

# Crecimiento en niños con artritis idiopática juvenil

J. García-Consuegra Molina<sup>a</sup>, R. Merino Muñoz<sup>a</sup>, R. Lama More<sup>b</sup>,  
J. Coya Viña<sup>c</sup> y R. Gracia Bouthelier<sup>d</sup>

Unidades de <sup>a</sup>Reumatología Pediátrica y <sup>b</sup>Nutrición Pediátrica. Servicios de <sup>c</sup>Medicina Nuclear y <sup>d</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid. España.

## Introducción

La artritis idiopática juvenil es una enfermedad inflamatoria crónica que precisa con frecuencia corticoterapia. El retraso del crecimiento puede ser un problema importante en estos pacientes.

## Objetivo

Estudiar el crecimiento de los niños con artritis idiopática juvenil y analizar los factores implicados en las alteraciones de éste.

## Métodos

Se estudiaron 91 pacientes con artritis idiopática juvenil, seguidos durante al menos un año. Se realizó un estudio de corte transversal, uno longitudinal retrospectivo y otro prospectivo. Se valoró la talla en la primera consulta, en el estudio transversal y un año antes. Se calculó la velocidad de crecimiento. Se estudiaron parámetros relacionados con la actividad de la enfermedad, con la corticoterapia, con el estado nutricional, con la situación hormonal y la densidad mineral ósea (DMO). Se realizó un estudio de correlación y un análisis de regresión multivariante.

## Resultados

La talla fue inferior o igual a  $-2$  desviaciones estándar (DE) en el 14,3% del total de los pacientes y en el 55,6% de las formas sistémicas. Los factores asociados de forma independiente con la talla fueron la dosis total de corticoides recibida, la clase funcional, el índice nutricional, la DMO y la edad de comienzo de la enfermedad. La velocidad de crecimiento fue inferior a lo normal en el 25,3% del total y en el 61% del grupo sistémico y los factores asociados de forma independiente con ella fueron la dosis de corticoide y el número de articulaciones inflamadas.

## Conclusiones

El retraso en el crecimiento en pacientes con artritis idiopática juvenil se asoció a factores relacionados con la enfermedad, con la corticoterapia, con el estado nutricional, con la DMO y con el comienzo precoz de la enfermedad.

## Palabras clave:

*Artritis idiopática juvenil. Crecimiento. Nutrición. Osteoporosis.*

## GROWTH IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

### Introduction

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic inflammatory disease that often requires steroid therapy. Growth retardation can be a serious complication in some of these patients.

### Objective

To study linear growth in patients with JIA and evaluate the factors involved in its disturbance.

### Methods

We studied 91 patients with JIA with a follow-up of at least one year. A cross sectional study, a longitudinal retrospective study, and a longitudinal prospective study were performed. Height in the first consultation, in the cross sectional study, and one year previously was evaluated. Height velocity (HV) was calculated. Several parameters related to disease activity, corticosteroid therapy, nutritional and hormonal status, and bone mineral density (BMD) were analyzed. A correlation study and multivariate regression analysis were carried out.

### Results

Height was  $\leq -2$  SD in 14.3% of the series and in 55.6% of the systemic group. Variables independently associated with height were total corticosteroid dose, functional class, nutritional index, BMD, and age at onset of the disease. HV was  $\leq -2$  SD in 25.3% of the series and in 61% of the systemic group. Variables independently associated with HV were corticosteroid dose and the number of swollen joints.

**Correspondencia:** Dra. J. García-Consuegra Molina.  
Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz.  
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.  
Correo electrónico: reumaped.hulp@salud.madrid.org

Recibido en enero de 2003.  
Aceptado para su publicación en febrero de 2003.

## Conclusions

**Growth retardation in patients with JIA was associated with factors related to the disease, corticosteroid therapy, nutritional status, BMD, and earlier onset of the disease.**

### Key words:

*Juvenile idiopathic arthritis. Growth. Nutrition. Osteoporosis.*

## INTRODUCCIÓN

Bajo el término de "artritis idiopática juvenil" se agrupan las artritis crónicas de etiología desconocida que comienzan en la infancia. Incluye diversas entidades que tienen el denominador común de la inflamación articular. La diferente nomenclatura utilizada en América (artritis reumatoide juvenil<sup>1</sup>) y en Europa (artritis crónica juvenil<sup>2</sup>) para referirse a los mismos procesos utilizando criterios diagnósticos y de clasificación ligeramente diferentes, ha sido motivo de confusión. En un esfuerzo para unificar el lenguaje, un grupo de expertos, bajo los auspicios de la International League of Associations for Rheumatology (ILAR), adopta el término artritis idiopática juvenil<sup>3</sup> y propone una clasificación que está en período de validación y previsiblemente de modificación<sup>4-6</sup>. Durante los últimos años se han ido conociendo mejor otros tipos de artritis crónicas, como los englobados en el grupo de las espondiloartropatías<sup>7</sup> y la artritis psoriásica<sup>8</sup>.

El avance en el manejo terapéutico de los niños con artritis idiopática juvenil ha supuesto una mejora en su calidad de vida. Al mismo tiempo, se ha acrecentado la necesidad de afrontar problemas asociados a la cronicidad del proceso y al hecho de que éste se produzca en la infancia. Uno de los problemas más preocupantes a largo plazo es el retraso del crecimiento. La investigación de las causas que lo provocan facilitará el tratamiento más adecuado y la prevención del mismo. El objetivo de este trabajo ha sido analizar el crecimiento de pacientes con artritis idiopática juvenil en una población española y los factores implicados en las posibles alteraciones del mismo.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron los pacientes diagnosticados de artritis idiopática juvenil según criterios de la ILAR, con un seguimiento mínimo de un año y cuyos padres otorgaron el consentimiento. En espera de una clasificación más definitiva, se establecieron 4 grupos, los tres clásicos, definidos por el American College of Rheumatology (ACR): pauciarticular, cuando en los 6 primeros meses había artritis en 4 o menos articulaciones; poliarticular, si en el mismo período había cinco o más articulaciones inflamadas, y sistémico si además de artritis existía fiebre característica durante al menos 2 semanas. El cuarto grupo fue el de las espondiloartropatías juveniles, incluyéndose en éste las artritis psoriásicas.

En total formaron el estudio 91 pacientes. Todos tenían una talla diana normal. Se excluyeron 7 niños: uno por haber tenido la pubertad previa al comienzo de la enfermedad, dos por padecer otra enfermedad crónica, en ambos casos una tiroiditis autoinmune; dos por deformidades en flexión de miembros inferiores y cifosis secundaria a fracturas vertebrales osteoporóticas; otros 2 pacientes por ser de origen extranjero y no poder compararse con los patrones de referencia. El trabajo se diseñó en tres partes: *a)* estudio de corte transversal; *b)* estudio longitudinal retrospectivo desde la primera consulta hasta el momento del corte transversal, y *c)* estudio longitudinal prospectivo durante un año. Los parámetros definitorios de crecimiento o variables dependientes fueron: *a)* talla en la primera consulta, en el momento del corte transversal y 12 meses antes; *b)* velocidad de crecimiento durante el año del estudio prospectivo, y *c)* peso corporal en los períodos referidos para la talla. Estos datos se expresaron en desviaciones estándar (DE) para la edad y sexo. Los factores potencialmente asociados con alteración del crecimiento, o variables independientes, se agruparon en cinco apartados: *a)* relacionados con la enfermedad; *b)* corticoterapia; *c)* estado nutricional; *d)* situación hormonal, y *e)* densitometría ósea (DMO).

## Patrones de referencia

Los datos antropométricos se compararon con los referidos por Hernández et al<sup>9,10</sup>. El factor I de crecimiento semejante a la insulina (IGF-I) y la proteína 3 transportadora del IGF (IGF-BP3) se compararon con los datos de Blum et al y el Nichols Institute Diagnostics, respectivamente<sup>11-13</sup>, que se expresaron en DE. Los resultados de la DMO se dieron en DE tras compararlos con los obtenidos por Carrascosa et al<sup>14</sup>. Siguiendo criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se consideró osteoporosis si los valores eran inferiores o iguales a -2,5 DE y osteopenia entre -1 y -2,5 DE.

## Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el programa SPSS. La comparación entre datos cualitativos se realizó con el test de Fisher o de la chi cuadrado ( $\chi^2$ ) según la distribución. Para la comparación de datos cuantitativos se utilizó el test de Mann-Whitney (2 grupos) o el de Kruskal-Wallis. Las comparaciones múltiples se realizaron con el test de Mann-Whitney con la corrección de Bonferroni. La relación entre datos cuantitativos se estudió mediante el coeficiente de correlación de Pearson y las comparaciones entre la misma variable en dos momentos diferentes mediante el test de Wilcoxon. Para determinar los factores asociados de forma independiente a las variables dependientes, se realizó un análisis de regresión lineal multivariante por pasos. Todas las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y como valores significativos, aquellos con  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Estudio de corte transversal

La talla y el peso en el estudio transversal se muestran en la tabla 1. Los niños con enfermedad sistémica eran más bajos que el resto. Trece pacientes estaban por debajo de  $-2$  DE, de los cuales diez pertenecían al grupo sistémico. El porcentaje de pacientes con enfermedad activa, con corticoterapia y la clase funcional según criterios del ACR se muestran en la misma tabla. El índice nutricional fue más bajo en el grupo sistémico (tabla 2); en 13 pacientes inferior a 85%, y en cuatro de ellos a 75%, lo que implica un grado de desnutrición crónica. El índice de Waterlow fue inferior a 85% en otros 13 pacientes, lo cual indica una desnutrición de poco tiempo de evolución. Entre los parámetros bioquímicos indicativos del estado nutritivo, la prealbúmina mostró unos valores medios inferiores a lo normal en las formas sistémicas, y los de proteína unida al retinol estuvieron bajos en todos los

grupos a excepción del pauciarticular (datos no mostrados en las tablas). Las cifras de albúmina fueron inferiores en pacientes con enfermedad sistémica.

La mayoría de los pacientes tenían menos de 10 años, 61 de ellos en un estadio I de Tanner. Cinco habían alcanzado un desarrollo sexual completo. Las hormonas gonadotropas y sexuales fueron normales. El cortisol estuvo bajo en 11 pacientes, todos en tratamiento corticoideo, y con mayor frecuencia ( $p < 0,05$ ) en los que tenían una forma sistémica, indicando un grado de insuficiencia suprarrenal secundario a corticoterapia. La adrenocorticotropina (ACTH) fue normal. Todos los pacientes incluidos presentaban una tiroxina ( $T_4$ ) y una hormona tirotrópica (TSH) normales. Los valores de IGF-I y de IGF-BP3 fueron más bajos en el grupo sistémico, aunque no de forma significativa (tabla 2). Los pacientes con talla baja presentaron cifras menores de IGF-I que aquellos con talla normal, aunque estas diferencias no alcanzaron el nivel de significación estadística. La IGF-BP3 fue inferior en niños con talla baja que en

TABLA 1. Características de los pacientes según el grupo diagnóstico en el estudio de corte transversal

	Pauciarticular (n = 39)	Poliarticular (n = 24)	Sistémico (n = 18)	Espondiloartropatía juvenil (n = 10)	Total (n = 91)	P
Mujeres (n.º [%])	34 (87)	19 (79)	9 (50)	3 (30)	65 (71)	< 0,001
Edad de comienzo de la enfermedad	3,8 ± 2,5 (1-11,3)	4,3 ± 3,3 (0,5-11)	3,8 ± 2,8 (0,6-12,8)	10,3 ± 1,7 (8-13)	4,6 ± 3,4 (0,5-13)	< 0,05*
Edad al estudio	8,2 ± 4,2 (2,4-19)	9,4 ± 4,1 (2,8-18,4)	10,6 ± 3,6 (3,7-17)	13,6 ± 2,7 (10,3-19,3)	9,6 ± 4,2 (2,3-19,3)	< 0,05**
Talla (desviación estándar)	-0,2 ± 1,4 (-4,3 + 2,2)	0,18 ± 0,74 (-1 + 1,8)	-2,46 ± 2,2 (-6,4 + 1)	0,63 ± 0,83 (-0,5 + 1,8)	-0,45 ± 1,7 (-6,4 + 2,2)	< 0,05*
Peso (desviación estándar)	0,07 ± 1,2 (-2 + 3)	0 ± 0,7 (-1,3 + 2,4)	-0,8 ± 1,4 (-3,2 + 2,5)	0,5 ± 0,9 (-1,1 + 2)	-0,09 ± 1,2 (-3,2 + 3,1)	NS
Enfermedad activa (n.º [%])	17 (44)	13 (54)	15 (83)	6 (12)	52 (56)	< 0,05
Clase funcional III-IV (n.º [%])	0	1 (4)	8 (44)	0	9 (10)	< 0,005
Pacientes con corticoides (n.º [%])	7 (18)	10 (42)	15 (83)	2 (20)	34 (37)	< 0,001
Dosis diaria (mg/kg)	0,2 ± 0,08 (0,08-0,34)	0,08 ± 0,05 (0,01-0,2)	0,2 ± 0,1 (0,03-0,4)	0,08 ± 0,04 (0,05-0,1)	0,16 ± 0,11 (0,01-0,4)	< 0,05***

\*Entre las espondiloartropatías y los demás grupos; \*\*entre el grupo sistémico y los demás; \*\*\*entre el grupo poliarticular y el sistémico.

TABLA 2. Parámetros nutricionales, hormonales y densidad mineral ósea según los grupos diagnósticos

	Pauciarticular (n = 39)	Poliarticular (n = 24)	Sistémico (n = 18)	Espondiloartropatía juvenil (n = 10)	Total (n = 91)	P
Índice nutricional (%)	101 ± 17 (74-154)	98 ± 12,5 (78-140)	93 ± 20,6 (58-142)	102 ± 12 (79-116)	99 ± 16 (58-154)	NS
Albúmina	4,3 ± 0,2 (4-4,7)	4,2 ± 0,3 (3,8-5,5)	3,9 ± 0,4 (3,3-4,5)	4,3 ± 0,2 (3,9-4,5)	4,2 ± 0,3 (3,3-5,5)	< 0,05*
IGF-1 (desviación estándar)	-0,6 ± 1,3 (-3,3 + 2,2)	-0,6 ± 1,5 (-3,6 + 2,2)	-1,3 ± 1,5 (-4,3 + 1,2)	-0,01 ± 1,2 (-1,5, + 2,2)	-0,6 ± 1,4 (-4,3 + 2,17)	NS
IGF-BP3 (desviación estándar)	1,6 ± 0,9 (-1,1 + 3,3)	1,6 ± 1,1 (-1,1 + 4,1)	0,6 ± 1,3 (-2,1 + 2,3)	1,6 ± 1 (-1,2 + 2,6)	1,4 ± 1,1 (-2,1 + 4,1)	NS
DMO (desviación estándar)	-0,34 ± 1 (-3,8 + 1,3)	-0,46 ± 1,4 (-2,9 + 2,2)	-1,8 ± 1,5 (-4 + 0,9)	-0,04 ± 1,2 (-2,2 + 1,9)	-0,6 ± 1,4 (-4 + 2,2)	< 0,05**

Valores en media ± desviación estándar (mínimo-máximo); IGF-1: factor de crecimiento I similar a la insulina; IGF-BP3: proteína 3 transportadora de IGF; DMO: densidad mineral ósea.

\*Entre el grupo sistémico y los demás; \*\*entre el grupo pauciarticular y el sistémico.

aquellos con talla normal ( $0,7 \pm 1,2$  frente a  $1,5 \pm 1,5$ ;  $p < 0,05$ ).

La DMO lumbar mostró valores inferiores en el grupo sistémico (tabla 2). Once pacientes tenían osteoporosis y otros 23, osteopenia. Cuando se compararon los niños con talla normal y baja, los últimos presentaban unos va-

lores menores de DMO ( $-2,3 \pm 1,3$  frente a  $-0,4 \pm 1,2$ ;  $p < 0,001$ ).

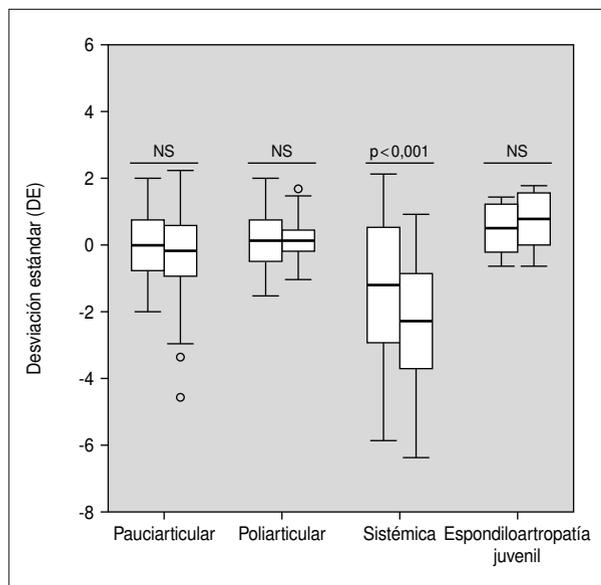
### Estudio longitudinal retrospectivo

Los valores de las DE en la talla en la primera y en la última visita se representan en la figura 1. Los pacientes del grupo sistémico empeoraron a lo largo del estudio ( $p < 0,05$ ). En la primera visita, 6 niños que habían sido remitidos por la gravedad de la artritis y llevaban largos períodos de actividad del proceso y de corticoterapia, tenían una talla baja. Los cambios en las DE del peso entre la primera visita y la del estudio no mostraron diferencias significativas.

Se calculó el tiempo total de evolución y el tiempo en que la enfermedad había estado activa. Ambos fueron más largos en el grupo sistémico (tabla 3). Los niños con talla baja habían tenido unos períodos de actividad de su proceso de una media de 65 meses frente a 29 en aquellos con talla normal.

La edad de comienzo de la corticoterapia, el tiempo total en que la tomaron y las dosis recibidas, fue diferente según la forma clínica, recibiendo más corticoides los pacientes con enfermedad sistémica (tabla 3). Los niños con talla baja habían tomado dosis más altas de corticoides (15.743 frente a 2.690 mg;  $p < 0,001$ ). Dos pacientes del grupo sistémico que habían recibido corticoides durante 7 y 8 años, tuvieron una recuperación de la velocidad de crecimiento de forma compensatoria (*catch-up*) tras la retirada de la corticoterapia, a los 8 y 12 años de edad, alcanzando una talla normal al final del desarrollo puberal.

Se realizó un estudio de correlación de la talla final (DE) con las variables que podían haber influido en ella a



**Figura 1.** Talla de los pacientes en la primera consulta y en el momento del estudio transversal (box plot). Los rectángulos están delimitados por los  $P_{25}$  y  $P_{75}$ . La línea horizontal central indica el  $P_{50}$  (mediana). Las líneas horizontales fuera de los cuadrados representan los  $P_{10}$  y  $P_{90}$  y los círculos los valores por fuera de los mismos. NS: no significativo.

**TABLA 3. Evolución y corticoterapia durante el estudio longitudinal retrospectivo**

	Pauciarticular (n = 39)	Poliarticular (n = 24)	Sistémico (n = 18)	Espondiloartropatía juvenil (n = 10)	Total (n = 91)	P
Tiempo evolución (meses)	$53 \pm 46$ (12-207)	$61 \pm 24$ (12-105)	$81 \pm 38$ (22-167)	$41 \pm 24$ (12-75)	$59 \pm 39$ (12-207)	$< 0,05^a$
Tiempo de seguimiento (meses)	$43 \pm 42$ (12-207)	$47 \pm 28$ (12-98)	$55 \pm 46$ (12-164)	$34 \pm 25$ (12-74)	$45 \pm 38$ (12-207)	NS
Tiempo total de actividad (meses)	$22 \pm 22$ (3-100)	$35 \pm 25$ (10-98)	$68 \pm 32$ (15-121)	$19 \pm 15$ (3-52)	$34 \pm 30$ (3-121)	$< 0,05^b$
Pacientes que recibieron corticoides (n° [%])	18 (46)	20 (83)	18 (100)	6 (60)	62 (67,4)	$< 0,05$
Edad al comienzo corticoterapia (años)	$4,9 \pm 2,6$ (1,7-11,5)	$6,1 \pm 4,7$ (1-16)	$4,8 \pm 3$ (0,7-13)	$12 \pm 1,2$ (10,3-13,7)	$6 \pm 4$ (0,7-16,6)	$< 0,05^c$
Tiempo total de corticoterapia (años)	$1,33 \pm 1,75$ (0,17-7,83)	$1,92 \pm 2$ (0,42-6,83)	$5,42 \pm 2,5$ (1,25-9,58)	$2 \pm 3$ (0,42-8,2)	$2,77 \pm 2,73$ (0,17-9,58)	$< 0,05^d$
Dosis media de corticoides al día (mg)	$3,5 \pm 2,2$ (0,8-10)	$2,9 \pm 1,2$ (0,5-5)	$8,5 \pm 6$ (1,4-25)	$5,8 \pm 1,6$ (3,7-8)	$5 \pm 4,3$ (0,5-25)	$< 0,05^e$
Dosis total de corticoides recibida (mg)	$1.724 \pm 2.231$ (118-8.400)	$2.227 \pm 2.339$ (170-9.000)	$17.487 \pm 11.000$ (4.000-45.000)	$1.871 \pm 1.100$ (900-3.375)	$6.477 \pm 9.216$ (118-45.000)	$< 0,05^f$

Valores en media  $\pm$  desviación estándar (mínimo-máximo).

<sup>a</sup>Entre las formas sistémicas frente a las pauciarticulares y a las espondiloartropatías; <sup>b</sup>Entre las formas sistémicas con las restantes y entre las pauciarticulares y las poliarticulares; <sup>c</sup>entre las EAPJ y el grupo pauciarticular y el sistémico; <sup>d</sup>entre el grupo sistémico y el pauciarticular y poliarticular; <sup>e</sup>entre el grupo sistémico y el pauciarticular y poliarticular y, entre el poliarticular y las espondiloartropatías juveniles; <sup>f</sup>entre el grupo sistémico y los restantes.

lo largo de la enfermedad. En las tablas 4 y 5 se muestran las que resultaron asociadas de forma significativa. Considerando la existencia de factores de confusión por variables correlacionadas, se realizó un estudio de regresión lineal multivariante por pasos, de la talla como variable dependiente, con las variables independientes que en el estudio de correlación habían resultado asociadas de manera significativa. Los resultados mostraron un coeficiente de correlación al cuadrado ( $R^2$ ) de 0,54, es decir, el 54% de la variabilidad de la talla podía ser explicado, o

estaba asociado de forma independiente, con varios factores: dosis acumulada de corticoides ( $p < 0,01$ ), índice nutricional ( $p < 0,01$ ), edad de comienzo de la enfermedad ( $p < 0,05$ ), clase funcional ( $p < 0,05$ ) y DMO ( $p < 0,05$ ).

### Estudio longitudinal prospectivo

Se estudió la velocidad de crecimiento durante un año. Los valores, en DE, mostraron que ésta fue menor en el grupo sistémico (tabla 6). El tiempo que la enfermedad

**TABLA 4. Correlación entre la talla (DE) al final del estudio y las variables relacionadas con el tiempo de actividad y la corticoterapia**

	Talla	Edad de comienzo de la enfermedad	Tiempo total de actividad	Tiempo de evolución	Dosis total corticoides	Tiempo corticoterapia	Infiltraciones recibidas
Edad de comienzo de la enfermedad	0,32						
Tiempo total de actividad	-0,46	NS					
Tiempo de evolución	-0,20	NS	0,62				
Dosis total de corticoides	-0,56	NS	0,60	0,42			
Tiempo de corticoterapia	-0,41	NS	0,79	0,52	0,73		
Infiltraciones recibidas	-0,51	NS	0,68	0,35	0,38	0,58	
Edad de comienzo de la corticoterapia	0,35	0,89	NS	NS	NS	NS	NS

Los resultados indican el coeficiente de correlación de Pearson. Todos, menos los especificados con NS (no significativo), tenían un valor de  $p < 0,05$ . DE: desviación estándar.

**TABLA 5. Correlación entre la talla (DE) al final del estudio con el peso, clase funcional, índice nutricional, IGF-1 e IGF-BP3, densidad mineral ósea, tiempo de actividad y corticoterapia**

	Talla	Clase funcional	Índice nutricional	IGF-1	IGF-BP3	Tiempo de actividad	Dosis total corticoides
Peso	0,72						
Clase funcional	-0,57						
Índice nutricional	0,52	-0,36					
IGF-1	0,27	-0,28	NS				
IGF-BP3	0,27	-0,27	NS	0,23			
Tiempo de actividad	-0,46	0,63	-0,24	-0,30	-0,31		
Dosis total de corticoides	-0,56	0,51	-0,25	-0,30	-0,38	0,60	
Densidad mineral ósea	0,56	-0,58	0,52	0,22	0,27	-0,57	-0,46

Los resultados indican el coeficiente de correlación de Pearson. Todos, menos los especificados con NS (no significativo), tenían un valor de  $p < 0,05$ . DE: desviación estándar; IGF-1: factor de crecimiento I similar a la insulina; IGF-BP3: proteína 3 transportadora de IGF.

**TABLA 6. Velocidad de crecimiento (DE), actividad y corticoterapia durante el estudio longitudinal prospectivo**

	Pauciarticular (n = 39)	Poliarticular (n = 24)	Sistémico (n = 18)	Espondiloartropatía juvenil (n = 10)	Total (n = 91)	P
Velocidad de crecimiento	-0,1 ± 1,7 (-4 + 2,3)	-0,1 ± 2,4 (-6,4 + 4,3)	-2,9 ± 3,3 (-7 + 3,6)	0,85 ± 2,3 (-2 + 4,5)	-0,6 ± 2,6 (-7 + 4,5)	< 0,05*
Tiempo de actividad (meses)	5 ± 4 (0-12)	5 ± 5 (0-12)	9 ± 5 (0-12)	5 ± 4 (0-12)	6 ± 5 (0-12)	< 0,05**
Pacientes que recibieron corticoides (n.º [%])	9 (23)	12 (50)	15 (83)	3 (30)	39 (43)	< 0,005
Corticoides recibidos (mg)	530 ± 492 (40-1.600)	866 ± 453 (125-1.400)	2.180 ± 1.366 (225-4.400)	1.062 ± 108 (1.000-1.187)	1.188 ± 1.070 (40-4.400)	NS

Valores en media ± desviación estándar (DE) (mínimo-máximo).

\*Entre el grupo sistémico y los demás; \*\*entre el sistémico frente al poliarticular y pauciarticular. NS: no significativo.

TABLA 7. Correlación entre la velocidad de crecimiento (DE) y variables relacionadas con la actividad de la enfermedad con asociación significativa

	VC	Articulaciones inflamadas	EAV médico	EAV padres	EAV dolor	CHAQ	Tiempo actividad último año	Hemoglobina
Articulaciones inflamadas	-0,37							
EAV médico	-0,33	0,56						
EAV padres	-0,33	0,68	0,66					
EAV dolor	-0,36	0,67	0,65	0,82				
CHAQ	-0,38	0,71	0,58	0,86	0,69			
Tiempo actividad último año	-0,31	0,39	0,59	0,50	0,50	0,50		
Hemoglobina	0,49	-0,53	-0,50	-0,52	-0,50	-0,54	-0,49	
VSG	-0,46	0,54	0,57	0,58	0,59	0,49	0,46	-0,66

Los resultados indican el coeficiente de correlación de Pearson. Todos, menos el especificado con NS (no significativo), tenían un valor de  $p < 0,05$ .

DE: desviación estándar; VC: velocidad de crecimiento; EAV: escala analógica visual; CHAQ: Cuestionario de Salud Infantil (*Childhood Health Assessment questionnaire*); VSG: velocidad de sedimentación globular.

TABLA 8. Correlación entre la velocidad de crecimiento (DE) y variables relacionadas con el estado nutritivo y la corticoterapia. Se añade también la correlación entre corticoterapia y actividad

	VC	Índice nutricional	Albúmina	Corticoides último año	Dosis corticoides al estudio	Nº de infiltraciones año estudio
Índice nutricional	0,26					
Albúmina	0,47	NS				
Corticoides último año	-0,61	-0,68	-0,49			
Dosis corticoides al estudio	-0,54	-0,30	-0,42	0,66		
Nº de infiltraciones año estudio	-0,30	NS	-0,25	0,49	0,53	
Actividad año estudio	-0,31	-0,32	-0,25	0,56	0,58	0,36

Los resultados indican el coeficiente de correlación de Pearson. Todos tenían un valor de  $p < 0,05$ .

DE: desviación estándar; VC: velocidad de crecimiento.

había estado activa durante ese año, así como la corticoterapia recibida, se muestran en la misma tabla. Veintitrés pacientes tuvieron una velocidad de crecimiento inferior o igual a  $-2$  DE: siete del grupo pauciarticular, cuatro del poliarticular, 11 del sistémico y uno de las espondiloartropatías juveniles. Habían tomado corticoides durante ese año 39 niños. Fueron tratados con metotrexato 51 pacientes; 10 con etanercept, cinco con sulfasalacina y dos con ciclosporina A. A 35 niños se les realizó alguna infiltración articular de corticoides. Todos los tratados con corticoides recibieron suplementos de calcio y vitamina D. Se realizó un estudio de correlación entre la variable dependiente, velocidad de crecimiento, y las que podían haber influido en ese año. En las tablas 7 y 8 se muestran aquellas que resultaron asociadas significativamente. La DMO se correlacionó de manera significativa con la velocidad de crecimiento (datos no mostrados en las tablas), con un coeficiente de 0,37. Puesto que las variables relacionadas con la actividad de la enfermedad y las dosis y el tiempo de corticoterapia están correlacionadas entre sí, se llevó a cabo una regresión lineal multivariante, de la variable dependiente velocidad de crecimiento, con las variables independientes que en el

estudio de correlación habían mostrado valores estadísticamente significativos. El resultado mostró que el 32% ( $R^2 = 0,32$ ) de la variabilidad de la velocidad de crecimiento podía explicarse, o estaba asociada de forma independiente, con dos factores: dosis de corticoides recibida por el paciente durante el período observacional de ese año ( $p < 0,001$ ) y número de articulaciones inflamadas ( $p < 0,01$ ).

## DISCUSIÓN

Still ya mencionó el hecho de que algunos niños con esta enfermedad no crecían de forma adecuada<sup>15</sup>. El primer estudio longitudinal realizado por Ansell y Baywaters<sup>16</sup>, en 113 pacientes, mostró que el 12% tenía una talla inferior al percentil 10. Bernstein et al<sup>17</sup> estudiaron este problema en los diferentes grupos, y observaron que los peores resultados correspondían a pacientes del grupo sistémico. En el estudio transversal de Hashkes y Lovell<sup>18</sup>, el 16% de 103 niños con artritis idiopática juvenil presentaban una talla inferior al P<sub>5</sub>. Simon et al<sup>19</sup> encontraron que el 87% de los pacientes con forma sistémica de artritis idiopática juvenil y corticoterapia prolongada tenían una altura final por debajo de la esperada.

La causa del retraso del crecimiento en los niños con artritis idiopática juvenil es multifactorial<sup>20-23</sup>. Diversos estudios sugieren que depende de la actividad de la enfermedad y es más intenso en el grupo sistémico. Los mediadores inflamatorios pueden alterar el patrón normal del crecimiento. La sinovitis crónica produce hipercrecimiento óseo, seguido de cierre precoz de las epifisis. Las contracturas articulares de caderas y rodillas también suponen una disminución de la talla.

Los corticoides producen un descenso de la actividad metabólica de los osteoblastos y de los factores de crecimiento similares a la insulina<sup>23-26</sup>, y también disminuyen los precursores del colágeno, necesarios para la formación ósea. Su efecto inhibitorio depende del esquema terapéutico, la preparación farmacológica y la variabilidad individual. Las preparaciones con semivida más larga tienen mayor capacidad de suprimir el crecimiento. La corticoterapia alterna suprime menos que la administración diaria, pero el control de la enfermedad puede no ser adecuado. Las dosis fraccionadas inhiben más el crecimiento que la dosis única matutina. El deflazacort, derivado oxazolínico de la prednisolona, causa menor pérdida de mineralización vertebral que la prednisona, aunque el efecto en la altura es menos claro<sup>27,28</sup>.

Otro factor implicado en el crecimiento es la nutrición. Se ha observado malnutrición proteicoenergética en el 19-47% de pacientes con artritis idiopática juvenil, sobre todo en las formas poliarticulares y sistémicas<sup>29-31</sup>. La causa de la malnutrición en pacientes con artritis idiopática juvenil no está clara. El aumento de citocinas produce anorexia y disminución de la ingesta. La mayoría de las medicaciones producen trastornos gastrointestinales, con frecuencia subclínicos. A ello puede añadirse la dificultad para la masticación por afectación de las articulaciones temporomandibulares, así como la mala funcionalidad de las manos, con dificultad para la utilización de los cubiertos.

Varios estudios han mostrado que la secreción de hormona de crecimiento (GH) es normal en la mayoría de los niños con artritis idiopática juvenil, incluso en aquellos con estatura baja y en tratamiento con corticoides<sup>32-37</sup>, aunque parece existir un subgrupo con déficit parcial. Los efectos de la GH son mediados por los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) los cuales circulan unidos a proteínas transportadoras específicas, IGF-BP1 e IGF-BP3. Investigaciones recientes ponen de manifiesto que los pacientes con artritis idiopática juvenil pueden tener niveles bajos de IGF-I, IGF-II e IGF-BP3<sup>32-39</sup>. El papel patogénico de estos factores en el retraso del crecimiento no está claro, puesto que sus valores no siempre se correlacionaron con la velocidad de crecimiento. Algunos trabajos muestran el efecto terapéutico de la administración de GH en pacientes con artritis idiopática juvenil y talla baja<sup>33-37</sup>.

La osteoporosis, caracterizada por pérdida de masa ósea, es un problema emergente en la artritis idiopática juvenil, asociada a largos períodos de actividad de la enfermedad y agravado por el uso de corticoides<sup>40-44</sup>. En el estudio longitudinal de Reeve et al<sup>45</sup> en niños con artritis idiopática juvenil y en tratamiento con corticoides, la DMO lumbar estuvo correlacionada con la velocidad de crecimiento<sup>45</sup>.

En el presente trabajo se analiza el crecimiento de los niños con artritis idiopática juvenil mediante un estudio transversal, uno longitudinal retrospectivo y otro prospectivo. En el estudio transversal, 13 niños de los 91 tenían una talla menor o igual a -2 DE, lo que representa el 14,3%, similar al referido por otros autores<sup>17,18</sup>. Diez pertenecían al grupo sistémico, lo que representa el 55,6% para este grupo. En algunos niños el déficit de crecimiento llegó a ser de -6 DE. La talla de los pacientes con una forma sistémica empeoró de manera significativa a lo largo de la enfermedad. El tiempo total de actividad había sido mayor en aquellos con talla baja. Todos los que tenían talla baja menos uno, habían recibido corticoides, en tiempo y dosis significativamente superiores a los que tenían talla normal, encontrándose una correlación negativa entre la talla y la corticoterapia.

Cuatro niños tenían un peso inferior a -2 DE, lo que representa el 4,4%. Tres padecían una forma sistémica, por lo que en este grupo el porcentaje fue del 16,7%. Trece pacientes (14,3%) presentaban parámetros de desnutrición.

Doce niños (13%) presentaron cifras de IGF-I inferiores a lo normal y tanto éstas como las de IGF-BP3 se correlacionaron con la talla, aunque en el estudio multivariante no se revelaron como factores asociados de forma independiente con ésta. Dos pacientes tenían una tiroiditis autoinmune, una que se había manifestado previamente al estudio transversal y otra descubierta durante el mismo.

El porcentaje de niños con osteoporosis fue del 12%, que se elevó al 37% si se incluyen aquellos con osteopenia. En el grupo sistémico fue de 39 y 72%, respectivamente. La proporción de osteoporosis en los pacientes con talla baja fue más elevada que en aquellos con talla normal.

Tras el estudio multivariante se encontró que la dosis total de corticoides recibida a lo largo del proceso era uno de los factores explicativos de la talla. La clase funcional, que puede interpretarse como la consecuencia de la gravedad y duración de la enfermedad, fue otro factor que podía explicar por sí mismo la variabilidad de la talla. El índice nutricional también se mostró como factor independiente asociado a la talla, lo que implica que el estado nutricional es un condicionante del crecimiento en estos pacientes. De igual forma, en este estudio, el valor de la DMO influyó de manera significativa e independiente en la talla, por lo que cabe considerar que la os-

teoporosis, además del efecto secundario a fracturas vertebrales, afecta al crecimiento a largo plazo.

La edad de comienzo de la enfermedad resultó ser otro factor asociado al crecimiento, siendo éste inferior cuando el proceso había comenzado antes.

En el estudio prospectivo se estudió la velocidad de crecimiento durante un año, que estuvo por debajo de  $-2$  DE en el 25,3% de los pacientes. De nuevo, el mayor porcentaje con disminución de la velocidad de crecimiento fue para el grupo sistémico (61%), frente al 10% de las espondiloartropatías juveniles y el 17 y 18% para los grupos pauciarticular y poliarticular, respectivamente. Cuando se realizó el análisis de regresión lineal multivariante, se observó que la velocidad de crecimiento estaba asociada de forma independiente con la dosis de corticoides recibida durante ese período y con la actividad del proceso inflamatorio, representado por el número de articulaciones inflamadas.

Con estos datos puede afirmarse que el control de la actividad de la enfermedad es primordial para evitar el retraso del crecimiento en pacientes con artritis idiopática juvenil; los corticoides, imprescindibles con frecuencia en estos pacientes, deben ser usados en la mínima dosis eficaz, la nutrición adecuada es fundamental para su desarrollo ponderoestatural y la prevención y tratamiento de la osteoporosis puede disminuir el riesgo de hipocrecimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Brewer EJ, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, et al. Current proposed revision of JRA criteria. *Arthritis Rheum* 1977;20 (Suppl):195-9.
- Ansell BM. Chronic arthritis in childhood. *Ann Rheum Dis* 1978;37:107-20.
- Fink CW and the task force for classification criteria. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol* 1995;22:1566-9.
- Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. *Durban*, 1997. *J Rheumatol* 1998; 25:1991-4.
- Foeldvari I, Bidde M. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. *International League of Associations for Rheumatology. J Rheumatol* 2000;27: 1069-72.
- Merino R, De Inocencio J, García-Consuegra J. Evaluation of ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in spanish children. *J Rheumatol* 2001;28:2731-6.
- Dougados M, Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of Spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
- Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, Delgado EA, Hunt DWC, Wood B, et al. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum* 1989;32:1007-13.
- Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz E, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación Faustino Orbeagozo. Madrid: Garsi, 1988.
- Hernández Rodríguez M. Valoración del estado de nutrición. En: Hernández Rodríguez M, Sastre Gallego A, editores. *Tratado de Nutrición*. Madrid: Díaz de Santos, 1999; p. 601-26.
- Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Gauggel E, Zeisel HJ, Bierich JR. A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: Its use for diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70: 1292-8.
- Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Ranke MB. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1610-6.
- Juul A, Dalgaard P, Blum WF, Bang P, Hall K, Michaelsen KF, et al. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: The relation to IGF-1, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2534-42.
- Carrascosa A, Del Río L, Gussinyé M, Yeste D, Audí L. Mineralización del esqueleto óseo durante la infancia y adolescencia. Factores reguladores y patrones de normalidad. *An Esp Pediatr* 1994;40:246-52.
- Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Trans R Med Chir Soc* 1897;80:1-13 [reprinted in *Am J Dis Child* 1978; 132:195-200].
- Ansell BM, Bywaters EGL. Growth in Still's disease. *Ann Rheum Dis* 1956;15:295-319.
- Bernstein BH, Stobie D, Singsen BH, Koster-King K, Kornreich HK, Hanson V. Growth retardation in juvenile rheumatoid arthritis (JRA). *Arthritis Rheum* 1977;20 (Suppl):212-26.
- Hashkes PJ, Lovell DJ. Why are children with juvenile rheumatoid arthritis small? En: Isenberg DA, Tucker LB, editores. *London: Martin Dunitz*, 1997; p. 139-53.
- Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur AM. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol* 2002;29:1296-300.
- Cassidy JT, Hillman LS. Abnormalities in skeletal growth in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:499-522.
- Polito C, Strano CG, Olivieri AN, Alessio M, Iammarrone CS, Todisco N, et al. Growth retardation in non-steroid treated juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1997;26: 99-103.
- Saha MT, Verronen P, Laippala P, Lenko HL. Growth of prepubertal children with juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr* 1999;88:724-8.
- Underwood LE. Growth retardation in chronic diseases: Possible mechanism. *Acta Paediatr* 1999;(Suppl 428):93-9.
- Woo PMM. Growth retardation and osteoporosis in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12(Suppl 10): 87-90.
- Hyams JS, Carey DE. Corticosteroids and growth. *J Pediatr* 1988;113:249-54.
- Ansell BM. Overview of the side effects of corticosteroids therapy. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9(Suppl):19-20.
- Gray RES, Doherty SM, Galloway J, Coulton L, De Broe M, Kanis JA. A double-blind study of deflazacort and prednisone in patients with chronic inflammatory disorders. *Arthritis Rheum* 1991;34: 287-95.
- Loftus J, Allen R, Hesp R, David J, Reid DM, Wright DJ, et al. Randomized, double-blind trial of deflazacort *versus* predni-

- sones in juvenile chronic (or rheumatoid) arthritis. A relative bone-sparing effect of deflazacort. *Pediatrics* 1991;88:428-36.
29. Johansson U, Portinsson S, Akesson A, Svantesson H, Öckerman PA, Akesson B. Nutritional status in girls with juvenile chronic arthritis. *Hum Nutr Clin Nutr* 1986;40C:57-67.
  30. Henderson CJ, Lovell DJ, Gregg D. A nutritional screening test for use in children and adolescent with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:1276-81.
  31. Bacon MC, White PH, Raiten DJ, Craft N, Margolis S, Levander OA, et al. Nutritional status and growth in juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:97-106.
  32. Allen RC, Jiménez M, Cowell CT. Insulin-like growth factor and growth hormone secretion in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:602-6.
  33. Davies UM, Rooney M, Preece MA, Ansell BM, Woo P. Treatment of growth retardation in juvenile chronic arthritis with recombinant human growth hormone. *J Rheumatol* 1994;21:153-8.
  34. Davies UM, Jones J, Reeve J, Camacho-Hubner C, Charlett A, Ansell BM, et al. Juvenile Rheumatoid Arthritis. Effects of disease activity and recombinant human growth hormone on insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding proteins 1 and 3, and osteocalcin. *Arthritis Rheum* 1997;40:332-40.
  35. Bechtold S, Ripperger P, Mühlbayer D, Truckenbrodt H, Häfner R, Butenandt O, et al. Therapy in juvenile chronic arthritis. Results of a two-year controlled study on growth and bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5737-44.
  36. Touati G, Prieur AM, Ruiz JC, Noel M, Czernichow P. Beneficial effects of one year growth hormone administration to children with juvenile chronic arthritis on chronic steroid therapy. I. Effects on growth velocity and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:403-9.
  37. Touati G, Ruiz JC, Porquet D, Kindermans C, Prieur AM, Czernichow P. Effects on bone metabolism of one year recombinant human growth hormone administration to children with juvenile chronic arthritis undergoing chronic steroid therapy. *J Rheumatol* 2000;27:1287-93.
  38. Bennet AE, Silverman ED, Miller III JJ, Hintz RL. Insuline-like growth factors I and II in children with systemic onset juvenile arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:655-8.
  39. Cimaz R, Rusconi B, Cesana B, Buoncompagni A, Corona F, Gattinara M, et al. A multicenter study on insulin-like growth factor-I serum levels in children with chronic inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:691-6.
  40. Warady BD, Lindsley CB, Robinson RG, Lukert BP. Effects of nutritional supplementation on bone mineral status of children with rheumatic diseases receiving corticosteroids therapy. *J Rheumatol* 1994;21:530-5.
  41. Reed AM, Haugen M, Pachman LM, Langman CB. Repair of osteopenia in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1993;122:693-6.
  42. Kotaniemi A, Savolainen A, Kautiainen H, Kröger H. Estimation of central osteopenia in children with chronic polyarthritis treated with glucocorticoids. *Pediatrics* 1993;91:1127-30.
  43. Polito C, Strano CG, Rea L, Alessio M, Iammarrone CS, Todisco N, et al. Reduced bone mineral content and normal serum osteocalcin in non-steroid-treated patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:193-6.
  44. Pepmueller PH, Cassidy JT, Allen SH, Hillman LS. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:746-57.
  45. Reeve J, Loftus J, Hesp R, Ansell BM, Wright DJ, Woo PM. Biochemical prediction of changes in spinal bone mass in juvenile chronic (or rheumatoid) arthritis treated with glucocorticoids. *J Rheumatol* 1993;20:1189-95.