Crecimiento y enfermedades crónicas

Leena Patel

Universidad de Manchester, Hospitales Universitarios Central de Manchester y Pediátrico de Manchester, Manchester, Reino Unido

Palabras clave

Resistencia adquirida a la hormona del crecimiento · Recuperación del crecimiento · Fibrosis quística · Enfermedad de Crohn · Artritis juvenil idiopática · Retraso en la pubertad · Retraso/deterioro del crecimiento · Crecimiento esquelético · Crecimiento somático

Extracto

El deterioro del crecimiento aparece en numerosos procesos crónicos. La fibrosis quística, la enfermedad de Crohn y la artritis juvenil idiopática son enfermedades crónicas relativamente frecuentes en la infancia, vinculadas a un deterioro sustancial del crecimiento. Mientras que el retraso en el crecimiento puede ser la característica patológica de presentación inicial, el patrón de crecimiento constituye también una medida útil de la gravedad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. Además de su utilidad diagnóstica, la estatura baja resultante puede no sólo ser inaceptable para los pacientes, sino producir también efectos perjudiciales sobre la salud física de pacientes afectados de procesos como la fibrosis quística. El deterioro del crecimiento en niños con enfermedades crónicas se vincula al trastorno del eje de la hormona del crecimiento (HC)–factor de crecimiento de tipo insulínico (FCI) y predominantemente resulta de la desnutrición, inflamación crónica y el tratamiento corticosteroideo prolongado. La desnutrición ocasiona adaptaciones importantes en el sistema endocrino encaminadas a conservar la energía, desviar sustratos apartándolos del crecimiento y la reproducción y proporcionar fuentes de energía alternativas para la homeostasis crítica del organismo. Si bien los procesos inflamatorios crónicos exacerban la desnutrición, las citocinas proinflamatorias, como la interleuci-

na-6, el factor de necrosis tumoral α y la interleucina-1 β también afectan adversamente al crecimiento, independientemente de la nutrición, a través de la perturbación de la integridad del eje HC–FCI y por efectos locales directos sobre la condrogénesis de la placa de crecimiento. Estos mecanismos que regulan el crecimiento son perturbados, más adelante, por los corticosteroides utilizados en algunos procesos crónicos, debido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunodepresoras. Es probable que los procesos que suprimen el crecimiento retrasen la senescencia de la placa de crecimiento, lo cual, a su vez, permite recuperar el crecimiento en el momento de la normalización de las enfermedades crónicas y la retirada del tratamiento corticosteroideo. Ensayos con HC humana recombinante (HChr) en pacientes con retraso en el crecimiento sugieren una mejoría del crecimiento lineal, así como a efectos beneficiosos sobre la composición corporal y el curso clínico. Estos han sido de duración relativamente corta y es necesario evaluar los beneficios a largo plazo, así como la seguridad de la HChr, sobre todo cuando se administra concomitantemente con corticosteroides.

Copyright © 2008 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

Introducción

Las enfermedades crónicas afectan adversamente al crecimiento, y el deterioro resultante de la talla puede ser transitorio o persistente en función de la naturaleza y el curso de la enfermedad (tabla 1). El deterioro del crecimiento lineal puede además exagerarse por el retraso en la pubertad, que se asocia frecuentemente a enfermedades crónicas. Las desviaciones del patrón de crecimiento normal pueden ser las primeras pistas

Tabla 1. Procesos crónicos asociados al deterioro del crecimiento

---

Fibrosis quística
Celiaquía
Enfermedad de Crohn
Insuficiencia hepática crónica
Artritis juvenil idiopática
Insuficiencia renal crónica
Acidosis tubular renal
Cardiopatía congestiva (extenso defecto septal ventral)
Cardiopatía cianótica (tetralogía de Fallot)
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Asma
Dermatitis atópica
Anemia hemolítica crónica (talasemia mayor)
Tratamiento a largo plazo con metilfenidato

---

conducentes a estados patológicos, como la celiaquía, la enfermedad de Crohn [1, 2] o la acidosis tubular renal. En niños conocidos por presentar una enfermedad crónica, los registros seriados de la talla/longitud y el peso, representados en gráficas de distancia estándar, son vitales para monitorizar el bienestar, la actividad patológica, los efectos clínicos adversos y la respuesta al tratamiento. Los avances logrados en el tratamiento han alterado la evolución natural de numerosos procesos, reducido la morbilidad y mejorado la supervivencia. Donde pueda lograrse la remisión a largo plazo del trastorno primario, el desenlace del crecimiento y la consecución de una talla adulta normal son favorables. En niños con enfermedades resistentes, se destaca cada vez más el carácter problemático, tanto física como psicológicamente, del deterioro del crecimiento, la estatura baja, el retraso en la pubertad y la reducción de la talla adulta. En este trabajo presentamos una actualización de la fisiopatología general del deterioro del crecimiento lineal en enfermedades crónicas y algunos procesos clave en los que aparece un considerable deterioro del crecimiento.

Fisiopatología del deterioro del crecimiento en enfermedades crónicas

Resistencia adquirida a la hormona del crecimiento

El crecimiento en la infancia está regulado principalmente por la hormona del crecimiento (HC) y los factores de crecimiento de tipo insulínico (FCI). El deterioro del crecimiento en niños con enfermedades crónicas se asocia a un estado de resistencia relativa a la HC reflejado por niveles séricos normales o elevados de HC espontánea y estimulada, niveles bajos de FCI-1 y niveles bajos de la proteína que se une a FCI-3 (PUFCI-3) [3, 4]. La resistencia a la HC es ilustrada adicionalmente por el incremento relativamente escaso de los niveles de FCI-1 y PUFCI-3 (31% y 14%, respectivamente), en comparación con

controles de edades equiparables (85 y 73%), en la prueba de generación de FCI-1 en niños con artritis juvenil idiopática (AJI) sistémica [4]. Los principales factores que perturban la integridad del eje HC-FCI-1 en niños con enfermedades crónicas son la desnutrición, la inflamación crónica y el tratamiento con corticosteroides.

Desnutrición

La desnutrición es corriente en las enfermedades crónicas y es consecuencia de la acción de múltiples factores interrelacionados, como la anorexia, una ingestión de nutrientes limitada, la malabsorción y el incumplimiento del incremento de las necesidades energéticas. La carencia prolongada de macronutrientes pone en funcionamiento mecanismos adaptativos encaminados a conservar la energía, desviar sustratos apartándolos del crecimiento y la reproducción y proporcionar fuentes de energía alternativas para la homeostasis corporal crítica. Una de las consecuencias es la resistencia relativa a la HC, y, además, los niveles de FCI-1 y PUFCI-3 se correlacionan con medidas de nutrición en enfermedades crónicas [3]. La carencia energética produce también un efecto inhibitor sobre el eje hipotalámico-hipofisario-reproductor, de manera que aparece una disminución de la secreción pulsátil de gonadotropinas, posiblemente a partir de la reducción de la actividad del generador de impulsos de la hormona liberadora de gonadotropinas hipotalámicas, lo que explica el retraso en el desarrollo puberal [5].

El regulador clave del peso corporal y la señal de los depósitos de energía es la leptina, que se considera el modulador que vincula el estado nutricional con la función neuroendocrina en el hipotálamo y la hipófisis [6]. En niños desnutridos, los niveles circulantes de leptina son bajos y se correlacionan con concentraciones bajas de insulina y concentraciones bajas de FCI-1 [7]. Aparte de una influencia sobre el eje HC-FCI-1 y la secreción de gonadotropinas, una leptina circulante baja puede ser el desencadenante que activa el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal e incrementa los niveles de cortisol [8]. Junto a los niveles bajos de insulina y los niveles elevados de HC, los niveles altos de cortisol facilitan el desplazamiento desde el metabolismo basado en los hidratos de carbono hasta el metabolismo basado en las grasas, aumentando la movilización de ácidos grasos, la proteólisis y la gluconeogénesis. La hipercortisolemia puede contribuir también al deterioro del crecimiento asociado a la privación nutricional por inhibición de las acciones de la HC que dependen del FCI-1 [7]. Estos efectos endocrinos adaptativos de la desnutrición crónica son revertidos en parte por la recuperación nutricional; sin embargo, se requiere una ganancia de peso persistente para que mejore el crecimiento lineal.

Inflamación crónica

La inflamación crónica subyace a la fisiopatología de un cierto número de enfermedades crónicas. El daño tisular resultante desencadena una multitud de fenómenos, entre los

que destacan el aumento del gasto de energía, la movilización de las grasas, la proteólisis, el balance nitrogenado negativo, la gluconeogénesis, la anorexia y la pérdida de peso. El deterioro del crecimiento aparece incluso cuando la nutrición es complementada adecuadamente y realza un efecto modulador directo del proceso inflamatorio sobre la integridad del eje HC-FCI-1 y la placa de crecimiento [9, 10]. Estudios en modelos animales han revelado algunos de los mecanismos subyacentes [11–14].

La interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleucina-1 β (IL-1 β) desempeñan un papel clave en la modificación de la respuesta inmunitaria a la agresión tisular y al mantenimiento de la respuesta inflamatoria crónica. Además de las concentraciones elevadas de estas citocinas proinflamatorias que se correlacionan con la actividad patológica [15, 16], los niveles de FCI-1 y PUFCI-3 son bajos en niños afectados de AJI [11], enfermedad intestinal inflamatoria [16, 17] o fibrosis quística (FQ) [3, 18].

Las ratas con colitis experimental muestran una reducción del crecimiento lineal junto a un incremento de la concentración de IL-6 [12] y mejoras significativas del crecimiento cuando la IL-6 circulante es bloqueada por el anticuerpo [14]. Los ratones transgénicos que sobre-expresan crónicamente la IL-6 a partir del nacimiento, también presentan una notable reducción del crecimiento y un retraso en la pubertad a pesar de una ingestión alimentaria normal [11]. Lo mismo que los niños con inflamación crónica, estos animales presentan un estado de resistencia a la HC con niveles normales o elevados de HC y niveles bajos de FCI-1 y PUFCI-3, con respecto a lo cual los niveles circulantes de FCI-1 y PUFCI-3 se correlacionan inversamente con los niveles de IL-6. Estos modelos de patología dejan entrever que los niveles circulantes bajos de PUFCI-3 resultan de proteasas inducidas por IL-6 y un incremento de la proteólisis. Mientras que el corolario correspondiente es una semivida acortada y una depuración acelerada de FCI-1, la reducción de los niveles de FCI-1 puede deberse también a una disminución de la síntesis hepática a través de la regulación por disminución del receptor de HC [11, 13]. Dado que la proteína que se une a HC procede de la escisión proteolítica del receptor de HC, los niveles bajos de PUHC en estados resistentes a HC consecutivos a inflamación crónica proporcionan pruebas indirectas de un defecto del receptor de HC en niños [19]. Regulando por disminución la expresión inducida por HC del gen del receptor de HC en hepatocitos *in vitro*, IL-1 y TNF- α participan también en la disregulación del sistema HC-FCI-1 [20]. Además, se dispone de datos experimentales que permiten suponer que estas citocinas producen efectos locales sobre la placa de crecimiento epifisaria. IL-1 β y TNF- α actúan sinérgicamente para perturbar el crecimiento de los huesos longitudinales en los metatarsianos de ratas fetales por inhibición de la proliferación de los condrocitos e inducción de apoptosis; estos efectos son revertidos parcialmente por FCI-1, anti IL-1 β o anti-TNF- α [21].

Tratamiento con corticosteroides

Los efectos beneficiosos de los corticosteroides como agentes inmunodepresores y antiinflamatorios en el tratamiento de enfermedades crónicas se acompañan de efectos adversos sobre el crecimiento, particularmente cuando se administran dosis suprafisiológicas a largo plazo [22]. Los mecanismos que llevan al deterioro del crecimiento son complejos y entre ellos destacan la perturbación del eje HC-FCI en varios niveles, efectos directos sobre la placa de crecimiento epifisaria y efectos inhibidores de la secreción de gonadotropinas y la producción de esteroides suprarrenales [23].

El tratamiento con HC humana recombinante (HChr; 43 μ g/kg/día) conlleva el potencial de invertir parcialmente el retraso en el crecimiento causado por los corticosteroides [24]. El análisis retrospectivo de 83 pacientes participantes en el Estudio Cooperativo Nacional sobre Crecimiento, que habían recibido tratamiento corticosteroideo durante un mínimo de 12 meses (dosis equivalente media de prednisona: 0,5 mg/kg/día) reveló estatura baja (puntuación de la desviación estándar de la talla media, DE, -3,7) y retraso en el crecimiento (velocidad media de la talla: 3 cm/año) en situación basal [24]. El tratamiento con HChr produjo un incremento de los niveles de FCI-1 y PUFCI-3 y de la velocidad de la talla en los dos primeros años (media: 6,3 cm/año) [24]. Aunque sólo uno de los dos pacientes de esta cohorte presentaba hiperglucemia transitoria, la HChr en niños tratados a largo plazo con corticosteroides justifica una evaluación minuciosa debido a los efectos adversos potenciales sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, los efectos inmunoestimuladores y el potencial oncogénico [24].

Recuperación del crecimiento

Existe un potencial de recuperación del crecimiento cuando es posible suprimir o modificar el estado subyacente de inhibición del crecimiento. La recuperación se observa en forma de crecimiento lineal acelerado y normalización de la talla hacia la referencia parental. Se describe como completa o incompleta en función de si la talla final obtenida se encuentra dentro o por debajo del potencial genético, que se define como el margen de tallas de referencia medioparental [25]. La medida en que el crecimiento se deteriora y, en consecuencia, el grado y la duración de la recuperación, vienen determinados por la naturaleza de la enfermedad crónica, la edad en el momento en que se inicia, la edad en el momento del diagnóstico, la gravedad de la actividad patológica y la duración, la naturaleza y el éxito de las intervenciones, la maduración esquelética y la etapa puberal. A su vez, la talla adulta alcanzada depende de la gravedad del retraso en el crecimiento durante la fase activa de la enfermedad, la medida de la recuperación del crecimiento después de la remisión y la cronología y la progresión de la pubertad.

Se cree que la recuperación del crecimiento es debida a cambios en la placa de crecimiento epifisaria [26]. El crecimiento lineal es el resultado de la osificación endocondral de los huesos largos y las vértebras cuando se produce la formación y la remodelación del cartílago en hueso en la placa de crecimiento.

La condrogénesis comprende la proliferación y la hipertrofia de los condrocitos de la placa de crecimiento y la síntesis de la matriz cartilaginosa. Está regulada por factores de crecimiento endocrinos sistémicos, así como por factores de crecimiento paracrinos locales y el FCI-1 actúa como ambos [27]. Con la edad, la velocidad de crecimiento disminuye junto a cambios funcionales y estructurales en la placa de crecimiento. Se produce una disminución estable de la tasa de proliferación de los condrocitos, el número de éstos y la altura de la placa de crecimiento; al final, el crecimiento lineal se detiene con la osificación de la placa de crecimiento [28]. Es probable que esta declinación de la velocidad del crecimiento sea debida a mecanismos programados intrínsecos de la placa de crecimiento y se ha designado como 'senescencia de la placa de crecimiento' [29]. El trabajo reciente realizado en conejos da a entender que los condrocitos de la zona en reposo de la placa de crecimiento actúan como una reserva de células similares a las células madre y que, en el transcurso del tiempo, el número de células, así como su capacidad proliferativa, declinan gradualmente [30]. Las enfermedades crónicas, la inflamación y el tratamiento con corticosteroides suprimen la depleción y la proliferación de las células y, de este modo, conservan la población y la capacidad proliferativa de los condrocitos de la zona en reposo. Por lo tanto, la senescencia de la placa de crecimiento se retrasa, lo que permite la recuperación del crecimiento cuando se suprimen las condiciones que inhiben el crecimiento [26]. Dado que la edad ósea representa la maduración esquelética, se considera un marcador indirecto de la senescencia de la placa de crecimiento y está inversamente relacionada con el potencial de crecimiento lineal, el retraso en la edad ósea es un buen factor pronóstico de la recuperación del crecimiento [26].

Enfermedades crónicas específicas asociadas al deterioro sustancial del crecimiento

Fibrosis quística

La FQ es el proceso autosómico recesivo más frecuente en el mundo occidental. Es una enfermedad multisistémica progresiva crónica que afecta a las glándulas exocrinas, fundamentalmente a las vías respiratorias, al páncreas y a las glándulas sudoríparas. Los pacientes presentan infecciones e inflamación respiratorias crónicas, insuficiencia pancreática, menoscabo de la calidad de vida y reducción de la expectativa de vida. La desnutrición es consecuencia de la malabsorción, la anorexia, la ingestión insuficiente y el incremento de las necesidades. La ganancia de peso y el crecimiento lineal deficientes aparecen desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico y la incapacidad de medrar es una de las características de presentación clásicas de la FQ después del periodo neonatal [31]. Los datos del Registro Nacional de Pacientes con Fibrosis Quística revelan que aproximadamente el 40% de los lactantes se sitúan por debajo del percentil 5 para el peso y la longitud en el momento del diagnóstico [31]. Debido a cierta recuperación del

crecimiento asociada a intervenciones terapéuticas después del diagnóstico, una proporción menor (20 a 25%) presenta un peso y una longitud por debajo del percentil 5 a los 2 años de edad. No obstante, a pesar del tratamiento agresivo, los pacientes con FQ siguen presentando retrasos en el crecimiento durante toda la infancia [31, 32]. Además, el deterioro del crecimiento es más grave durante la adolescencia debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad y al incremento de la morbilidad con la edad. Esto se asocia a un retraso en la maduración esquelética de hasta 24 meses y en el inicio de la pubertad en algunos pacientes [32]. El retraso en la cronología del brote de crecimiento puberal se ilustra por un retraso en la edad que conlleva la velocidad de talla máxima en 9 a 10 meses en pacientes masculinos y 10 a 14 meses en pacientes femeninos [33, 34]. Cuanto mayor sea el retraso, tanto menor será la velocidad de talla máxima y, al respecto, los pacientes con un retraso extremo en la pubertad son incapaces de experimentar un brote de crecimiento significativo [33]. De este modo, la talla adulta se deteriora significativamente hasta el punto que en una encuesta transversal de pacientes masculinos y femeninos en el Reino Unido se encontró que correspondía a -1 y -0,5 DE, respectivamente, por debajo de la población de referencia [32].

Una intervención nutricional agresiva con una dieta rica en grasas, rica en calorías y una mayor dosis de tratamiento con enzimas pancreáticas produce efectos positivos sobre el crecimiento y la supervivencia; sin embargo, no es suficiente para normalizar por completo el peso y la talla [35]. Además, a pesar de su incapacidad para conseguir la grasa corporal crítica del 17% y un peso de 47,8 kg, el 20% de las chicas con FQ experimentan la menarquía [33, 34, 36]. Estas observaciones destacan que la desnutrición no es el único factor que contribuye al deterioro del crecimiento y al retraso en la pubertad de pacientes afectados de FQ. El impacto de la desnutrición y la inflamación crónica sobre el crecimiento viene determinado adicionalmente por la edad y el método diagnóstico, la presentación con íleo meconial y la necesidad de cirugía, la naturaleza de las intervenciones terapéuticas (por ejemplo, tratamiento con corticosteroides orales/inhalados y el tratamiento nutricional) y la morbilidad adicional, como la carencia de insulina y la disfunción hepática. Los niños diagnosticados precozmente a partir de la detección sistemática neonatal experimentan un mejor crecimiento que los diagnosticados por medio de una historia familiar positiva o características clínicas de FQ (edad media en el momento del diagnóstico: 13 frente a 100 semanas) [37]. En comparación con los niños diagnosticados a través de la detección sistemática neonatal antes de las 12 semanas de edad y previamente a la aparición de los síntomas, los que presentan íleo meconial y precisan una intervención quirúrgica tienen un deterioro del crecimiento significativo a partir del nacimiento, con un peso y una talla medios en todas las edades en torno a los percentiles 30 [38].

Las mediciones seriadas en niños individuales afectados de FQ ilustran las variaciones longitudinales en el crecimiento y que los periodos de pérdida de peso y retraso en el crecimiento

se asocian estrechamente a efectos clínicos adversos (principalmente exacerbaciones respiratorias y complicaciones gastrointestinales) [39]. Como podía esperarse, la gravedad de la neumopatía y la colonización de las vías respiratorias con *Pseudomonas aeruginosa* ejercen una influencia negativa sobre el crecimiento y el inicio de la pubertad [33]. Las observaciones de una relación entre el área bajo la curva de insulina plasmática (prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa) y la velocidad de la talla, así como los niveles séricos de PUFICI-3, permiten suponer que la declinación de la secreción de insulina es otro factor que afecta adversamente al crecimiento por perturbación del eje HC-FCI-1 [40].

En pacientes con FQ, la ganancia de peso y la estatura están estrechamente relacionadas con la función pulmonar [41], y la ganancia de peso insuficiente y el crecimiento lineal deficiente ocasionan repercusiones físicas muy importantes sobre el estado de salud, la supervivencia y la eficacia del tratamiento. En el contexto de la resistencia a la HC en estos pacientes, se han explorado los efectos anabólicos y activadores del crecimiento del FCI-1 humano recombinante (FCI-1hr) y el tratamiento con HChr. En una de las pruebas controladas con placebo del tratamiento con FIC-1hr, durante 6 meses en 7 pacientes afectados de FQ, se registró un incremento de los niveles de FCI-1 pero una ausencia de efectos sobre el crecimiento lineal y la ganancia de peso con el tratamiento [42]. Su tendencia a inducir hipoglucemia podría ser beneficiosa en pacientes con deterioro de la tolerancia a la glucosa, pero perjudicial cuando la homeostasis de la glucosa es normal.

El tratamiento con HChr en niños con FQ conlleva el potencial de incrementar el crecimiento lineal y la ganancia de peso y, de este modo, mejorar la función pulmonar y retrasar la progresión de la enfermedad. De hecho, en ensayos aleatorizados del tratamiento con HChr durante periodos de hasta dos años se han comunicado mejoras del peso y la talla en niños prepúberales con FQ [43-45]. En el primer ensayo controlado, aleatorizado, durante 12 meses en 19 pacientes prepúberales, cuyos pesos y tallas iniciales eran iguales o inferiores al percentil 10 a pesar de una ingestión calórica suficiente, se describió una mayor velocidad de la talla (8,1 frente a 3,8 cm/año), la velocidad del peso (4,5 frente a 2,1 kg/año) y un incremento de la masa magra (4,7 frente a 2,1 kg) en aquellos pacientes que recibieron HChr a la dosis de 0,43 µg/kg/día [43]. Se comunicaron resultados comparables en ensayos aleatorizados y cruzados con la administración de HChr durante 6 meses en 10 niños [45] y durante 12 meses en 61 pacientes [44]. Adolescentes puberales estudiados retrospectivamente (25 pacientes de los que 13 recibieron HChr a la dosis de 0,43 a 0,5 µg/kg/día durante 12 meses) presentaron también un mejor crecimiento en talla y peso con el tratamiento [46]. Las mejoras del crecimiento y la masa magra con HChr pueden deberse a la mejoría del catabolismo proteínico corporal total y a la mejoría de la eficiencia de la cinética proteínica en el cuerpo entero [43]. Aunque con HChr mejoró la tolerancia al esfuerzo [45], el número de hospitalizaciones fue menor [44, 46] y se redujeron los ciclos de antibióticos intrave-

nosos en los pacientes ambulatorios [43], los efectos sobre la función pulmonar y el estado clínico en estos estudios no fueron uniformes, lo que puede explicar la duración relativamente corta del tratamiento con HChr, así como las diferencias en el tratamiento de los pacientes en los diversos centros. Ninguno de los pacientes participantes en estos ensayos presentó diabetes mellitus durante el tratamiento con HChr [43, 45]. Los estudios a largo plazo deben aportar pruebas de los beneficios potenciales del tratamiento con HChr sobre la neumopatía, la composición corporal, la densidad ósea, la talla adulta, la calidad de vida y la supervivencia, así como sobre el coste y la seguridad, particularmente para la tolerancia a la glucosa.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son las dos formas más frecuentes de enfermedad intestinal inflamatoria crónica en los niños. La inflamación afecta corrientemente al intestino delgado y/o al intestino grueso, pero puede afectar a todo el sistema gastrointestinal en la enfermedad de Crohn y se limita al intestino grueso en la colitis ulcerosa. Aunque los síntomas clásicos son diarrea crónica, dolor abdominal y pérdida de peso, la diarrea es clásicamente sanguinolenta en la colitis ulcerosa. La reducción de las velocidades de la talla y el peso son características comunes de ambos procesos en el año anterior al diagnóstico. Después de establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento, el deterioro del crecimiento es común en niños con la enfermedad de Crohn pero inusitado en la colitis ulcerosa [2, 47]. En una extensa serie poblacional de niños con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa se encontraron DE de la talla de -0,5 y -0,1, respectivamente, y la talla era inferior al percentil 3 en el 13% y el 3%, respectivamente, en el momento del diagnóstico [46]. En la enfermedad de Crohn, el retraso en el crecimiento puede preceder a los síntomas intestinales, así como a la pérdida de peso, y su significación patológica como la única característica inicial en los niños no debe ser subestimada [1]. El retraso en el inicio y la progresión de la pubertad se observa frecuentemente, sobre todo en pacientes prepúberales con enfermedad activa o recidivas frecuentes.

Los retrasos en el crecimiento y la pubertad no revierten por completo mediante una ingestión calórica suficiente. Además de la desnutrición, la inflamación intestinal no controlada es importante en la etiología del deterioro del crecimiento, siendo los demás factores contributivos la duración de los síntomas antes del diagnóstico y, por lo tanto, el retraso en el diagnóstico, la gravedad de la enfermedad y la localización, particularmente en el yeyuno [2, 47]. Las deficiencias en la estatura adulta alcanzada se observan en hasta 1/3 de los pacientes [48] y se ha comprobado su relación con la talla en el momento del diagnóstico, así como la presencia de enfermedad yeyunal [48]. Aunque los polimorfismos en el gen *NOD2* son factores de riesgo independientes de la propensión a la enfermedad de Crohn y se asocian a la gravedad de la enfermedad, la afectación ileal y la necesidad de cirugía, no parecen tener un vínculo directo con el deterioro del crecimiento [49].

Entre las estrategias terapéuticas encaminadas a suprimir la inflamación y mejorar el estado nutricional destacan la nutrición enteral con dieta polimérica para la enfermedad generalizada, la resección intestinal en la enfermedad localizada y la administración del anticuerpo monoclonal anti-TNF- α , infliximab. Sus resultados consisten en un incremento de los niveles circulantes de FCI-1 y PUFCI-3 [17, 50, 51] y una aceleración del crecimiento lineal [17, 52]. La recuperación del crecimiento y la mejora de la talla final son probables si las intervenciones se realizan antes de la pubertad o al comienzo de la misma [52].

Se han realizado algunos intentos para investigar los beneficios potenciales del tratamiento con HChr para invertir el estado catabólico de la enfermedad de Crohn activa, incrementar la curación de las mucosas y mejorar el crecimiento lineal [53]. Si bien el tratamiento con HChr (50 μ g/kg/día) se asoció a un incremento de los niveles de FCI-1 y PUFCI-3 durante un periodo breve de hasta dos años, no es posible extraer conclusiones sólidas a partir del reducido número de niños estudiados.

Artritis juvenil idiopática

La denominación AJI sustituye los términos utilizados previamente, como artritis juvenil crónica y artritis reumatoide juvenil; el proceso incluye formas heterogéneas de artritis crónica de causa desconocida que se inician antes de los 16 años de edad y persisten durante más de 6 semanas [54]. Los subtipos clasificados bajo el término de AJI (artritis sistémica, oligoartritis, poliartitis con factor reumatoide positivo, poliartitis con factor reumatoide negativo, artritis relacionada con entesitis, artritis psoriásica y artritis no diferenciada) poseen características bien diferenciadas y espectros variables de gravedad patológica. Aunque poco frecuente en el momento de la presentación, el deterioro del crecimiento es evidente en el curso de unos pocos años en pacientes afectados de la enfermedad resistente a la remisión y es influido por la duración de la enfermedad [55]. Los retrasos en la talla son mayores en pacientes con artritis sistémica y artritis poliarticular con factor reumatoide positivo que en oligoartritis y artritis con factor reumatoide negativo [55, 56]. El retraso en la pubertad deteriora adicionalmente el crecimiento lineal en estos pacientes y se observa un mayor deterioro del crecimiento durante los años puberales en comparación con la situación anterior a la pubertad (DE de la talla media de -0,71 frente a -0,1) [56].

Aparte del subtipo, el curso y la duración de la enfermedad, el tratamiento con corticosteroides deteriora más adelante el crecimiento y el inicio de la pubertad en la AJI. Se ha observado una pérdida media de la talla de -2,7 DE durante el primer año de la enfermedad en pacientes tratados con prednisona [57]. El efecto adverso sobre la talla es influido por la duración del tratamiento, especialmente si ésta excede de 12 meses. Tras la suspensión del tratamiento, el 70% de los pacientes mostraron cierta recuperación del crecimiento y, aunque la talla adulta media en este subgrupo fue mejor que en aquéllos sin recu-

peración (-1,5 DE en comparación con -3,6 DE), persistió un deterioro significativo [57]. En general, la talla final fue inferior a -2 DE) en el 40% de los pacientes e inferior a la talla de referencia en más del 80% [57].

En ensayos con HChr en niños seleccionados con AJI activa y persistente y retraso severo en el crecimiento se han reportado mejoras del crecimiento lineal al cabo de 6 meses del tratamiento [58], así como un efecto persistente durante un periodo de hasta 4 años [59, 60]. Se especula que la intervención con HChr tempranamente en el curso de la enfermedad reduce al mínimo la pérdida significativa de la talla, especialmente en pacientes tratados con corticosteroides [59]. Se observó un incremento significativo de la velocidad de la talla en comparación con la situación basal, aunque sin cambios en la DE de la talla, en los dos primeros años de un estudio abierto, no controlado, en 13 pacientes excepcionalmente bajos, tratados con corticosteroides (talla media: -4,6 DE) [59]. Los beneficios adicionales de la HChr propuestos en este estudio fueron incremento de la masa magra y de la densidad de mineral óseo lumbar. En un estudio reciente en 38 niños prepuberales con enfermedad sistémica o poliarticular grave, tratados con corticosteroides, en 6 se identificó la presencia de deficiencia de la hormona de crecimiento [60]. Se observó que los 12 pacientes sin deficiencia de la hormona de crecimiento tratados con HChr (47 μ g/kg/día) presentaban un incremento de los niveles de FCI-1 y PUFCI-3, la velocidad de la talla y la DE de la talla durante 4 años de tratamiento (la DE de la talla media aumentó de -2,8 a -1,9 en comparación con la declinación de la DE de -2,3 a -3,0 en los pacientes no tratados) [60]. Mientras que la actividad de la enfermedad y la dosis de prednisolona producían un efecto negativo, la dosis de HChr revelaba un efecto positivo sobre la respuesta del crecimiento [60]. Aunque no se observaron efectos adversos en estos pacientes, la intolerancia transitoria a la glucosa con HChr comunicada en un estudio previo recalca la necesidad de evaluar la seguridad a largo plazo [59].

Efectos sobre el crecimiento del tratamiento con anti-TNF- α

En la enfermedad de Crohn y la AJI resistentes al tratamiento convencional, los agentes anti-TNF- α pueden inducir y mantener la remisión y reducir la necesidad de corticosteroides. Además de moderar el proceso inflamatorio, se describe que estos agentes contrarrestan también el efecto de las citocinas proinflamatorias sobre el eje HC-FCI-1 incrementando de este modo el crecimiento lineal. Se han descrito cambios en el crecimiento lineal en un estudio observacional en 32 niños (de edades comprendidas entre 4,7 y 17,3 años y una talla media de -0,4 DE en el momento del diagnóstico), con enfermedad de Crohn resistente tratados con infliximab. La DE de la talla media antes de este tratamiento era de -1,1. Tras una mediana de 26 meses de tratamiento con infliximab, los pacientes prepuberales y los pacientes con pubertad incipiente presentaban un mayor incremento de la DE de la talla media en comparación con aquéllos en etapas avanzadas de la pubertad (+0,5 frente a

+0,2 DE) [52]. En un estudio en 18 pacientes con AJI resistente, tratados con etanercept, se describieron un incremento de la velocidad de la talla en el primer año (media de 7,6 frente a 3,7 cm antes del tratamiento), una recuperación del crecimiento al cabo de 2 años (DE de la talla media de -1,1 frente a -2,4 antes del tratamiento) y un incremento significativo de los niveles séricos de FCI-1 y PUFCl-3 [61]. Otro estudio realizado en 71 pacientes (edad media: 9,6 años; duración media de la AJI: 5,7 años) dejó entrever que el retraso en el crecimiento antes de la intervención era el factor pronóstico más potente de la recuperación del crecimiento durante dos años de tratamiento con etanercept o infliximab [62]. Si bien estos tratamientos antiinflamatorios son muy prometedores para los pacientes en el futuro, en cuanto a su capacidad para modificar concomitantemente el proceso patológico, reducir la morbilidad asociada y mejorar el desenlace del crecimiento, es necesario explorar sus beneficios y riesgos a largo plazo.

Conclusión

Los estudios realizados durante la última década han proporcionado un mayor conocimiento de la etiología del deterioro del crecimiento en enfermedades crónicas, especialmente de los mecanismos moleculares que perturban la integridad

del eje HC-FCI y los cambios celulares en la placa de crecimiento epifisaria. Aunque los avances en el tratamiento han alterado la evolución natural de numerosos procesos, reducido la morbilidad y mejorado la supervivencia, se observa todavía un deterioro significativo del crecimiento en pacientes afectados de procesos como la FQ, la enfermedad de Crohn y la AJI. Esto puede causar efectos perjudiciales sobre el estado de salud físico, especialmente en pacientes con FQ. Junto al retraso en la pubertad y al potencial de estatura baja en la edad adulta, el deterioro del crecimiento constituye también una carga psicológica para los pacientes con enfermedades crónicas. Un tratamiento que posee el potencial de optimizar el crecimiento en este contexto es la HChr. Aunque los ensayos con HChr en pacientes seleccionados con retraso en el crecimiento se hallan, en consecuencia, muy limitados por la duración relativamente corta del tratamiento, permiten suponer mejoras del crecimiento lineal y efectos beneficiosos sobre la composición corporal y el curso clínico. Es imprescindible evaluar la seguridad a largo plazo de la HChr, sobre todo cuando se administra concomitantemente con corticosteroides. Aunque no se han estudiado todavía extensamente, los nuevos agentes anti-TNF son muy prometedores en cuanto a su capacidad para modificar concomitantemente el proceso inflamatorio, reducir la morbilidad asociada y mejorar el desenlace del crecimiento en pacientes con enfermedad de Crohn y AJI resistentes.

Bibliografía

- 1 Kanof ME, Lake AM, Bayless TM: Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988;95:1523-1527.
- 2 Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, et al: Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology* 1993;105:681-691.
- 3 Taylor AM, Bush A, Thomson A, et al: Relation between insulin-like growth factor-I, body mass index, and clinical status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1997;76:304-309.
- 4 Tsatsoulis A, Siamopoulou A, Petsoukis C, et al: Study of growth hormone secretion and action in growth-retarded children with juvenile chronic arthritis (JCA). *Growth Horm IGF Res* 1999;9:143-149.
- 5 Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA: Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. *Biol Reprod* 1999;60:616-622.
- 6 Yu WH, Kimura M, Walczewska A, et al: Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1023-1028.
- 7 Soliman AT, El Zabalany MM, Salama M, Ansari BM: Serum leptin concentrations during severe protein-energy malnutrition: correlation with growth parameters and endocrine function. *Metabolism* 2000;49:819-825.
- 8 Licinio J, Masntzoros C, Negarao AB: Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 1997;3:573-579.
- 9 Ballinger AB, Azooz O, El-Haj T, et al: Growth failure occurs through a decrease in insulin-like growth factor 1 which is independent of undernutrition in a rat model of colitis. *Gut* 2000;46:694-700.
- 10 Wong SC, Macrae VE, McGrogan P, Ahmed SF: The role of pro-inflammatory cytokines in inflammatory bowel disease growth retardation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:144-155.
- 11 De Benedetti F, Meazza C, Oliveri M, et al: Effect of IL-6 on IGF binding protein-3: a study in IL-6 transgenic mice and in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Endocrinology* 2001;142:4818-4826.
- 12 Koniaris SG, Fisher SE, Rubin CT, Chawla A: Experimental colitis impairs linear growth independent of nutritional factors. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:137-141.
- 13 Lieskovska J, Guo D, Derman E: IL-6-overexpression brings about growth impairment potentially through a GH receptor defect. *Growth Horm IGF Res* 2002;12:388-398.
- 14 Sawczenko A, Azooz O, Paraszczuk J, et al: Intestinal inflammation-induced growth retardation acts through IL-6 in rats and depends on the -174 IL-6 G/C polymorphism in children. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:13260-13265.
- 15 Borrelli O, Bascietto C, Viola F, et al: Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2004;36:342-347.
- 16 Street ME, de'Angelis G, Camacho-Hubner C, et al: Relationships between serum IGF-1, IGFBP-2, interleukin-1beta and interleukin-6 in inflammatory bowel disease. *Horm Res* 2004;61:159-164.
- 17 Beattie RM, Camacho-Hubner C, Wacharasindhu S, et al: Responsiveness of IGF-I and IGFBP-3 to therapeutic intervention in children and adolescents with Crohn's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:483-489.
- 18 Street ME, Ziveri MA, Spaggiari C, et al: Inflammation is a modulator of the insulin-like growth factor (IGF)/IGF-binding protein system inducing reduced bioactivity of IGFs in cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol* 2006;154:47-52.
- 19 Postel-Vinay MC, Tar A, Crosnier H, et al: Plasma growth hormone-binding activity is low in uraemic children. *Pediatr Nephrol* 1991;5:545-547.

- 20 Thissen JP, Verniers J: Inhibition by interleukin-1 β and tumour necrosis factor- α of the insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid response to growth hormone in rat hepatocyte primary culture. *Endocrinology* 1997;138:1078–1084.
- 21 Martensson K, Chrysis D, Savendahl L: Interleukin-1 β and TNF- α act in synergy to inhibit longitudinal growth in fetal rat metatarsal bones. *J Bone Miner Res* 2004;19:1805–1812.
- 22 Hyams JS, Carey DE: Corticosteroids and growth. *J Pediatr* 1988;113:249–254.
- 23 Hochberg Z: Mechanisms of steroid impairment of growth. *Horm Res* 2002;58(suppl 1):33–38.
- 24 Allen DB, Julius JR, Breen TJ, Attie KM: Treatment of glucocorticoid-induced growth suppression with growth hormone. National Cooperative Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2824–2829.
- 25 Wit JM, Boersma B: Catch-up growth: definition, mechanisms, and models. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1229–1241.
- 26 Emons JA, Boersma B, Baron J, Wit JM: Catch-up growth: testing the hypothesis of delayed growth plate senescence in humans. *J Pediatr* 2005;147:843–846.
- 27 De Luca F: Impaired growth plate chondrogenesis in children with chronic illnesses. *Pediatr Res* 2006;59:625–629.
- 28 Nilsson O, Baron J: Impact of growth plate senescence on catch-up growth and epiphyseal fusion. *Pediatr Nephrol* 2005;20:319–322.
- 29 Baron J, Klein KO, Colli MJ, et al: Catch-up growth after glucocorticoid excess: a mechanism intrinsic to the growth plate. *Endocrinology* 1994;135:1367–1371.
- 30 Schrier L, Ferns SP, Barnes KM, et al: Depletion of resting zone chondrocytes during growth plate senescence. *J Endocrinol* 2006;189:27–36.
- 31 Lai HC, Kosorok MR, Sondel SA, et al: Growth status in children with cystic fibrosis based on the National Cystic Fibrosis Patient Registry data: evaluation of various criteria used to identify malnutrition. *J Pediatr* 1998;132:478–485.
- 32 Morison S, Dodge JA, Cole TJ, et al: UK Cystic Fibrosis Survey Management Committee: Height and weight in cystic fibrosis: a cross sectional study. *Arch Dis Child* 1997;77:497–500.
- 33 Byard PJ: The adolescent growth spurt in children with cystic fibrosis. *Ann Hum Biol* 1994;21:229–240.
- 34 Johannesson M, Gottlieb C, Hjelte L: Delayed puberty in girls with cystic fibrosis despite good clinical status. *Pediatrics* 1997;99:29–34.
- 35 Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H: A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988;41:583–591.
- 36 Frisch RE, Revelle R: Height and weight at menarche and a hypothesis of menarche. *Arch Dis Child* 1971;46:695–701.
- 37 Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al: Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Group: Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Pediatrics* 2001;107:1–13.
- 38 Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, et al: Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus: a comparison with patients without meconium ileus and diagnosed early through neonatal screening. *Pediatrics* 2000;105:53–61.
- 39 Greco L, Santamaria F, Salvatore D, de Ritis G: Growth dynamics in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1993;82:254–260.
- 40 Ripa P, Robertson I, Cowley D, et al: The relationship between insulin secretion, the insulin-like growth factor axis and growth in children with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol* 2002;56:383–389.
- 41 Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA: Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr* 2000;137:374–380.
- 42 Bucuvalas JC, Chernausk SD, Alfaro MP, et al: Effect of insulinlike growth factor-I treatment in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:576–581.
- 43 Hardin DS, Ellis KJ, Dyson M, et al: Growth hormone improves clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2001;139:636–642.
- 44 Hardin DS, Adams-Huet B, Brown D, et al: Growth hormone treatment improves growth and clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4925–4929.
- 45 Hutler M, Schnabel D, Staab D, et al: Effect of growth hormone on exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:567–572.
- 46 Hardin DS, Rice J, Ahn C, et al: Growth hormone treatment enhances nutrition and growth in children with cystic fibrosis receiving enteral nutrition. *J Pediatr* 2005;146:324–328.
- 47 Sawczenko A, Sandhu BK: Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88:995–1000.
- 48 Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR: Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset Crohn's disease. *Pediatrics* 2006;118:124–129.
- 49 Wine E, Reif SS, Leshinsky-Silver E, et al: Pediatric Crohn's disease and growth retardation: the role of genotype, phenotype, and disease severity. *Pediatrics* 2004;114:1281–1286.
- 50 Bannerjee K, Camacho-Hubner C, Babinska K, et al: Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:270–275.
- 51 Vespasiani Gentilucci U, Caviglia R, Picardi A, et al: Infliximab reverse growth hormone resistance associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1063–1071.
- 52 Walters TD, Gilman AR, Griffiths AM: Linear growth improves during infliximab therapy in children with chronically active severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:424–430.
- 53 Calenda KA, Schornagel IL, Sadeghi-Nejad A, Grand RJ: Effect of recombinant growth hormone treatment on children with Crohn's disease and short stature: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:435–441.
- 54 Ravelli A, Martini A: Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369:767–778.
- 55 Liem JJ, Rosenberg AM: Growth patterns in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:663–668.
- 56 Polito C, Strano CG, Olivieri AN, et al: Growth retardation in non-steroid treated juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1997;26:99–103.
- 57 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;29:1296–1300.
- 58 Saha MT, Haapasaari J, Hannula S, et al: Growth hormone is effective in the treatment of severe growth retardation in children with juvenile chronic arthritis. Double blind placebo-controlled followup study. *J Rheumatol* 2004;31:1413–1417.
- 59 Simon D, Lucidarme N, Prieur AM, et al: Effects on growth and body composition of growth hormone treatment in children with juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy. *J Rheumatol* 2003;30:2492–2499.
- 60 Bechtold S, Ripperger P, Hafner R, et al: Growth hormone improves height in patients with juvenile idiopathic arthritis: 4-year data of a controlled study. *J Pediatr* 2003;143:512–519.
- 61 Schmeling H, Seliger E, Horneff G: Growth reconstitution in juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:779–784.
- 62 Tynjala P, Lahdenne P, Vahasalo P, et al: Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1044–1049.