

# **Efectos de la nutrición e infecciones sobre desarrollo óseo de niños en una área rural en Guatemala**

JOAO B. SALOMÓN\* ; ROBERT E. KLEIN\*\* ; MIGUEL A. GUZMAN\*\*  
y CIPRIANO CANOSA\*\*

## **RESUMEN**

Usando radiografías de la mano y la muñeca se examinó el desarrollo óseo de 1.346 niños de tres comunidades rurales de Guatemala. Los datos recopilados se comparan con los de Stuart, et. al, para desarrollo óseo normal. El retraso en el desarrollo óseo de la muestra guatemalteca estudiada es discutida en relación a una variedad de factores ambientales que se consideran involucrados. Se examinan detalladamente los factores de dieta y enfermedad, así como diferencias entre sexos, en el proceso de maduración ósea.

## **INTRODUCCION**

Durante el progreso del ser humano hacia la madurez adulta, dos fenómenos ocurren paralelamente: crecimiento y desarrollo. Crecimiento representado por la creación de nuevas células y tejidos; desarrollo o la consolidación subsecuente de los tejidos y órganos. Sin embargo, es el tejido óseo por sus propiedades físicas de menor penetración a los rayos-X, que permite estudiar "in vivo" estos dos componentes de forma más objetiva. El crecimiento y desarrollo en el sistema esquelético está condicionado a dos actividades fundamentales. La primera es la actividad condroplásica, responsable por la formación de nuevas células y tejidos, o sea por el crecimiento del esqueleto. La segunda es la actividad osteogénica, responsable por la maduración, o la

(\*) Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasil.

(\*\*) Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP) - Guatemala.  
Investigación mantenida por el Contrato: PH 43-65-640 de "National Institute of Child Health and Human Development".

Recibido: 11-8-1971.

transformación de los tejidos fibrosos y cartílago en su forma ósea permanente.

En el niño sano, el crecimiento y desarrollo del sistema esquelético sigue un sistema armónico, pasando por estadios característicos en las diferentes edades hasta alcanzar la madurez adulta. La armonía de este progreso está regida por diferentes factores o condiciones, que actuando de forma aislada o en combinación, irán a definir el patrón del desarrollo esquelético del individuo. Estas condiciones o factores que actúan definiendo el patrón del desarrollo esquelético se clasifican, básicamente, en dos grandes grupos. El primer grupo está formado por factores intrínsecos o factores inherentes al individuo, responsables por la programación del desarrollo esquelético a ser seguido durante la vida futura del individuo. El segundo grupo está formado por factores extrínsecos, o ambientales. Este segundo grupo de factores, son los que irán a actuar sobre el desarrollo programado modificándolo y adaptándolo a las circunstancias que caracterizan el medio ambiente en que el individuo se encuentra.

Los factores intrínsecos que determinan la velocidad y el patrón de desarrollo esquelético se fundan en el genotipo. Algunos son sexo-específicos y por lo tanto están relacionados con toda probabilidad a los cromosomas sexuales. La ilustración del efecto del sexo es dada por la mayor velocidad con que se procesa el desarrollo esquelético en el sexo femenino (1, 2). La diferencia de los dos sexos en la velocidad de maduración esquelética ya se encuentra durante la vida fetal (3) pero se acentúa al noveno o décimo año de edad (4). Un segundo grupo de factores intrínsecos que pueden tener un efecto sobre el desarrollo esquelético son comunes a los dos sexos. Este grupo de factores tiene su origen autosómica, con toda probabilidad. La marcada similitud familiar en los patrones de apareamiento de los centros de osificación y en la fusión de las epífisis ilustra este fenómeno. Garn y colaboradores (5) han descrito la similitud en los patrones del desarrollo esquelético en humanos dentro de una misma generación y entre diferentes generaciones. Finalmente podríamos considerar las desviaciones patológicas de los factores intrínsecos trayendo como resultado variaciones cromosómicas o desequilibrios hormonales. Esto consistiría en un tercer grupo de factores intrínsecos que podrían cambiar las direcciones del pro-

ceso del desarrollo óseo esperado. Estos hechos son ilustrados en el mongolismo, síndrome de Turner (7), hipotiroidismo (6). Sin embargo, los patrones del desarrollo óseo genéticamente pre-determinados pueden ser modificados por la intervención de factores ambientales.

Podríamos concebir los factores extrínsecos, o factores del medio ambiente, como componentes de un sistema de fuerzas divergentes, con una fuerza resultante dirigida hacia el individuo.

Las fuerzas componentes de este sistema hipotético serían por su vez resultantes de sistemas primarios representativos de cada sector del medio ambiente. Estos sectores son conocidos, tradicionalmente, como ambiente físico, biológico y socio-cultural. La intensidad y dirección de la fuerza resultante de este sistema depende de la organización especial de las fuerzas componentes. Sin embargo, el sentido de la resultante se define por el sentido de la componente de mayor intensidad. En el estudio del progreso del desarrollo esquelético hacia la madurez adulta, nos preocupamos, fundamentalmente en la determinación de los factores extrínsecos que, por la magnitud de sus acciones, contribuyen más al sentido de la fuerza resultante del sistema.

Si el efecto final de la resultante es negativo, el resultado será un retraso en el proceso del desarrollo intrínsecamente programado. La pronta identificación y corrección de factores adversos hará posible entonces, que el individuo desarrolle su potencial genético.

Estudios, tanto en animales de experimentación como en seres humanos, indican que las enfermedades y las deficiencias nutricionales actuando de forma aislada o en combinación ocupan un papel de particular importancia dentro de los factores ambientales como condiciones que retrasan el desarrollo óseo.

Existe un gran número de enfermedades que producen lesiones específicas en el esqueleto, alterando su desarrollo. Entre estas se encuentran el raquitismo, escorbuto, osteomielitis. Existe todavía más. En la poliomielitis la inmovilidad crónica retrasa el crecimiento y desarrollo esquelético; síndromes de malabsorción y desequilibrios hormonales, como hipertiroidismo (6) y tumores de la adrenal (8), pueden alterar el patrón de desarrollo esquelético. Sin embargo, existe otro gran grupo de enfer-

medades que, aunque no presentan una relación directa evidente con el proceso de osteogénesis, retrasan el patrón del desarrollo óseo.

En áreas menos privilegiadas de los países técnicamente en desarrollo, este grupo de enfermedades está representado fundamentalmente por las enfermedades infecciosas.

Entre las enfermedades infecciosas asumen particular importancia, por su alta prevalencia en los períodos de mayor velocidad de crecimiento, las enfermedades diarreicas, las infecciones respiratorias y las enfermedades comunes de la infancia.

La acción de las enfermedades infecciosas en el retraso del desarrollo esquelético se hace por la combinación de mecanismos múltiples. En primer lugar la enfermedad infecciosa es acompañada por una pérdida en el apetito y como consecuencia la cantidad de alimentos ingeridos durante el período de síntomas está marcadamente reducida; además es digno de tomarse en cuenta el aumento considerable de los procesos de catabolismo proteico en las enfermedades infecciosas y las pérdidas anormales de proteínas en procesos diarreicos crónicos, renales o broncopulmonares de larga evolución. Por otro lado, la acción tóxica infecciosa del proceso patológico produce cambios sobre las diferentes actividades metabólicas. Estos cambios pueden resultar en un aumento de las cantidades de nutrientes superior a los requeridos en la ausencia de la enfermedad, o entonces cambiando las direcciones de la cadena metabólica que caracteriza la utilización de un dado nutriente de una forma menos favorable para el organismo.

Una de las manifestaciones clínicas de un proceso infeccioso, sea agudo o crónico es fiebre. En la presencia de un cuadro febril los requerimientos metabólicos del individuo están marcadamente aumentados. Temperatura orgánica igual o superior a 39°C los requerimientos calóricos diarios aumentan de 50 a 70% (9). Paralelo al aumento de los requerimientos calóricos, los requerimientos diarios proteicos se encuentran altamente aumentados. Es prácticamente imposible mantener un individuo con una enfermedad infecciosa en equilibrio nitrogenado mismo con cantidades elevadas de proteínas de alto valor biológico en la dieta (10).

El efecto de la enfermedad infecciosa cambiando las direcciones metabólicas de utilización de los nutrientes es ilustrado con la fiebre tifoidea. Pacientes con fiebre tifoidea alimentados con una dieta equilibrada y en cantidades suficientes, aumentan de grasa, sin embargo, pierden peso y presentan un metabolismo nitrogenado negativo (9).

La combinación de estos dos mecanismos —baja ingesta y cambios metabólicos— da como resultado una menor disponibilidad de nutrientes necesarios para realizar el potencial de crecimiento y desarrollo genéticamente programado.

Paralelamente a las enfermedades, las deficiencias nutricionales constituyen otro grupo de factores extrínsecos importantes responsables por el retraso en el desarrollo esquelético.

Aparte de las deficiencias vitamínicas y minerales específicas consideradas anteriormente, proteína es probablemente el componente dietético más importante necesario para el desarrollo esquelético. Deficiencias proteicas en la dieta pueden producir cambios acentuados tanto en la morfología como en la composición química de los huesos. Estos hechos han sido descritos particularmente en animales de experimentación por Pratt y McCance (11).

Animales alimentados con una dieta deficiente en proteínas presentaron un marcado retraso en el crecimiento físico con profundas alteraciones en la morfología y composición química del sistema esquelético. Los animales malnutridos presentaron líneas transversas de interrupción de crecimiento y alteraciones morfológicas de las epífisis. En relación a su composición bioquímica, el hueso cortical de los animales desnutridos presentó significativamente menores cantidades de nitrógeno y colágeno al lado de un ligero aumento de las concentraciones de calcio. La relación calcio-colágena del cortex de los huesos largos se encontraba marcadamente aumentada en los animales desnutridos cuando comparada a los controles (12).

Esta alteración morfológica e histoquímica del hueso cortical debido a la malnutrición da como resultado un hueso más rarefacto mecánicamente débil (13). En relación a seres humanos, el ejemplo más dramático del efecto de la desnutrición proteico sobre el desarrollo se encuentra en el kwashiorkor (14, 15).

Niños viviendo bajo dieta deficiente en proteínas ya sea en cantidad o en calidad, o niños presentando signos y síntomas de kwashiorkor presentan marcados cambios en el desarrollo óseo. Estos cambios incluyen líneas transversales de interrupción de crecimiento en las epífisis, retraso en la edad de apareamiento de los centros de osificación con posibles alteraciones del orden de apareamiento de éstos, menor mineralización ósea (16) retraso en la edad de maduración ósea.

De esta forma, tanto las enfermedades infecciosas como la malnutrición actuando por separado, de forma independiente, pueden retrasar la velocidad del desarrollo óseo del individuo. El mecanismo común sería una disminución de la disponibilidad de nutrientes requeridos para poner de manifiesto el desarrollo esquelético genéticamente programado. La importancia de estos dos factores aumenta considerablemente cuando actúan simultáneamente sobre el mismo individuo. El efecto resultante final es más que aditivo. Existe un mecanismo sinérgico de acción. Las enfermedades infecciosas precipitan o agravan una deficiencia nutricional latente, o aumentan los gastos de nutrientes esenciales a un nivel que no pueden ser reemplazadas por la dieta habitual. Por otro lado, la malnutrición disminuye la resistencia del huésped de tal forma que las enfermedades usualmente benignas aumentan sus fatalidades, bien como la frecuencia de complicaciones, exagerando las manifestaciones clínicas.

Oomen (17) ha descrito la alta frecuencia con que niños de Indonesia, alimentados con una dieta deficiente en Vitamina A desarrollan xeroftalmía, queratomalacia y también ceguera, después de una epidemia de sarampión. La manifestación más grave de la deficiencia proteico-calórica-kwashiorkor, es usualmente precipitada por una enfermedad infecciosa aguda, en general enfermedad diarreica (18).

Existe en la literatura evidencias suficientes demostrando la íntima asociación entre la malnutrición y enfermedades infecciosas. La mayoría de estos trabajos indican que en comunidades con alta prevalencia de malnutrición las infecciones intercorrientes y las complicaciones asociadas son marcadamente más frecuentes en los malnutridos que en los sectores mejor nutridos de la población (19), 20, 21).

El propósito del presente trabajo es la descripción del desarrollo esquelético de niños menores de 8 años que han estado

viviendo en áreas rurales de Guatemala bajo condiciones de malnutrición y alta incidencia de enfermedades infecciosas.

## MATERIAL Y METODOS

1.364 niños de edades entre 6 meses y 8 años provenientes de tres áreas rurales de Guatemala fueron estudiados. De éstos, 644 son femeninos y 102 masculinos. Radiografías del puño y mano fueron tomadas con un aparato G. E. 100-15. Este aparato estaba montado sobre una caja de madera revestida internamente con láminas de plomo de 5 mm. de espesura en todas las paredes con una pequeña ventana en su parte inferior. Por esta ventana, completamente cubierta con una cortina de hule-plomado, el niño metía su mano apoyándola sobre la película radiográfica colocada en el piso de la caja. Con esto se procuró dar una mejor protección al niño contra las radiaciones concentrándola sobre la mano. El sistema así construido permitió una distancia tubo-película de 76 cm., constante para todas las radiografías.

Todos los niños incluidos en la muestra tuvieron sus edades verificadas contra certificado de nacimiento, asegurando la realidad de la edad cronológica. Una vez desarrolladas, las películas radiográficas fueron interpretadas por dos de los investigadores desconociendo la edad cronológica. Para cada individuo se determinó la edad ósea, centros de osificación, presencia de líneas transversales de interrupción del crecimiento óseo, en los 5 cms. distales del radio. Una vez interpretada la información fue transferida para tarjetas IBM y analizadas en una computadora 1620 IBM de la División de Estadística del INCAP.

Los centros de osificación y líneas transversas de interrupción del crecimiento óseo fueron simplemente indentificadas por su presencia o ausencia.

El tiempo promedio de aparecimiento fue determinado para cada uno de los 28 Centros de Osificación (C.O.) de la mano y puño con los sexos considerados en forma independiente. En la ausencia de informaciones para niños viviendo en condiciones favorables de esta área, los resultados fueron comparados con los descritos para niños de condiciones socio-económicas promedio de Boston, por Stuart y colaboradores en 1962

(22). Es obvio que los niños fueron comparados con patrones por sexo masculino y las niñas con los patrones de su sexo.

En la determinación de la edad ósea se utilizó el método de Tanner- Whitehouse-Heally (23). Este método se basa en la definición de indicadores de madurez para cada centro de osificación, individualmente. Cada indicador, correspondiente a un dado estadio del desarrollo, y representado por un número equivalente a proporción del desarrollo final alcanzado en este momento. Ocho indicadores de madurez son ilustrados y descritos para todos los centros, con excepción del radio que tiene 9 y de los huesos sesamoides que son ignorados. Una película desconocida puede ser evaluada ya sea en términos de un punteo (la suma de los valores de cada centro observado) representando la maduración ósea, o bien en su edad ósea equivalente.

Con el propósito de describir las condiciones ambientales, el patrón de morbilidad y el consumo de alimentos por los niños fueron investigados en dos de las tres comunidades, incluidas en el estudio. La incidencia de morbilidad fue determinada a través de visitas domiciliarias periódicas, repetidas a intervalo de 15 días, durante todo el año.

En un formulario especial se registró la patología clínica experimentada por cada individuo durante el período de investigación.

La dieta del niño fue evaluada usando el método de registro diario de los alimentos consumidos.

La información fue obtenida por visitas domiciliarias, durante tres días consecutivos. Los resultados fueron analizados en términos de cantidad total de alimentos consumidos por el niño durante el día, bien como su contenido calórico y proteico.

Por las dificultades en estimar la cantidad de leche materna consumida por el niño, la encuesta dietética no se realizó en el primer año de vida.

## RESULTADOS:

### *Centros de Osificación:*

Uno de los fenómenos registrados con más frecuencia en niños que han estado viviendo en condiciones ambientales desfavorables, es el retraso en la edad de apareamiento de los centros de osificación de la mano y puño.

Este retraso es, en general, determinado simplemente comparando la edad de apareamiento de los diferentes centros en un grupo de niños con la edad esperada de acuerdo a un patrón de referencia. Aunque este método sea útil en describir las diferencias observadas, no da idea de la magnitud o de la importancia del retraso observado.

La importancia o el significado del retraso en la aparición de un Centro de Osificación dado varía de acuerdo con la edad del individuo. Un centro que se presenta retrasado dos meses en su apareamiento cuando el niño tiene seis meses de edad podría estar significativamente retrasado. Sin embargo, el retraso de dos meses en un niño de ocho años de edad podría ser considerado prácticamente en tiempo. El significado del retraso observado en un dado centro de osificación, cuando comparado a un patrón de referencia, es dependiente de la *variabilidad* observada en las edades que este centro en particular apareció en los individuos de la población referencia. Expresando los resultados en términos de esta *variabilidad* se podrá estimar de una forma más clara su significado.

En el presente estudio la edad de apareamiento para cada uno de los 28 C.O. de la mano y puño se expresó en unidades de desviación estandar (SD), conocidas como valores estandares o simplemente valores Z.

Para su determinación:

$$Z = \frac{\bar{X} - \bar{X}_i}{Sd}$$

Donde:

x = edad promedio de apareamiento de un dado centro en los patrones.

xi = edad de apareamiento del mismo centro en los niños estudiados.

Sd = desviación estandar del patrón para el mismo centro.

De esta forma un dado niño que presentara el trapecio a los 73 meses y esta es la edad promedio en el patrón, tendría un valor de  $\bar{X} = 0$ . Si este centro apareciera a la edad de 96

meses, el valor de Z sería:  $Z = \frac{73 - 96}{18.4} = -1.2$

18.4 = Sd del patrón

El signo "menos" de Z indica que el centro se retrasó en la edad de su apareamiento de 1.2 desviaciones estandar. En

otras palabras, esto indica que en la población referencia cerca de 87% de los individuos han presentado el mismo centro a una edad igual o menor a la observada.

Los valores de Z fueron calculados de esta forma para cada uno de los 28 C.O. de la mano y puño. Para la representación gráfica se designó un número de 1 a 28 a cada centro de acuerdo con la Tabla I.

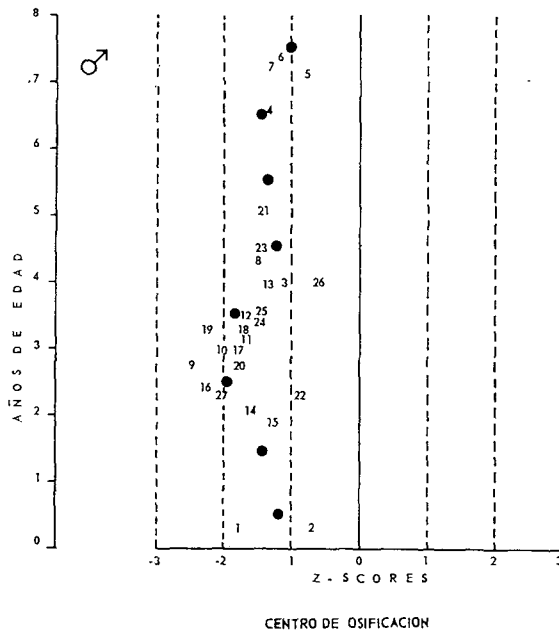
**TABLA I**

**CENTROS DE OSIFICACION OBSERVADOS EN LAS RADIOGRAFIAS DE PUÑO Y MANO DE NIÑOS MENORES DE OCHO AÑOS DE EDAD**

Número	Centro	Número	Centro
1	H. Grande	15	Proximal III
2	H. Ganchoso	16	Proximal IV
3	Piramidal	17	Proximal V
4	Semilunar	18	Mediano II
5	Trapezio	19	Mediano III
6	Trapezoide	20	Mediano IV
7	Escafoide	21	Mediano V
8	Metacarp. I	22	Distal I
9	Metacarp. II	23	Distal II
10	Metacarp. III	24	Distal III
11	Metacarp. IV	25	Distal IV
12	Metacarp. V	26	Distal V
13	Proximal I	27	Esp. Distal Radio
14	Proximal II	28	Esp. Distal Cúbito

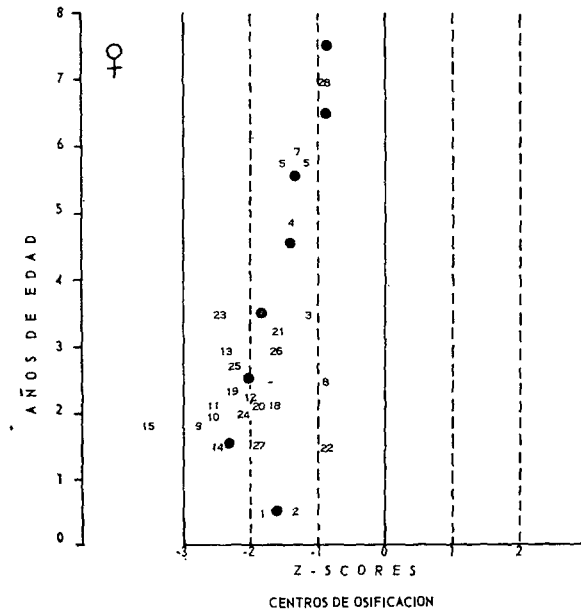
Además de los valores de Z determinado para cada centro, también fueron calculados los promedios de los valores de Z para cada edad cronológica.

Por ejemplo, supongamos que a los dos años de edad se observaron cinco centros de osificación, el valor promedio de Z de esta edad sería la suma de los valores de Z para cada centro dividido por cinco. Representando este valor de forma gráfica es posible apreciar en una sola figura las diferencias en las edades de apareamiento para cada uno de los 28 centros de la mano y puño en relación al estandard de comparación como se ilustra en las Figuras 1 y 2. El perfil de los valores promedios anuales en círculos negros en las Gráficas 1 y 2 estaría indicando la velocidad promedio de crecimiento de los niños estudiados, de acuerdo con el apareamiento de los nuevos C. O. Si los 28 centros de osificación apareciesen exactamente en el orden presentado en el patrón, la gráfica re-



INCAP 69-111

Figura 1.—Edad de apareamiento de los centros de osificación de la mano y puño en niños pre-escolares rurales de Guatemala. Los resultados expresados en valores de Z, se comparan con los datos publicados por Stuart, 1962.



INCAP 49-112

Figura 2.—Edad de apareamiento de los centros de osificación de la mano y puño en niñas pre-escolares rurales de Guatemala. Los resultados expresados en valores de Z, se comparan con los datos de Stuart, 1962.

presentando este fenómeno sería una línea recta. Si la edad de aparecimiento de los nuevos centros fuera igual al promedio de edad en la población referencia, la línea recta representativa de este fenómeno estaría exactamente sobre la línea  $Z = 0$ .

La dispersión de los valores de  $Z$  en la gráfica indicará la magnitud con que los niños estudiados difieren del promedio del patrón en relación a la edad de aparecimiento de sus centros de osificación. La figura 1 ilustra los resultados para el sexo masculino. Como es de esperar, existe un retraso en la edad de aparecimiento para cada uno de los centros de osificación considerados. Sin embargo, este retraso es más evidente en las edades comprendidas entre 24 y 39 meses. Los centros con mayor retraso en la edad de aparecimiento, fueron los centros 27, 16, 9, 10 y 19 por orden de edad de aparecimiento.

Considerando los valores promedios de  $Z$  para cada período de edad un interesante patrón se define. A partir de los seis meses los valores se distancian del promedio, alcanzando su máxima desviación a los 30 meses ( $Z = -2$ ). De esta edad en adelante hay una tendencia en aumentar los valores en todas las edades futuras, disminuyendo la distancia a línea promedio, hasta la edad de 90 meses cuando la desviación es igual a la observada en los niños de seis meses de edad.

La Fig. 2 ilustra el patrón de aparecimiento para los C.O. en el sexo femenino. De la misma forma que en el caso anterior, el retraso en la edad de aparecimiento se observa para cada uno de los centros, cuando se compara con la población referencia. Sin embargo, mientras en el sexo masculino solamente cuatro centros se distanciaban  $-2$  ó menos unidades de  $Z$  de los patrones, en el sexo femenino 12 de los 28 centros de osificación se presentan con este retraso. Esta diferencia trae como resultado un perfil de aparecimiento de los centros de osificación en el sexo femenino diferente del observado en el sexo masculino.

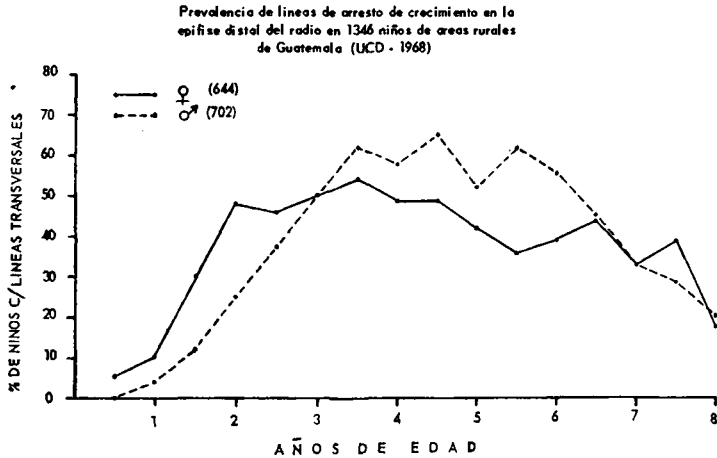
A partir de los seis meses de edad hay una disminución abrupta de los valores de  $Z$  alcanzando la desviación máxima ya a los 18 meses. De esta edad en adelante los valores de  $Z$  van acercándose progresivamente a los valores promedios manteniéndose alrededor de la línea  $Z = -1$ .

*Líneas transversales de interrupción del crecimiento óseo:*

La actividad condroplásica y la osteogénesis que se suceden en formación del tejido óseo en el niño sano pueden estar profundamente alteradas si las condiciones ambientales no son favorables. Evidencias tanto en animales de experimentación como en seres humanos indican que los factores extrínsecos adversos no actúan de forma proporcional en estas dos actividades del tejido óseo. Bajo condiciones ambientales desfavorables la actividad condroplásica puede estar reducida o prácticamente interrumpida mientras persiste la actividad osteogénica. Como resultado de esta distorsión del crecimiento óseo normal, aparecen en las películas radiográficas líneas transversales, con menor transparencia radiológica, situadas en las epífisis de los huesos largos. Estas líneas, descritas por Harris (24) en 1926, son conocidas actualmente como líneas de interrupción del crecimiento óseo. Su presencia indica la continuidad en la formación de tejido óseo, por lo tanto actividad osteogénica pero no existe prácticamente crecimiento en longitud, es decir, actividad condroplásica (25). La presencia de estas líneas (LT) fueron identificadas en los 5 cms. de la epífisis distal del hueso radio en las películas radiográficas de los niños incluidos en el presente estudio. Los resultados, ilustrados en la Fig. 3 indican una prevalencia de LT en el sexo femenino diferente de la observada en el sexo masculino.

Durante los tres primeros años de vida la prevalencia de LT es mayor en el sexo femenino. Al tercer año de edad la prevalencia de LT en el sexo femenino es igual a la del sexo masculino. A partir de los 3.5 años de edad la prevalencia de LT pasa a predominar en el sexo masculino en todas las demás edades posteriores excepto a los 7.5 años de edad, cuando el sexo femenino predomina sobre el masculino. La importancia de este fenómeno es mejor interpretada considerando todo el proceso de crecimiento hacia la madurez adulta.

Estudios de Bayley y Pineau (26) comprobados por otros autores (27) indican que desde la concepción hasta los 3 años de edad los niños alcanzan 53.5% de la estatura final a la madurez y las niñas 57.2% en condiciones ambientales favorables. En el período de edad comprendido entre 3 y 8 años, el incremento en talla en relación a la talla final adulta corresponde a aproximadamente 19% para los niños y 20% para las niñas. Los resultados presentados en la Fig.



INCAP 69-113

**Figura 3.**—Prevalencia de líneas transversales de interrupción del crecimiento óseo, identificadas en los 5 cm. distales del radio, en radiografías de puño y mano de niños pre-escolares rurales de Guatemala.

3 indican una mayor prevalencia de líneas de interrupción del crecimiento en el sexo femenino que en el sexo masculino durante el período de mayor velocidad de crecimiento. La mayor prevalencia de LT en el sexo masculino se observa en el período de menor velocidad de crecimiento.

Estos resultados parecen indicar una diferencia de respuesta en términos de crecimiento óseo. Bajo condiciones ambientales desfavorables homogéneas la actividad condroplásica, o crecimiento óseo en longitud, está más retrasada en el sexo femenino que en el masculino, durante el período de mayor velocidad de crecimiento.

#### *Edad Osea:*

La edad ósea proporciona una medida capaz de dar una información satisfactoria de la maduración esquelética independientemente del crecimiento. Sin embargo, la interpretación de la maduración ósea ha sido considerada de forma diferente por distintos autores.

En teoría, cualquiera o todas las partes componentes del esqueleto podrían ser utilizadas para la evaluación de la maduración ósea pero en la práctica, las más convenientes son el puño y la mano. Por lo menos, después de un año de edad, pues son tantos los huesos y epífisis presentes en una peque-

ña área que pueden ser fácilmente presentados en una película radiográfica.

Un gran número de estándares de maduración ósea han sido publicados para la mano y puño. En términos generales estos estándares pueden ser divididos en dos grupos. En el primer grupo se encuentran los estándares tipo-edad. Aquí encontramos los clásicos atlas descritos por Todd (28) para grupos de población pertenecientes a clases socio-económicas altas de USA; el Atlas de Greulich y Pyle (2) que consiste en dos revisiones de los datos de Todd (1950-1959); Speijers (29) para grupos socio-económicos promedio de Alemania. Estos métodos consisten en comparar la película radiográfica de un niño en particular con las descritas en el patrón, asignándole la edad más próxima que le corresponde en el patrón.

Sin embargo, los resultados obtenidos por este método son difíciles de interpretar. La edad ósea obtenida con el método del atlas no tiene el mismo significado para dos niños sanos. En el caso de procesos patológicos el concepto de edad ósea se vuelve más complejo. Pyle (30) cita un ejemplo, una niña malnutrida de ocho años de edad en que su edad ósea fue evaluada como de cinco años pero los estadios de los huesos individuales variaban de 2.5 a 6.5 años. Por otro lado, uno de los fenómenos interesantes a medir en el proceso de crecimiento y desarrollo es la velocidad con que se procesan de un año para el otro. Usando las técnicas convencionales de edad ósea, este fenómeno puede ser enmascarado. Con el propósito de determinar la velocidad de maduración ósea un segundo grupo de métodos ha sido desarrollado. En este método se usa indicadores de maduración. En este caso, estándares con sus respectivas desviaciones, son presentados para cada uno de los estadios de maduración para cada hueso individual. Aquí encontramos el método de Oxford descrito por Acheson (31) para niños preescolares de Inglaterra; Sutow y Ohwada (32) para niños japoneses; Tanner y Whitehouse (33) para niños de clase media inglesa y el método conocido por "Red Graph" descrito por Pyle en 1948 (30).

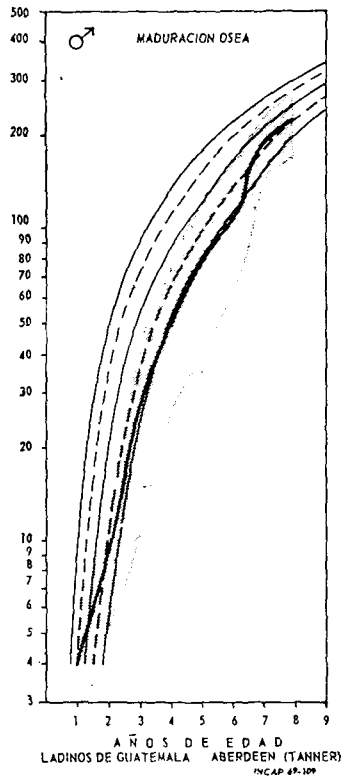
Los estándares basados en los indicadores de maduración tuvieron sus orígenes en el Atlas de Greulich-Pyle (2). Estos autores han reproducido de forma gráfica los diferentes estadios de maduración para cada centro a las diferentes edades cronológicas. Con este método, en lugar de asignar una edad

ósea promedio para el individuo, atribuyen una edad esquelética para cada centro en individual y recomiendan usar la amplitud entre las edades del centro más adelantado y el más retrasado como una medida que ellos creen estar relacionada con malnutrición o procesos endocrínicos patológicos del individuo evaluado. Estudiando una serie de rayos-X en niños preescolares de Inglaterra, Acheson ha tratado de compensar algunas de las dificultades presentadas por el método de Pyle idealizando el conocido método Oxford. Este método consiste en asignar un número de puntos para cada indicador de madurez a las diferentes edades. La ausencia de osificación tiene valor cero. Cuando indicios primarios de calcificación es observado, el valor es uno; cuando se nota forma en el centro el valor es 2; así sucesivamente. De esta forma en la evaluación de la madurez esquelética de un dado niño, el proceso consiste en asignar el punteo apropiado al estadio de cada centro visible en la película radiográfica y finalmente la suma total de los puntos será una medida directa de la madurez esquelética del individuo. Esta forma más directa y simple de evaluar la madurez esquelética ha servido como base a partir de la cual Tanner-Whitehouse-Healy (23) desarrollaron nuevos estándares. El principio primordial de esta técnica está fundado en presupuesto de que existe una orden invariable en que se procesan las diferentes fases del desarrollo para cada hueso. Esta orden es la misma para todos los individuos hasta donde los conocimientos actuales permiten, así mismo durante las enfermedades sistémicas y malnutrición.

Aunque los estadios tienen una confiabilidad universalmente comprobada ellos no suceden a un intervalo de tiempo constante. Los efectos de los factores extrínsecos adversos, particularmente malnutrición y enfermedades, actúan aumentando el intervalo de tiempo requerido para pasar de un estadio al inmediato posterior.

En el método T-W-H se describen ocho estadios para cada centro, excepto para el radio en que se describen 9. Cada uno de los estadios se acompaña de un esquema gráfico, una descripción y su punto correspondiente. Estos estadios corresponden muy cerca a los dibujados por Pyle en su método (30). Las descripciones son bastantes precisas permitiendo una buena réplica de resultados entre observadores (34). Utilizando el método de T-W-H la maduración esquelética de los

niños en el presente estudio fue evaluado. Los resultados se presentan en las Gráficas 4 y 5 para niños y niñas respectivamente. El retraso en la maduración ósea se observa a partir del primer año de vida tanto para niños como para niñas. Los



**Figura 4.**—Maduración ósea de niños pre-escolares rurales de Guatemala. Los resultados se comparan con los percentiles 10, 25, 50, 75 y 90 de los patrones de Tanner y col. (23) para niños de Aberdeen, Inglaterra.

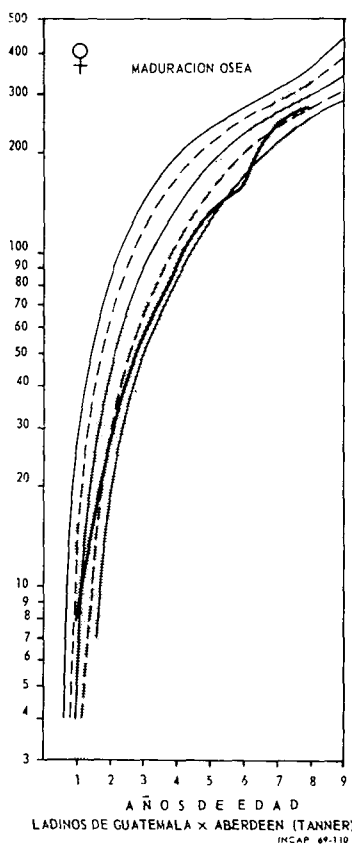


Figura 5.—Maduración ósea de nikas pre-escolares rurales de Guatemala. Los resultados se comparan con los percentiles 10, 25, 50, 75, y 90 de los patrones descritos por Tanner y col. para niñas de Aberdeen, Inglaterra.

valores correspondientes al grado de maduración alcanzada que en el primer año de vida se encuentra cerca del percentil 50, van progresivamente decreciendo alcanzando el P25 en el segundo año hasta el P10 en el tercer año donde permanece hasta los seis años de edad. A partir de esta edad se observa un aumento rápido en la maduración ósea alcanzando el P25 donde permanece hasta los ocho años de edad. Este patrón de maduración esquelética observado es mejor ilustrado si en lu-

gar de expresarlos de forma acumulativa como en las Figuras 4 y 5, son representados en términos de incrementos anuales, a velocidad de maduración. En la Fig. 6, los incrementos anuales de los valores indicadores de la maduración ósea están comparados con los valores calculados a partir del percentil 50 de los patrones descritos para Tanner y colaboradores. Aquí observamos que en el primer año de vida la velocidad de maduración está muy próxima a la velocidad calculada a partir del percentil 50 de los patrones. Sin embargo, es en el segundo año de vida donde se observa el retraso más marcado. A es-

VELOCIDAD DE MADURACION OSEA EN NIÑOS PRE-ESCOLARES RURALES DE GUATEMALA

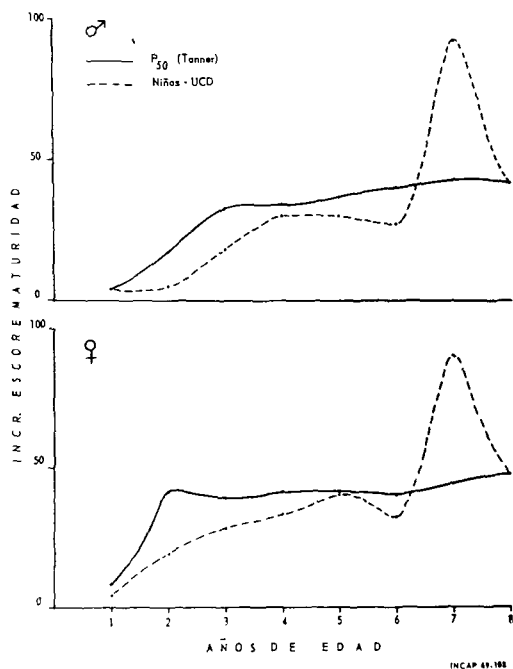


Figura 6.—Velocidad de Maduración esquelética. Incrementos anuales en los valores índices de maduración en niños pre-escolares rurales de Guatemala, comparados con los valores equivalentes calculados a partir del percentil 50 de los patrones descritos por Tanner y col.

- Incrementos anuales de acuerdo con el patrón.
- - - Incrementos anuales en la maduración ósea de los niños rurales de Guatemala.

ta edad, los niños alcanzan solamente 30% de la velocidad esperada y las niñas aproximadamente 46%. A partir de esta edad, los niños van progresivamente aumentando la velocidad de maduración tendiendo hacia los valores esperados de acuerdo con el patrón. Sin embargo, la recuperación es más rápida en el sexo femenino. A la edad de tres años mientras los niños presentan 57% de la velocidad esperada, las niñas la recuperan en 70%.

De los 4 a los 6 años la velocidad de maduración se mantiene tanto para los niños como para las niñas dentro de límites aproximadamente constantes, oscilando entre 80% y 99% de las esperadas de acuerdo con el patrón.

A los siete años la velocidad de maduración de estos niños aumenta rápidamente sobrepasando los estándares a un máximo de 200% en el séptimo año, regresando a los valores esperados a los ocho años de edad. Este fenómeno se observa un patrón de maduración esquelética diferente en el sexo masculino cuando comparados al sexo femenino. La velocidad de recuperación por parte del sexo femenino es más rápido que el sexo masculino en todas las edades hasta los seis años. A esta edad el marcado "catch-up" es de la misma magnitud en los dos sexos.

#### *Discusión:*

Existen suficientes argumentos que nos inclinan a aceptar que tanto el crecimiento en longitud como la maduración esquelética están íntimamente relacionados, procesando de forma simultánea en el niño sano. Aunque esta relación no sea lineal en todas las edades, es consistente de un niño para el otro. En la realidad, es esta la hipótesis en que Bayley ha basado para el desarrollo de su técnica para predicción de la estatura adulta (24). La relación entre crecimiento y maduración es tal que podríamos definir el potencial de crecimiento genéticamente determinado de un dado niño, como el número de unidades de estatura que el niño adquiere para cada unidad ganada en su maduración esquelética. El momento en que el individuo completa su maduración esquelética en la vida adulta, coincide con su estatura final, porque un cartílago maduro y totalmente osificado no permite crecimiento posterior.

Este proceso armónico y ordenado en el niño sano se presenta completamente modificado cuando el niño se ha estado

desarrollando en un ambiente que le es adverso.

Esta distorsión en el patrón genéticamente predeterminado, por los factores ambientales adversos que hemos observado en los niños de nuestra serie. Los resultados obtenidos a través de las encuestas periódicas de morbilidad indican que las enfermedades diarreicas y las infecciones respiratorias son responsables por más de 90% de las enfermedades encontradas.

Sin embargo, la incidencia de estas enfermedades es distinta en las diferentes edades. Los patrones de estas dos enfermedades están ilustrados en la Fig. 7. Las enfermedades

INCIDENCIA DE ENFERMEDADES DIARREICAS Y RESPIRATORIAS UCD - 1968

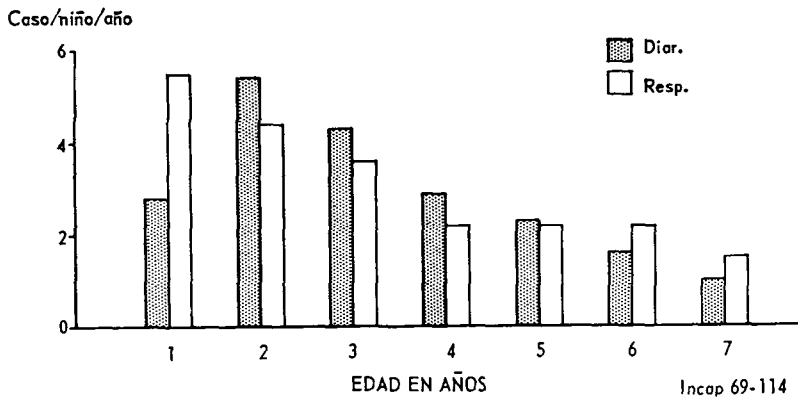


Figura 7.—Incidencia de enfermedades diarreicas e infecciones respiratorias en niños pre-escolares de áreas rurales de Guatemala. UCD 1968.

respiratorias encuentran su mayor incidencia en el primer año manteniéndose alta en el segundo y tercer años de vida, reduciendo su incidencia posteriormente, para estabilizarse en las edades futuras.

En relación a las enfermedades diarreicas, la mayor incidencia se observa en el segundo año de vida; siguiendo alta en el tercer año para disminuir en los demás períodos de edad.

Estos resultados están indicando que es durante los tres primeros años de vida en que se observan las más altas incidencias de enfermedades diarreicas e infecciosas respiratorias.

Este período coincide con la época de mayor velocidad de crecimiento del niño.

Las informaciones registradas por encuestas dietéticas, ha puesto en evidencia que el patrón de ingesta de alimentos no es diferente del observado para las enfermedades.

Los resultados se encuentran en las Gráficas 8, 9, 10. Estos datos indican nuevamente que es en el segundo y tercer años de vida donde se observan las más bajas ingestas de alimentos tanto en cantidad como en su contenido calórico y proteico.

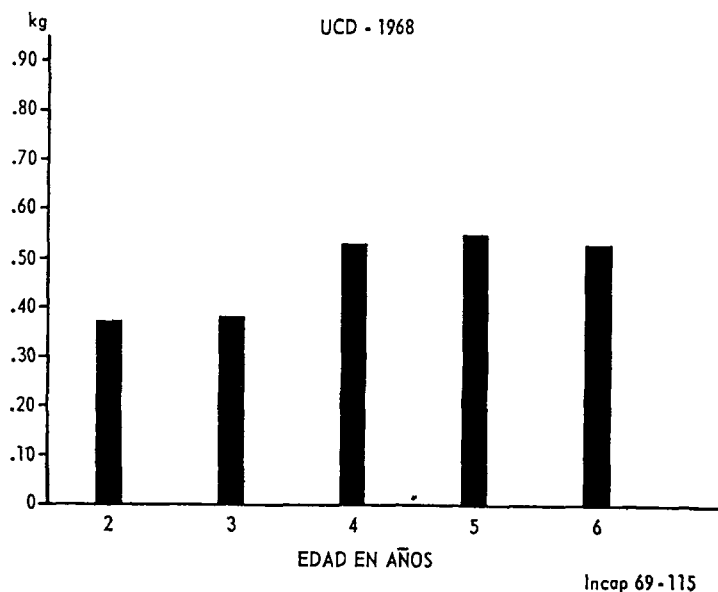
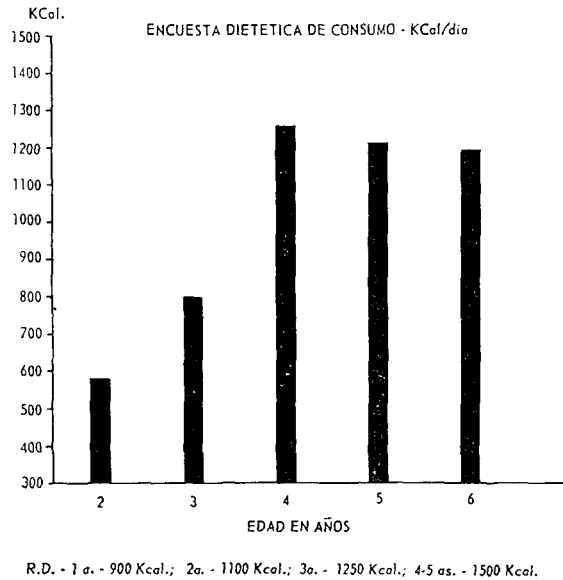


Figura 8.—Resultados de encuestas dietéticas de consumo. Cantidad total de alimento consumido por el niño pre-escolar durante el día. En estos resultados no está incluido el primer año de vida, por las dificultades en estimar la contribución de la leche materna a la dieta habitual del niño.



**Figura 9.—Encuesta dietética de consumo:**

Consumo calórico diario de la dieta habitual de niños pre-escolares de áreas rurales de Guatemala. No están incluidos los niños menores de un año, por no haber informaciones sobre la contribución de la leche a la dieta habitual.

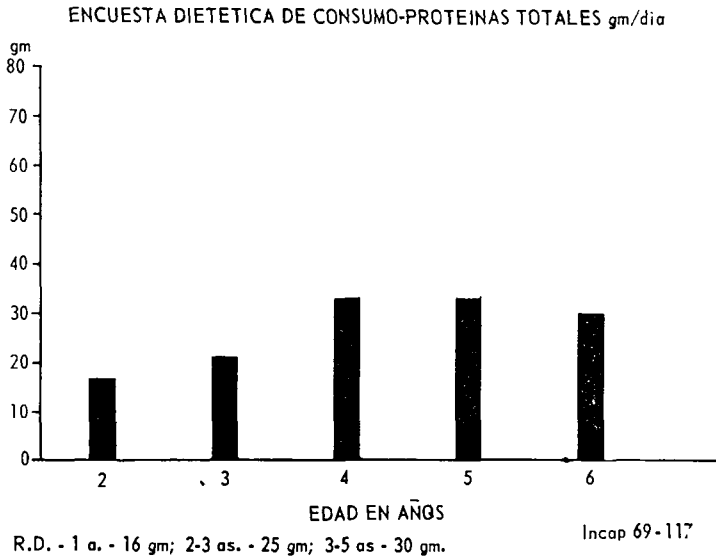


Figura 10.—Encuesta dietética de consumo:

Consumo diario de proteínas totales de la dieta habitual de niños pre-escolares de áreas rurales de Guatemala. No se incluyen los menores de un año.

La alta incidencia de enfermedades infecciosas, repetidas con frecuencia, asociada a una dieta deficiente tanto en calidad como en cantidad, en los períodos de mayor velocidad de crecimiento, podrían explicar el patrón de desarrollo esquelético observado. El efecto final es negativo. Un marcado retraso se observa tanto en el crecimiento como en la maduración ósea. Sin embargo, existe una diferencia de respuesta en términos del desarrollo esquelético de los niños en relación a las niñas.

Si consideramos el efecto adverso del medio ambiente sobre el crecimiento en longitud del hueso en términos de la prevalencia de "líneas de interrupción del crecimiento" este efecto es más marcado en las niñas. Durante el período de mayor velocidad de crecimiento o sea en los tres primeros años de vida la prevalencia de LT en las niñas es mayor que la observada en los niños. Por otro lado, el crecimiento también se hace por la adición de nuevos centros de osificación y el retraso en el apareamiento de los centros propios del período de crecimiento más rápido, también es más marcado en los indi-

viduos del sexo femenino. Cuando la prevalencia de LT predomina en el sexo masculino, es en el período que coincide con la menor velocidad de crecimiento en la vida pre-escolar. Con la maduración ósea el fenómeno observado es diferente que el descrito para el crecimiento. Aunque el retraso en la maduración esquelética es evidente en los niños y niñas en los períodos de edad coincidentes con las más altas incidencias de enfermedad y malnutrición, la velocidad de recuperación es diferente.

Si consideramos los resultados ilustrados en la Fig. 6 identificamos dos períodos en la velocidad de maduración ósea. El primer período, que coincide con la mayor velocidad de crecimiento la velocidad de recuperación de la maduración ósea del sexo femenino, es más rápida que la observada en el sexo masculino, cuando comparadas a los patrones equivalentes para cada sexo.

En el segundo período, la velocidad de recuperación en la maduración ósea es bastante similar en los dos sexos. Sin embargo, el hecho interesante observado en este período es la marcada aceleración en la maduración ósea a los 7 años de edad. A esta edad, los incrementos anuales de los valores representativos de la maduración ósea, sobrepasan en más de 100% los esperados de acuerdo con los patrones. Este aumento súbito, que estaría indicando un "catch-up" es observado en los dos sexos. A los 8 años los individuos regresan a la velocidad esperada.

Para explicar este "catch-up" en la maduración ósea se nos ocurren tres hipótesis. La primera está en relación con la naturaleza del estudio. Los datos obtenidos son transversales, de tal suerte que diferentes niños fueron evaluados en las diferentes edades.

Esto podría indicar que los efectos adversos de los factores ambientales, que podrían retrasar la maduración ósea han alcanzado estos individuos a diferentes momentos de su vida. De esta forma los niños de siete años de edad en el momento del estudio, podrían haber tenido la influencia de estos factores en momentos no tan críticos, en lo que se refiere a su maduración ósea. Si fuera posible obtener datos en edades anteriores a los siete años estos niños podrían tener una velocidad de maduración superior a la observada en cada una de las edades consideradas.

Aunque la respuesta final a esta hipótesis sólo se podría dar con estudios longitudinales cuidadosos; nos parece poco probable. La muestra incluida en el presente estudio fue tomada en tres diferentes áreas. Aunque estas tres áreas sean homogéneas en relación a su macroambiente, la probabilidad de que estos factores adversos alcancen a los niños que actualmente tienen 7 años en las diferentes áreas, en momentos menos críticos que sus compañeros más jóvenes, parece remota. Estudios previos realizados en estas áreas en época anteriores han descrito un patrón de enfermedades infecciosas y de malnutrición bastante similares a los observados por nosotros (35).

Una segunda hipótesis podría explicar el fenómeno observado. Durante el proceso de maduración ósea dos actividades se observan; la condroplasia y la osteogénesis.

Lo que se observa en la película radiográfica es el resultado final de estos dos procesos, particularmente los resultados debido a acción osteogénica, caso contrario, este centro será penetrado por los rayos-X y no se observará imagen alguna en la película radiográfica. Aunque en condiciones favorables estos dos fenómenos se pasan paralelamente, lo mismo no se aplica en condiciones de enfermedad.

De esta forma, si los efectos ambientales adversos retrasaran más actividad osteogénica con poca o ninguna influencia sobre la actividad condroplásica el resultado sería un centro en su estadio de desarrollo apropiado, pero no visualizado en la película radiográfica por su transparencia a los rayos-X. Esta hipótesis implicaría en el efecto que tiene particularmente las enfermedades infecciosas, sobre el metabolismo del Calcio.

Observaciones en individuos (36) han indicado que bajo una ingestión de calcio apropiada la incidencia de una enfermedad infecciosa moderada produce un balance de calcio negativo. Esto podría indicar que en los niños estudiados la presencia constante de procesos infecciosos estaría inhibiendo el metabolismo del calcio. Cuando este factor adverso desaparece, una rápida mineralización ocurriría haciendo visible el centro en las películas radiográficas. En este caso, la edad ósea podría no ser un buen indicador de la maduración alcanzada por el niño. Pues determinada por rayos-X traduciría simplemente la mayor o menor acción de la actividad osteogénica.

Sin embargo, retraso en la maduración bajo condiciones extrínsecas desfavorables ha sido observada en niños de diferentes países, pertenecientes a diferentes grupos étnicos, viviendo en diferentes ambientes, tanto físico como social (4). Cuando el retraso en la maduración se observa él está siempre acompañado de retraso en el crecimiento (4). En general, el efecto sobre el crecimiento es más marcado que el observado en la maduración. Por otro lado, estudios experimentales realizados por Acheson (23) han demostrado que en condiciones de malnutrición y enfermedades infecciosas, la actividad osteoblástica, por lo tanto osteogénesis, es persistente y continuada. Sin embargo, la condroplasia o formación de nuevas células de tejido fibroso y cartílago está interrumpida o prácticamente ausente.

Este fenómeno ha sido comprobado por estudios histológicos de la región epifiseal de niños (34) (35).

Además de esta evidencia, Dickerson (12) ha demostrado en condiciones experimentales, que durante el proceso de malnutrición, el tejido óseo presenta significativamente menos nitrógeno y colágeno, con ligero aumento de las concentraciones de calcio, cuando comparado con el tejido óseo del bien nutrido. Como consecuencia la relación calcio-colágena se encuentra marcadamente aumentada en el tejido óseo del malnutrido.

De esta forma parece que la interferencia con el metabolismo del calcio no es el factor principal en el retraso de la maduración esquelética; de la forma como es evaluada por las películas radiográficas.

Una tercera hipótesis que podría explicar este fenómeno se relaciona con la teoría del "catch-up" expuesta por Tanner en 1952 (39).

Con el propósito de explicar mejor este fenómeno Tanner concibe al existencia en el Sistema Nervioso Central de un centro controlador del crecimiento y desarrollo. Este centro estaría formado por dos componentes, un estimulador y otro inhibidor del crecimiento. El centro inhibidor estaría constantemente enviando estímulos inhibiendo la acción del centro estimulador hasta asumir todo el comando de las actividades del centro controlador del crecimiento al alcanzar el individuo la madurez adulta.

Los estímulos provenientes de los factores ambientales adversos actuarían aumentando las actividades del centro inhibidor de crecimiento. Una vez apartado este estímulo adverso, el centro estimulador asumiría el comando de las actividades y en un pequeño intervalo de tiempo estaría predominando hasta que sus acciones fueran nuevamente contrarrestadas por las acciones del centro inhibidor y un nuevo equilibrio se establecería.

Aunque la presencia de este centro no ha sido comprobada en condiciones experimentales esto podría servir como base para explicar los fenómenos que ahora describimos en toda su extensión.

Analizando los datos de la Fig. 6 se observa que es durante el segundo y tercer año de vida en que se observa el mayor retraso en la velocidad de maduración ósea. Este retraso se va haciendo menor en las edades futuras hasta el séptimo año cuando el "catch-up" se observa. Coincidiendo con el período de mayor retraso en la maduración ósea (2-3 años) se observan las más altas incidencias de enfermedades infecciosas en los niños pre-escolares de estas áreas, particularmente enfermedades diarreicas e infecciosas respiratorias. Es durante este mismo período que los niños son destetados consumiendo una dieta pobre, particularmente en proteínas y calorías de valor biológico inferior a las consumidas en las edades futuras. A partir del quinto año de edad, la incidencia de enfermedades se reducen marcadamente, mientras el consumo de alimentos de mayor valor biológico tiende a aumentar. Si asociado al proceso infeccioso el niño tiene una dieta deficiente el resultado será más serio.

La baja ingesta de alimentos de alto valor nutritivo asociada a altas pérdidas por los procesos infecciosos daría como resultado final una cantidad insuficiente de nutrientes disponible para el proceso de crecimiento.

Esta baja disponibilidad de nutrientes serviría como estímulo activando el centro inhibidor del crecimiento. Como resultado retraso en su velocidad. A partir del quinto y sexto año de vida, la disminución brusca de la incidencia de enfermedades infecciosas, asociado a una dieta adecuada, aumentaría la disponibilidad de nutrientes requeridos para el proceso de crecimiento y desarrollo. Este iría a actuar deprimiendo al centro inhibidor del crecimiento, dando oportunidad para que

el centro estimulador manifestase todo su potencial acumulado. El resultado final sería el "catch-up" observado a los 7 años.

Aunque esta hipótesis sea atractiva para explicar los fenómenos aquí registrados, no ha sido comprobada la existencia de tal centro. Si nembargo, hechos similares a los que hemos presentado, han sido informados por otros autores. En una serie de casos cuidadosamente estudiados por Prader y colaboradores (40), confirmando lo que se había informado previamente y Acheson (441), estos han observado que el desarrollo está acelerado en individuos después de un período de retraso causado por enfermedad o desnutrición.

Esta aceleración se observa durante un cierto período de tiempo, a partir del cual el individuo regresa a la velocidad propia de su edad. A esta tendencia del individuo a regresar a los canales de crecimiento que les caracterizan, después de que se desviaren de ellos, es lo que Prader y colaboradores denominan "homeorresis" (40).

En conclusión podríamos decir que bajo condiciones ambientales desfavorables homogéneas la respuesta en términos de desarrollo óseo, las niñas difieren de los niños.

Durante el período de mayor velocidad de crecimiento, las niñas presentan una mayor prevalencia de líneas transversal de detención del crecimiento óseo. Sin embargo, la recuperación de la velocidad de maduración es más rápida en el sexo femenino que en el sexo masculino. Si recordamos la definición de potencial de crecimiento antes citada, las niñas tendrán menor oportunidad en manifestarlo que los niños, en un ambiente desfavorable.

Como resultado de esto, es de esperar que las niñas cuando adultas tendrán una estatura inferior a los adultos del sexo masculino.

#### SUMMARY

Nutrition and infection interaction on the skeletal development of children in a rural area of Guatemala.

The skeletal development of 1,346 children from three rural communities in Guatemala was examined on the basis of X-rays of the hand wrist. These data are compared with those of Stuart, et al., for normal skeletal development. The retarded skeletal development of the Guatemalan sample is discussed in terms of a variety of environmental factors which are thought to be involved. The role of diet and illness are examined in detail, as are apparent sex differences in the appearance of ossification centers.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pryor, J. W. Differences in the time of development of centers of ossification in the male and female skeleton. *Ant. Rec.*, 25: 257-273, 1923.
2. Greulich, W. W. and Pyle, S. I. Radiographic Atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Palo Alto Calif. Stanford University Press, 1959.
3. Christie, A. Prevalence and distribution of ossification centers in the newborn infant. *Amer. J. Dis. Children*, 77: 355-361, 1949.
4. Acheson, R. M. Maturation of the skeleton. In; Human Development, Ed. F. Falkner, W. B. Saunders Co., 1966.
5. Garn, S. M.; Rorman, C. G. and Davis, A. A. Genetics of hand-wrist ossification. *Amer. J. Phys. Anthropol.*, 21: 33-40, 1963.
6. Hertz, S. and Golli-Manini, C. Thyroid and growth. Effect of thyroid hormone on growth and thyrotoxic and myxedematous children and adolescents. *J. Clin. Endocr.*, 1: 518-522, 1941.
7. Acheson, R. M. and Zampa, G. A. Skeletal maturation in ovarian dysgenesis and Turners syndrome. *Lancet*, 1: 917-920, 1961.
8. Wilkins, L. Hormonal influences on skeletal growth. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 60: 763-775, 1955.
9. Polack, H. Disease as factor in world food problem. *The Amer. J. of Clin. Nutr.*, 21: 868-874, 1968.
10. Scrimshaw, N., Wilson, D. and Bressani, R. Infection and Kwashiorkor. *J. Trop. Pediatr.*, 6: 37-43, 1960.
11. Platt, C. W. M. and McCance, R. A. Severe Undernutrition in growing and adult animals: 2. Changes in the long bones of growing cockerels held a fixed weights by undernutrition. *Brit. J. Nutr.*, 14: 75-84, 1960.
12. Dickerson, J. W. T. and McCance, R. A. Severe undernutrition in growing and adult animals: 8. The dimensions and chemistry of the long bones. *Brit. J. Nutr.*, 15: 567-576, 1961.
13. McCance, R. A.; Dickerson, J. W. T.; Bell, G. H. and Dumber, O. Severe undernutrition in growing and adult animals. *Brit. J. Nutr.*, 16: 1-12, 1962.
14. Jones, P. R. M. and Dean, R. F. A. Effects of Kwashiorkor in the development of bones of the hand. *J. Trop. Pediatr.*, 2: 51-68, 1956.
15. Massé, G. and Hunt, E. E., Jr. Skeletal maturation of the hand and wrist in the West African children. *Human Biol.*, 35: 3-25, 1963.
16. Garn, S. M. Malnutrition and skeletal development in the preschool child. *Nat. Acad. of Sci. NRC Publication*, 1282.
17. Oomen, H. A. P., McLaren, D. S. and Scapini, H. Epidemiology and public health aspects of hypovitaminosis A. A global survey on xerophthalmia. *Trop. and Geographical Med.*, 16: 271-315, 1964.
18. Béhar, M. and Scrimshaw, N. S. The effect of environment of nutritional status. *Arch. Environ. Health*, 5: 257-264, 1962.
19. Vega, Franco L. Operación nimiquipalg. IV Influencia del estado de nutrición sobre el tipo y frecuencia de complicaciones en el sarampión. *Guatemala Pediátrica*, 4:65-83, 1964.

20. Salomon, J. B., Gordon, J. E. and Scrimshaw, N. S. Studies of diarrheal disease in Central America. X. Associated chickenpox, diarrhea and kwashiorkor in a Highland Guatemalan. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 15 (6): 997-1002, 1966.
21. Morley, D. Measles in Nigerian children. A study of the disease in West Africa and its manifestations in England and other countries during different epochs. *J. Hyg., Camb.*, 61: 115-134, 1963.
22. Stuart, H. C.; Pyle S. I.; Cornoni, J. and Reed, R. B. Onsets, completions and spans of ossification in the 29 bone-growth centers of the hand and wrist. *Pediatrics*, 29: 237-249, 1962.
23. Tanner, J. M.; Whitehouse, R. H. and Healy, M. J. R. A new system for estimating the maturity of the hand and wrist with standard, derived from 2,600 Health British Children. Part. II. The scoring system. Paris international children's Centre, 1962.
24. Harris, H. A. The growth of the long bones in childhood, with special reference to certain bony striations of the metaphysis.
25. Acheson, R. M. The effects of starvation, senticaemia and chronic illness on the growth cartilage plate and the metaphysis of the immature rat. *J. Anat. (Lond.)*, 93: 123-130, 1959.
26. Bayley, N. and Pinneau, S. R. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with Greulich-Pyle hand standards. *J. J. Pediat.*, 40: 423-441, 1952.
27. Tanner, J. M.; Healy, M. J. R.; Lockhart, R. D.; MacKenzie, J. D. and Whitehouse, R. H. Aberdeen growth study I. The prediction of adult body measurements taken each year from birth to five years. *Arch. Dis. Child.*, 31: 382-391, 1956.
28. Todd, T. W. Atlas of skeletal maturation. Part I. The hand St. Louis, C. V. Mosby, 1937.
29. Speijers, B. Betekenis en bepaling van de skeletleeftijd Leiden, Sijhoff, 1950.
30. Pyle, S. I.; Mann, A. W.; Greizen, S.; Kelly, H. G.; Macy, I. G. and Spyes, T. D. A substitute for skeletal age (Todd) for clinical use. *J. Pediat.*, 32: 125-136, 1948.
31. Acheson, R. M. The oxford method of assessing skeletal maturity. *Clin. Orthop.*, 10: 19-39, 1954.
32. Sutow, W. W. and Owada K. Skeletal maturation in healthy Japanese children 6 to 19 years age. Skeletal ages standards. Shonita Rinsko, 6: 738, 1953.
33. Tanner, J. M. and Whitehouse, R. H. Standard for skeletal maturity based on study of 3000 British children. *Inst. Child. Health, Univ. London, M. S.*
34. Acheson, R. M.; Vinicius, J. H. and Fowler, G. B. Studies in the reliability of assessing skeletal maturity from X-rays. Part III. Greulich-Pyle Atlas and Tanner:Whitrouse method contrasted. *Human Biol.*, 38(3), 1966.
35. Gordon, J. E.; Ascoli, W.; Mata, L. M.; Guzman, M. A. and Scrimshaw, N. S. Nutrition and infection field studies in Guatemalan villages 1959-1964. VI. Acute diarrheal diseases and nutritional disorders in general disease incidence. *Arch Environm. Health*, 16: 424-437, 1968.

36. Johnston, J. A. Factors Influencing Retention of nitrogen and calcium in period of growth. II. Puberty in the normal girl and in the girl with minimal reinfection type of tuberculosis. *Amer. J. Dis. Child*, 62: 708-715, 1941.  
particular reference to zones and lines of increased density at the me-
37. Follis, R. H. and Park, E. A. Some observations on bone growth with thaphysis. *Amer. J. Roenthol.*, 68: 709-724, 1952.
38. Par, E. A. Bone growth in health and disease. *Arch. Dis. Child.*, 29: 269-281, 1954.
39. Tanner, J. M. The assessment of growth and development in children. *Archr. Dis. Child.*, 27: 10-33, 1952.
40. Prader, A. Tanner, J. M. and von Harnack, S. A. Catch-up growth following illness or starvation. An example of development canalization in man. *J. Pediat.*, 62: 646-659, 1963.
41. Acheson, R. M.; Fawler, G. B. and Jones, M. D. Effect of improved care on the predicted adult height of undernourished children. *Nature (Lond.)* 194: 735-736, 1962.