

Original

Determinación del estado de crecimiento, niveles de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y vitamina D en pacientes con artritis idiopática juvenil tratados en el Hospital Materno Infantil ISSEMYM en Toluca de Lerdo, México

Samara Mendieta Zeron¹, Katherine Henao Marín²

¹Hospital Materno Infantil ISSEMYM. Toluca, México

²Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia. Medellín, Colombia

RESUMEN

Fecha de envío

05/05/2019

Fecha de aprobación

21/05/2019

Palabras claves

Artritis idiopática juvenil (AIJ), factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), vitamina D, Parathormona (PTH), crecimiento

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
mendieta.samara@gmail.com
(S. Mendieta Zeron)

Antecedentes: En la artritis idiopática juvenil (AIJ) se ha descrito el retraso en el crecimiento de los niños, la vitamina D y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) se han reportado disminuidos en esta enfermedad y al parecer forman parte del inadecuado desarrollo óseo y posterior retraso que se presenta.

Objetivo: Determinar el estado de crecimiento en pacientes con AIJ, los niveles de IGF-1 y vitamina D y su relación según el tipo de AIJ que presentan, el tratamiento que reciben, el tiempo de evolución con la patología, la edad, y el género de cada paciente.

Métodos: Este estudio de cohorte, se incluyeron 13 niños con AIJ. Los pacientes asistieron a una visita ambulatoria entre febrero y mayo de 2019 para ser evaluados a nivel clínico, antropométrico y se recolectó suero para la determinación de vitamina D [25(OH)D], IGF-1 y PTH utilizando el método de inmunoensayo quimioluminiscente. Además, se utilizaron curvas de crecimiento adecuadas por la CDC para determinar el estado de los pacientes. **Resultados y discusión:** Se observa la insuficiencia de vitamina D en el 84,62% de los pacientes incluyendo los que presentan retraso en el crecimiento (15,38%), según diversos autores esta puede ser una causa de tal retraso, pero nuestro estudio no puede concluirlo; el IGF-1 está normal en todos los pacientes. El uso de corticosteroides, el tiempo de evolución, el tipo de AIJ o tratamiento, edad y género no se ven implicados como un cofactor para el retraso en el crecimiento.

Conclusión: El retraso en el crecimiento se encontró en el 15,38% de los pacientes, se identificó la marcada insuficiencia de la vitamina D en pacientes con AIJ, se sugieren más estudios que puedan correlacionar diferentes variables con tal déficit.

Determination of growth status, levels of insulin growth factor type 1 (IGF-1) and vitamin D in patients with juvenile idiopathic arthritis treated at the ISSEMYM Maternal and Child Hospital in Toluca de Lerdo, Mexico



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una licencia Creative Commons: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

ABSTRACT

Keywords

Juvenile idiopathic arthritis (JIA), insulin growth factor type 1 (IGF-1), vitamin D, parathyroid hormone (PTH), growth

Introduction: Growth delay has been described in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Low vitamin D and insulin growth factor type 1 (IGF-1) have been reported in this disease and seem to be related to the inadequate bone development and subsequent growth delay.

Objetive: To determine growth status, levels of IGF-1, and Vitamin D in patients with JIA, according to JIA subtype, received treatment, disease duration, age and gender of each patient.

Methods: Thirteen (13) children with JIA were included in this cohort study. Patients were seen on an ambulatory basis from February through May of 2019. They received a clinical and anthropometric evaluation and serum was collected for Vitamin D[25(OH)D], IGF-1 and PTH measurement through chemiluminescent immunoassays. Growth charts approved by the CDC were also used to determine the patients' growth status.

Results and discussion: Vitamin D insufficiency was observed in 84.62% of patients, including those with growth delay (15.38%). According to different authors, this could be a cause of such delay, but we are unable to draw conclusions with this study. Insulin growth factor 1 (IGF-1) was normal in all patients. Use of corticosteroids, disease duration, JIA subtype or treatment, age and gender were not found to be implicated as risk factors for growth delay.

Conclusion: Growth delay was found in 15.38% of the patients. Significant Vitamin D insufficiency was identified in patients with JIA, which suggest that further studies might identify variables that might correlate with this deficit.

Corresponding author

Email:
mendieta.samara@gmail.com
(S. Mendieta Zeron)

INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un padecimiento crónico que representa la enfermedad reumática más frecuente de la infancia; su etiología es desconocida aunque se ven involucrados factores genéticos y no genéticos, puede cursar como una enfermedad autoinmune, donde inmunidad celular y citosinas proinflamatorias provocan daño articular caracterizado por aumento de volumen en las articulaciones, rigidez o sensación de entumecimiento, dolor y en ocasiones calor y enrojecimiento. Presenta una incidencia de 2-20:100.000 niños al año a nivel mundial para el 2017¹.

Los tipos de AIJ de acuerdo con la Clasificación Internacional de ILAR (Liga Internacional contra el Reumatismo) son: 1. Sistémica; 2. Oligoarticular, 3. Poliarticular Factor reumatoide negativo; 4. Poliarticular Factor reumatoide positivo; 5. Artritis asociada a entesitis, 6. Asociada a psoriasis; 7. Indeterminada. Cada uno cursa con características clínicas propias y el tratamiento, aunque comparten medidas terapéuticas, debe ser individualizado²⁻³.

Se utilizan de primera línea fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) medicamentos que tienen como finalidad normalizar las funciones del sistema inmune que se ven alteradas, por medio de mecanismos de inmunomodulación que

se ejercen sobre los procesos efectores del sistema inmune².

En la AIJ el daño crónico en las articulaciones lleva a la discapacidad, deformidad y atrofia de grupos musculares y trastornos óseos que se traducen en retraso en el crecimiento normal de los niños; aún con tratamiento para la patología se pueden presentar estas anormalidades, por ello es causa de investigación los factores que influyen en el adecuado desarrollo óseo; como los fármacos utilizados en el tratamiento entre ellos: metotrexato y corticosteroides, ambos relacionados con el retraso en el crecimiento³⁻⁴. Los corticoesteroides ejercen su efecto en el hueso a través de múltiples vías, incluyendo una disminución en la actividad osteoblástica, incrementando la resorción ósea, interfiriendo con el eje hormona de crecimiento (GH) - factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), reduciendo la fuerza muscular y alterando el balance del calcio a nivel intestinal y renal, además al igual que el metotrexato puede interferir directamente con el metabolismo mineral, reduciendo la acreción mineral ósea durante la terapia⁵.

Las citoquinas tienen efectos no solo inflamatorios a nivel de la membrana sinovial sino también efectos sistémicos y directos sobre los órganos; la inflamación crónica no permite el adecuado crecimiento de

los huesos además estas citoquinas pueden afectar directamente la condrogénesis generando cambios de diversos grados de reversibilidad, en función de la intensidad y duración de la exposición a las citoquinas⁶⁻⁷. Se ha demostrado que estas citoquinas desregulan la señalización intracelular de IGF-1 en sentido descendente en los condrocitos y que los niveles séricos elevados de IL-6 se asocian con niveles bajos de IGF-1 en circulación⁸.

Por otro lado, la vitamina D que es necesaria para la absorción y aprovechamiento de calcio y, por ende, influye directamente en la formación de huesos, dientes y cartílagos también se ve afectada. Tiene dos formas: la vitamina D2 (ergocalciferol) que se encuentra en muy pocos alimentos; y la D3 (colecalciferol), elaborada por la piel cuando se expone al sol. Ambas modalidades se convierten en la forma activa 1,25 hidroxivitamina D [1.25(OH)2D] o calcitriol que es la que el organismo puede aprovechar en el hígado y los riñones⁵.

Cuando las concentraciones de calcio en la sangre son bajas, la glándula paratiroides libera la parathormona (PTH) la cual estimula a los riñones para que conviertan la vitamina D a su forma activa, y la presencia de esta vitamina en el organismo estimula al intestino para que absorba más calcio y fósforo⁹, aunque no es su única función también se sabe que puede suprimir la respuesta inmune. En consecuencia, las concentraciones bajas de vitamina D se asocian con un aumento de mediadores proinflamatorios siendo así la enfermedad más activa, por esto se ha asociado la baja concentración de vitamina D con el retraso en el crecimiento en pacientes con AIJ⁶⁻¹⁰.

Se sugiere que los niveles de vitamina D en pacientes con AIJ no es óptimo ya sea por una ingesta y exposición solar inadecuada o por el tratamiento con corticosteroides, ya que estos promueven la descomposición de tanto 25-hidroxivitamina [25 (OH) D] como del calcitriol [1,25 (OH) D], además de contrarrestar los efectos de la vitamina D en la formación de huesos⁶⁻¹¹.

Por lo tanto, el objetivo de este artículo es determinar el estado de crecimiento en pacientes con AIJ, los niveles de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y vitamina D así como su relación según el tipo de AIJ que presentan, el tratamiento que reciben, el tiempo de evolución con la patología, la edad, y el género de cada paciente tratado en el hospital materno infantil ISSEMYM en Toluca de Lerdo, México.

METODOLOGÍA

En este estudio de cohorte se incluyeron niños y adolescentes menores de 18 años con AIJ diagnosticada y su subtipo correspondiente en el Hospital Materno Infantil ISSEMYM en Toluca Estado de México. El diagnóstico y clasificación de AIJ se hizo de acuerdo con criterios del comité de reumatología pediátrica de la Liga Internacional contra el Reumatismo (ILAR). Los pacientes asisten a una visita ambulatoria programada entre febrero y mayo de 2019 al servicio de reumatología pediátrica. Un total de 13 pacientes con AIJ se incluyeron en el estudio de los cuales 3 tienen AIJ asociada a entesitis, 2 el tipo oligoarticular, 2 poliarticular FR- y 6 poliarticular FR+. En un tiempo estimado de 3 meses se les solicita el análisis del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), Hormona paratiroides (PTH) y vitamina D [25(OH)D].

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Materno Infantil ISSEMYM de acuerdo con la Declaración de Helsinki, y se obtuvo el consentimiento informado de todos los padres.

Historia clínica

En la historia clínica de cada paciente se determinó el género, edad, tipo de AIJ, el tiempo de evolución, tratamiento actual y uso de corticosteroides, todo con el fin de completar la base de datos y comparar estas variables con el retraso o no en el crecimiento.

Antropometría

Para medir la talla y el peso se utilizó una báscula con estadímetro (modelo seca 700 con capacidad de 220kg y 200cm de estatura), se calculó el índice de masa corporal (IMC) con datos del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) para la evaluación del crecimiento en niños: los rangos avalados son: 18.5-24.9 kg/m² peso saludable, <18.5 kg/m² bajo peso, >24.9 kg/m² sobrepeso y >30 kg/m² obesidad¹².

Además, se utilizaron la talla, el peso y la edad de cada paciente para realizar una curva de crecimiento diferenciada por género según el CDC para la adecuada evaluación de los niños con AIJ e identificar si hay o no un retraso en el crecimiento^{12,13,14}.

Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), vitamina D y PTH.

Las concentraciones de IGF-1 o somatomedina C y la hormona Parathormona se midieron en el Hospital Materno Infantil ISSEMYM en el área de inmunología por el método de inmunoensayo quimioluminiscente utilizando el equipo IMMULITE 2000, teniendo en cuenta los rangos de normalidad de esta técnica; PTH nor-

mal (10-55pg/ml) y la vitamina D [25(OH)D] también se midió por este método en el laboratorio OLAB en Metepec, México. Se define los niveles de [25(OH)D]: <10 ng/ml como deficiencia; niveles de 10 a 30 ng/ml como insuficiencia; y niveles 30-100 ng / ml como suficiencia y >100ng/ml como toxicidad.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico ®IBM SPSS Statistics versión 25.0¹⁵.

Se realizó análisis descriptivo para la demografía y los resultados utilizando la media \pm SD. La evaluación de la normalidad de los datos continuos se realizó mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las variables dicotómicas se expresaron como valores absolutos y porcentuales. El valor p se calculó con la fórmula de chi-cuadrado y se consideró como valor significativo p <0.05.

RESULTADOS

Se incluyeron en total de 13 pacientes con AIJ, 6 con el tipo poliarticular FR+, 2 con el tipo poliarticular FR-, 2 con el tipo oligoarticular y 3 con AIJ asociada a entesitis, las otras categorías sistémicas, asociada a asociada a psoriasis e indeterminada no se encontraron en nuestros pacientes. Un tipo o más de AIJ específico no se correlacionó con la disminución en el crecimiento de los pacientes (p 0.707) siendo estadísticamente no significativo posiblemente por el número de muestra.

Según el género 9 pacientes fueron niñas (69,23%) y 4 niños (30,77%) con una edad media de 14,23 años, tanto la edad como el género no demostraron diferencia en cuanto al estado de crecimiento. En el tiempo de evolución 30,77% de los pacientes estaban entre 0 y

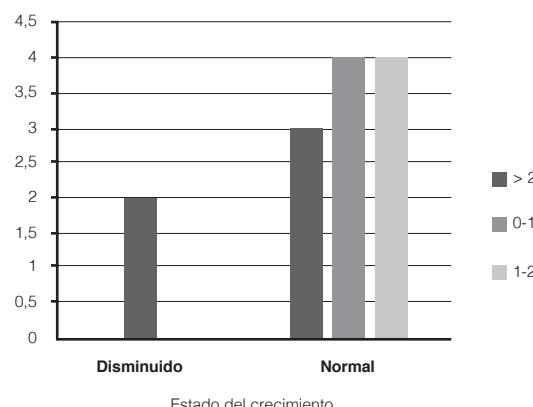


Figura 1 Estado del crecimiento en pacientes con AIJ según el tiempo de evolución de la enfermedad.

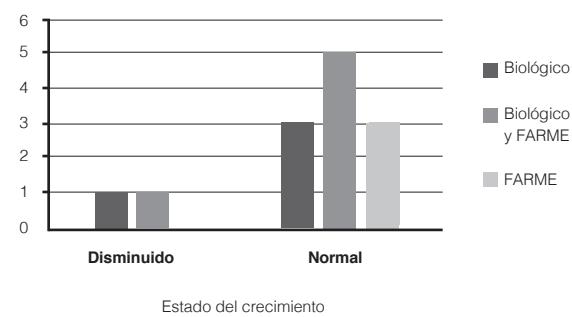


Figura 2 Estado de crecimiento en los pacientes con AIJ según el tipo de tratamiento que reciben.

1 año, 30,77% entre 1 y 2 años y 38,46% con un tiempo de evolución mayor a dos años con la enfermedad estando este implicado en la disminución en el crecimiento (figura 1), esto podría asociarse al daño continuo y prolongado de la AIJ.

El 46,15% de los pacientes son tratados en combinación con FARMEs y biológicos; el 30,77% son tratados únicamente con biológicos y el 23,08% tratados únicamente con FARMEs; el uso de biológico es una característica común en los pacientes con retraso en el crecimiento pero estadísticamente no fue significativo (p 0.818) como una variable que afecte el crecimiento (figura 2); el 80% no utilizan corticosteroides en su esquema de tratamiento y no se establece como factor que induzca a un retraso en el crecimiento ya que

Tabla 1 Características demográficas de los pacientes.

Variables	Pacientes
n	13
Edad *	14,23 \pm 1,88 años
Género**	
Masculino	4 (30,77)
Femenino	9 (69,23)
IMC	
>24.9 kg/m ²	1 (7,69)
18.5-24.9 kg/m ²	9 (69,23)
<18.5 kg/m ²	3 (23,08)
Tipo de AIJ	
Oligoarticular	2 (15,38)
Poliarticular FR+	6 (46,15)
Poliarticular FR-	2 (15,38)
Asociada a entesitis	3 (23,08)
Tipo de tratamiento	
FARME ♦	3 (23,08)
Biológico	4 (30,77)
FARME + biológico	6 (46,15)
Tiempo de evolución	
>2 años	5 (38,46)
1-2años	4 (30,77)
0-1 año	4 (30,77)
Uso de corticosteroides	
Si	2 (15,38)
No	11 (84,62)
VITAMINA D	20,63 \pm 7,84
IGF-1	270,54 \pm 62,18
PTH	43,78 \pm 29,67

Notas:

*Media y desviación estándar

**Número y porcentaje n (%)

♦ Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

Tabla 2 Rangos de normalidad según la edad y el sexo en pacientes pediátricos para IGF-1 en ng/ml.

Edad	Sexo	Media	Intervalo
0-3	Hombres	44	<15-189
4-6	Hombres	96	47-231
7-9	Hombres	132	55-222
10-11	Hombres	177	95-315
12-13	Hombres	305	95-460
14-15	Hombres	322	211-512
16-18	Hombres	284	57-426
0-3	Mujeres	68	<15-272
4-6	Mujeres	105	55-248
7-9	Mujeres	139	80-233
10-11	Mujeres	248	96-545
12-13	Mujeres	323	147-549
14-15	Mujeres	317	208-444
16-18	Mujeres	291	176-429

los pacientes con dicha afección pueden o no usarlos. Todos estos datos demográficos se representan en la tabla 1.

De los 13 pacientes dos tuvieron un notable retraso en el crecimiento según la curva aplicada, 69,23% de los pacientes posee un IMC normal para su género y edad, 23,08% tienen bajo peso y 7,69% están en sobre peso de acuerdo a los criterios para la CDC.

IGF-1

Las concentraciones medias de IGF-1 o somatomedina C se observan en la tabla 2. Según el criterio de evaluación por el método y equipo utilizado el valor normal tiene un gran rango y varía según la edad y género (tabla 2). Tanto los pacientes con retraso en el crecimiento como los que no, tienen valores normales IGF-1 por lo tanto no puede relacionarse con el estado del crecimiento disminuido, de igual manera el 84,62% de los pacientes tienen una estatura normal para su edad y género por lo que era esperado encontrar la hormona del crecimiento (GH) y el IGF-1 en concentraciones normales.

Vitamina D y PTH

Los resultados en las concentraciones medias de [25(OH)D] y de PTH se observan en la tabla 3. Los pacientes con AIJ tienen valores significativamente bajos de vitamina D, se encontró que el 7,69% deficiencia

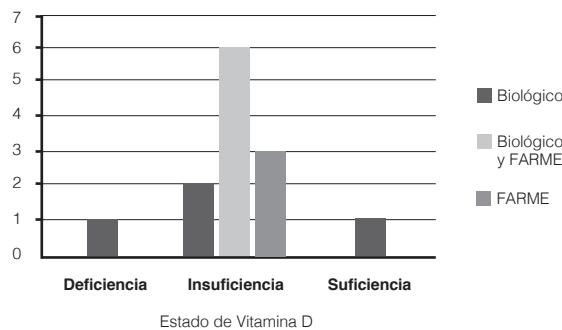


Figura 4 Tipo de tratamiento para AIJ utilizados y su efecto en el estado de la vitamina D.

de vitamina D, 84,62% de los pacientes con AIJ tiene insuficiencia, mientras solamente el 7,69% de los pacientes tienen una concentración sérica de vitamina D aceptable según los valores recomendados por la IOM (*institute of medicine*)⁵. Los pacientes con retraso en el crecimiento presentan insuficiencia de vitamina D al igual que el 84,62% de los pacientes con estatura normal ($p = 0.958$) tienen déficit vitamínico por lo tanto no puede responsabilizarse al déficit de vitamina D por el retraso en el crecimiento en nuestro estudio, el valor p indica que esta variable no es significativa por lo que se sugiere estudio con mayor número de muestra.

Todos los tipos de AIJ encontrados en este estudio presentaron insuficiencia de [25(OH)D] como se representa en la figura 3. Cualquier tipo de tratamiento sea FARME, Biológico o en combinación se vio relacionado con el déficit de vitamina D (figura 4), igualmente en el uso de corticosteroides donde el 100% de los pacientes que utilizan el fármaco presentan la disminución, sugerimos más estudios para establecer el verdadero efecto de los corticosteroides y los medicamentos usados en el tratamiento sobre la vitamina D y si a su vez puede afectar el adecuado desarrollo óseo de los pacientes con AIJ, o bien si la insuficiencia de Vitamina D es debido a una alta prevalencia de esta deficiencia en la infancia en México.

La hormona paratiroides (PTH) se encuentra normal en el 76,92% de los niños tengan o no déficit de vitamina D ($p = 0.481$), aunque si se ve aumentada en algunos casos de insuficiencia y especialmente en estado de

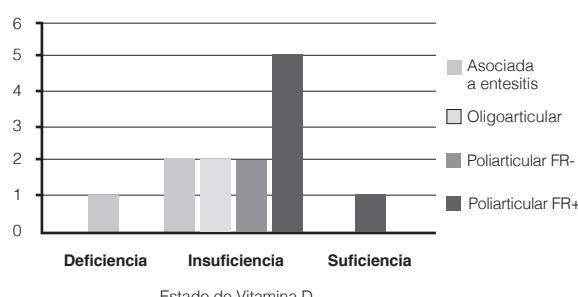


Figura 3 Tipos de AIJ y el estado de vitamina D para cada uno.

Tabla 3 Análisis de los niveles séricos de vitamina D, IGF-1 y PTH en pacientes con AIJ.

Categoría	Vitamina D [25(OH)D]		Categoría	PTH	
	n (%) [*]	($\bar{x} \pm DE$) ^{**} ng/ml		n (%)	($\bar{x} \pm DE$) pg/ml
Baja	1 (7,69)	6,87	Baja	0	-
Normal	11 (84,62)	20,22 \pm 4,60	Normal	10 (76,92)	29,63 \pm 10,65
Aumentada	1 (7,69)	38,90	Aumentada	3 (23,08)	90,93 \pm 20,90

Notas:

^{*}Número y porcentaje n (%) de pacientes

^{**}Media y desviación estándar niveles séricos

deficiencia de vitamina D; no puede decirse que en todos los casos de déficit vitamínico hay una compensación hormonal. No se encontraron valores disminuidos en los pacientes para la hormona paratiroides (tabla 3).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en esta investigación muestran la marcada insuficiencia de vitamina D en pacientes con AIJ. Este hallazgo es compatible con investigaciones como la de Hernández et al.¹¹, Elif Çomak et al.¹⁷, y Ilham Bouaddi et al.¹⁸ donde se reporta insuficiencia de vitamina D en pacientes con AIJ y se asocia a mayor actividad de la enfermedad, aclarando que este estudio no midió la actividad de la enfermedad.

La literatura muestra que la insuficiencia de vitamina D es de alta prevalencia en pacientes pediátricos sanos⁵. De acuerdo con los puntos establecidos por la IOM para las concentraciones de [25(OH)D] (suficiencia 30-100ng/ml, insuficiencia 10-30ng/ml y deficiencia <10ng/ml)⁵⁻¹¹, este estudio presenta concentración media de vitamina D con rangos de normalidad para pacientes de ambos sexos, sin uso de corticosteroides y con terapia biológica mientras el 100% de los pacientes tratados con corticosteroides presentan el déficit vitamínico en este estudio⁵.

Para Ficht et al.⁶, la vitamina D en bajas concentraciones se asocian con un aumento de mediadores proinflamatorios siendo así la enfermedad más activa, además expresan que el uso de corticosteroides ayuda a esta disminución al promover la descomposición de tanto 25-hidroxivitamina [25 (OH) D] como del calcitriol [1,25 (OH) D] y contrarrestan los efectos de la vitamina D en la formación de hueso. Según nuestro estudio se observa que el uso de estos medicamentos si presentan una menor concentración de vitamina D los pacientes con AIJ pero no podemos asegurar que sea un factor que influya en el retraso en el crecimiento.

López-Gonzales et al.⁵, describen que los corticosteroides ejercen su efecto negativo en el hueso a través de múltiples vías, una de ellas es interfiriendo con el eje hormona de crecimiento (GH) y factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), traduciéndose así en un retraso en el crecimiento de los pacientes, en nuestro estudio no se evidencia la disminución de la hormona del crecimiento al medirse indirectamente como IGF-1, ya que el 84,62% de los pacientes se encuentran en una estatura promedio para su edad y género, esto puede deberse al adecuado tratamiento y seguimiento oportuno de los pacientes aunque se sugieren más estudios.

Anna-CarinLundell et al.⁸, también demuestran en su investigación que las concentraciones séricas de IGF-1 disminuyen significativamente en la AIJ principalmente en niños varones en comparación con controles sanos ($p <0.05$) asociando este hallazgo por la edad prepuberal de su estudio, ya que en las niñas no fue significativa esta disminución y se explica por el aumento de los niveles de estrógeno (estradiol) que incrementan transitoriamente las concentraciones de la hormona del crecimiento (GH), lo que a su vez lleva a un aumento en los niveles de IGF-1. En nuestro estudio los niveles fueron normales para todos los pacientes en ambos sexos, aunque el 15,38% de los pacientes presentaron retraso en el crecimiento no tenían déficit de IGF-1.

Este estudio de cohorte tiene varias limitaciones. 1) El pequeño número de pacientes en el presente estudio hizo difícil evaluar los posibles efectos en el crecimiento por los medicamentos para el tratamiento de la AIJ, el tiempo de evolución y el tipo de AIJ. También el hecho de que no se encontró disminución en IGF-1. 2) Falta un grupo de control, los resultados serían más definitivos si hubiéramos podido medir los niveles de vitamina D, IGF-1 y PTH en niños sanos.

CONCLUSIÓN

La deficiencia de crecimiento es un problema en aproximadamente el 10-20% de los pacientes con AIJ, siendo compatible con nuestro estudio donde el 15.38% de los pacientes tenían un retraso en el crecimiento. Se identificó la marcada insuficiencia de vitamina D (84,62%), siendo importante evaluar su efecto en la enfermedad y los posibles factores que estén implicados en tal déficit, y considerar en los planes terapéuticos de AIJ la suplementación con Vitamina D en aquellos pacientes que lo requieran, siguiendo un enfoque multidisciplinario en el tratamiento de esta enfermedad. Se requieren estudios más amplios, a largo plazo en pacientes con AIJ para explorar la asociación entre el estado de vitamina D, IGF-1 y el retraso en el crecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad española de reumatología pediátrica. Los niños también sufren enfermedades reumatólogicas [Internet]. Gebro pharma. 2017 [Citado 18 feb 2019]. Disponible en: <https://ligrareumatologica.org/los-ninos-tambien-sufren-enfermedades-reumatologicas/>
2. Urbaneja Rodríguez E, Solís Sánchez P. Artritis idiopática juvenil. Pediatría Integral. 2017;21(3):170-82.
3. Bechtold S, Simon D. Growth abnormalities in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int. 2014;34(11):1483-8.

4. Fundacion española de reumatología. FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FARME) [Internet]. 2018 [citado 6 mar 2019]. Disponible en: <https://inforeuma.com/tratamientos/tipos-de-tratamientos/farmacos-modificadores-de-la-enfermedad-farme/>
5. López-gonzález D, Méndez-sánchez L. Deficiencia de vitamina D en la edad pediátrica. Una oportunidad de prevención. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015;72(4).
6. Finch SL, Rosenberg AM, Vatanparast H. Vitamin D and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol*. 2018;16(1).
7. International Journal of Rheumatic Diseases. Disease flare after 7 year-remission of systemic type juvenile idiopathic arthritis: ¿Is growth hormone therapy a culprit or innocent bystander? *Int Jou Rheumato Dis* [Internet]. 2015 [citado 29 feb 2019];18(3):377-8.
8. Lundell A, Erlandsson M, Bokarewa M, Liivamägi H, Ulbo K, Tarraste S, et al. Low Serum IGF-1 in Boys with Recent Onset of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Hindawi*. 2018;1-10.
9. Fundación Universitaria Iberoamericana. La parathormona y su relación con la vitamina D [Internet]. Funiber. 2009 [actualizado 2019; citado 5 may 2019]. Disponible en: <https://blogs.funiber.org/salud-y-nutricion/2009/11/30/la-parathormona-y-su-relacion-con-la-vitamina-d>.
10. Nisar MK, Masood F, Cookson P, Sansome A, Östör AJK. What do we know about juvenile idiopathic arthritis and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence. *Clin Rheumatol*. 2013; 32:729-734.
11. Hernández V, Duarte C, Maldonado R, Rivas R. Determinación de concentraciones séricas de 25 (OH) D en niños con lupus eritematoso sistémico y artritis idiopática juvenil. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2015 [citado 18 feb 2019]; 72(2):99-105. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhmx.2015.05.002>
12. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: Methods and development. National Center for Health Statistics. Vol 11. Washington, DC: Vital Health Stat; 2002
13. CDC: Centers for Disease Control and Prevention. 2 a 20 años: Niñas Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad. Cent Nac estadísticas salud [Internet]. 2000 [citado 8 mayo 2019]. Disponible en: www.cdc.gov/growthcharts
14. CDC: Centers for Disease Control and Prevention. 2 a 20 años: Niños Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad. Cent Nac estadísticas salud [Internet]. 2000 [citado 8 mayo 2019]. Disponible en: www.cdc.gov/growthcharts
15. IBM Corp. IBM SPSS Statistics (versión 25.0) [Software]. Armonk, NY: IBM Corp; 2017.
16. Nobre C, Júnior R, Melo R De. Vitamin D levels in juvenile idiopathic arthritis from an equatorial region. *Rheumatol Int*. 2015;35:1717-23.
17. Çomak E, Doğan ÇS, Uslu-gökçeoglu A, Akbaş H, Özdem S. Association between vitamin D deficiency and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2014; 56:626-31.
18. Bouaddi I, Rostom S, Badri D El, Hassani A, Chkirkate B, Abouqal R. Vitamin D concentrations and disease activity in Moroccan children with juvenile idiopathic arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014;15:115-9.