

CONTROVERSIAS EN INDICACIONES Y TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO (HGH)

Predictores de la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento

Laura Audí, Mónica Fernández-Cancio, Antonio Carrascosa

Unidad de Investigación en Endocrinología Pediátrica.

Servicio de Pediatría y Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR).

CIBERER (CIBER de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III).

Hospital Vall d'Hebron y Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.

Resumen

Autores muy diversos han analizado la respuesta al tratamiento con GH durante el crecimiento y la publicación de series retrospectivas ha demostrado que la respuesta presenta amplios márgenes de variabilidad, cualquiera que fuera la categoría diagnóstica atribuida al paciente. Los parámetros de respuesta analizados son muy diversos: parámetros auxológicos, bioquímicos y genómicos. Numerosos trabajos se han dedicado a analizar si y cómo estos parámetros basales (previos al tratamiento) o bajo tratamiento podrían predecir la respuesta al tratamiento. También, y a la vista de la respuesta obtenida al finalizar un determinado período de tratamiento (primer o segundo año, la edad del inicio del brote de crecimiento puberal, al finalizar el tratamiento o al alcanzar la talla adulta), diversos autores han calculado cómo los datos basales clínicos, bioquímicos y, a veces genómicos, junto con los obtenidos durante el período anterior permiten refinar los análisis con la finalidad de detectar los factores predictivos y su peso relativo en la predicción. Con los resultados se construyen los llamados "modelos de predicción" los cuales mediante una fórmula que incluye todas las variables predictivas y su peso relativo permiten calcular para cada paciente concreto su previsible respuesta. Cuanto más elevado sea el índice de correlación más adecuada será la predicción. La confrontación de la respuesta obtenida con la respuesta prevista debería ayudar al clínico a tomar decisiones sobre la conveniencia de proseguir, modificar o parar un tratamiento con GH.

Palabras clave: Hormona de crecimiento, tratamiento, respuesta terapéutica, modelos de predicción.

INTRODUCCIÓN

Desde la introducción de la hormona de crecimiento (GH) biosintética en 1986, el uso terapéutico de

la GH se amplió en el campo pediátrico al abarcar no sólo el diagnóstico de retraso de crecimiento con deficiencia de GH (GHD) sino también otros diagnósticos que conllevan un retraso de crecimiento y en los que los ensayos clínicos demostraron que el tratamiento era eficaz y seguro; nos referimos concretamente al síndrome de Turner (Turner), a la insuficiencia renal crónica (IRC), al retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) y al síndrome de Prader-Willi; también se inició el uso terapéutico de la GH en los adultos con deficiencia de GH.

Muy diversos autores han ido analizando la respuesta al tratamiento con GH durante el crecimiento y la publicación de series retrospectivas ha demostrado que la respuesta presenta amplios márgenes de variabilidad, cualquiera que fuera la categoría diagnóstica atribuida al paciente¹⁻³. Los parámetros de respuesta analizados son diversos: el incremento de la velocidad de crecimiento medida en cm o en desviaciones estándar (DS), de la talla medida en DS, la recuperación de la talla diana en DS, la talla alcanzada al final del tratamiento o la talla adulta en DS. Numerosos trabajos se han dedicado a analizar si y cómo los parámetros clínicos y bioquímicos basales (previos al tratamiento) podrían predecir la respuesta al tratamiento en términos de alguno de los parámetros previamente mencionados. También, y a la vista de la respuesta obtenida al finalizar un determinado período de tratamiento (primer o segundo año, la edad del inicio del brote de crecimiento puberal, al finalizar el tratamiento o al alcanzar la talla adulta), diversos autores han calculado cómo los datos basales clínicos y bioquímicos junto con los obtenidos durante el período anterior permiten refinar los análisis con la finalidad de detectar los factores predictivos y su peso relativo en la predicción. Con los resultados se construyen los llamados "modelos de predicción" los cuales mediante una fórmula que incluye

todas las variables predictivas y su peso relativo permiten calcular para cada paciente concreto su previsible respuesta.

Cada fórmula de predicción ha derivado del análisis de una determinada serie de pacientes. Desde el punto de vista metodológico, su aceptación como "modelo" requiere una primera validación mediante el análisis de otra serie independiente de pacientes en la que se demuestre que la aplicación de la fórmula de predicción proporciona unos resultados que no se apartan significativamente de los resultados obtenidos en la serie original.

¿Qué utilidades puede tener el cálculo de una predicción de respuesta? En primer lugar, conocer si la respuesta al tratamiento se ajusta a la media obtenida en la población que sirvió para el cálculo del modelo o, cuánto se aparta de ella calculándose entonces un llamado "índice de respuesta". En segundo lugar, analizar y decidir la conveniencia de seguir, modificar o suspender el tratamiento. En tercer lugar, y en caso de mala respuesta al tratamiento, plantear la necesidad de revisar el cumplimiento terapéutico. De forma global, podemos decir que debería conseguir una optimización del tratamiento con GH en términos de eficacia, seguridad y coste⁴, dado que existe una gran variabilidad en la respuesta a la GH. Es evidente que, para un planteamiento correcto de estas cuestiones, deberíamos poder definir con alguna precisión los objetivos a alcanzar a lo largo de un tratamiento con GH en un niño con retraso de crecimiento: una fase inicial de recuperación de la talla-SDS conseguida al aumentar la VC, siendo variable la duración de esta fase, seguida de una fase de mantenimiento de la recuperación, de un crecimiento puberal adecuado y de la consecución de una talla adulta normal. La definición de la adecuación de la recuperación también es discutida, pues puede definirse como la consecución de la talla diana si ésta es normal, pero puede ser que sobrepase la talla diana cuando ésta es patológica.

MODELOS DE PREDICCIÓN BASADOS EN DATOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS BASALES Y SUCESIVOS CONTROLES

A lo largo de las últimas décadas se han publicado resultados procedentes de diversas bases de datos de seguimiento del tratamiento con GH en niños en crecimiento. Todos han analizado datos clínicos y bioquímicos previos al inicio del tratamiento y los obtenidos bajo el mismo. Los parámetros que han entrado en el análisis han sido bastante comunes a todos estos estudios. Así, entre los antecedentes, están los datos neonatales (sexo, edad gestacional, peso y longitud y su resultado calculado en DS), la talla media parental en DS, la velocidad de crecimiento en DS (VC-SDS) durante el año previo al

inicio del tratamiento, el pico máximo de respuesta a la estimulación de la secreción de GH y el IGF-I en SDS (recordemos que su cálculo requiere una transformación logarítmica). En cuanto a los datos al inicio del tratamiento están la edad cronológica decimal (EC), la talla, el peso y el índice de masa corporal (IMC) en SDS y finalmente la dosis de GH. En los distintos modelos publicados se analiza si estos parámetros permiten predecir algún tipo de respuesta como puede ser la VC durante el primer año de tratamiento. Al finalizar el primer año, el resultado obtenido en forma de VC en cm, VC-SDS, de talla-SDS o de su incremento permitirán predecir con mayor exactitud la respuesta al final del 2º año y así sucesivamente en las distintas etapas analizadas. De forma global, la respuesta obtenida al finalizar el primer año se asocia significativamente con la respuesta a largo plazo^{3, 5-7}.

Desde el punto de vista matemático todos estos modelos utilizan un análisis de regresión multivariante lineal con las correcciones de ajuste que corresponda para verificar la normalidad de las distribuciones de las variables incluidas en el modelo. Las fórmulas obtenidas deben poder predecir como mínimo un 40% ($r^2 \geq 0,40$) de la respuesta y la DS de la fórmula debe ser lo más pequeña posible. Así, según este coeficiente de correlación muestral, una r^2 inferior a 0,30 indica una correlación muy mala, entre 0,30 y 0,40 la predicción es mala, entre 0,40 y 0,50 ésta es regular y es muy buena cuando es superior a 0,50. Con estos datos y para cada paciente y momento se puede calcular un índice de respuesta (IdR) que se obtiene restando al parámetro observado en el paciente el valor obtenido mediante la fórmula de predicción (valor residual) y dividiendo por la DS de la fórmula. Cuanto más pequeña sea la DS de los valores residuales obtenidos (óptimo 0, en una escala de 0 a 1) mejor es la predicción⁸.

La aplicación de estos modelos o algoritmos informa realísticamente sobre el potencial de respuesta a corto y más largo términos, de modo que las diferencias entre la respuesta observada y la predicha permiten buscar causas para una desviación importante como puede ser una falta de cumplimiento terapéutico, alguna enfermedad adicional como un hipotiroidismo, una celiaquía, etc, y también puede tener consecuencias terapéuticas como pueden ser una modificación de la dosis de GH o incluso una terminación del tratamiento. Este tipo de análisis puede permitir no sólo adaptar la pauta terapéutica al paciente sino también modificar el coste.

Modelos derivados de la base de datos KIGS

La base de datos KIGS (*Kabi International Growth Study*), actualmente KIGS-Pfizer *International Growth*

Database fue creada para el seguimiento de los niños tratados con GH (Genotonorm®). A lo largo de los años en vigencia ha permitido disponer de una base con datos procedentes de un número muy elevado de pacientes con una amplia variedad de diagnósticos. El análisis de los datos contenidos ha permitido la creación de modelos de predicción que los autores han creado en función de diversos diagnósticos como deficiencia de GH (GHD), síndrome de Turner (Turner), RCIU, talla baja idiopática (TBI) e IRC. Esta base de datos tiene virtudes y defectos: las principales virtudes son el gran número de casos registrados y la calidad de los autores que han conservado y analizado los datos, mientras que sus defectos son inherentes a la enorme variabilidad metodológica en la recogida de los datos por la gran variedad de procedencia. Los resultados que los autores han ido publicando demuestran la calidad y utilidad de este tipo de análisis, en los que se puede predecir más del 40% de la variabilidad ($r^2 > 0,40$) con el error más bajo (coeficiente de variación $< 15\%$). Todos los modelos derivados de esta base de datos han incorporado más de 300 pacientes para cada categoría diagnóstica (GHD, Turner, RCIU, TBI e IRC)^{5, 7, 9-16}. Todos los modelos incorporan en la fórmula de predicción la dosis de GH y han sido validados con otra serie independiente de pacientes. La diferencia entre la respuesta observada y la calculada o pronosticada dividida por el error de la fórmula se constituye en un IdR y este valor calculado al finalizar el 1er año de tratamiento correlaciona muy significativamente con la talla adulta y el incremento de talla conseguidos. Las fórmulas han sido calculadas con los datos auxológicos referidos a los estándares de crecimiento de Tanner en los primeros trabajos y con los de Prader¹⁷ posteriormente, de forma independiente del país de origen de los pacientes.

El primer análisis publicado se refiere a la predicción de la respuesta al finalizar el primer año de tratamiento en niños con el diagnóstico de GHD⁹. La fórmula obtenida calcula la VC en cm y es la siguiente:

$$VC \text{ (cm/año) predicha} = 14,55 + [-1,37 \times \ln(\text{pico GH})] + (-0,32 \times EC) + (0,32 \times \text{peso nacer-SDS}) + [1,62 \times \ln(\text{dosis GH UI/kg/semana})] + [-0,4 \times \text{talla-SDS} - \text{talla media parental-SDS} (\text{talla-SDS paterna} + \text{talla-SDS materna} / 1,61)] + (0,29 \times \text{peso-SDS}).$$

La desviación estándar (DS) del error de la fórmula es $\pm 1,46$ cm y la fórmula explica el 61% de la variabilidad ($r^2 = 0,61$).

La exclusión de la dosis de GH de la fórmula reduce la variabilidad explicada al 45% y la DS es $\pm 1,72$ cm.

A esta fórmula le siguen las correspondientes para los siguientes años de tratamiento, hasta un cuarto año en estadio prepuberal⁹.

Es evidente que este tipo de cálculo sólo es válido en niños estrictamente prepuberales y en edades en las que la VC en cm se mantiene estable y sin diferencias entre sexos, por lo tanto aproximadamente entre los 5 y los 8 años prepuberales en las niñas y entre los 5 y los 10 años en los niños.

El año 2003, Ranke *et al*^{11, 12} publicaron la fórmula de predicción para el crecimiento total durante la pubertad en niños con GHD.

El siguiente estudio publicado se refiere al RCIU¹⁰. En él se utilizaron los estándares de Tanner y la predicción de la VC (cm/año) al final del 1er año incorpora la dosis de GH, el peso, la talla media parental-SDS y la EC con la siguiente fórmula:

$$VC \text{ (cm/año) predicha} = 9,4 + (-0,31 \times EC) + (0,30 \times \text{peso-SDS}) + [56,51 \times \text{dosis GH (mg/kg/d)}] + [0,11 \times \text{talla media parental-SDS} (\text{talla-SDS paterna} + \text{talla-SDS materna} / 1,61)].$$

La desviación estándar (DS) del error de la fórmula es $\pm 1,3$ cm y la fórmula explica el 52% de la variabilidad.

La predicción de los años siguientes se basa en la VC alcanzada el 1er año, la EC al inicio y la dosis de GH.

Para el diagnóstico de TBI, en el estudio publicado el año 2007⁵, el modelo de predicción de respuesta al final del 1er año incorpora la dosis de GH, el peso, la EC y la distancia de la talla-SDS a la talla media parental-SDS:

$$VC \text{ (cm/año) predicha} = 9,3 + (-0,31 \times EC) + (-0,30 \times EC) + (0,31 \times \text{peso-SDS}) + [0,74 \times \text{dosis GH (mg/kg/semana)}] + [(-0,33 \times \text{talla-SDS} - \text{talla media parental-SDS} (\text{talla-SDS paterna} + \text{talla-SDS materna} / 1,61))].$$

La fórmula explica el 39% de la variabilidad con una DS del error de $\pm 1,2$ cm.

La talla adulta alcanzada correlaciona positivamente con la talla-SDS inicial, la talla media parental-SDS y la respuesta al final del 1er año y negativamente con la EC al inicio ($r^2 = 0,64$) con una DS del error de $\pm 0,63$ SDS:

$$\text{Talla adulta-SDS} = 1,26 + [0,37 \times \text{talla media parental-SDS} (\text{talla-SDS paterna} + \text{talla-SDS materna} / 1,61)] + (0,70 \times \text{talla-SDS inicio}) + (0,24 \times \text{residuo estudiantizado}^* \text{ ver nota al final del 1er año}).$$

El incremento de talla-SDS alcanzado en la talla adulta corresponde a:

*Incremento total de talla-SDS adulta = 1,12 + [-0,36 x talla-SDS al inicio - talla media parental-SDS (talla-SDS paterna+talla-SDS materna / 1,61)] + (-0,05 x EC inicio) + (0,24 x residuo estudentizado** *ver nota al final del primer año).*

Esta fórmula explicaría el 39% de la variabilidad con un error de $\pm 0,63$ SDS.

La aplicación de estas fórmulas al seguimiento de la respuesta al tratamiento con GH en pacientes con GHD, Turner, RCIU y TBI han sido revisadas más recientemente, refiriendo los parámetros auxológicos a los estándares suizos de Prader¹⁷ en niños prepuberales¹⁴ y durante la pubertad¹⁵. La más reciente revisión ha validado los modelos de predicción a lo largo de 4 años en estadio prepupal en pacientes con GHD y con Turner¹⁶.

En los niños prepuberales, la respuesta en términos de VC (cm/año) y de incremento de talla-SDS es superior en el GHD más grave (pico máximo de GH inferior a 5 ng/ml) y ambos parámetros sólo correlacionan significativamente con el residuo estudentizado al final del 1er año de tratamiento¹⁴. El crecimiento prepupal puede ser predicho en GHD y Turner a lo largo de los primeros 4 años de crecimiento prepupal y alcanza 30,4 \pm 3,4 cm en GHD y 27,2 \pm 2,2 cm en Turner¹⁶.

El crecimiento total pupal (desde el inicio de la pubertad detectada por volumen testicular superior a 3 ml o mamas en estadio 2 hasta la talla adulta) depende principalmente y de forma similar en GHD, Turner, RCIU y TBI, de la recuperación alcanzada al final del crecimiento prepupal y menos significativamente de la dosis de GH¹⁵.

En estos modelos de predicción está incorporada la dosis de GH por lo que permiten calcular la dosis necesaria para alcanzar un determinado incremento de talla-SDS, con el objetivo de intentar optimizar un máximo incremento durante el período de recuperación, mientras que el mantenimiento podría necesitar menor dosis.

La consecución de un programa informático de fácil acceso y uso que calcule estas predicciones y los IdR de forma automática podrá constituir una herramienta útil para el seguimiento de los niños en tratamiento con GH.

Recientemente, en colaboración con A. Lindberg y M. Ranke, hemos validado las predicciones de respuesta al final del 1er año según las fórmulas de

* *ver nota:* el residuo estudentizado corresponde al residuo (respuesta observada menos la predicha) dividido por el ES y equivale a lo que hemos definido como IdR (índice de respuesta).

los modelos derivados de la base de datos KIGS para 475 niños de la serie de Catalunya, subdivididos según los diagnósticos de GHD, RCIU y TBI. No se han detectado diferencias significativas entre los datos basales y los IdR con respecto a los resultados de las series iniciales de KIGS para los diagnósticos de GHD y TBI. Sólo en el grupo de RCIU, la respuesta es significativamente superior medida a través del IdR en la serie de Catalunya (datos no mostrados). No existe explicación para ello, siendo la única diferencia con respecto a la serie KIGS una mayor incidencia de GHD en nuestros niños con RCIU.

Modelo de Götheborg

Los modelos de predicción de Götheborg incorporaron niños prepuberales en los que se había estudiado la secreción de GH no sólo mediante tests de estimulación aguda sino también mediante la secreción espontánea integrada a lo largo de 12 ó 24h¹⁸⁻²⁰. Los resultados demuestran que, para la misma dosis de GH, existe un gran variabilidad en la respuesta a GH, de forma similar a la gran variabilidad en la intensidad de la secreción de GH²¹: el 33% de la respuesta al finalizar el 1er año se explica por el pico de secreción máxima de GH y la edad al inicio del tratamiento. La adición de otras variables mejora la predicción y los mejores resultados se obtuvieron con los datos de crecimiento antes de los 2 años, la auxología al inicio y la GH máxima 12-24h¹⁹. También han desarrollado modelos específicos para GHD, RCIU, TBI y niños prematuros^{6,20}. La respuesta observada al final del 1er año predice los siguientes años de crecimiento prepupal⁶.

Modelo Neerlandés

En los Países Bajos se han realizado varios trabajos que han calculado modelos de predicción para la respuesta del 1er año así como de la talla adulta, basados en los datos basales y del 1er año^{22,23}. El modelo para pacientes con GHD fue obtenido en una serie de 342 pacientes con una duración media del tratamiento de 8 años y la predicción alcanzó una r^2 de 0,43 con una DS de residuales de $\pm 0,79$, incorporando la talla diana-SDS, la talla-SDS, el pico máximo de GH, el sexo, el déficit múltiple y la EO al inicio; la adición del resultado obtenido al final del 1er año aumentó la r^2 a 0,51 y disminuyó la DS del residual a $\pm 0,69$ ²². El modelo de predicción de talla adulta obtenido para el RCIU incorpora la talla-SDS, la talla diana-SDS, la IGFBP-3-SDS, el retardo de MO y la dosis de GH (1 vs 2 mg/m²/día)²³.

Estudios retrospectivos en los Países Nórdicos

Un estudio retrospectivo realizado en los Países Nórdicos analizó la validez de 3 modelos de predicción^{18,20,24} para predecir una mala respuesta al

tratamiento con GH. Los resultados mostraron que sólo los pacientes con un déficit más severo de GH (pico máximo de GH inferior a 3 ng/ml) muestran una respuesta superior, mientras que el resto de grupos con GHD, RCIU y TBI muestran una gran variabilidad y no existen diferencias significativas. Más recientemente, en un estudio multicéntrico, Bang *et al*²⁵ han revisado, en niños prepuberales con GHD idiopático (IGHD), GHD orgánico, TBI, RCIU, Turner y displasias óseas, los posibles criterios de mala respuesta al tratamiento con GH en función del incremento de talla-SDS y la VC al final del primer año: el incremento medio de talla-SDS es 0,65 (percentiles 25-75: 0,40-0,90); en el 28% de IGHD, el incremento es inferior a 0,5 SDS y sólo los IGHD más graves (pico máximo de GH inferior a 3 ng/ml) responden significativamente mejor que los TBI; en una proporción superior de niños con Turner, RCIU y displasias óseas la respuesta es inferior a 0,5 SDS. La conclusión de estos autores es que recomendarían un límite de 0,5 SDS de incremento de la talla para la valoración de una respuesta adecuada al final del primer año de tratamiento con GH²⁵.

Estudio longitudinal americano: Programa ANSWER (American Norditropin Studies: Web-enabled Research Program® Registry)

Este estudio ha comenzado a publicar los datos del seguimiento longitudinal de la respuesta al tratamiento con GH en niños con deficiencia hipofisaria múltiple, GHD, TBI, Turner y RCIU a lo largo de los dos primeros años²⁶.

Modelo Español

El trabajo publicado por tres grupos españoles²⁷ en niños prepuberales con IGHD tratados con GH presenta la derivación de un modelo de cálculo de predicción de respuesta al finalizar el 1er año en un grupo de 100 niños y el modelo es validado en otro grupo de 32 niños con características clínicas idénticas. El modelo calculado para predecir la talla (cm) al finalizar el 1er año incorpora la talla previa (cm), un índice ajustado de maduración ósea (EO ajustada/EC), la dosis de GH y el sexo, habiéndose eliminado del análisis cualquier dato bioquímico:

Talla (cm) al final del 1er año = [1,024 x talla (cm) inicial] - (5,19 x EO ajustada/EC) + [15,771 x GH dosis (mg/kg/d)] - 0,365 + 0,948 (sólo en niños).

Esta fórmula predice el 97,8% ($r^2 = 0,978$) con un error SD de $\pm 1,767$ cm.

Este cálculo de predicción tiene la virtud de su simplicidad, válida para niños estrictamente prepuberales, porque utiliza los parámetros más inmediatos obtenidos en la clínica. Sin embargo no permite

comparar la respuesta en series de niños ya que no se obtiene un parámetro común que sea independiente de la edad.

Modelo de Catalunya

Los estudios realizados en Catalunya que han analizado pacientes tratados por el *Consell Assessor per a la Utilització Terapèutica de l'Hormona de Creixement i Factors relacionats* aportaron primero los resultados obtenidos los dos primeros años en 318 pacientes prepuberales². En este estudio se demostró que la respuesta medida por el incremento de talla-SDS al finalizar el 2º año presentaba una variabilidad que era independiente del diagnóstico clínico, concebido éste a partir de los resultados de secreción de la GH en respuesta a las pruebas de estimulación (GHD grave, GHD leve, respuesta disociada y respuesta normal), teniendo en cuenta que todos los diagnósticos de GHD se refieren a deficiencias aisladas y de origen idiopático. La respuesta sólo se asociaba a datos antropométricos como la EC, el índice de masa corporal (IMC-SDS), la VC-SDS, las tallas-SDS previas y la talla media parental-SDS. De todas formas, la fórmula de predicción obtenida mediante análisis de regresión por pasos sólo predecía el 16,4% de la variabilidad.

En el transcurso del año 2012 hemos podido ampliar el análisis de la serie de pacientes al finalizar el 2º año llegando a 475 pacientes. Los datos antropométricos han sido calculados según los Estándares del Estudio Transversal Español 2010²⁸. Recientemente también, hemos podido analizar 184 pacientes que habían alcanzado la talla adulta³. Se han analizado los datos basales, al finalizar el primer y 2º año, al inicio del pico de crecimiento puberal, al finalizar el tratamiento y al alcanzar la talla adulta. Los datos longitudinales han sido calculados mediante el Estudio Longitudinal Español²⁹ que permite calcular cada paciente según el Grupo Madurador Puberal que le corresponde.

Las fórmulas de predicción se han calculado para toda la población de pacientes que engloba los diagnósticos clínicos y bioquímicos de GHD, RCIU y TBI, así como todas las categorías de GHD, según la intensidad de la deficiencia. Esto es debido al hecho de que no se han observado diferencias estadísticamente significativas en la respuesta media ni su variabilidad entre los distintos grupos³.

En nuestro estudio y, a diferencia de los modelos de predicción generados a partir de la base de datos KIGS, no hemos querido intentar predecir la VC en cm al finalizar el 1er año, por considerar esta variable demasiado dependiente de la edad y estado madurativo, incluso en edades prepuberales; así, el objetivo ha sido predecir el incremento de talla-SDS. Los modelos de predicción han sido de-

sarrollados mediante el análisis de regresión lineal múltiple ajustado por mínimos cuadrados y el procedimiento REG con el programa informático SAS (versión 9.00).

En la totalidad de la población de 475 pacientes y, de forma similar al estudio previo en 318 pacientes², los datos basales no permiten predecir de forma valorable el incremento de talla-SDS al finalizar el 1er año, por obtenerse una r^2 de 0,12.

En cambio, los datos basales y del 1er año permiten predecir la respuesta medida como incremento de talla-SDS al final del 2º año y así sucesivamente, tanto en la población total de 475 pacientes como en la de 184 que han alcanzado la talla adulta.

- Al finalizar el 1er año, el incremento de talla-SDS para el final del 2º año (población total de 475 pacientes) es:

$$\text{Incremento talla-SDS}_{2^{\circ} \text{ año}} = [0,51700 + (0,00346 \times \text{Dosis GH } \mu\text{g/kg/d}) - (0,00803 \times \text{EC}_{\text{basal}}) - (0,45535 \times \text{talla-SDS}_{\text{basal}}) + (0,42936 \times \text{talla-SDS}_{1^{\circ} \text{ año}}) + (0,02061 \times \text{VC-SDS}_{1^{\circ} \text{ año}})]^2$$

La r^2 ajustada es 0,768 (predicción del 76,8%) y el error medio es $\pm 0,10$.

Esta fórmula incorpora una transformación cuadrática con el fin de obtener una distribución normal de los resultados de la variable dependiente (incremento de talla-SDS).

- Al finalizar el 2º año, el incremento de talla-SDS al inicio del pico de crecimiento puberal en la población de 184 pacientes³ es:

$$\text{Incremento talla-SDS}_{\text{inicio pico crecimiento puberal}} = [0,28961 + (0,04158 \times \text{VC-SDS}_{\text{basal}}) - (0,08559 \times \text{talla-SDS}_{\text{basal}}) + (0,32733 \times \text{Incremento talla-SDS}_{2^{\circ} \text{ año}}) + (0,01502 \times \text{Incremento VC-SDS}_{\text{final } 2^{\circ} \text{ año}}) + (0,04732 \times \text{años}_{\text{prepuberales en tratamiento}})]^2$$

con (r^2 ajustada = 0,736; error medio = $\pm 0,12341$; $p < 0,0001$)

Esta fórmula también incorpora una transformación cuadrática.

- Al finalizar el 2º año, la predicción del incremento de talla-SDS adulta en la población de 184 pacientes³ es:

$$\text{Incremento talla-SDS}_{\text{adulta}} = -0,18140 + (0,19122 \times \text{talla media parental-SDS}) - (0,07170 \times \text{EC}_{\text{basal}}) + (0,15328 \times \text{VC-SDS}_{\text{basal}}) - (0,45901 \times \text{talla-SDS}_{1^{\circ} \text{ año}}) + (0,38567 \times \text{Incremento talla-SDS}_{\text{final } 2^{\circ} \text{ año}}) + (0,08342 \times \text{Incremento VC-SDS}_{\text{final } 2^{\circ} \text{ año}})$$

con (r^2 ajustada = 0,580; error medio = $\pm 0,45953$; $p < 0,0001$)

- Al iniciarse el brote de crecimiento puberal, con los datos basales, de 1er y 2º años e inicio del brote de crecimiento puberal, la predicción del incremento de talla-SDS adulta en la población de 184 pacientes³ es:

$$\text{Incremento talla-SDS}_{\text{adulta}} = -1,28846 + (0,09126 \times \text{peso}_{\text{nacimiento-SDS}}) + (0,15929 \times \text{talla media parental-SDS}) - (0,96340 \times \text{talla-SDS}_{\text{basal}}) + (0,06943 \times \text{VC-SDS}_{\text{final } 1^{\circ} \text{ año}}) - (0,19184 \times \text{IMC-SDS}_{\text{inicio pico puberal}}) + (0,68672 \times \text{talla-SDS}_{\text{inicio pico puberal}}) + (0,17560 \times \text{años}_{\text{prepuberales en tratamiento}})$$

con (r^2 ajustada = 0,7319; error medio = $\pm 0,36679$; $p < 0,0001$)

Podemos observar que sólo son predictores los parámetros antropométricos y la edad, mientras que ningún parámetro bioquímico (pico máximo de GH e IGF-I) es predictor; sólo, en la predicción de la respuesta al finalizar el 2º año de tratamiento interviene el factor dosis de GH. Los cálculos realizados en cada grupo diagnóstico por separado han aportado resultados similares aunque menos significativos debido a la disminución del número de casos.

Estas fórmulas que han sido calculadas según los estándares de crecimiento transversales y longitudinales españoles^{28, 29} incluidos en el programa informático de libre acceso AUXOLOG®³⁰, podrán ser aplicadas en el mismo programa y ello permitirá la validación progresivo del modelo.

En la serie de 184 pacientes que han llegado a talla adulta, el análisis de las ganancias de talla-SDS en cada período estudiado (1er año, 2º año, inicio del brote de crecimiento puberal, parada del tratamiento y talla adulta) permite clasificaciones arbitrarias sobre la bondad del resultado en cuanto a eficacia³. Así, hemos catalogado como malas, intermedias y buenas, las respuestas del parámetro "incremento de talla-SDS" cuando éstas son inferiores a 1 SDS, comprendidas entre 1 y 2 SDS o superiores a 2 SDS. Esta clasificación subdivide los 184 pacientes en "malos respondedores" (n = 25), "respondedores intermedios" (n = 112) y "buenos respondedores" (n = 47). A su vez, los "malos respondedores" se subclasifican en A (respuesta pobre en todos los períodos) (n = 18) y B (respuesta más parecida al grupo intermedio, pero pérdida de respuesta durante la pubertad) (n = 7) (Figura 1). La distribución de pacientes en estos Grupos de respuesta no es estadísticamente diferente entre los diagnósticos de IGHD, RCIU y TBI ni entre las intensidades de respuesta de la GH a los tests de estimulación de la secreción, indicando que la eficacia del tratamiento a talla adulta es independiente de este tipo de diagnóstico³.

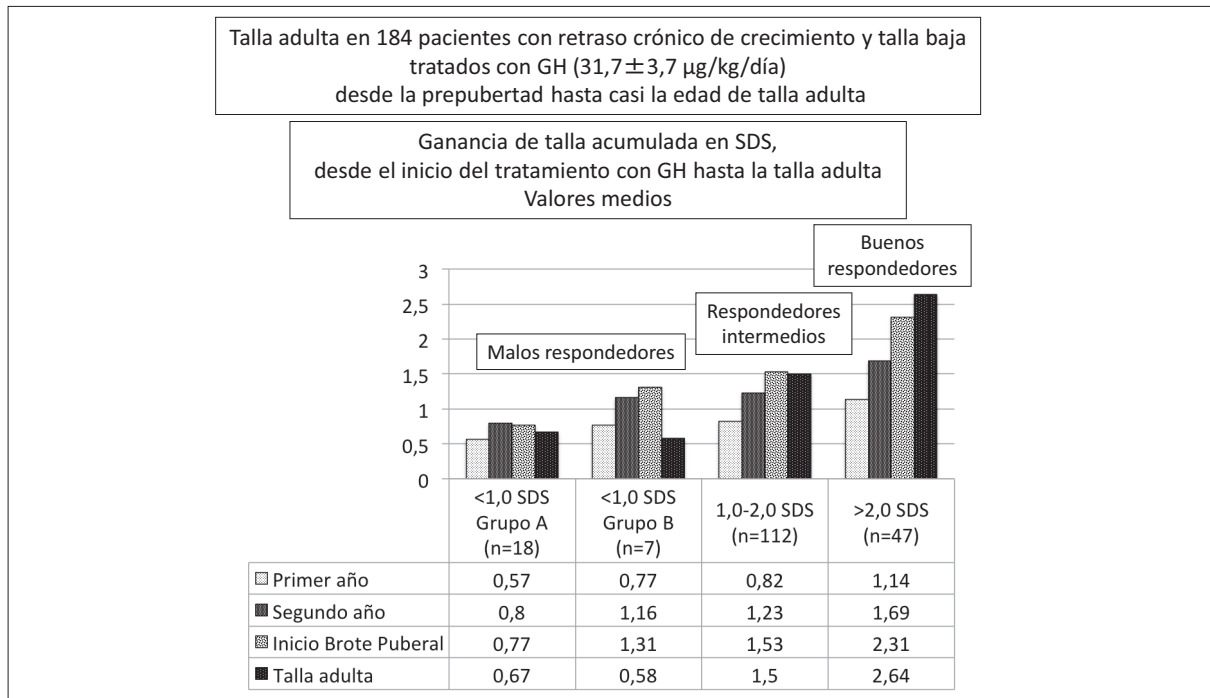


Figura 1. Incrementos de talla-SDS observados al finalizar el primer año, el segundo año, al iniciar el brote de crecimiento puberal y al alcanzar la talla adulta en una serie de 184 pacientes con retraso crónico de crecimiento tratados con GH ($31,7 \pm 3,7 \mu\text{g/kg/d}$) desde la prepubertad hasta casi la talla adulta y clasificados en grupos respondedores (malos A y B, intermedios y buenos) al tratamiento, en función de este incremento de talla-SDS al llegar a talla adulta (inferior a 1 SDS, entre 1 y 2 SDS o superior a 2 SDS).

Otro aspecto de interés en el análisis de la respuesta al tratamiento es la discusión de los límites a considerar en la valoración de la eficacia del tratamiento. De forma arbitraria, la serie de pacientes ($n = 184$) que prosiguió el tratamiento hasta alcanzar la talla casi adulta, cumplió el requisito de haber alcanzado un incremento de talla-SDS superior a 0,5 al finalizar el 2º año. Cabe considerar este criterio como poco restrictivo por lo que podemos debatir su ampliación a valores superiores. Así, si consideráramos un límite de incremento de 0,4 SDS al finalizar el 1er año y de 0,8 SDS al finalizar el 2º año, al inicio del brote de crecimiento puberal y en plena pubertad, el número de pacientes en tratamiento habría disminuído a partir del 2º año, de forma que el Grupo de “malos respondedores” (incremento de talla adulta-SDS inferior a 1 SDS) habría dejado de ser tratado a partir del inicio o de la mitad de la pubertad, mientras que los Grupos “intermedio” y de “buena respuesta” finalizarían el tratamiento a talla casi final (Figura 2). Si aumentáramos el límite a 0,5 SDS al finalizar el 1er año [como proponen Bang *et al*²⁵] y 1 SDS a partir del final del 2º año, el 11% del Grupo “intermedio” dejaría ya el tratamiento después del 1er año y sólo el Grupo de “buena respuesta” lo finalizaría a talla casi adulta (Figura 3).

Concluimos que debemos discutir los límites de eficacia del tratamiento con GH, teniendo en cuenta los incrementos de talla-SDS en cada período observado, su comparación con los pronósticos

proporcionados por modelos de respuesta y unos criterios de seguridad adecuados. Estos criterios derivan, en todo caso, de la experiencia acumulada en la que los resultados de los tests de secreción de GH no predicen la eficacia del tratamiento.

ESTUDIOS PROSPECTIVOS CON DOSIS VARIABLES DE GH.

Estudio sueco de predicción según la dosis de GH

Primero se calculó la predicción de respuesta con una dosis de GH de $33 \mu\text{g/kg/d}$ según Wikland *et al*¹⁸, seguida del IdR que sirvió para calcular la dosis de GH necesaria para alcanzar la talla media parental-SDS³¹. Los pacientes fueron distribuídos en Grupo Control (1/3 que recibió una dosis fija de GH de $43 \mu\text{g/kg/d}$) y 2/3 que recibieron dosis individualizadas de GH en un rango de 17 a $100 \mu\text{g/kg/d}$: la variabilidad en la respuesta en el Grupo de dosis individualizada se redujo un 32%, la ganancia de talla-SDS fue similar en los niños con GHD o sin ella, pero la dosis variable fue discretamente inferior en los GHD (40 vs $49 \mu\text{g/kg/d}$)³².

Optimización del tratamiento con GH según el Modelo de Predicción Precoz del Crecimiento (Modelo de Köln). Estudio OPTIMA

El estudio consistió en la comparación entre la administración de una dosis fija de GH ($67 \mu\text{g/kg/d}$) y

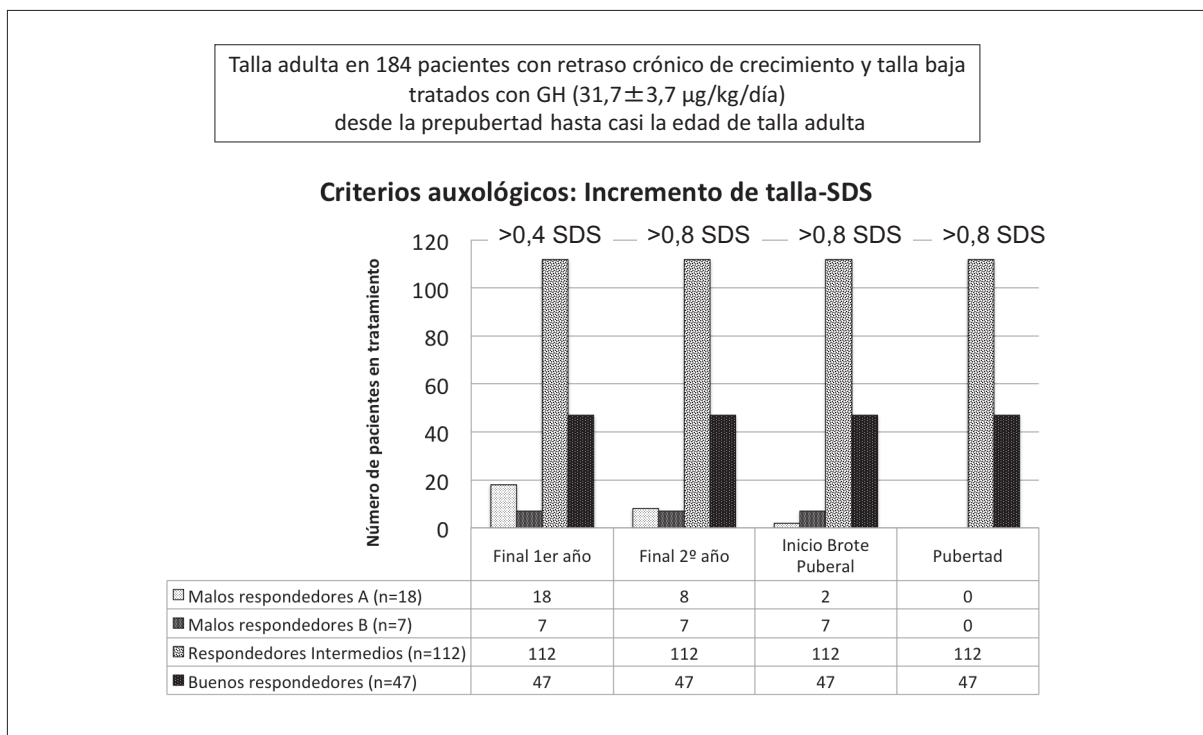


Figura 2. Número de pacientes de cada grupo respondedor (malos A y B, intermedios y buenos) que seguirían en tratamiento con GH al finalizar cada período (primer y segundo años, inicio del brote de crecimiento puberal y mitad de la pubertad) según el límite de respuesta fijado para el incremento de talla-SDS al finalizar el primer año (>0,4 SDS) y en los períodos siguientes (>0,8 SDS).

una dosis optimizada tras el cálculo de predicción según el modelo de Köln³³ (ver más adelante) en niños con retraso de crecimiento y RCIU³⁴: $35 \mu\text{g/kg/d}$ los 3 primeros meses seguidos de la misma dosis si la predicción era $\geq 0,75$ ó de $75 \mu\text{g/kg/d}$ si la predicción era $< 0,75$. Al finalizar 1 año de tratamiento, la talla alcanzada fue inferior en el Grupo de dosis optimizada, aunque la diferencia de talla entre los 2 Grupos fue de 1 cm.

Ensayo clínico para TBI en EE.UU.

Este ensayo clínico de 4 años de duración con Genotropin® está en curso en EE.UU. El objetivo es la comparación entre una dosis individualizada de GH ($18-100 \mu\text{g/kg/d}$) que permita alcanzar la talla diana en 2 años frente a una dosis tradicional calculada según el peso ($37 \mu\text{g/kg/d}$). Tras los 2 primeros años, la dosis individualizada es disminuída a 18 ó $24 \mu\text{g/kg/d}$ con el fin de determinar la dosis mínima necesaria para mantener la ganancia de talla alcanzada.

Modelo de dosis individualizada según la variabilidad de la respuesta a GH: ajuste según las concentraciones de IGF-I

Es evidente que el IGF-I circulante en sangre periférica es un excelente marcador de la acción de la GH y uno de los mejores parámetros para el control de seguridad del tratamiento. Pero debemos

tener en cuenta el amplio rango de variabilidad que tienen sus concentraciones séricas a lo largo del desarrollo, la variabilidad inherente a las técnicas de análisis y la dificultad de contar con estándares adecuados de población normal³⁵. La variabilidad de las concentraciones séricas en población control y en los pacientes no sólo son un reflejo de la adecuación de la cantidad de GH que llega a los tejidos diana sino también de la calidad de la respuesta celular a la GH ejercida a través del receptor de GH (GHR) así como de la respuesta al propio IGF-I, ejercida a través de su receptor (IGF-1R). De modo que lo lógico es que si existe una deficiencia de GH por déficit de secreción o por ser la GH biológicamente poco activa, el IGF-I en suero aumente bajo tratamiento con GH hasta alcanzar concentraciones adecuadas para la edad, sexo y estadio de desarrollo, mientras que, si existiera algún grado de resistencia a la GH, las concentraciones de IGF-I alcanzadas serían bajas o, al revés, si existiera algún grado de resistencia al IGF-I, las concentraciones de IGF-I podrían ser superiores a los valores normales.

En EE.UU. se han realizado 3 ensayos clínicos controlados destinados a mejorar las pautas de tratamiento con GH. El primero comparó 3 dosis de GH ($25, 50$ y $100 \mu\text{g/kg/d}$) en niños con GHD³⁶. El segundo trató niños con GHD y con TBI e IGF-I bajo con una dosis fija de GH ($40 \mu\text{g/kg/d}$) o con dosis ajustada para alcanzar concentraciones de IGF-

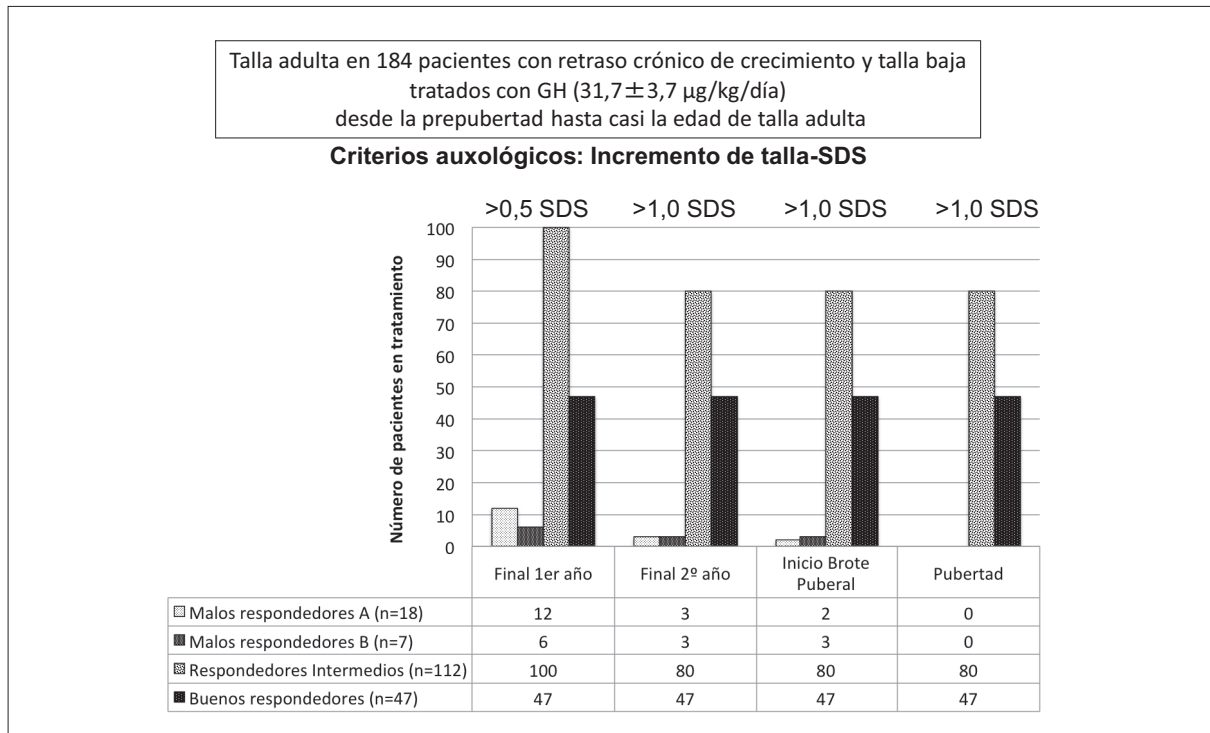


Figura 3. Número de pacientes de cada grupo respondedor (malos A y B, intermedios y buenos) que seguirían en tratamiento con GH al finalizar cada período (primer y segundo años, inicio del brote de crecimiento puberal y mitad de la pubertad) según el límite de respuesta fijado para el incremento de talla-SDS al finalizar el primer año (>0,5 SDS) y en los períodos siguientes (>1,0 SDS).

I-SDS entre 0 y +2^{37, 38}. El tercero trató durante 1 año, niños con TBI y deficiencia moderada de IGF-I con dosis individualizadas de GH³⁹ en la respuesta, tanto en pacientes con GHD como con TBI, que depende, en parte, en la intensidad del déficit de GH y de IGF-I. Consiguieron una mejor respuesta y más homogénea al individualizar la dosis de GH en función del IGF-I-SDS alcanzado. Los pacientes con GHD alcanzaron un IGF-I-SDS normal con dosis inferiores de GH.

MODELOS DE PREDICCIÓN BASADOS EN LA RESPUESTA BIOQUÍMICA A CORTO Y MEDIO PLAZO

La respuesta al tratamiento con GH en los niños con retraso de crecimiento se mide, como hemos indicado en el apartado sobre modelos auxológicos, mediante el seguimiento auxológico. Sin embargo, pueden detectarse también marcadores de la acción de la GH en el suero del paciente. La respuesta de estos marcadores podrá relacionarse con la respuesta auxológica. Se han analizado marcadores del metabolismo óseo, el IGF-I y están actualmente en curso análisis proteómicos.

Concentraciones séricas de IGF-I como posible predictor de la respuesta al tratamiento con GH

Las concentraciones séricas de IGF-I basales pueden constituir un marcador específico (95%) pero

poco sensible (70%)⁴⁰ de la deficiencia de GH, excepto en el déficit más severo de GH⁴¹. La especificidad disminuye todavía más en la adolescencia, probablemente por la falta de estándares de normalidad adecuados⁴² y por la variabilidad de las técnicas de determinación³⁵.

La incorporación de IGF-I-SDS a los datos basales mejora los resultados del análisis de regresión múltiple en algunos modelos de predicción^{33, 43} y llega a ser tan informativo como la GH máxima en el modelo anteriormente mencionado de Götheborg¹⁸. Sin embargo, no se han logrado determinar umbrales basales de IGF-I-SDS indicadores de buena respuesta al tratamiento con GH.

Tampoco la propuesta de utilizar el resultado del llamado "test de generación de IGF-I" como indicador predictor de la respuesta auxológica al tratamiento ha logrado poder ser incorporado a la clínica ya que la respuesta a esta prueba muestra una gran variabilidad, existe un solapamiento entre la deficiencia de GH y la resistencia a ella y no se ha conseguido una correcta estandarización^{44, 45}.

Modelo de Köln

El llamado modelo de Köln fue creado por Schönau *et al*³³ a partir de los datos basales y la respuesta de marcadores del metabolismo óseo obtenidos al

mes, 3 y 6 meses del inicio del tratamiento con GH en un estudio multicéntrico realizado en 58 niños prepuberales. La fórmula de predicción de la VC al final del primer año, con una predicción del 89% y una DS de los residuales de 0,93, incorpora el retardo de maduración ósea (MO) inicial como fracción de la edad ósea (EO), el IGF-I basal, la deoxipiridolina urinaria al mes y la VC a los 3 meses.

Un estudio posterior validó este modelo en una cohorte independiente de 210 niños prepuberales con GHD⁴⁶.

Modelos basados en proteómica

Se están llevando a cabo estudios que comportan el análisis proteómico del suero de los pacientes tratados con GH antes de iniciar el tratamiento y en distintos periodos tras su inicio, con el fin de definir si existen perfiles proteómicos que se asocien con la respuesta auxológica. La proteómica reúne diversas tecnologías que permiten el análisis exhaustivo de la composición en proteínas de cualquier líquido o tejido⁴⁷. Un estudio previo analizó la posible diferente respuesta proteómica en dos grupos de pacientes tratados con GH, 19 buenos respondedores y 32 malos respondedores, al final del 1er año: la pre-albúmina (transtiretina) y la apolipoproteína A-II variaban durante el 1er año, disminuyendo significativamente en el grupo buen respondedor y no variando la apolipoproteína A-II en el mal respondedor⁴⁸. En el estudio sueco de optimización de dosis de GH, se está analizando el valor predictivo del análisis proteómico previo al inicio del tratamiento sobre la respuesta auxológica, ósea y de composición corporal: las apolipoproteínas A-I y A-II, la pre-albúmina, la amiloide A-4 y la hemoglobina beta séricas correlacionan con los cambios en talla-SDS y contenido mineral óseo, mientras que los cambios en la composición corporal correlacionan con la apolipoproteína C-1^{49, 50}.

MODELOS DE PREDICCIÓN BASADOS EN GENÓMICA

El análisis del genoma permitió primero analizar los genes que codifican las proteínas bien definidas y cruciales para el crecimiento esquelético, como son todas las implicadas en el eje hipotálamo-hipófisis-tejidos periféricos que son necesarios para la secreción y acciones de GH y de IGF-I. Estos análisis permiten detectar cambios génicos que provocan mutaciones patogénicas que se traducen por los fenotipos implicados en las formas más severas de los retrasos de crecimiento. Sin embargo, los estudios de asociación entre la talla y variantes génicas detectadas por la presencia de polimorfismos [cambios estructurales que pueden ser de un solo nucleótido o SNP (*single nucleotide polymorphism*) o más amplio], no sólo en los genes de dicho eje

sino en muchos otros, algunos aparentemente no implicados en el crecimiento esquelético, han aportado datos significativos para una amplia gama de genes, y aunque el efecto de cada gen pueda ser pequeño, la variabilidad del crecimiento normal se explicaría por la suma de variantes que cada individuo lleva en su genoma.

Desde hace varios años, diversos estudios intentan analizar y definir en qué genes y qué variantes pueden relacionarse con la respuesta auxológica al tratamiento con GH.

Variantes polimórficas de los genes *IGF-I*, *IGFBP-3* y *GHR*

Se han publicado resultados según los cuales algunas variantes polimórficas en estos tres genes, de forma aislada o interaccionando, podrían relacionarse con la respuesta al tratamiento con GH y, por lo tanto, la adición de sus genotipos podría mejorar la predicción de la respuesta. Sería el caso de dos polimorfismos en *IGFBP-3*^{51, 52} que podrían explicar hasta el 52% del total de la variación en la respuesta al final de 1er año, de variantes en *IGF-I* que podrían explicar el 38% de la variación del *IGF-I* circulante en sangre⁵³ y finalmente la delección del exon 3 del gen *GHR* se ha relacionado con la respuesta a la GH, aunque este último resultado ha sido muy controvertido y los últimos metaanálisis sólo le atribuyen un efecto muy discreto de 0,5-1,0 cm/año en la VC^{54, 55}. Estos resultados sugieren que la adición de estos genotipos podría mejorar los resultados de los modelos de predicción pero su relevancia funcional no ha sido bien demostrada.

Estudio NESTEGG

El estudio multicéntrico NESTEGG (*Network of European Studies in Genes in Growth*), patrocinado por PFIZER International, se propuso analizar si diversos SNPs en 10 genes relacionados con el crecimiento podían relacionarse con la respuesta al tratamiento con GH en 1.437 pacientes con RCIU o TBI. Se han presentado resultados preliminares que demostrarían que diversos SNPs en varios genes se relacionarían significativamente.

Estudio PREDICT

El estudio PREDICT, patrocinado por Merck-Serono International, está actualmente en curso de realización y se propuso analizar, en pacientes prepuberales con GHD y con síndrome de Turner, posibles asociaciones entre variantes polimórficas en genes relacionados con el crecimiento (SNPs) (unos 100) en DNA genómico así como en patrones de expresión génica (mRNA en leucocitos de sangre periférica) con marcadores bioquímicos de la respuesta al tratamiento con GH, como el IGF-I y otros marca-

dores y con la respuesta auxológica. El protocolo comporta 5 años de observación. Se han presentado resultados preliminares en diversos congresos que indican: -1) Los genes y patrones de expresión relacionados con la auxología son distintos según el diagnóstico; -2) diversos SNPs y los patrones de expresión se asocian con la respuesta auxológica, aunque son distintos en la respuesta a corto plazo (período de recuperación) con respecto a más largo (mantenimiento); -3) los genes asociados no sólo se incluyen entre los relacionados con el eje del crecimiento esquelético sino que incorporan genes relacionados con factores de transcripción, vías de regulación del ciclo celular y del metabolismo intermediario. Distintos patrones de expresión en GHD y Turner tendrían un valor predictivo positivo o negativo de la respuesta auxológica^{56, 57}.

Estudios de asociación amplia con el genoma (GWAS: Genome-Wide Association Studies)

Varios estudios colaborativos internacionales están en curso tratando de analizar las asociaciones entre múltiples variantes genómicas y la respuesta auxológica al tratamiento con GH, aunque no se han presentado resultados preliminares.

CONCLUSIONES

El análisis de grandes series de pacientes tratados con GH a lo largo de la infancia y, en algunas de ellas, hasta la edad de la talla casi adulta, ha permitido describir los patrones de respuesta al tratamiento no sólo de forma global sino también en función de los diagnósticos atribuidos y de las características clínicas, bioquímicas y a veces moleculares de los pacientes. Se ha evidenciado una gran variabilidad en la respuesta en cualquiera de los diagnósticos, que, en parte, ha podido corresponder a las características clínicas de los pacientes pero también, a veces, a las dosis de GH utilizadas. Se ha intentado analizar la variabilidad en función de las características auxológicas y bioquímicas basales, antes de iniciar el tratamiento, con el fin de detectar factores predictores de la respuesta observada. Los modelos de predicción creados derivan de amplias series de pacientes y, en el mejor de los casos, han sido validados en otras series independientes de pacientes. Los parámetros a predecir han sido fundamentalmente auxológicos, pero son distintos según los autores: así, predecir la VC en cm en edades prepuberales puede ser correcto, pero también está sujeto a posibles errores en los niños más jóvenes o en los de edad puberal que aún no han comenzado la pubertad. En nuestra opinión, el parámetro más sólido a ser predicho es el incremento de talla-SDS en los progresivos períodos de tratamiento. Este parámetro sólo puede ser predicho con suficiente fiabilidad tras un primer año de tratamiento, al observar la respuesta alcanzada

en este período. En nuestra experiencia ni los niveles de secreción de GH en respuesta a los tests de estimulación aguda de su secreción ni el IGF-I-SDS son buenos predictores de la respuesta. La variabilidad de la respuesta obliga a discutir los objetivos del tratamiento y la adecuación del mismo, de modo que el clínico pueda evaluar si debe proseguir el mismo tratamiento, modificarlo o suspenderlo. Es posible que la adición de predictores bioquímicos (respuesta de marcadores del metabolismo óseo, del IGF-I-SDS, variaciones en el proteoma sérico o en la expresión génica linfocitaria) puedan incrementar la predictabilidad. Sin embargo, los datos auxológicos, adecuadamente medidos y calculados con los patrones más adecuados para la población, sexo y estadio madurativo, son las mejores armas clínicas para la predicción, observación de la respuesta obtenida y discusión de la pauta a seguir. Las propuestas de individualización de la dosis de GH pueden llevar tanto a reducir como a aumentar la dosis en los pacientes con índices de respuesta por encima o por debajo de unos límites que se fijan de forma arbitraria. También debemos considerar con prudencia los efectos a largo plazo de modificaciones de dosis que pueden tener sólo un efecto a corto plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2047-2054.
2. Carrascosa A, Audi L, Fernandez-Cancio M, Yeste D, Gussinye M, Albisu MA, Clemente M, Fabregas A, Bel J, Nosas R, Rabanal M, del Pozo C, Gomez JM, Mesa J. Growth hormone secretory status evaluated by growth hormone peak after two pharmacological growth hormone release stimuli did not significantly influence the two-year catch-up growth induced by growth hormone therapy in 318 prepubertal short children with idiopathic growth retardation. *Horm Res Paediatr* 2011;75:106-114.
3. Carrascosa A, Audi, L., Fernández-Cancio, M., Yeste, D., Gussinye, M., Campos, A., Albisu, M.A., Clemente, M., Bel, J., Nosás, R., Rabanal, M., del Pozo, C., Gómez, J.M., Mesa, J, Group for Short Stature Study. Height gain at adult-height age in 184 short patients treated with growth hormone (GH) from prepubertal age to near adult-height age is not related to GH secretory status at GH therapy onset. *Horm Res Paediatr* 2013;Mar 28:145-156. [Epub ahead of print]

4. Albertsson-Wikland K. Growth hormone in children with idiopathic short stature. *BMJ* 2011;342:d1248.
5. Ranke MB, Lindberg A, Price DA, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Reiter EO. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res* 2007;68:53-62.
6. Kristrom B, Dahlgren J, Niklasson A, Nierop AF, Albertsson-Wikland K. The first-year growth response to growth hormone treatment predicts the long-term prepubertal growth response in children. *BMC Med Inform Decis Mak* 2009;9:1.
7. Ranke MB, Lindberg A. Height at start, first-year growth response and cause of shortness at birth are major determinants of adult height outcomes of short children born small for gestational age and Silver-Russell syndrome treated with growth hormone: analysis of data from KIGS. *Horm Res Paediatr* 2010;74:259-266.
8. Kristrom B, Wikland KA. Growth prediction models, concept and use. *Horm Res* 2002; 57 Suppl 2:66-70.
9. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, Price DA. 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;84:1174-1183.
10. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Wikland KA, Reiter EO, Wilton P, Price DA. 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;88:125-131.
11. Ranke MB, Martin DD, Lindberg A. Prediction model of total pubertal growth in idiopathic growth hormone deficiency: analysis of data from KIGS. *Horm Res* 2003;60:58-59.
12. Ranke MB, Lindberg A, Martin DD, Bakker B, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Cowell CT, Price DA, Reiter EO. 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;88:4748-4753.
13. Ranke MB, Lindberg A. Predicting growth in response to growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* 2009;19:1-11.
14. Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1229-1237.
15. 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;75:423-432.
16. Ranke MB, Lindberg A, Brosz M, Kaspers S, Loftus J, Wollmann H, Koltowska-Haggstrom M, Roelants M. Accurate long-term prediction of height during the first four years of growth hormone treatment in prepubertal children with growth hormone deficiency or Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr* 2012;78:8-17.
17. Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. *Helv Paediatr Acta Suppl* 1989;52:1-125.
18. Wikland KA, Kristrom B, Rosberg S, Svensson B, Nierop AF. Validated multivariate models predicting the growth response to GH treatment in individual short children with a broad range in GH secretion capacities. *Pediatr Res* 2000;48:475-484.
19. Kristrom B, Lofqvist C, Rosberg S, Albertsson Wikland K. Effect of spontaneous GH secretion and the GH sampling period on the accuracy of models for predicting growth responses to GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4963-4964.
20. Dahlgren J, Kristrom B, Niklasson A, Nierop AF, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Models predicting the growth response to growth hormone treatment in short children independent of GH status, birth size and gestational age. *BMC Med Inform Decis Mak* 2007;7:40.
21. Kristrom B, Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Prediction of the growth response of short prepubertal children treated with growth hormone. Swedish Paediatric Study Group for GH treatment. *Acta Paediatr* 1995;84:51-57.
22. de Ridder MA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Prediction of adult height in growth-hormone-treated children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:925-931.
23. de Ridder MA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Prediction model for adult height of small for ges-

- tational age children at the start of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:477-483.
24. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Price DA, Albertsson-Wikland K. The potential of prediction models based on data from KIGS as tools to measure responsiveness to growth hormone. *Pharmacia International Growth Database. Horm Res Suppl* 2001;2:44-48.
25. Bang P, Bjerknes R, Dahlgren J, Dunkel L, Gustafsson J, Juul A, Kristrom B, Tapanainen P, Aberg V. A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. *Horm Res Paediatr* 2011;75:335-345.
26. Lee PA, Germak J, Gut R, Khutoryansky N, Ross J 2011 Identification of factors associated with good response to growth hormone therapy in children with short stature: results from the ANSWER Program(R). *Int J Pediatr Endocrinol* 2011;6.
27. Lechuga-Sancho A, Lechuga-Campoy JL, del Valle-Nunez J, Rivas-Crespo F. Predicting the growth response of children with idiopathic growth hormone deficiency to one year of recombinant growth hormone treatment: derivation and validation of a useful method. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:501-509.
28. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. <https://www.westudiosdecrecimientoes>.
29. Ferrández A, Carrascosa A, Audí L, Baguer L, Rueda C, Bosch-Castane J, Gussinye M, Yeste D, Labarta JI, Mayayo E, Fernandez-Cancio M, Albusu MA, Clemente M. Longitudinal pubertal growth according to age at pubertal growth spurt onset: data from a Spanish study including 458 children (223 boys and 235 girls). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:715-726.
30. Fernández JM López-Siguero JP, Carrascosa A, López D, Núñez FJ, Sánchez E, Ferrández A. *AuxoLog* 2012 (<http://www.westudiosdecrecimientoes>)
31. Kristrom B, Aronson AS, Dahlgren J, Gustafsson J, Halldin M, Ivarsson SA, Nilsson NO, Svensson J, Tuvemo T, Albertsson-Wikland K. Growth hormone (GH) dosing during catch-up growth guided by individual responsiveness decreases growth response variability in prepubertal children with GH deficiency or idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:483-490.
32. Decker R, Albertsson-Wikland K, Kristrom B, Nierop AF, Gustafsson J, Bosaeus I, Fors H, Hochberg Z, Dahlgren J. Metabolic outcome of GH treatment in prepubertal short children with and without classical GH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:346-354.
33. Schonau E, Westermann F, Rauch F, Stabrey A, Wassmer G, Keller E, Bramswig J, Blum WF. A new and accurate prediction model for growth response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 2001;144:13-20.
34. Jung H, Land C, Nicolay C, De Schepper J, Blum WF, Schonau E. Growth response to an individualized versus fixed dose GH treatment in short children born small for gestational age: the OPTIMA study. *Eur J Endocrinol* 2009;160:149-156.
35. Granada ML, Gómez C, Moreno F, Audí L. Problemática de las determinaciones hormonales del eje GH-IGF (hormona de crecimiento-Factor de crecimiento insulinoide tipo I). *Rev Esp Endocr Pediatr* 2013;4 Suppl 1 (forthcomming).
36. Cohen P, Bright GM, Rogol AD, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:90-98.
37. Cohen P, Rogol AD, Howard CP, Bright GM, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. Insulin growth factor-based dosing of growth hormone therapy in children: a randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2480-2486.
38. Cohen P, Germak J, Rogol AD, Weng W, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. Variable degree of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) sensitivity in children with idiopathic short stature compared with GH-deficient patients: evidence from an IGF-based dosing study of short children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2089-2098.
39. Cohen P, Rogol AD, Weng W, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG, Germak J. Efficacy of IGF-based growth hormone (GH) dosing in nonGH-deficient (nonGHD) short stature children with low IGF-I is not related to basal IGF-I levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;78:405-414.
40. Cianfarani S, Tondinelli T, Spadoni GL, Scire G, Boemi S, Boscherini B. Height velocity and IGF-I assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we still need a second GH stimulation test?. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:161-167.
41. Audí L, Llopis MA, Granada ML, Hermoso F, del Valle J, Rodríguez-Arno MD, Bel J, Luzuriaga C, Gallego E, Marin F. Low sensitivity of IGF-I, IGFBP-3

- and urinary GH in the diagnosis of growth hormone insufficiency in slowly-growing short-statured boys. Grupo Español de Estudio de la Talla Baja. *Med Clin (Barc)* 2001;116:6-11.
42. Cianfarani S, Liguori A, Boemi S, Maghnie M, lughetti L, Wasniewska M, Street ME, Zucchini S, Aimaretti G, Germani D. Inaccuracy of insulin-like growth factor (IGF) binding protein (IGFBP)-3 assessment in the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency from childhood to young adulthood: association to low GH dependency of IGF-II and presence of circulating IGFBP-3 18-kilodalton fragment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6028-6034.
43. Kristrom B, Jansson C, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Growth response to growth hormone (GH) treatment relates to serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in short children with various GH secretion capacities. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2889-2898.
44. Buckway CK, Guevara-Aguirre J, Pratt KL, Burren CP, Rosenfeld RG. The IGF-I generation test revisited: a marker of GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5176-5183.
45. Coutant R, Dorr HG, Gleeson H, Argente J. Diagnosis of endocrine disease: limitations of the IGF1 generation test in children with short stature. *Eur J Endocrinol* 2012;166:351-357.
46. Land C, Blum WF, Shavrikova E, Kloeckner K, Stabrey A, Schoenau E. Predicting the growth response to growth hormone (GH) treatment in prepubertal and pubertal children with isolated GH deficiency--model validation in an observational setting (GeNeSIS). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:685-693.
47. Jara A, Kopchick JJ. Proteómica: una aproximación integral [Proteomics: a comprehensive approach]. *An Pediatr (Barc)* 2013;78:137-139.
48. Hellgren G, Andersson B, Nierop AF, Dahlgren J, Hochberg Z, Albertsson-Wikland K. A proteomic approach identified growth hormone-dependent nutrition markers in children with idiopathic short stature. *Proteome Sci* 2008;6:35.
49. Andersson B, Hellgren G, Nierop AF, Hochberg Z, Albertsson-Wikland K. Proteins related to lipoprotein profile were identified using a pharmaco-proteomic approach as markers for growth response to growth hormone (GH) treatment in short prepubertal children. *Proteome Sci* 2009;7:40.
50. Decker R, Andersson B, Nierop AF, Bosaeus I, Dahlgren J, Albertsson-Wikland K, Hellgren G. Protein markers predict body composition during growth hormone (GH) treatment in short prepubertal children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013.
51. Deal C, Ma J, Wilkin F, Paquette J, Rozen F, Ge B, Hudson T, Stampfer M, Pollak M. Novel promoter polymorphism in insulin-like growth factor-binding protein-3: correlation with serum levels and interaction with known regulators. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1274-1280.
52. van der Kaay DC, Hendriks AE, Ester WA, Leunissen RW, Willemsen RH, de Kort SW, Paquette JR, Hokken-Koelega AC, Deal CL. Genetic and epigenetic variability in the gene for IGFBP-3 (IGFBP3): correlation with serum IGFBP-3 levels and growth in short children born small for gestational age. *Growth Horm IGF Res* 2009;19:198-205.
53. Harrela M, Koistinen H, Kaprio J, Lehtovirta M, Tuomilehto J, Eriksson J, Toivanen L, Koskenvuo M, Leinonen P, Koistinen R, Seppala M. Genetic and environmental components of interindividual variation in circulating levels of IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, and IGFBP-3. *J Clin Invest* 1996;98:2612-2615.
54. Wassenaar MJ, Dekkers OM, Pereira AM, Wit JM, Smit JW, Biermasz NR, Romijn JA. Impact of the exon 3-deleted growth hormone (GH) receptor polymorphism on baseline height and the growth response to recombinant human GH therapy in GH-deficient (GHD) and non-GHD children with short stature: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3721-3730.
55. Renehan AG, Solomon M, Zwahlen M, Morjaria R, Whatmore A, Audi L, Binder G, Blum W, Bougneres P, Santos CD, Carrascosa A, Hokken-Koelega A, Jorge A, Mullis PE, Tauber M, Patel L, Clayton PE. Growth hormone receptor polymorphism and growth hormone therapy response in children: a Bayesian meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2012;175:867-877.
56. Adam Stevens FB, Dag Veimo, Benoit Destenaves, Pierre Chatelain PC. Baseline gene expression associated with growth response to growth hormone (GH) in children with GH deficiency (GHD) and Turner Syndrome (TS): the PREDICT long-term follow-up study. *Horm Res Paediatr* 2012;78:102.
57. Pierre Chatelain RP, Klaus Kapelari, Jean-Pierre Salles, Armand Valsesia, Benoit Destenaves, Peter Clayton. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with growth response over 3 years on growth hormone (GH) therapy and changes from baseline through the third year of GH therapy in children with GH deficiency (GHD) and Turner syndrome (TS). *Horm Res Paediatr* 2012;78:103.