

La ciencia detrás de iGRO

iGRO es una herramienta interactiva que ofrece ayuda a los médicos a la hora de evaluar los resultados de crecimiento de los pacientes a los que se les administra un tratamiento con hormona de crecimiento (GH). En este documento se ofrece una descripción general de los conceptos y fundamentos científicos en los que se basa iGRO.

1. El concepto de la predicción del crecimiento

El cambio en la velocidad de crecimiento inducida por el tratamiento con GH (la respuesta de crecimiento) es variable en los niños con trastornos del crecimiento. Esta variabilidad del crecimiento refleja un amplio abanico de capacidades de respuesta a la GH y depende de la sensibilidad del paciente al tratamiento y de sus características basales.¹ Si estas diferencias no se tienen en cuenta, es posible que algunos pacientes reciban una dosis de GH insuficiente o innecesariamente alta o no alcancen la talla media parental (TMP); también es posible que no se reconozcan enfermedades concomitantes o problemas de cumplimiento.²

La elección de la estrategia de tratamiento más eficaz para cada persona puede suponer un importante desafío para los médicos durante la práctica clínica diaria.¹ La utilización de modelos de predicción de talla puede facilitar la toma de decisiones.²

Terminología fundamental

Algoritmo: descripción matemática de las variables que se correlacionan con la respuesta de crecimiento.³

Respuesta: cambio en un parámetro inducido por el tratamiento. Por lo general, depende de la dosis utilizada y puede cuantificarse con una curva dosis-respuesta.³

Capacidad de respuesta: capacidad innata de una persona para crecer en respuesta a la GH. Se evalúa mediante la comparación entre la predicción de crecimiento del niño (según sus características biológicas) y su respuesta real a la GH. Una respuesta de crecimiento inferior a la esperada indica que el paciente tiene una menor capacidad de respuesta a la GH que otros niños de su misma edad y con las mismas características biológicas.³

Índice de capacidad de respuesta (IoR): capacidad de respuesta de una persona a la GH.³

$$\text{IoR} = \frac{(\text{Velocidad de crecimiento real} - \text{predicción de la velocidad de crecimiento})}{\text{Desviación estándar (DE) del error de la predicción de la respuesta}}$$

Talla media parental objetivo: talla prevista del niño en función de la talla de sus padres. El cálculo de la talla media parental (TMP) ofrece una determinación del potencial genético normal de una persona y se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Talla media parental SDS} = (\text{Talla del padre SDS} + \text{talla de la madre SDS}) / 1,61^4$$

2. iGRO: la herramienta de optimización de la respuesta del crecimiento individualizada

iGRO utiliza algoritmos de predicción de talla basados en los datos de la mayor base de datos de niños tratados con GH: KIGS, la base de datos internacional de crecimiento de Pfizer.⁵⁻¹¹ KIGS contiene datos de aproximadamente 83.000 niños, recogidos durante un periodo de 25 años.² iGRO ofrece predicciones de talla con ayuda de datos recogidos normalmente durante la práctica clínica habitual (tabla 1). Los modelos disponibles en la actualidad incluyen modelos de crecimiento prepuberal y puberal de niños con déficit de GH idiopática (DGHI) o con Síndrome de Turner, así como de niños de talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG). La validez de estos modelos se ha comprobado con grandes cohortes de pacientes tratados con GH recombinante. Además, diversas publicaciones científicas han discutido el fundamento científico de iGRO.⁵⁻¹² A continuación, se proporciona más información acerca de los modelos de iGRO y sobre cómo se han desarrollado y validado.

Tabla 1. Conjunto de datos basales y otras variables que los algoritmos de predicción de talla de iGRO necesitan para el primer año de tratamiento con GH.

Conjunto mínimo de variables necesarias durante los años prepuberales⁵⁻⁸

- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Diagnóstico principal
- Peso al nacer
- Talla de los padres
- Talla
- Peso
- Edad al inicio del tratamiento
- Dosis de GH

Otras variables necesarias durante los años prepuberales

- Solo para niños solo con DGHI (opcional)^{5,8}
 - Valor máximo de GH
 - Edad gestacional
- Solo para niñas con Síndrome de Turner^{5,10}
 - Estado del tratamiento con oxandrolona
 - Número de inyecciones por semana

Solo para predicciones del crecimiento puberal total^{9,10}

- Estado puberal y edad de comienzo
- Edad ósea al comienzo de la pubertad
- Talla al comienzo de la pubertad
- Sexo

GH, hormona del crecimiento; DGHI, déficit de GH idiopática.

3. Metodología de desarrollo de los algoritmos

Para la creación de los algoritmos de predicción de talla se utilizaron datos de pacientes incluidos en la base de datos KIGS. Se emplearon los siguientes criterios de inclusión de pacientes:⁵⁻¹¹

- Los pacientes recibieron 6–7 inyecciones de GH humana recombinante por semana.
- DGHI: valor máximo de GH por debajo de 10 µg/l (en, al menos, dos pruebas estándar) y tamaño adecuado al nacer.
- Síndrome de Turner: diagnóstico confirmado mediante un estudio del cariotipo.
- PEG: SDS del peso al nacer para la edad gestacional por debajo de -1,28, edad gestacional de, al menos, 30 semanas y valor máximo de GH superior a 5 µg/l.

Las características de los pacientes cuyos datos se usaron para desarrollar los modelos pueden consultarse en las publicaciones originales.⁵⁻¹¹ Los pacientes se definieron como puberales cuando el volumen testicular medio era superior a 3 ml en el caso de los niños, cuando el desarrollo mamario era igual o superior al indicado para la fase B2 (Tanner) en el caso de las niñas o si la pubertad se había inducido farmacológicamente. Los factores correlacionados con la velocidad de crecimiento o con el aumento de la talla puberal total se identificaron mediante una regresión lineal múltiple.

3.1 DGHI

Crecimiento de niños prepuberales con DGHI

Los algoritmos de predicción se crearon con datos obtenidos de 593 pacientes prepuberales con DGHI.⁵

Algoritmo de predicción de KIGS para el primer año

Se determinó que el valor máximo de GH, la edad, el peso corporal y la dosis de GH al inicio del tratamiento, la diferencia entre la talla y la TMP y el peso al nacer

Tabla 2. Ranking de factores de predicción para la velocidad de crecimiento de pacientes con DGHI durante el primer, segundo, tercer y cuarto año. Adaptado de Ranke *et al.*⁵ con permiso de la Endocrine Society. Permiso transferido a través de Copyright Clearance Center, Inc.

Parámetro	Ranking				
	Primer año (n = 593)		Segundo año (n = 573)	Tercer año (n = 335)	Cuarto año (n = 180)
	+ valor de GH	- valor de GH			
Valor máximo de GH (Ln: µg/l)	1 (-vo)	-	-	-	-
Edad al inicio del tratamiento (años)	2 (-vo)	2 (-vo)	3 (-vo)	3 (-vo)	4 (-vo)
Talla - TMP (SDS)	3 (-vo)	1 (-vo)	-	-	-
Peso corporal (SDS)	4 (+vo)	5 (+vo)	2 (+vo)	2 (+vo)	1 (+vo)
Dosis de GH (Ln: UI/kg/semana)	5 (+vo)	4 (+vo)	4 (+vo)	4 (+vo)	3 (+vo)
Peso al nacer (SDS)	6 (+vo)	3 (+vo)	-	-	-
Velocidad de crecimiento durante el año anterior (cm/año)	-	-	1 (+vo)	1 (+vo)	2 (+vo)

GH: hormona del crecimiento; DGHI: déficit de GH idiopática; Ln: logaritmo natural; TMP: talla media parental; SDS: puntuación de desviación estándar; +vo: la variable se correlaciona positivamente con la respuesta de crecimiento; -vo: la variable se correlaciona negativamente con la respuesta de crecimiento.

se correlacionan de forma independiente con la velocidad de crecimiento durante el primer año (Tabla 2). El modelo explicaba el 61 % de la variabilidad de la respuesta con una desviación estándar (DE) del error de 1,46 cm. Aún excluyendo el valor máximo de GH, el modelo explica un 45 % de la variabilidad de la respuesta (DE del error: 1,72 cm).

Algoritmos de predicción de KIGS para el segundo, el tercer y el cuarto año

El tratamiento fue administrado durante 4 años en al menos 180 pacientes. Los datos de estos pacientes se utilizaron para crear los algoritmos de predicción del segundo, tercer y cuarto año del tratamiento. Las variables que se correlacionaron con la velocidad de crecimiento del segundo, tercer y cuarto año fueron la edad, dosis de GH, peso al comienzo del periodo de crecimiento y la velocidad de crecimiento del año anterior (Tabla 2). Los modelos para el segundo, tercer y cuarto año de tratamiento explican el 40 %, 37 % y 30 % de la variabilidad de la respuesta de crecimiento, respectivamente (DE del error: 1,19 cm, 1,05 cm y 0,95 cm).

No se encontraron diferencias significativas estadísticamente, entre la predicción del crecimiento y el crecimiento observado cuando los algoritmos se validaron con datos pertenecientes a tres cohortes de pacientes prepuberales con DGHI a los que se les había administrado un tratamiento con GH. Dichas cohortes comprenden:

- 237 pacientes incluidos en KIGS, pero que no se utilizaron para crear los algoritmos
- 33 pacientes procedentes de un hospital de Tubinga, Alemania
- 29 pacientes incluidos en OZGROW, la base de datos de crecimiento nacional de Australia.¹³

En el caso de un subconjunto de pacientes incluidos en la base de datos KIGS (n = 48), también se demostró que el modelo de respuesta para el cuarto año ofrece predicciones precisas del crecimiento desde el quinto hasta el octavo año prepuberal del tratamiento con GH.

Crecimiento de niños prepuberales de corta edad con DGHI

La respuesta a la GH durante el primer año de tratamiento suele ser mayor en los pacientes de corta edad (< 3 años) que en los de mayor edad.⁸ Por este motivo, también se desarrollaron algoritmos para pacientes muy pequeños a través de datos obtenidos a partir de 265 niños (180 niños y 85 niñas) con DGHI cuyas edades oscilaban entre los 0 y los 3 años.⁸

Algoritmo de predicción de KIGS para el primer año

Para el primer año de tratamiento, se crearon dos modelos de predicción. Para el modelo A, se determinó que la diferencia entre la talla y la TMP, edad, peso corporal, peso al nacer y dosis de GH se correlacionan con la velocidad de crecimiento durante el primer año (Tabla 3). Este modelo explicó el 45 % de la variabilidad de la respuesta (DE del error: 2,3 cm). El modelo B se basó en los mismos parámetros que el modelo A y utilizó además el valor máximo de GH como factor de predicción (Tabla 3). Este modelo explicó el 54 % de la variabilidad de la respuesta (DE del error: 2,1 cm). Aunque los factores de predicción de los modelos A y B coincidieron con los empleados en otros modelos de predicción para niños prepuberales con DGHI, el orden de importancia fue distinto. Concretamente, la contribución de la dosis de GH fue superior en el grupo de pacientes de corta edad.

Tabla 3. Ranking de factores de predicción para la velocidad de crecimiento (VC) de pacientes con déficit de hormona del crecimiento idiopática (DGHI) durante el primer año. Adaptado de Ranke *et al.*⁸ con permiso de la Endocrine Society. Permiso transferido a través de Copyright Clearance Center, Inc.

Parámetro	Ranking	
	Modelo A	Modelo B
Edad al inicio del tratamiento (años)	1 (-vo)	1 (-vo)
Dosis de GH (Ln: UI/kg/semana)	2 (+vo)	3 (+vo)
Peso al nacer (SDS)	3 (+vo)	6 (+vo)
Talla – TMP (SDS)	4 (-vo)	5 (-vo)
Peso corporal (SDS)	5 (+vo)	4 (+vo)
Valor máximo de GH (Ln: µg/l)	–	2 (-vo)

TMP: talla media parental; SDS: puntuación de desviación estándar; +vo: la variable se correlaciona positivamente con la respuesta de crecimiento; -vo: la variable se correlaciona negativamente con la respuesta de crecimiento.

Crecimiento puberal total de niños con DGHI

La magnitud del crecimiento durante la pubertad explica aproximadamente el 25 % de la talla posnatal total y es mayor en los niños que en las niñas.⁹ Los datos utilizados para la creación de los algoritmos predictivos destinados al crecimiento puberal total se obtuvieron de 303 pacientes (180 niños y 123 niñas) con DGHI.⁹ A todos los pacientes se les había administrado un tratamiento con GH durante 5 años como mínimo, incluidos al menos 2 años prepuberales y 2 años durante la pubertad. El crecimiento puberal total se definió como la diferencia (en centímetros) entre la talla al comienzo de la pubertad y la talla al alcanzar la edad casi adulta.

Algoritmo de predicción del crecimiento puberal total de KIGS

Se determinó que el sexo, la edad al comienzo de la pubertad, la diferencia entre la talla y la TMP y la dosis de GH media durante la pubertad se correlacionan

Tabla 4. Ranking de factores de predicción del crecimiento puberal total en pacientes con DGHI. Adaptado de Ranke *et al.*⁹ con permiso de la Endocrine Society. Permiso transferido a través de Copyright Clearance Center, Inc.

Parámetro	Ranking
Si el paciente es hombre	1 (+vo)
Edad al comienzo de la pubertad (años)	2 (-vo)
Talla – TMP al comienzo de la pubertad (SDS)	3 (-vo)
Dosis de GH media durante la pubertad (mg/kg/día)	4 (+vo)

GH: hormona del crecimiento; DGHI: déficit de GH idiopática; TMP: talla media parental; SDS: puntuación de desviación estándar; +vo: la variable se correlaciona positivamente con la respuesta de crecimiento; -vo: la variable se correlaciona negativamente con la respuesta de crecimiento.

de forma independiente con la velocidad de crecimiento durante la pubertad (Tabla 4). El modelo explicó el 70 % de la variabilidad de la respuesta (DE del error: 4,2 cm).

Los algoritmos se validaron con 36 pacientes del hospital infantil universitario de Tubinga, Alemania. No se encontró ninguna diferencia significativa entre la predicción de crecimiento y el crecimiento real.

Crecimiento puberal total de pacientes con DGHI: actualización para incluir la edad ósea

Los algoritmos de predicción del crecimiento, que incorporan la edad ósea como factor de predicción independiente, se crearon con datos obtenidos de 576 pacientes (355 niños y 221 niñas) con DGHI.¹⁰ Todos los pacientes habían recibido tratamiento con GH durante 5 años como mínimo, incluidos al menos 2 años prepuberales.

Algoritmo de predicción del crecimiento puberal total de KIGS

Se determinó que la edad al inicio de la pubertad, el retraso de la edad ósea al inicio de la pubertad, la diferencia entre la talla y la TMP al inicio de la pubertad, así como la dosis de GH media durante la pubertad, son factores de predicción del crecimiento puberal total (Tabla 5). No se detectó ninguna diferencia entre los adolescentes con o sin pubertad mantenida o inducida. Los parámetros de respuesta derivados del primer año prepuberal con GH no fueron factores de predicción del crecimiento puberal total. El modelo explicó el 66 % y el 65 % de la variabilidad del crecimiento puberal en niños y niñas, respectivamente (DE del error: 4,5 cm y 3,8 cm).

Tabla 5. Ranking de factores de predicción del crecimiento puberal total en pacientes con DGHI. Adaptado de Ranke *et al.*¹⁰ con permiso. ©2011, Karger Publishers, Basilea, Suiza.

Parámetro	Ranking
Edad al comienzo de la pubertad (años)	1 (-vo)
Retraso de la edad ósea al comienzo de la pubertad (años)	2 (+vo)
Talla – TMP al comienzo de la pubertad (SDS)	3 (-vo)
Dosis de GH media durante la pubertad (mg/kg/día)	4 (+vo)

GH: hormona del crecimiento; DGHI: déficit de GH idiopática; TMP: talla media parental; SDS: puntuación de desviación estándar; +vo: la variable se correlaciona positivamente con la respuesta de crecimiento; -vo: la variable se correlaciona negativamente con la respuesta de crecimiento.

Los algoritmos se validaron con 63 pacientes con DGHI (44 niños y 19 niñas) incluidos en la base de datos KIGS.

3.2 Síndrome de Turner

Crecimiento de niñas prepuberales con Síndrome de Turner

Los algoritmos predictivos se crearon con datos obtenidos de 686 pacientes prepuberales con Síndrome de Turner.⁶

Algoritmo de predicción de KIGS para el primer año

La dosis de GH, edad al inicio del tratamiento, SDS del peso corporal, tratamiento con oxandrolona, número de inyecciones semanales y diferencia entre la SDS de la talla y la TMP se correlacionan de forma independiente con la velocidad de crecimiento durante el primer año (**Tabla 6**). Este modelo explicó el 46 % de la variabilidad de la respuesta (DE del error: 1,26 cm).

Algoritmos de predicción de KIGS para el segundo, tercer y cuarto año

Al menos 294 pacientes recibieron el tratamiento durante 4 años. Los datos de estos pacientes se utilizaron para crear los algoritmos de predicción del segundo, tercer y cuarto año del tratamiento. Las variables que se correlacionaron con la velocidad de crecimiento del segundo, tercer y cuarto año fueron la velocidad de crecimiento del año anterior, dosis de GH, edad y SDS del peso al comienzo del periodo de crecimiento y el tratamiento con oxandrolona (**Tabla 6**). Los modelos para el segundo, tercer y cuarto año de tratamiento explican el 32 %, el 29 % y el 30 % de la variabilidad de la respuesta de crecimiento, respectivamente (DE del error: 1,09 cm, 0,99 cm y 1,01 cm).

No se encontraron diferencias significativas estadísticamente entre la predicción de crecimiento y el crecimiento observado cuando los algoritmos se validaron con datos derivados de

dos cohortes de pacientes con Síndrome de Turner a los que se les había administrado un tratamiento con GH. Dichas cohortes incluyen:

- 76 pacientes incluidos en KIGS, pero que no se utilizaron para crear los algoritmos
- 81 pacientes procedentes de un hospital de Tubinga, Alemania.

En un subconjunto de pacientes incluidos en la base de datos KIGS (n = 291), se demostró que el modelo de respuesta ofrece predicciones precisas del crecimiento desde el quinto hasta el octavo año prepuberal del tratamiento con GH.³

Crecimiento puberal total de niñas con Síndrome de Turner

Los algoritmos predictivos se crearon con datos obtenidos de 419 pacientes con Síndrome de Turner.¹⁰

Algoritmo de predicción del crecimiento puberal total de KIGS

Se determinó que la edad al inicio de la pubertad, el retraso de la edad ósea al inicio de la pubertad, la diferencia entre la talla y la TMP al inicio de la pubertad, así como la dosis de GH media durante la pubertad, son factores de predicción del crecimiento puberal total (**Tabla 7**). No se detectó ninguna diferencia entre los pacientes con pubertad espontánea o inducida. El modelo explicó el 68 % de la variabilidad del crecimiento puberal (DE del error: 2,9 cm).

Los algoritmos se validaron con 44 pacientes con Síndrome de Turner incluidos en la base de datos KIGS.

3.3 PEG

Crecimiento de niños prepuberales de talla baja nacidos pequeños para la edad gestacional

Los algoritmos predictivos se crearon con datos obtenidos de 613 pacientes prepuberales (408 niños y 205 niñas) que nacieron pequeños para la edad gestacional.⁷

Tabla 6. Ranking de factores de predicción para la velocidad de crecimiento de pacientes con Síndrome de Turner durante el primer, segundo, tercer y cuarto año. Adaptado de Ranke *et ál.*⁶ con permiso de la Endocrine Society. Permiso transferido a través de Copyright Clearance Center, Inc.

Parámetro	Ranking			
	Primer año (n = 686)	Segundo año (n = 681)	Tercer año (n = 293)	Cuarto año (n = 291)
Dosis de GH (Ln: UI/kg/semana)	1 (+vo)	2 (+vo)	4 (+vo)	4 (+vo)
Edad al inicio del tratamiento con GH (años)	2 (-vo)	3 (-vo)	5 (-vo)	2 (-vo)
Peso corporal (SDS)	3 (+vo)	5 (+vo)	3 (+vo)	5 (+vo)
Tratamiento con oxandrolona	4 (+vo)	4 (+vo)	2 (+vo)	3 (+vo)
Talla - TMP (SDS)	5 (-vo)	-	-	-
Número de inyecciones por semana	6 (+vo)	-	-	-
Velocidad de crecimiento durante el año anterior (cm/año)	-	1 (+vo)	1 (+vo)	1 (+vo)

GH: hormona del crecimiento; Ln: logaritmo natural; TMP talla media parental; SDS: puntuación de desviación estándar; +vo: la variable se correlaciona positivamente con la respuesta de crecimiento; -vo: la variable se correlaciona negativamente con la respuesta de crecimiento.

Tabla 7. Ranking de factores de predicción para el crecimiento puberal total de pacientes con Síndrome de Turner. Adaptado de Ranke et al.¹⁰ con permiso. ©2011, Karger Publishers, Basilea, Suiza.

Parámetro	Ranking
Edad al comienzo de la pubertad (años)	1 (-vo)
Retraso de la edad ósea al comienzo de la pubertad (años)	2 (+vo)
Talla – TMP al comienzo de la pubertad (SDS)	3 (-vo)
Dosis de GH media durante la pubertad (mg/kg/día)	4 (+vo)

GH: hormona del crecimiento; TMP: talla media parental; SDS: puntuación de desviación estándar; +vo: la variable se correlaciona positivamente con la respuesta de crecimiento; -vo: la variable se correlaciona negativamente con la respuesta de crecimiento.

Algoritmo de predicción de KIGS para el primer año

La dosis de GH y la SDS de la TMP, así como la edad y la SDS del peso al inicio se correlacionan de forma independiente con la velocidad de crecimiento durante el primer año (Tabla 8). El modelo explicó el 52 % de la variabilidad de la respuesta (DE del error: 1,3 cm).

Algoritmos de predicción de KIGS para el segundo año

Los datos de 385 pacientes tratados longitudinalmente durante 2 años se utilizaron para crear dos modelos de predicción para el segundo año de tratamiento. El modelo A se basó en los mismos cuatro factores de predicción que el modelo del primer año, mientras que el modelo B consistió en un modelo de tres parámetros que incluyó la velocidad de crecimiento durante el año anterior de tratamiento. En el caso del modelo A, las variables que se correlacionaron con la velocidad de crecimiento durante el segundo año fueron la edad al inicio del tratamiento, la dosis de GH, la SDS del peso tras un año de tratamiento con GH y la SDS de la TMP (Tabla 8). Este modelo explica el 30 % de la variabilidad de la respuesta de crecimiento (DE del error: 1,1 cm). En el caso del modelo B, la velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento, la edad al inicio del tratamiento y la dosis de GH se correlacionaron con la velocidad de crecimiento durante el segundo año (Tabla 8). Este modelo explica el 34 % de la variabilidad de la respuesta de crecimiento (DE del error: 1,1 cm).

Los algoritmos se validaron con un grupo de pacientes (68 para el modelo del primer año y 43 para el modelo del segundo años) incluidos en la base de datos KIGS,

pero que no se utilizaron para crear los algoritmos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la predicción de crecimiento y el crecimiento observado.

Crecimiento total de pacientes de talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional

Aunque, en el caso de los pacientes de talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional, se han desarrollado ya modelos de predicción del crecimiento para los dos primeros años prepuberales,⁷ es necesario que dichos modelos permitan la predicción del crecimiento hasta alcanzar la talla final. Los datos derivados de 317 pacientes de talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional (un 72 % fueron niños), se utilizaron para crear un nuevo modelo de predicción para el tercer año prepuberal.¹¹

Algoritmo de predicción de KIGS para el tercer año

Se encontró que la velocidad de crecimiento del año anterior, la edad al inicio del tratamiento, el peso corporal, la TMP y la dosis de GH se correlacionan con la respuesta de crecimiento durante el tercer año de tratamiento (Tabla 9). Este modelo explicó el 33 % de la variabilidad de la respuesta (DE del error: 1,0 cm).

El modelo se validó con datos de 34 pacientes recogidos en la base de datos KIGS, pero que no se utilizaron para crear los algoritmos.

Algoritmo de predicción de KIGS para el cuarto año

El tratamiento se administró a 182 pacientes (un 62 % fueron niños) durante 4 años, pero las cifras fueron insuficientes para crear un algoritmo predictivo para el cuarto año prepuberal de tratamiento con GH. No obstante, cuando se utilizó el modelo de predicción para el cuarto año para niños con DGHI a estos pacientes nacidos pequeños para su edad gestacional,^{5,11} no se observó ninguna diferencia significativa entre la predicción de crecimiento y el crecimiento observado, lo que indica que puede emplearse en pacientes de talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional.

Algoritmo del crecimiento puberal total de KIGS

Un total de 59 pacientes de talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional (35 niños y 24 niñas) y que habían recibido tratamiento durante al menos 5 años (y como mínimo 2 años antes del comienzo de la pubertad) formaron parte del análisis del crecimiento puberal total.¹¹ Las cifras fueron insuficientes para crear un algoritmo

Tabla 8. Ranking de factores de predicción para la velocidad de crecimiento de niños nacidos pequeños para su edad gestacional durante el primer y el segundo año. Adaptado de Ranke et al.⁷ con permiso de la Endocrine Society. Permiso transferido a través de Copyright Clearance Center, Inc.

Parámetro	Ranking		
	Primer año (n = 613)	Segundo año (n = 385)	
		Modelo A	Modelo B
Edad al inicio del tratamiento (años)	2 (-vo)	1 (-vo)	2 (-vo)
Dosis de GH (mg/kg/día)	1 (+vo)	2 (+vo)	3 (+vo)
Peso corporal (SDS)	3 (+vo)	3 (+vo)	–
TMP (SDS)	4 (+vo)	4 (+vo)	–
Velocidad de crecimiento durante el año anterior (cm/año)	–	–	1 (+vo)

GH: hormona del crecimiento; TMP: talla media parental; SDS: puntuación de desviación estándar; PEG: pequeño para su edad gestacional; +vo: la variable se correlaciona positivamente con la respuesta de crecimiento; -vo: la variable se correlaciona negativamente con la respuesta de crecimiento.

Tabla 9. Ranking de factores de predicción para el crecimiento durante el tercer año de pacientes de talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional. Adaptado de Ranke et al.¹¹ con permiso. ©2011, con licencia de BioMed Central.

Parámetro	Ranking
Velocidad de crecimiento durante el año anterior (cm/año)	1 (+vo)
Edad al inicio del tratamiento con GH (años)	2 (-vo)
Peso al inicio del tratamiento con GH (SDS)	3 (+vo)
TMP (SDS)	4 (+vo)
Dosis de GH (mg/kg/día)	5 (+vo)

GH: hormona del crecimiento; TMP: talla media parental; SDS: puntuación de desviación estándar; PEG: pequeño para su edad gestacional; +vo: la variable se correlaciona positivamente con la respuesta de crecimiento; -vo: la variable se correlaciona negativamente con la respuesta de crecimiento.

predictivo, por lo que se empleó el modelo concebido previamente para el crecimiento puberal total de niños con DGHI. No se encontró ninguna diferencia significativa entre la predicción de crecimiento y el crecimiento observado con este modelo, lo que indica que puede aplicarse a pacientes de talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional.

4. Referencias

- Wit, JM., Ranke, MB., Albertsson-Wikland, K. et al. Personalized approach to growth hormone treatment: clinical use of growth prediction models. *Horm Res Paediatr* 2013;79:257–70.
- Kaspers, S., Ranke, MB., Han, D. et al. Implications of a datadriven approach to treatment with growth hormone in children with growth hormone deficiency and Turner syndrome. *Appl Health Econ Health Policy* 2013; 11: 237–49.
- Ranke, MB., Lindberg, A. Predicting growth in response to growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* 2009; 19:1–11.
- Ranke, MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 1996;45 Suppl 2:64–6.
- Ranke, MB., Lindberg, A., Chatelain, P. et al. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1174–83.
- Ranke, MB., Lindberg, A., Chatelain, P. et al. Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. KIGS International Board. Kabi International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4212–18.
- Ranke, MB., Lindberg, A., Cowell, CT. et al. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:125–31.
- Ranke, MB., Lindberg, A., Albertsson-Wikland, K. et al. Increased response, but lower responsiveness, to growth hormone (GH) in very young children (aged 0–3 years) with idiopathic GH deficiency: analysis of data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1966–71.
- Ranke, MB., Lindberg, A., Martin, DD. et al. The mathematical model for total pubertal growth in idiopathic growth hormone (GH) deficiency suggests a moderate role of GH dose. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4748–53.
- Ranke, MB., Lindberg, A. Observed and predicted total pubertal growth during treatment with growth hormone in adolescents with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome, short stature, born small for gestational age and idiopathic short stature: KIGS analysis and review. *Horm Res Paediatr* 2011;75:423–32.
- Ranke, MB., Lindberg, A. Prediction models for short children born small for gestational age (SGA) covering the total growth phase. Analyses based on data from KIGS (Pfizer International Growth Database). *BMC Med Inform Decis Mak* 2011;11:38.
- Ranke, MB., Lindberg, A., Mullis, PE. et al. Towards optimal treatment with growth hormone in short children and adolescents: evidence and theses. *Horm Res Paediatr* 2013;79:51–67.
- Cowell, CT., Dietsch, S., Greenacre, P. Growth hormone therapy for 3 years: the OZGROW experience. *J Paediatr Child Health* 1996;32:86–93.

