

## REFERENCIAS DE INDICE DE MASA CORPORAL PARA NIÑOS CON ACONDROPLASIA

Dres. Mariana del Pino\*, Virginia Fano\*\*

### RESUMEN

Con el objetivo de construir referencias de índice de masa corporal (IMC) de niños con acondroplasia (AC), 269 niños (129 varones), de edades entre 0-18 años seguidos en el Servicio de Crecimiento y Desarrollo del Hospital Garrahan, fueron medidos entre los años 1992-2012. Los centilos de IMC fueron estimados por el método LMS que utiliza la transformación Box - Cox para normalizar la distribución de los datos a cada edad. Los centilos se calcularon con la fórmula:  $C100\alpha(t) = M(t) (1 + L(t) S(t) Z\alpha)^{1/L(t)}$ , donde  $Z\alpha$  es la desviación normal equivalente al centilo a ser calculado;  $C100\alpha$  es el centilo de IMC correspondiente a  $Z\alpha$ ,  $t$  es la edad en años,  $L(t)$  (asimetría) ( $t$ ),  $M(t)$  (mediana),  $S(t)$  (coeficiente de variación) y  $C100\alpha(t)$  indican los valores correspondientes de cada curva a la edad  $t$ . Se presentan los gráficos de IMC desde el nacimiento hasta los 16 años de edad en el formato de 7 centilos 3, 10, 25, 50, 75, 85 y 97. La mediana del IMC aumenta desde 15,7 y 16,7 kg/m<sup>2</sup> al nacer a 18,2 y 18,9 a los 12 meses. Luego el incremento es suave hasta los 7 años con un ascenso posterior rápido hasta valores de 28 y 26,4 kg/m<sup>2</sup>, a los 16 años de edad, para niñas y niños respectivamente. Las referencias de IMC de niños con AC serán de gran utilidad en el seguimiento clínico de esta población donde la prevalencia de obesidad es mayor que en la población general.

**Palabras Clave:** acondroplasia, obesidad, índice de masa corporal, coeficiente de correlación.

Medicina Infantil 2013; XX: 80 - 84.

### ABSTRACT

*With the aim to establish reference values for body mass index (BMI) in children with achondroplasia (AC), 269 children (129 boys) aged 0-18 years followed-up at the Department of Growth and Development of the Garrahan Hospital were measured between 1992 and 2012. The BMI percentiles were estimated with the LMS using Box-Cox transformation to normalize data distribution for each age. The percentiles were calculated with the following equation:  $C100\alpha(t) = M(t) (1 + L(t) S(t) Z\alpha)^{1/L(t)}$ , where  $Z\alpha$  is the normal deviation equivalent to the percentile to be calculated;  $C100\alpha$  is the BMI percentile corresponding to  $Z\alpha$ ,  $t$  is the age in years,  $L(t)$  (asymmetry) ( $t$ ),  $M(t)$  (median),  $S(t)$  (coefficient of variation) and  $C100\alpha(t)$  are the values from the appropriate curve corresponding to age  $t$ . BMI charts from birth to 16 years of age are presented in a 7-percentile format with the 3rd, 10th, 25th, 50th, 75th, 85th, and 97th percentile lines. Median BMI increases from 15.7 and 16.7 kg/m<sup>2</sup> at birth to 18.2 and 18.9 at 12 months, with a mild increase until 7 years and a subsequent fast increase until reaching 28 and 26.4 kg/m<sup>2</sup> at 16 years of age for boys and girls, respectively. Reference values for BMI in children with AC are useful in the clinical follow-up of this population with a higher prevalence of obesity than the general population.*

**Key words:** Achondroplasia, obesity, body mass index, correlation coefficient.

Medicina Infantil 2013; XX: 80 - 84.

### INTRODUCCION

La acondroplasia (AC) es una displasia esquelética de diagnóstico neonatal con una frecuencia en la población de 1 de 10.000-30.000 nacidos vivos<sup>1,2,3</sup>.

\*Medica asistente, \*\*Jefa a cargo.  
Servicio de Crecimiento y Desarrollo.  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.  
Correspondencia: Mariana del Pino. mdelpino@intramed.net  
Combate de los Pozos 1881 - C.A.B.A. Tel.: 011-43085323

Se caracteriza clínicamente por déficit severo de estatura con acortamiento rizomelico de miembros, macrocefalia, depresión del puente nasal, frente prominente, hipoplasia mediofacial y mano en tridente con braquidactilia. Se trasmite genéticamente en forma autosómica dominante pero la mayoría de los casos son mutaciones de novo. Es causada por una mutación G1138A del gen FGR3 en el cromosoma 4 (4p16.3) que codifica para el receptor del factor de crecimiento del fibroblasto. El

diagnóstico se realiza en base a los signos clínico-radiológicos<sup>4</sup> pero se dispone del estudio molecular para su confirmación.

El seguimiento del crecimiento en niños con enfermedades esqueléticas es una herramienta útil como indicador del impacto en el mismo y su evolución a largo plazo. La disponibilidad de referencias de crecimiento para enfermedades genéticas, como la acondroplasia<sup>5,6,7,8</sup> es de gran utilidad desde el punto de vista clínico. Estas referencias nos permiten supervisar el crecimiento general esperado para ese niño/a, informar la estatura final probable, evaluar la respuesta a tratamientos y detectar desviaciones de crecimiento no atribuibles a la enfermedad de base<sup>9</sup>. Por este motivo publicamos recientemente los estándares de peso, estatura y perímetro cefálico de niños argentinos con AC<sup>5</sup>.

Por otro lado existe una alta prevalencia de obesidad (13-43%) en la población adulta con AC<sup>10</sup> con todas las implicancias que esto significa para la salud. La obesidad puede exacerbar problemas médicos, neurológicos como ortopédicos comunes en esta población (apnea obstructiva del sueño, genu varo, estenosis espinal y lordosis) además del aumento de la morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular<sup>11</sup>.

En la población general menor de 18 años, el índice de masa corporal (IMC) se utiliza para pesquisar de obesidad desde hace ya varios años<sup>12,13</sup> contándose con referencias por sexo y edad en diferentes países<sup>14,15,16,17</sup>.

Estudios en población adulta de diferentes etnias demostraron que las referencias de IMC construidas con datos de la población general de EE UU sobreestiman la relación del peso con la estatura en poblaciones con miembros cortos en relación al tronco como en los asiáticos<sup>18</sup>. De igual modo, el uso de las referencias de OMS 2006 -CDC<sup>16,17</sup> en la población de niños con diagnóstico de AC, que presentan déficit severo de estatura con miembros cortos, clasificaría a un mayor porcentaje de la población con sobrepeso u obesidad de la que realmente es (sobrediagnóstico) además de sobreestimar la frecuencia de obesidad.

Basada en esto, Hoover Fong<sup>19</sup>, en el año 2008 publica referencias de IMC construidas con datos de una población de 0 a 16 años de ambos sexos con AC de EEUU para facilitar su evaluación y seguimiento clínico.

El objetivo de este trabajo es presentar las referencias de IMC de niños argentinos con AC, construidos con el método LMS<sup>20,21</sup> como complemento de las ya publicadas de peso, estatura y perímetro cefálico. La construcción de las referencias con este método permite contar con los valores L, M y S a cada edad y sexo que posibilita el cálculo del puntaje Z, de gran utilidad para el análisis futuro y comparación de poblaciones con esta condición.

Se presenta además un análisis de la correlación del peso y de la estatura con los índices más comunes utilizados para la relación de estos dos parámetros como son el peso/talla y de peso / talla<sup>2</sup> (IMC).

Se trata de una investigación observacional, descriptiva de una cohorte retrospectiva.

### **Población y métodos**

Se incluyeron 269 niños de 0 a 18 años de edad (129 varones y 140 mujeres) con diagnóstico confirmado de AC que fueron atendidos en las clínicas multidisciplinarias de displasia esqueléticas del Hospital J. P. Garrahan durante 20 años (1992 – 2012). El diagnóstico de AC fue realizado según los criterios clínicos radiológicos previamente establecidos<sup>4</sup>. En 87 pacientes se realizó el estudio molecular.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: 1) presencia de una enfermedad crónica que pueda retrasar el crecimiento 2) pacientes con elongación de miembros inferiores.

### **Métodos**

Las mediciones fueron realizadas, durante el seguimiento de cada paciente, en periodos de tiempo variable y por un mismo observador con técnicas antropométricas estandarizadas según las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría<sup>22</sup> en el laboratorio de antropometría del Servicio de Crecimiento y Desarrollo del Hospital Garrahan. La longitud corporal y la estatura fueron tomadas con instrumentos Harpenden y el peso con una balanza de palanca. El error técnico de medición intraobservador fue de 0,11 cm, 0,10 cm y 0,10 kg para longitud corporal, estatura y peso respectivamente<sup>23</sup>.

Se recogió en cada visita la siguiente información: edad decimal, peso, estatura o longitud corporal, sexo y antecedentes de enfermedades crónicas que pudieran afectar el crecimiento (insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria).

Los datos de peso y longitud corporal al nacer fueron tomados de los registros neonatales en aquellos pacientes que contaban con los mismos.

### **Procesamiento de datos y método estadístico**

Se calculó el Índice de masa corporal con la siguiente fórmula: peso en kg / talla<sup>2</sup> en mts.

Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson entre los logaritmos de peso y estatura y los logaritmos de los índices peso/talla y de peso / talla<sup>2</sup> en diferentes grupos etareos.

Los centiles de las referencias de IMC para la edad fueron estimados por el método LMS. El método LMS es una técnica que permite ajustar para la asimetría utilizando la transformación BOX-Cox (L) que normaliza la distribución de los datos a cada edad<sup>20,21</sup> teniendo en cuenta la mediana (M) y el

coeficiente de variación de la distribución (S). El ajuste de los datos permite que los valores de L, M y S cambien suavemente con la abscisa X (en este caso edad) de manera que puedan ser representativos de la población con curvas suavizadas graficadas en función de la ordenada Y (IMC).

A cada edad la distribución de las mediciones de IMC es resumida en una tabla con tres coeficientes: L, M y S, donde L es el indicador de simetría, M es la mediana (en kg/mts<sup>2</sup>) y S es el coeficiente de variación a cada edad y sexo. Los parámetros del método LMS se calcularon de acuerdo con el procedimiento de la máxima probabilidad penalizada<sup>21,24</sup>.

El cálculo de los centilos se realizó con la siguiente fórmula<sup>20,24</sup>.

$C_{100\alpha}(t) = M(t) [1 + L(t) S(t) Z\alpha]^{1/L(t)}$ , donde  $Z\alpha$  desviación normal equivalente para el área de la cola  $\alpha$ ;  $C_{100\alpha}$  es el centilo de IMC correspondiente a  $Z\alpha$ , t es la edad en años, y L (t) (asimetría) (t), M (t) (mediana), S (t) (coeficiente de variación) y  $C_{100\alpha}$  (t) indican los correspondientes valores de cada curva a la edad t.

Por el método LMS los datos pueden convertirse en puntaje Z utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Puntaje Z de IMC} = \frac{(\text{IMC del niño/M})^{L-1}}{S.L}$$

Donde IMC es el índice de masa corporal del niño, y L, M y S son los valores suavizados del IMC a la misma edad del niño.

Se aplicaron los test Q-Q plot para evaluar la normalidad de los residuos y el Q test para evaluar la bondad de ajuste<sup>24,25,26</sup>.

El procesamiento estadístico se realizó con los programas Statix 8.0 y LMS ChartMaker Pro.

## RESULTADOS

La Tabla 1 muestra el número de mediciones por grupo de edad y sexo.

La Tabla 2 muestra los coeficientes de correlación del peso y estatura con los índices de peso/talla y de peso / talla<sup>2</sup> en las diferentes edades para ambos sexos.

Se observa una baja correlación del IMC con la estatura en los grupos de menor edad pero la correlación aumenta en los grupos de mayor edad a valores de alrededor 0,3.

Con respecto a la correlación del log Peso/Talla con la estatura es alta en todos los grupos etareos.

**TABLA 1: NUMERO DE MEDICIONES DE PESO Y ESTATURA SEGUN GRUPO ETAREO Y SEXO.**

Grupo etáreo (edad en años)	Niñas	Niños
< 1	253	235
>1- 2	152	128
>2- 3	111	94
>3 - 4	91	90
>4- 5	70	84
>5-6	75	61
>6-7	69	72
>7- 8	54	62
>8-9	49	47
>9-10	38	39
>10- 11	37	33
>11-12	33	44
>12 -13	29	22
>13 -14	31	20
>14 -15	17	14
>15	33	50

**TABLA 2: COEFICIENTES DE CORRELACION ( R ) DEL PESO Y ESTATURA CON P/T Y PESO/TALLA<sup>2</sup>, SEGUN GRUPO ETAREO Y SEXO.**

Edad		Log Peso/Talla		Log Peso/Talla <sup>2</sup>	
		V Niños	M Niñas	V Niños	M Niñas
1-2 años	Log Peso	0.96	0.94	0.69	0.60
	Log Estatura	0.61	0.50	0.26	- 0.05
>2-3 años	Log Peso	0.94	0.94	0.60	0.60
	Log Estatura	0.55	0.50	0.003	- 0.05
>3-6 años	Log Peso	0.96	0.95	0.63	0.74
	Log Estatura	0.67	0.42	0.14	0.01
>6-10 años	Log Peso	0.94	0.96	0.61	0.74
	Log Estatura	0.47	0.55	-0.06	0.13
>10 años	Log Peso	0.98	0.98	0.83	0.90
	Log Estatura	0.68	0.59	0.37	0.36

Las Figuras 1 y 2 muestra los gráficos de las referencias de centilos de IMC desde el nacimiento hasta los 16 años de edad para niñas y niños con AC respectivamente, en el formato de 7 centilos 3, 10, 25, 50, 75 85 y 97. Se incluyeron datos hasta los 16 años por el escaso número de mediciones a edades mayores. (Ver anexo).

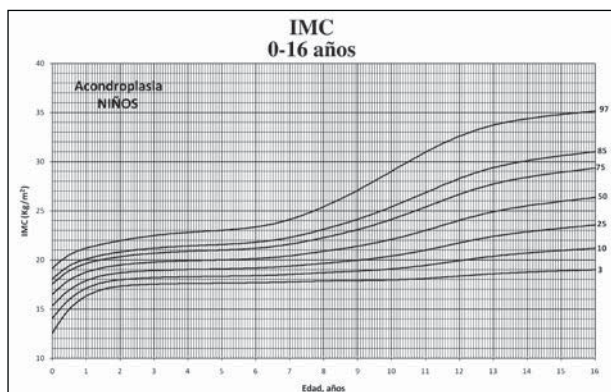


Figura 1

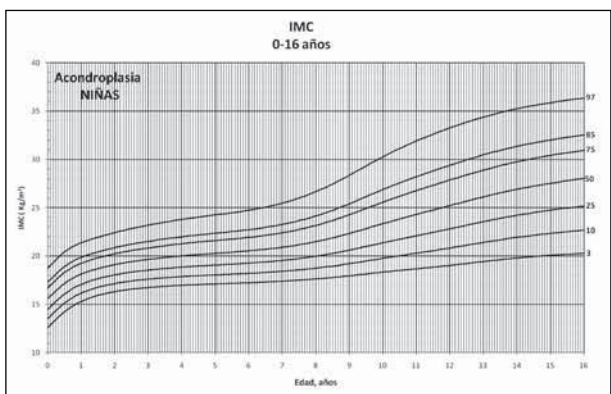


Figura 2

Los cambios en la mediana de IMC según edad en toda la muestra son similares en ambos sexos. El IMC se incrementa rápidamente el primer año de vida desde valores aproximados para niñas y niños de 15,7 y 16,7 kg/m<sup>2</sup> al nacer a 18,2 y 18,9 kg/m<sup>2</sup> a los 12 meses. Después de los 12 meses se observa un incremento suave hasta los 7 años de edad donde la mediana es de 20,9 y 20,4 kg/m<sup>2</sup> para luego observarse una curva de ascenso rápido con un valor de 28 y 26,4 kg/m<sup>2</sup> los 16 años de edad respectivamente. En estas curvas de IMC no se observa el rebote adipositario que ocurre alrededor de los 5,5 años de edad en las curvas de niños pertenecientes a la población general.

Los valores obtenidos de L, M y S y los percentiles seleccionados del IMC para cada edad están disponibles en garrahan@gov.ar/tdecrecimiento para incorporarse al programa LMSGrowth ([www.healthforallchildren.co.uk](http://www.healthforallchildren.co.uk)) que permite el cálculo

del puntaje z, además de otras operaciones con datos auxológicos, tanto en grupos de población como en individuos.

## DISCUSION

La disponibilidad de las referencias de IMC de niños con AC es una herramienta de gran utilidad en el seguimiento clínico de esta población en la que la prevalencia de obesidad es alta<sup>10</sup>.

En el año 1986 Hunter<sup>7</sup> recomendó usar el índice peso/talla en la población de niños con acondroplasia. El análisis del coeficiente de correlación del peso y la estatura con los diferentes índices que relacionan estos dos indicadores, mostraron una alta correlación con la talla en los diferentes grupos etáreos salvo en el rango de 3-6 años para P/T2 y de 6-18 años para P/T3. Nuestros datos también muestran una alta correlación del peso/talla con la estatura a todas las edades lo que lo descartaría, para nosotros, como una herramienta de pesquisa de exceso de peso para la talla.

Con respecto al IMC encontramos una baja correlación con la estatura a edades menores pero se incrementa a un valor de alrededor 0,3 en los grupos de mayor edad similar a lo que ocurre en la población general<sup>12,27,13</sup>. Ya en 1979 Tim Cole propone la utilización del IMC en niños, demostrándose en diversas publicaciones un buen ajuste del mismo tanto para el peso como para la edad<sup>12,13,27</sup>.

En el año 2008 Hoover Fong<sup>19</sup> publica las primeras referencias de IMC de niños con AC pero no describe la correlación del mismo con la estatura y el peso. Recomienda su uso como herramienta de pesquisa de niños que se encuentren en los extremos de la distribución de su IMC. Nuestros hallazgos son similares a los de Hoover Fong que demuestra que el IMC es más elevado a todas las edades si se compara con la población general, además de tener un patrón de cambio diferente ya que no se observa el rebote adipositario que ocurre alrededor de los 5,5 años de edad en la población general<sup>14,28,19</sup>.

No encontramos estudios en la población pediátrica con AC que correlacione el IMC con composición corporal. Pensamos que es una línea de investigación interesante evaluar la relación del IMC con la composición corporal (masa magra y grasa), en nuestra población de niños con esta condición.

Las referencias de IMC de niños con AC serán de gran utilidad en el seguimiento clínico de esta población. Muchos padres reconocen la obesidad extrema pero no el sobrepeso, de manera que estas curvas ayudarían a identificar niños con sobrepeso para poder intervenir oportunamente. Un valor de IMC elevado es una medida de exceso de peso para su talla. Valores de IMC entre centilos 85 y 97 ó una curva de IMC con cruce de centilos hacia arriba y la evidencia clínica de un aumento del depósito de



grasa en un sector corporal debería alertarnos y dar pautas para la prevención de obesidad. Profundizar en la historia familiar, un interrogatorio minucioso de la alimentación dando recomendaciones para una dieta saludable y aumento de actividad física serían las conductas a implementar.

Por otro lado la ventaja de haber sido construidas con el método LMS nos facilita el cálculo del puntaje z que nos permitirá hacer comparaciones entre diferentes poblaciones de niños con AC.

Una de las limitaciones que encontramos en la construcción de estas referencias, es el escaso número de mediciones sobre todo a edades mayores, habitual en estudios antropométricos en poblaciones con condiciones poco frecuentes. Esto nos llevó a construir las referencias hasta los 16 años, edad hasta la cual logramos un buen ajuste de la curva a los datos.

Estas referencias podrían ser utilizadas en el futuro para describir la relación entre masa corporal en niños y morbilidad en la adultez como la obesidad, enfermedad cardiovascular además de las complicaciones ortopédicas y neurológicas.

Conclusión: hasta tanto contemos con otros métodos más específicos para evaluar el estado nutricional, creemos que las curvas presentadas en este trabajo van a ser de gran utilidad para los pediatras que siguen niños con esta condición ya que permitirán conocer si se trata de un niño relativamente pesado o liviano para su estatura y realizar medidas preventivas para evitar la primera causa de morbimortalidad en esta población<sup>29</sup>.

## REFERENCIAS

- 1) <http://genentest.org>
- 2) Orioli IM, Castilla EE, Scarano G et al. Effect of paternal age in achondroplasia, thanatophoric dysplasia and osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1995; 59:209-217.
- 3) Waller DK, Correa A, Vo TM et al. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. *Am J Med Genet A*. 2008; 146A:2385-2389.
- 4) Spranger JW; Brill PW and Poznanski A. *Bone Dysplasias: an atlas of genetics disorders of skeletal development*. 3rd edition; 2012. Oxford University Press.
- 5) del Pino M, Fano V, Lejarraga H. Growth references for height, weight, and head circumference for Argentine children with achondroplasia. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(4):453-9.
- 6) Horton WA, Rotter JI, and Rimoin DL. Standard growth curves for achondroplasia. *Journal of Pediatrics* 1978; 93:435-438.

- 7) Hunter AGW, Hecht JT and Scott Ch. Standard Weight for Height curves in Achondroplasia. *Am J Medical Genetics* 1996; 62: 255-261.
- 8) Hoover-Fong JE, McGready J, Schulze KJ et al. Weight for age charts for children with achondroplasia. *Am J Med Genet A* 2007; 143A: 2227-2235.
- 9) del Pino M. Crecimiento en acondroplasia, hipocondroplasia y raquitismo hipofosfatemico familiar 1ra edición Paidós. Buenos Aires Argentina. 2011. 289-304
- 10) Hecht, JT, Hood OJ, Schwartz RJ, Hennessey JC, Bernhardt BA, Horton WA. Obesity in achondroplasia. *Am J Med Genet* 1988; 31: 597-602.
- 11) Wynn J, King TM, Gambello MJ et al. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A*. 2007;143A (21):2502-11.
- 12) Cole TJ. A method for assessing age-standardized weight-for-height in children seen cross-sectionally. *Ann Hum Biol*. 1979; 6(3):249-68.
- 13) Rolland-Cachera MF, Sempé M, Guillaud-Bataille M et al. Adiposity indices in children *Am J Clin Nutr*. 1982; 36(1):178-84.
- 14) Cole TJ, Freeman JV and Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995, 73: 25-29.
- 15) Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, et al. Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr*. 1991; 45(1):13-21.
- 16) Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS et al 2000 CDC growth charts for the United states: methods and development. *National Center for health Statistics. Vital Health Stat* 2002; 11 (246).
- 17) [www.who.int/childgrowth/standards/Technical\\_report.pdf](http://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf).
- 18) Charbonneau- Roberts G, Saudny-Unterberger H, Kuhnlein HV et al. Body mass index may overestimate the prevalence of overweight and obesity among the Inuit. *Int J Circumpolar Health*. 2005; 64(2):163-9.
- 19) Hoover-Fong JE, Schulze KJ, McGready J et al. Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: interpretation in relation to indexes of height. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:364 -371.
- 20) Cole TJ. Fitting smoothed centile curves to reference data. *Journal of the Royal Statistical Society (A)* 1988; 151:354-418
- 21) Cole TJ and Green PJ. Smoothing reference centile curves: The LMS method and penalized likelihood. *Statistics in Medicine*, 1992; 11:1305-1319.
- 22) Lejarraga H, Heinrich J, Rodríguez: Normas y técnicas de mediciones antropométricas. *Revista del Hospital de Niños* 1975; 17:171.
- 23) Caíno S, Adamo P, Kelmansky D et al. Impacto del entrenamiento sobre el error de mediciones antropométricas. *Arch Argent Pediatr* 2002; 100: 110-113.
- 24) Van Buuren, S and Fredriks M. Worm plot: a simple diagnostic device for modeling growth reference curves. *Statistics in medicine* 2001; 20:1259-1277.
- 25) Royston, P and Wright, E M. Goodness-of-fit statistics for age-specific reference intervals. *Statistics in medicine* 2000; 19: 2943-2962.
- 26) Pan H & Cole TJ. A comparison of goodness of fit tests for age-related reference ranges. *Statistics in Medicine* 2004; 23: 1749-1765.
- 27) Cole TJ Weight/height compared to weight/height<sup>2</sup> for assessing adiposity in childhood: influence of age and bone age on p during puberty. *Ann Hum Biol*. 1986; 13(5):433-51.
- 28) Cole TJ Children growth and horses race: is the adiposity rebound a critical period for later obesity? *BMC Pediatrics* 2004; 4: 6-12
- 29) American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics* 2005; 116 (3).