia y, secundariamente también, en la mala respuesta para la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, se ha propuesto que hasta no conseguir una aceptable tasa de fosfatos en sangre (al menos por encima de 3 mgrs. %), no se reanudaba el crecimiento. La terapéutica se apoya en la administración oral de fosfatos y en la administración de derivados activos de la vitamina D.

BALSAN y TIEDER (1990) han demostrado que la talla no se modifica con vitamina D ni con 25-OH-D_3 , pero sí lo hace positivamente con 1-alfa-OH-D_3 (1-3 mcg./día). Otro hecho puso de manifiesto: la estatura de los padres tenía poca influencia en el caso de los varones, pero guardaba una estrecha relación (con p menor de 0.002) para las hembras. El balance del fósforo parece positivarse con el empleo de GH exógena (2).

En el síndrome de Debré-Fanconi los determinantes del hipocrecimiento son varios factores. La pérdida de nutrientes específicos e importantes para el crecimiento, la acidosis tubular proximal y el raquitismo resistente a la vitamina D, constituyen los más relevantes. Singular protagonismo adquiere la causa del mismo, ya que viene siendo admitido universalmente que, los debidos a cistinosis, son de mayor afectación, y sin capacidad de recuperación.

En la hipercalciuria idiopática se responsabiliza del hipocrecimiento al balance

negativo de calcio. Cuando hay pérdida de sodio y responden a la indometacina, la recuperación del crecimiento es muy satisfactoria.

En el síndrome nefrótico con corticoterapia bien establecida, la talla se afecta poco, salvo en los corticorresistentes en los que se admite una pérdida de $-0,36\text{ DS/año}$. Junto a la pérdida proteica y de somatomedinas, juega papel destacado el hipotiroidismo, por pérdida de hormonas tiroideas circulantes. Se señala de especial repercusión en el síndrome nefrótico congénito de tipo finlandés.

Se conoce entre otros por los trabajos de NAKAGAWA et. al., (24) (1987) que, los glucocorticoides influyen en la regulación hipotalámica de la secreción de hormona de crecimiento, que el factor liberador disminuye la estimulación producida y que la somatostatina refuerza la inhibición ejercida. Como resultado asistimos a una disminución de la tasa de hormona de crecimiento en el suero. Y se ha comprobado que existe relación directa entre dosis administrada de prednisona y reducción de la secreción de hormona de crecimiento.

Se ha llegado a concluir que los glucocorticoides son necesarios para la biosíntesis de GH (de forma aguda estimulan su liberación; de forma crónica bloquean reversiblemente la secreción de GH). Esa inhibición por aumento del tono somatostatinérgico es reversible, de ahí que la administración a días alternos de los glucocorticoides permitan la normal secreción de GH y los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible no vean perturbado, habitualmente, su crecimiento longitudinal.

En el segundo grupo estaría constituido por las *nefropatías con disminución del filtrado glomerular*. El hipocrecimiento en los niños en insuficiencia renal crónica se ha convertido en un problema cru-

cial tras la generalización de los programas de diálisis y trasplantes (18). Estos niños condenados hace pocos años a una muerte relativamente próxima, llegan ahora a la edad adulta y han de integrarse en la sociedad «sin limitación de su esperanza de vida».

VIII. *Crecimiento e insuficiencia renal crónica.* Existen en la bibliografía, espléndidos trabajos destinados a analizar el problema del crecimiento en los niños con insuficiencia renal crónica. Una selección de los mismos, referida sólo a los últimos años, debe incluir las aportaciones de HOLLIDAY et. al., (15) (1986), RIZZONI et. al., (28) (1986) FRENCH y GENEL (1986) (11), SANTOS, FRIEDMAN y CHAN (33) (1986), RODRÍGUEZ SORIANO et. al., (30) (1988), REES et. al., (25) (1988), CIANFARINI y HOLLY (6) (1989), LEE et. al., (20) (1989), KOCH et. al., (17) (1989), FINE et. al., (8, 9) (1989), SIMÓN et. al., (35) (1990) y FINE (10) (1990), además del excelente capítulo de BROYER en un clásico de esta especialidad (*Nephrologie Pédiatrique*, de P. ROYER et. al., 1983) (5). En nuestro medio, hemos dado a conocer aspectos parciales en dos trabajos (REY GALÁN et. al., (26) 1987, RIAÑO GALÁN, et. al., (27), 1989).

Aunque la patogenia del hipocrecimiento en la IRC es multifactorial, dos aspectos han gozado de especial relevancia: uno, la valoración de la osteodistrofia renal; otro, el papel de la hormona de crecimiento.

En un importante trabajo de la Sección de Nefrología Infantil de la Asociación Española de Pediatría (1988) dando a conocer el «Registro estatal de pacientes pediátricos en insuficiencia renal terminal» (34), sólo 14 de los 272 casos recogidos tienen menos de dos años; mientras que 75 tienen ya más de 12 años. Y aunque no todos los niños en IRC muestran hipo-

crecimiento, es admitido que «*lo que se pierde, no se va a ganar después*» o, lo que es lo mismo, en el niño con IRC severa no cabe esperar recanalización apreciable. Se impone tratar antes de llegar a esta fase. Una cifra media, aceptable sin demasiado reparo, estima en que cerca del 30 %, al menos, de los niños con IRC dejan de crecer situándose por debajo de 2 DS, hecho que ocurre también en los dializados y trasplantados, siendo la talla definitiva (adultos) deficitaria. Parece que el nivel a partir del cual se compromete el crecimiento se corresponde con un filtrado glomerular en torno a 25-30 ml./min./1.73 m² s.c., influyendo en todo caso, la edad, las alteraciones metabólicas asociadas y el tipo de nefropatía. Aún en hemodiálisis, se estima que, aún con notables diferencias de un niño a otro, el retraso anual puede establecerse en torno a -0,42 DS.

Los factores que influyen en el crecimiento de estos pacientes pueden agruparse en tres categorías principales: 1) Los relacionados con la nutrición celular (acidosis, diselectrolitemia, malnutrición calórico-proteica, entre otros). 2) La osteodistrofia renal (¿podría incluirse en este apartado el retraso en la edad ósea?), y 3) Los factores hormonales (hormona de crecimiento, somatomedinas, proteínas transportadoras, hormonas tiroideas), junto a la naturaleza de la enfermedad determinante de la insuficiencia renal crónica.

Como ya quedó señalado antes, cuando la instauración de la IRC es muy precoz, en el curso del primero o segundo año de vida, la influencia va a ser muy importante a través de los factores metabólicos y nutricionales. Si el desarrollo de la IRC es en edad pediátrica muy avanzada o instaurada ésta llegara la edad puberal, cabe esperar un nuevo fenómeno: la perturbación en la secreción pulsátil de gonadotropinas, priva al organismo de uno de los

componentes más destacados para el estirón puberal, de una parte y, para el desarrollo de la pubertad, de otra (29).

No obstante, el principal grupo de pacientes va a estar en edad preescolar y escolar y es en él donde mayor protagonismo han tomado las aportaciones más significativas. Con menor importancia, la osteodistrofia renal; con mayor, las perturbaciones hormonales.

La osteodistrofia renal fue invocada como determinante del hipocrecimiento con aplicación de la correspondiente terapéutica y resultados a veces muy prometedores. Bien estudiado por CHAN, en nuestro medio pudimos comprobar que la administración de calcitriol (26) no modificó el ritmo de progresión del fallo renal, pero sí inducía un significativo aumento del índice de velocidad de crecimiento ($81,4 \pm 37,8$ versus $122 \pm 60,3$, p menor de 0,05). Cabe preguntarse si el papel de la PTH elevada y el descenso del calcitriol en estos pacientes, juegan papel directo en el crecimiento o a través de las deformidades óseas. GARNIER et. al., (1988), defienden que en los adolescentes insuficientes renales, el hiperparatiroidismo podría ser un factor de inhibición del crecimiento (12).

La malnutrición calórico-proteica fue ya sugerida en 1956 por WEST y SMITH en los pacientes urémicos. Estos niños tienen tendencia a destinar más sus calorías a formar tejido adiposo que a crecer en talla. Como es bien conocido por los nefrólogos, resulta casi imposible llevar adelante un aporte adecuado proteico para favorecer el crecimiento y limitar la progresión de la insuficiencia renal. Por ello, BROYER (1983) (4) recomendó que la ingesta proteica no se aleje demasiado del mínimo indicado para niños normales de talla semejante. Recomendación en la que insite RODRÍGUEZ SORIANO (1988) (30).

En el curso de la malnutrición calórico-proteica se produce una adaptación endocrina que ha sistematizado muy bien RIVAS (1990) en el estudio de la malnutrición en hipocrecimiento de origen enteral. En efecto, ante escasas disponibilidades energéticas y/o proteicas se produce un ajuste «a la baja» del gasto metabólico que conlleva: a) disminución de la TSH y, a nivel periférico, desvío de la conversión de T4 en rT3; b) disminución de secreción de insulina con balance nitrogenado negativo y descenso de la actividad somatomédica; c) elevación de la secreción de GH, y aumento de la tasa de cortisol; y d) finalmente, descenso de LH y disminución de testosterona. Los cuatro fenómenos comentados llevan a un mismo resultado: bajo crecimiento metafisario.

Junto a la edad del niño, la naturaleza de la nefropatía, el filtrado glomerular y los hechos ya comentados, de osteodistrofia renal y especialmente, de aporte calórico y proteico, destaca en este momento el papel de la hormona de crecimiento (Tabla V). Es obvio insistir ahora en un hecho ya bien establecido frente a lo que cabía esperar a priori: no se asiste a una marcada y generalizada recuperación del crecimiento tras el trasplante renal. SIMÓN et. al., (1990) (35), han llamado la atención de nuevo sobre este hecho destacando, además, que la talla inicial, la corticoterapia y la función del injerto son primordiales en el crecimiento post-trasplante. El mayor retraso de crecimiento lo observan en trasplantados con más de 10 años y con creatinina sérica superior a 2 mgrs. %.

En síntesis y referidos todos los datos a niños en IRC con filtrado glomerular no superior a 30 ml/min./1,73 m² s.c., en los que invariablemente se asocia retraso de crecimiento, se encuentra:

1. Secreción normal de GH con más de tres picos nocturnos por encima de 10

TABLA V. IRC Y RETRASO DEL
CRECIMIENTO

A)	Naturaleza de la enfermedad.
B)	Edad de comienzo.
C)	Filtración glomerular.
D)	1. Nutrición celular (acidosis, diselectrolitemia, malnutrición calórico-proteica, otros).
	2. Osteodistrofia renal.
	3. Factores hormonales.

ng./ml. y buena respuesta al test de estímulo con L-Dopa (Tabla VI).

2. Los niveles de somatomedinas (IGF-I e IGF-II) muestran discrepancias entre las determinaciones por RIA o por métodos biológicos, admitiéndose la existencia de inhibidores de bajo peso molecular (p.m. 900).

3. Se han demostrado (LEE, 1989) (20) niveles elevados de IGF-BP₂₅, sugiriendo que esta proteína juega un papel en el retraso de crecimiento. Los niveles altos de IGF-BP₅₃ quedan sin explicación posible. Se llega a suponer que las proteínas transportadoras de los factores de crecimiento (IGF-BP) de bajo peso molecular, son inhibidores del crecimiento, para unos autores, mientras que para otros, el desbalance en las mismas tiene efecto negativo en la modulación del crecimiento normal (20, 21).

4. Queda por aclarar el estado o no de eutiroidismo de estos pacientes. Sobre este fenómeno ha llamado la atención RODRIGUEZ SORIANO (1988) (30). Sin embargo, no hay datos disponibles para afirmar que el retraso del crecimiento en los IRC no acontece en estado de normalidad funcional tiroidea.

5. La mayoría de los pacientes tratados con hormona de crecimiento exógena que se corresponden con los datos más

arriba expuestos, responden bien a dosis «suprafisiológicas» (?), sin que se hayan apreciado efectos secundarios (no se modifica la tolerancia a los carbohidratos, no influye en la filtración glomerular, ni aumenta la edad ósea).

TABLA VI. IRC Y EJE GH - SM-c

1.	Secreción normal de GH
2.	Somatomedinas séricas: discordancia según métodos (RIA vs biológicos).
3.	Péptidos inhibidores del crecimiento.
4.	Desequilibrio en proteínas transportadoras de factores de crecimiento.
5.	Favorable respuesta a GH exógena.

En el momento presente, parece que el abordaje del hipocrecimiento «patológico» ya es una postura tardía. El médico ha de ir en busca de la normalidad del crecimiento del niño con IRC, puesto que el fenómeno de recanalización no es esperable y, para ello necesita polarizar sus actuaciones, teniendo siempre en cuenta qué componente del crecimiento es el que se está perturbando más (según modelo ICP), y el carácter multifactorial de sus objetivos van a ser: nutritivos, metabólicos (incluyendo aquí la osteodistrofia renal) y endocrinológicos. La aplicación de la hormona de crecimiento aún en fase de estudio (13), sin esperar a que se haya instaurado un hipocrecimiento llamativo, parece la tendencia actual. Probablemente, la velocidad de crecimiento o el índice de velocidad de crecimiento, puede ser un instrumento de trabajo de gran sensibilidad en manos del clínico experto.

Pediatría General y Nefrología Pediátrica, incorporando a Endocrinólogos y expertos en Crecimiento, han de abordar con criterio integrador el tratamiento de estos niños, de forma completa y más esperanzadora que nunca.

BIBLIOGRAFIA

1. ARAKI, K. *et al.*: *A case of Bartter Syndrome with growth hormone deficiency.* Act. Paediatr. Scand. (Suppl.) 1989; 166.
2. BALSAN, S. y TIEDER, M.: *Growth in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets.* J. Ped., 1990; 116: 365-371.
3. BROOK, C. G. D.: *Earlier recognition of abnormal stature.* Arch. Dis. Child. 1983; 58: 840.
4. BROYER, M.: *Crecimiento en niños con insuficiencia renal.* Clin. Ped. N. Amer., 1982; 4: 965-976.
5. BROYER, M.: *Croissance et néphropathies.* En «Nephrologie Pédiatrique» de Royer, P., Habib, R., Mathien, M. y Broyer, M., Flammarion, París, 3.^a ed., 1983, 441-451.
6. CIANFARANI, S. y HOLLY, J. M. P.: *Somatomedin-binding proteins: What role do they play in the growth process?* Eur. J. Pediatr., 1989; 149: 76-79.
7. CHAN, J. C. M., MCENERY, P. T. y CHINCHILLI, V. M.: *Growth failure in children with renal diseases.* A clinical trial in Pediatric Nephrology: Growth failure in renal diseases (GFRD) Study, J. Ped., 1990; 116 (Sup.) S1-S62.
8. FINE, R. N., SALUSKY, I. B. y ETTINGER, R. B.: *Terapéutica de la enfermedad renal en etapa terminal durante la primera y segunda infancia, y en la adolescencia.* Clin. Ped. N. Amer., 1987; 3: 849-862.
9. FINE, R. N. *et al.*: *Traitement des enfants atteints d'insuffisance rénale par une hormone de croissance humaine recombinante (rhGH).* Act. Nephrol. Hôp. Necker, Flammarion. París, 1989, 253-271.
10. FINE, R. N.: *Recent advances in the management of the infant, child, and adolescent with chronic renal failure.* Ped. Review, 1990; 11: 277-282.
11. FRENCH, C. B. y GENEL, M.: *Pathophysiology of growth failure in chronic renal insufficiency.* Kidney Intern., 1986; 30: 559-564.
12. GARNIER, P. *et al.*: *Influence des facteurs hormonaux sur la vitesse de croissance chez 23 adolescents insuffisants rénaux dialysés.* Archs. Fr. Pediatr., 1989; 46: 293.
13. HERNÁNDEZ, M.: *Criterios actuales de tratamiento con hormona de crecimiento.* Rev. Esp. Pediatr. 1990; 46: 1-16.
14. HINTZ, R. L. y ROSENFELD, R. G.: *Trastornos del crecimiento.* Ancora, S.A. Barcelona, 1987.
15. HOLLIDAY, M. A. *et al.*: *The endocrine control of growth in children with chronic renal failure.* Am. J. Kidney Dis., 1986; 7: 262-267.
16. KARLBERG, J.: *On the construction of the Infancy childhood-Puberty growth standard.* Acta Paediatr. Scand. (Suppl.), 1989; 356: 26-37.
17. KOCH, V. H. *et al.*: *Accelerated growth after recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure.* J. Pediatr., 1989; 115: 365-371.
18. KORSCH, B. M. *et al.*: *Experiencias con niños y sus familias durante la hemodiálisis duradera y el trasplante renal.* Clin. Ped. N. Amer., 1971; 2: 625-637.
19. KRUSE, M.: *Endocrine control and disturbances of calcium metabolism.* En «Pediatric Endocrinology. Past and future». Ranke, M. B. y Bierich, J. R. editors. M. D. Verlag. München, 1986; 67-75.
20. LEE, P. D. K. *et al.*: *IGF binding proteins in growth-retarded children with chronic renal failure.* Pediat. Res., 1989; 26: 308-315.
21. LIU, F., POWELL, D. R. y HITZ, R. L.: *Characterization of insulin-like growth factor-binding proteins in human serum from patients with chronic renal failure.* J. Clin. Endocr. Metab., 1990; 70: 620-628.
22. MAHONEY, C. P.: *Valoración del niño de estatura corta.* Clin. Ped. N. Amer., 1987; 4: 885-911.
23. MOELL, C.: *Chronic nonendocrine diseases with growth impairment; is growth hormone of therapeutic value?* Act. Paed. Scand. sup. 362, 1989: 69-71.
24. NAKAGAWA, K. *et al.*: *Dichosomic action of glucocorticoids on growth hormone secretion.* Acta Endocrinol. 1987; 116: 165.
25. REES, L. *et al.*: *Growth and endocrine function after renal transplantation.* Arch. Dis. Child., 1988; 63: 1326-1332.
26. REY GALÁN, C. *et al.*: *Efecto del tratamiento con 1,25 dihidroxivitamina D₃ en niños con insuficiencia renal crónica.* An. Esp. Pediatr., 1987; 27: 335-338.
27. RIAÑO GALÁN, I. *et al.*: *Insuficiencia renal crónica en 22 niños: diagnóstico y evolución.* An. Esp. Pediatr. 1989; 30: 275-278.
28. RIZZONI, G. *et al.*: *Growth retardation in children with chronic renal disease: Scope of the problem.* Am. J. Kidney Dis., 1986; 7: 256-261.
29. RODGER, R. S. C. *et al.*: *Loss of pulsatile luteinizing hormone secretion in men with chronic renal failure.* Brit. M. J., 1985; 291: 1598-1600.

30. RODRÍGUEZ SORIANO, J. *et al.*: *Estudio del crecimiento estatural en niños con insuficiencia crónica*. Nefrología, 1988; 8: 273-279.
31. ROGOL, A. D.: *Esteroides anabolizantes en el tratamiento de los trastornos de crecimiento*. Hosp. Pract. (ed. esp.), 1990; 5: 9-20.
32. SALAZAR, A.: *La talla baja: encrucijada de problemas*. Ed. Universidad de Salamanca, 1989.
33. SANTOS, F., FRIEDMAN, B. I. y CHAN, J. C. M.: *Management of chronic renal failure in children*. *Current Problems in Pediatrics*. Vol. 16 Year Book Med. Pb. Chicago, 1986.
34. SECCIÓN DE NEFROLOGÍA INFANTIL DE LA A.E.P.: *Registro estatal de pacientes pediátricos en insuficiencia renal terminal*. Nefrología, 1988; 8: 212-218.
35. SIMÓN, J. *et al.*: *Diez años de trasplante renal en niños*. An. Esp. Pediatr., 1990; 32: 202-208.
36. STABLER, B. y GILBER, M. C.: *Efectos psicológicos del retraso de crecimiento*. En «Trastornos del crecimiento» de HINTZ, R. L. y ROSENFELD, R. G. Ancora, S.A. Barcelona, 1987: 275-296.
37. STICKLER, G. B.: *Falta de crecimiento en el niño con nefropatía*. Clin. Ped. N. Amer., 1976; 4: 897-907.
38. STICKLER, G. B. y MORGENSTERN, B. Z.: *Hypophosphataemic rickets: final height and clinical symptoms in adults*. Lancet, 1989; ii: 902-905.
39. TSE, W. Y., HINDMARSH, P. C. y BROOK, C. G. D.: *The Infancy-childhood-Puberty model of growth: clinical aspects*. Acta Paediatr. Scand., 1989; 356: 38-43.

Petición de Separatas:

M. CRESPO

Departamento de Pediatría

Hospital de Covadonga

OVIEDO