

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas (ICBP) "Victoria de Girón"
Facultad de Ciencias Médicas "Julio Trigo"

¿Inducen cambios relevantes en las estimaciones de la talla los nuevos procedimientos de construcción de curvas de crecimiento?

Objective: To evaluate discrepancies between percentiles' estimates from both methods.

Material and methods: supine-decubitus length data and height from Cubans under 20 years old from the first National Growth and Development Study (ENCD) were examined. Percentiles were estimated via the BCPE method implemented in GAMLSS' package supported in R language. Comparison of smoothed percentiles obtained from both procedures were plotted to evaluate discrepancies.

Results: The best fitted models were: for female supine-decubitus lengths the NO ($DF_{\mu}=10; DF_{\sigma}=5; age^{0.001}$) and NO ($DF_{\mu}=14; DF_{\sigma}=6; age^{0.006}$) for male respectively and NO ($DF_{\mu}=16; DF_{\sigma}=10; age^{0.544}$) and NO ($DF_{\mu}=16; DF_{\sigma}=12; age^{0.117}$) for female and male height. Height percentiles estimates were closely enough using either method. Some differences were detected for length percentiles, possibly due to computational corrections done while calculating standard deviations of ENCD.

Conclusions: Some differences were detected for length percentiles estimations but not for the height. The use of computational procedure is recommended because its considerable reduction of the subjective charge as compare with the method used before.

Keywords: Supine-decubitus length, height, growth curves, BCPE method, smoothed percentiles, GAMLSS, children.

INTRODUCCIÓN

El uso de curvas de crecimiento para supervisar el desarrollo físico de los niños y detectar desviaciones de este proceso en la práctica clínica constituye un elemento esencial dentro de los cuidados pediátricos de salud;¹⁻³ de modo general, dichas curvas resumen la relación entre diferentes medidas antropométricas y la covariable edad. Desde su introducción a inicios del siglo XX hasta la actualidad, los valores

escogidos para describir dicha relación son un conjunto específico de percentiles (los más frecuentes: 3, 10, 25, 50, 75, 90 y 97) trazados con respecto a un rango de edades dado.

Como es conocido, las dimensiones del individuo en etapa de desarrollo cambian perceptiblemente con la edad. Estos cambios son mayores desde el nacimiento hasta los 2 años y en la etapa en que se producen los cambios de la pubertad. Además, la amplitud de las variaciones también es diferente en dependencia de la edad y el sexo, por lo que la construcción de una curva de crecimiento debe llenar, entre otras, esta característica.

Por otra parte, se puede considerar que existen dos tipos de medidas, aquellas en que se puede asumir, e incluso verificar, que su dependencia con la edad se basa en una distribución Normal y otras en que esa suposición es inadmisibile.

La talla pertenece al primer grupo de medidas, entonces la construcción de la curva de percentiles correspondiente se puede hacer usando la conocida relación matemática para obtener éstos en una distribución Normal,

$$P_{100\alpha}(t) = \mu(t) + \sigma(t)z(t)_{100\alpha} \quad (a)$$

donde t es el intervalo de edad de que se trate, $P_{100\alpha}$ es el percentil de interés, μ es la estimación de la media poblacional, σ es la estimación de la desviación estándar poblacional y $z_{100\alpha}$ es la puntuación correspondiente al percentil en unidades de desviación estándar.

Healy ⁴ demostró que la varianza de una dimensión antropométrica aumenta artificialmente cuando se calcula a partir de datos provenientes de una muestra esparcida en un rango de edad donde el valor promedio de la medida cambiaba y propuso un factor de corrección para obtener un estimador insesgado de dicha varianza en un momento t_0 (por ejemplo, en la mitad del intervalo de edad).

Durante años, la construcción de curvas de crecimiento se iniciaba colocando los valores medios de la medida en el gráfico y uniendo éstos con un trazo suave, a mano alzada. De manera similar se procedía con la desviación estándar después de aplicar el factor de corrección de Healy. Sustituyendo los valores en (a) se calculaban los percentiles de interés. Como resultado de este procedimiento se obtenía un conjunto de curvas "suaves" que representaban el crecimiento de la medida a través del tiempo.

Según Cole y Green⁵ "la razón para suavizar las curvas de percentiles es en cierto sentido *cosmética* -los percentiles son más agradables a la vista cuando se suavizan apropiadamente- pero también está la justificación fisiológica subyacente de que pequeños cambios en la covariable edad probablemente conducen a cambios continuos en la medida, de tal forma que los percentiles deben cambiar suavemente".

En el momento en que se llevó a cabo el primer Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo (ENCD) de niños y adolescentes⁶ la metodología antes descrita fue la que se adoptó, pues era la recomendada por la mayoría de los especialistas en este

campo. Estos procedimientos, sin embargo, tienen aristas discutibles y factibles de mejorar. La primera, y también la más importante, es la que se refiere a la suposición de normalidad. Como ha sido expresado "aunque las tallas de individuos adultos provenientes de poblaciones razonablemente homogéneas se distribuyen bastante cerca de lo Normal, las de los niños podrían no distribuirse Normal. El peso y otras características físicas son potencialmente más problemáticas" ⁷.

Otro problema es que cuando se traza la curva a mano alzada hay que decidir cuáles puntos seguir exactamente y cuáles no. Como algunos autores han afirmado: ⁵ "La dificultad yace en decidir si una protuberancia o un descenso observado en la curva de percentiles a una edad en particular es una característica real de los datos o si es simplemente un error de muestreo".

En los últimos 20 años, gracias en parte al desarrollo tecnológico de la computación, se ha avanzado en la obtención de métodos estadísticos capaces de modelar correctamente el patrón y la variabilidad del crecimiento. ⁸

Un grupo de estadísticos y expertos en crecimiento convocados por la OMS en 2006 hizo una evaluación exhaustiva de un conjunto de métodos y procedimientos para el ajuste suavizado de curvas de crecimiento reportados en la literatura hasta la fecha, con el fin de seleccionar los que de manera más eficiente llenaran los requisitos de manejar adecuadamente la distribución de la medida en relación con la edad, estimar los percentiles para un rango de edad amplio que incluyese varias etapas del crecimiento y producir curvas suavizadas para todas las dimensiones. La metodología que se derivó se usó posteriormente en la elaboración de las curvas del Estudio Multicéntrico de la OMS⁹. En resumen, se seleccionó el método BCPE (Box-Cox Power Exponential) para la construcción de las curvas, aplicando los "splines cúbicos" como técnica de suavizamiento. ⁹

El método BCPE se sustenta en modelar el crecimiento por medio de la distribución continua del mismo nombre con cuatro parámetros, a saber μ, σ, ν, τ . La distribución usa la transformación de potencia de Box-Cox (1964) para alcanzar la normalidad de la dimensión dada la edad. El método es un caso particular de la clase de modelos estadísticos aditivos generalizados para parámetros de posición, escala y forma (conocido por GAMLSS, acrónimo de sus siglas en inglés), implementado en el paquete estadístico R. ¹⁰⁻¹² La parte sistemática del modelo se expande para permitir modelar no solo la media (μ parámetro de posición), sino otros parámetros de la distribución de la medida antropométrica (σ parámetro de escala; ν y τ parámetros de forma) como funciones paramétricas o aditivas no-paramétricas de la variable edad. ¹²

Las normas cubanas de peso y talla fueron elaboradas en la década de los 70 y se utilizan en la práctica asistencial para la evaluación del estado nutricional y de salud de los niños y adolescentes; ¹³ es conocido que las variaciones en las condiciones de vida en que los niños se desarrollan inducen cambios en los valores de estas dimensiones, fenómeno conocido como tendencia secular del crecimiento que es necesario identificar para realizar una valoración precisa de este proceso ¹⁴⁻¹⁸ y, para ello, es importante determinar si los cambios en los procedimientos de obtención de las curvas inducen modificaciones en los valores de los percentiles que habitualmente se estiman.

El Grupo Nacional de Investigaciones sobre Crecimiento y Desarrollo Humano de la Facultad de Ciencias Médicas "Julio Trigo" conserva en registro digital los datos con los que se construyeron dichas normas, por lo que resulta de apreciable interés científico reconstruir dichas curvas a través de la nueva metodología recomendada

por la OMS, con el fin de evaluar similitudes y diferencias entre los resultados obtenidos por uno u otro método.

OBJETIVO

Evaluar las discrepancias entre los valores de los percentiles estimados por ambos procedimientos; se realizó el estudio cuyos resultados se presentan.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se efectuó una investigación de desarrollo tecnológico en el período 2014-2015 en La Habana para aplicar una nueva metodología en la construcción de curvas de crecimiento usando el *software* estadístico R.

El universo de estudio estuvo conformado por niños y adolescentes menores de 20 años (25 243 del sexo femenino y 26 200 del sexo masculino) que integraron la muestra del primer Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo (ENCD).⁶

El diseño de la muestra del ENCD garantizó dos aspectos fundamentales: la precisión de los percentiles extremos para la variable talla y la representatividad nacional del crecimiento de los niños y adolescentes.

La digitalización de los datos del ENCD se realizó a partir de los modelos originales y con posterioridad al momento en que se publicaron los principales resultados del estudio. El propósito de tal digitalización fue la conservación de los datos crudos y no se llevó a cabo ningún procedimiento de validación. Para poder llevar a cabo la reconstrucción de las curvas fue necesario validar nuevamente los datos.

La validación tuvo dos etapas: la primera, antes del proceso de ajuste, a través de histogramas teniendo como referencia los valores publicados en las normas cubanas; la segunda, durante el proceso de ajuste de curvas, a través del análisis de los residuos. Como resultado de la misma, se detectaron incongruencias en la longitud supina del sexo femenino que determinaron iniciar el ajuste de la curva de percentiles a la edad decimal de 0.4 años.

Para tener en cuenta la diferencia en los valores de la longitud en decúbito supino debido a que no se aplicó la técnica de tracción usada para la estatura, se usó una corrección que consistió en sumarle a los valores de la longitud supina 0.2 cm en el intervalo de edad desde el nacimiento hasta 0.49 y 1cm desde 0.5 hasta 3 años.⁶

CONSTRUCCIÓN DE LAS CURVAS DE PERCENTILES

El proceso de construcción de las curvas se basó en los métodos y procedimientos utilizados por la OMS en el estudio multicéntrico ya referido y que ha sido completamente implementado en R cuando se carga el paquete de funciones *gamlss*.

La función de R que se usa para ajustar a los datos un modelo de la clase GAMLSS tiene, en general, la sintaxis siguiente:

```
gamlss(y ~ cs(x, df=·), sigma.fo = ~cs(x, df=·), nu.fo = ~cs(x, df=·), tau.fo = ~cs(x, df=·), family= BCPE, data = "nombrefichero", method= RS())
```

donde: y es el vector de valores de la variable dependiente (longitud o estatura); x es el vector de valores de la variable independiente (edad decimal); df se refiere a los grados de libertad que se deben definir para obtener el suavizamiento de cada parámetro.

El proceso computacional para la definición de los grados de libertad adecuados es largo, para abreviarlo se inició el proceso de construcción de las curvas usando la función lms.^{19, 20}

Dicha función se diseñó para facilitarle al usuario la estimación de los percentiles para la construcción de la curva de crecimiento y es aplicable solo cuando existe una variable independiente, en este caso, la edad.

La sintaxis de la función es:

```
lms(y, x, families = LMS, data = "nombrefichero", k = 2, method.pb = c("ML", "GAIC"))
```

donde y, x tienen el mismo significado que en el caso de la función gamlss.

A veces es necesario usar la variable edad elevada a una potencia para lograr un mejor ajuste, en el resultado de la función lms quedan identificados la familia de distribución adecuada, los grados de libertad efectivos para los parámetros y la potencia de la edad.

La convergencia del modelo se evaluó según los criterios AIC y GAIC.²¹ La bondad del ajuste de cada modelo se evaluó usando el método "wormplot" y los estadísticos Q, para intervalos específicos de edad. Con el primero, se evalúan gráficamente las desviaciones normalizadas en relación con cada uno de los parámetros del modelo, mientras que los estadísticos contrastan las diferencias. Ambos procedimientos forman parte de las funciones del paquete gamlss.^{19,22,23}

Del modelo de mejor ajuste, se usaron los grados de libertad de los parámetros y la potencia de transformación de la edad para correr la función gamlss utilizando la familia Normal. Esto se hizo teniendo en cuenta que el procedimiento utilizado para la modelación de las curvas de percentiles publicadas en el 1972 se basó en esta distribución.

A partir de los errores muestrales calculados en el ENCD, se computaron los intervalos de 95% de confianza para cada uno de los percentiles publicados. La comparación con los percentiles del ENCD se realizó evaluando las diferencias absolutas entre los percentiles por ambos métodos y la ubicación de los nuevos valores dentro de los intervalos de confianza.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se partió del supuesto de ajustar las curvas de percentiles usando todo el rango de edades desde el nacimiento hasta los 19 años; sin embargo, no se encontró un modelo para ninguno de los dos sexos que describiera adecuadamente el crecimiento de la talla en dicho rango.

La decisión natural fue trabajar los ajustes en los grupos de edades correspondientes a las medidas longitud supina (nacimiento hasta los 2 años) y estatura (de 2 a 19 años). Para lograr una mayor precisión en los ajustes de ambos grupos se utilizaron, para el primer grupo, niños de hasta 3 años de edad decimal y para el segundo, niños desde 1,5 años de edad decimal.

Curvas de Longitud en decúbito supino

En la Tabla 1, se relacionan estadísticos de ajuste y los tamaños de muestra para cada uno de los análisis realizados según el sexo y el grupo de edad. Como puede observarse, el número en el caso de las hembras fue bastante menor (4972 vs 5807), diferencia explicada por la decisión de trabajar con niñas de 6 meses de edad o más.

Para ambos sexos el mejor modelo resultó del tipo distribución t con transformación de Box-Cox, BCT por sus siglas en inglés. En cada caso también se alcanzó convergencia cuando se usó el modelo de distribución normal aunque con valores mayores de AIC y GAIC.

En la [Tabla 2](#), se muestra un resumen de los resultados del ajuste del modelo Normal a los datos. Tanto en uno como en otro sexo el modelo encontrado ajusta en el caso de la media ($p=0.16$) y desviación estándar ($p=0.28$) para el sexo femenino y media ($p=0.07$) y desviación estándar ($p=0.93$) para el sexo masculino.

Tabla 1. Estadísticos para los modelos de mejor ajuste y normal por sexo y grupo de edad

Sexo	Grupo de edad	Modelo	GL	GD (Desviación global)	AIC (Criterio de información de Akaike)	GAIC(k=3) (AIC generalizado con penalidad (3))
Femenino	0.4 a 2 años (4972)	BCT($GL\mu=10$; $GL\delta=5$; $GLv=8$; $edad^{0.001}$) NO($GL\mu=10$; $GL\delta=5$; $edad^{0.001}$)	30 19	24572.6 27951.1	24632.6 27989.1	24662.6 28008.1
Masculino	0.1 a 2 años (5807)	BCT($GL\mu=15$; $GL\delta=6$; $GLv=4$; $edad^{0.006}$) NO($GL\mu=14$; $GL\delta=6$; $edad^{0.006}$)	32 24	28085.7 28100.2	28149.7 28148.2	28181.7 28172.2
Femenino	2 a 19 años (20271)	BCT($GL\mu=16$; $GL\delta=10$; $GLv=10$; $edad^{0.544}$) NO($GL\mu=16$; $GL\delta=10$; $edad^{0.544}$)	43 30	130904.1 131012.6	130990.1 131072.6	131033.1 131102.6
Masculino	2 a 19 años (20393)	BCPE($GL\mu=15$; $GL\delta=12$; $GLv=9$; $GL\tau=4$; $edad^{0.117}$) NO($GL\mu=16$; $GL\delta=12$; $edad^{0.117}$)	41 32	133921.0 134040.5	134736.9 134098.1	134777.6 134130.1

Tabla 2. Estadísticos Q para el ajuste del modelo Normal a los datos

Dimensión Antropométrica	Parámetros			
	Media	Desviación estándar	Asimetría	Curtosis
Longitud supina				
Sexo femenino				
Estadístico	16.77	24.85	41.04	54.56
GL	12.0	21.5	24.0	24.0
p	0.16	0.28	0.02	0.00
Sexo masculino				
Estadístico	8.68	9.05	16.57	71.58
GL	4.0	16.5	21.0	21.0
p	0.07	0.93	0.74	0.00
Estatura				
Sexo femenino				
Estadístico	8.46	17.72	112.55	43.11
GL	6	17.5	24.0	24.0
p	0.21	0.44	0.00	0.01
Sexo masculino				
Estadístico	12.52	19.96	93.85	42.57
GL	6	16.5	24.0	24.0
p	0.05	0.25	0.00	0.01

En el Gráfico 1, se presentan para ambos sexos los percentiles 3, 50 y 97 obtenidos a través de los ajustes en comparación con los publicados, que son los que constituyen las referencias actuales cubanas de longitud en decúbito supino. Como puede corroborarse, a nivel del percentil 50 no existen diferencias. Esto no se cumple en el caso de los percentiles extremos.

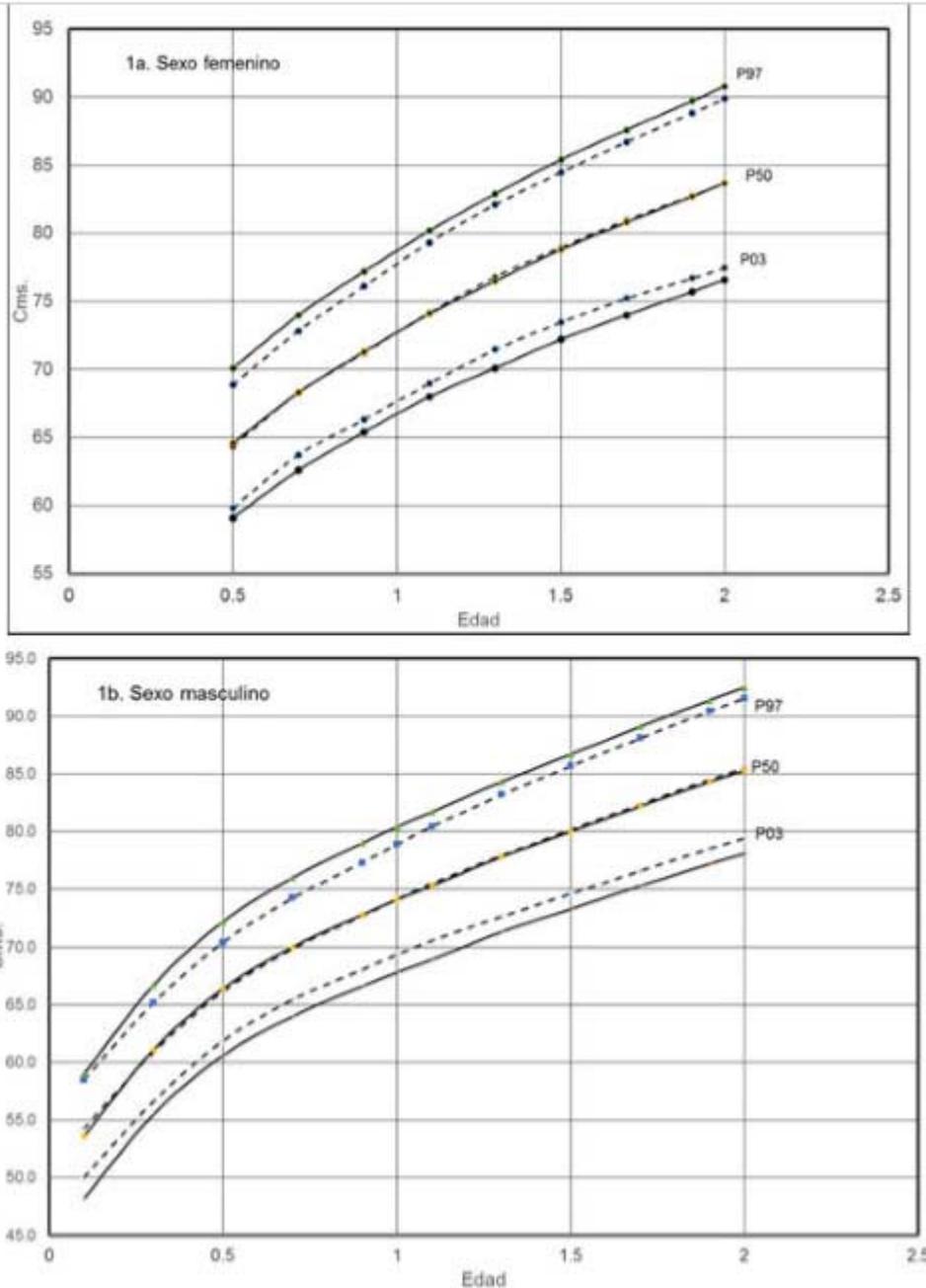


Gráfico 1. Percentiles ajustados (trazo discontinuo) vs publicados. Longitud en decúbito supino.

En el Gráfico 2a, se muestra la comparación entre los valores ajustados y el límite inferior y superior de los intervalos de confianza de 95% para los percentiles extremos y centra en el sexo femenino. Los valores del percentil 50 están siempre dentro del intervalo mientras los del percentil 3 se ubican por encima del límite superior y los del percentil 97 por debajo del límite inferior de los intervalos correspondientes. El mismo fenómeno se repite en el caso del sexo masculino (resultados no mostrados). Cuando se comparan los valores de las desviaciones estándares obtenidas por el ajuste con los ya publicados Gráfico 2b es obvia la razón por la que surgen estas diferencias, la variabilidad pronosticada respecto al valor medio es menor que la obtenida cuando se usó la corrección de Healy.

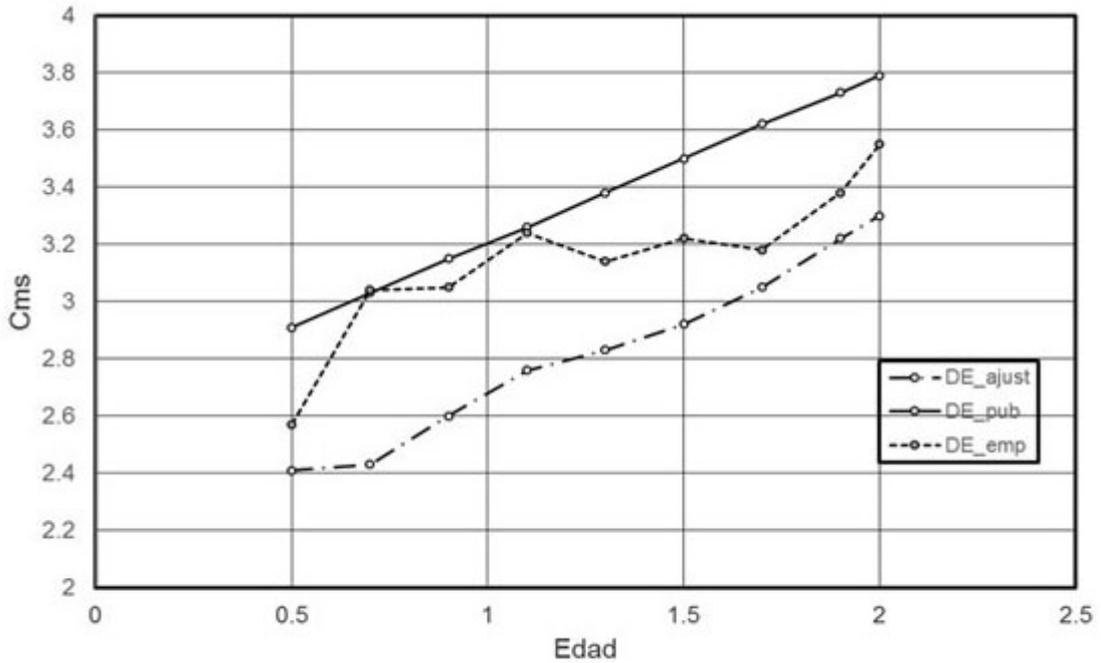


Gráfico 2 A. Percentiles ajustados (en trazos discontinuos) e intervalos del 95 % de confianza.

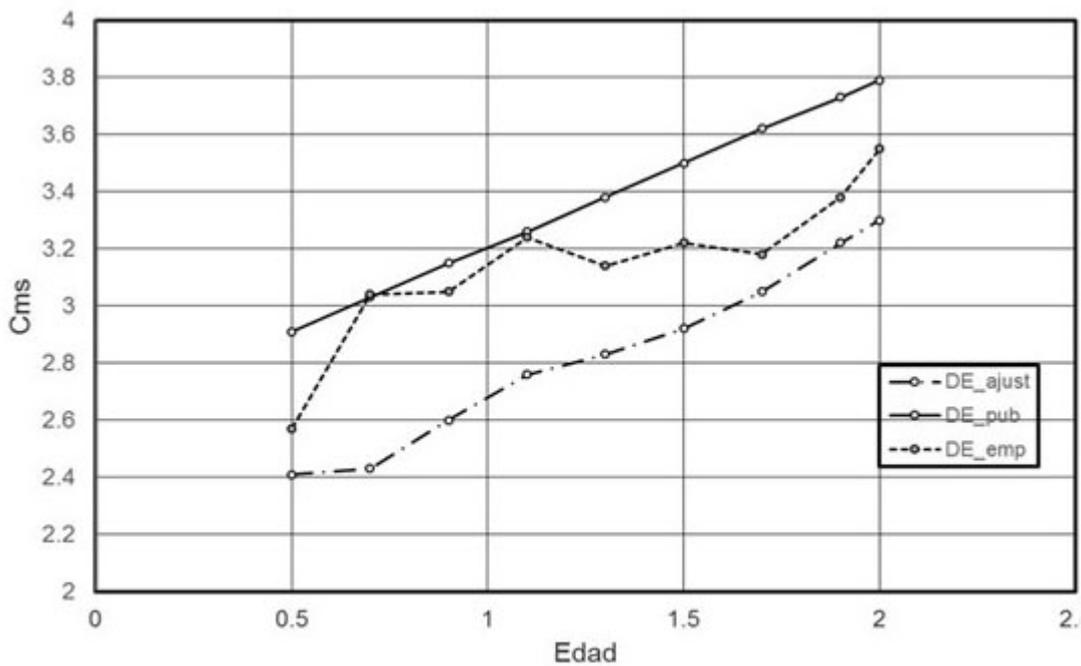


Gráfico 2 B. Valores de desviación estándar

En el mismo gráfico, se muestran los valores empíricos de desviación estándar, ubicados siempre por debajo de los publicados y por encima de los ajustados. Este comportamiento podría estar relacionado con la forma en que se computaron inicialmente las medias y desviaciones estándar del ENCD, utilizando datos agrupados a partir de tablas de frecuencias con intervalos de edad de longitud 0.2 años.

Curvas de Estatura

Los tamaños de muestra finales con los que se efectuó el ajuste de las curvas para el grupo de edad de 2 a 19 años fueron muy similares para ambos sexos, tal como se muestra en la Tabla 1. En las hembras el modelo seleccionado fue el mismo que para la longitud supina, BCT, pero con diferentes grados de libertad para los parámetros y potencia para la transformación de la edad. En el caso del sexo masculino el mejor modelo resultó ser del tipo de la distribución exponencial de potencia con transformación Box-Cox, BCPE.

La Tabla 2 muestra el resultado resumido de la bondad de ajuste del modelo Normal a los datos de estatura. Los valores para el ajuste de los parámetros μ y σ fue siempre no significativo en ambos sexos (hembras: para μ $p = 0.21$, para σ $p=0.44$; varones: para μ $p=0.05$, para σ $p=0.25$).

La comparación de los valores ajustados según los modelos de la distribución Normal y los publicados se presenta en los gráfico 3 (sexo femenino) y (sexo masculino). Nótese que, en general, existe coincidencia entre los valores de una y otra curva exceptuando los 3 años en el caso de ambos sexos y los 19 años para el sexo masculino.

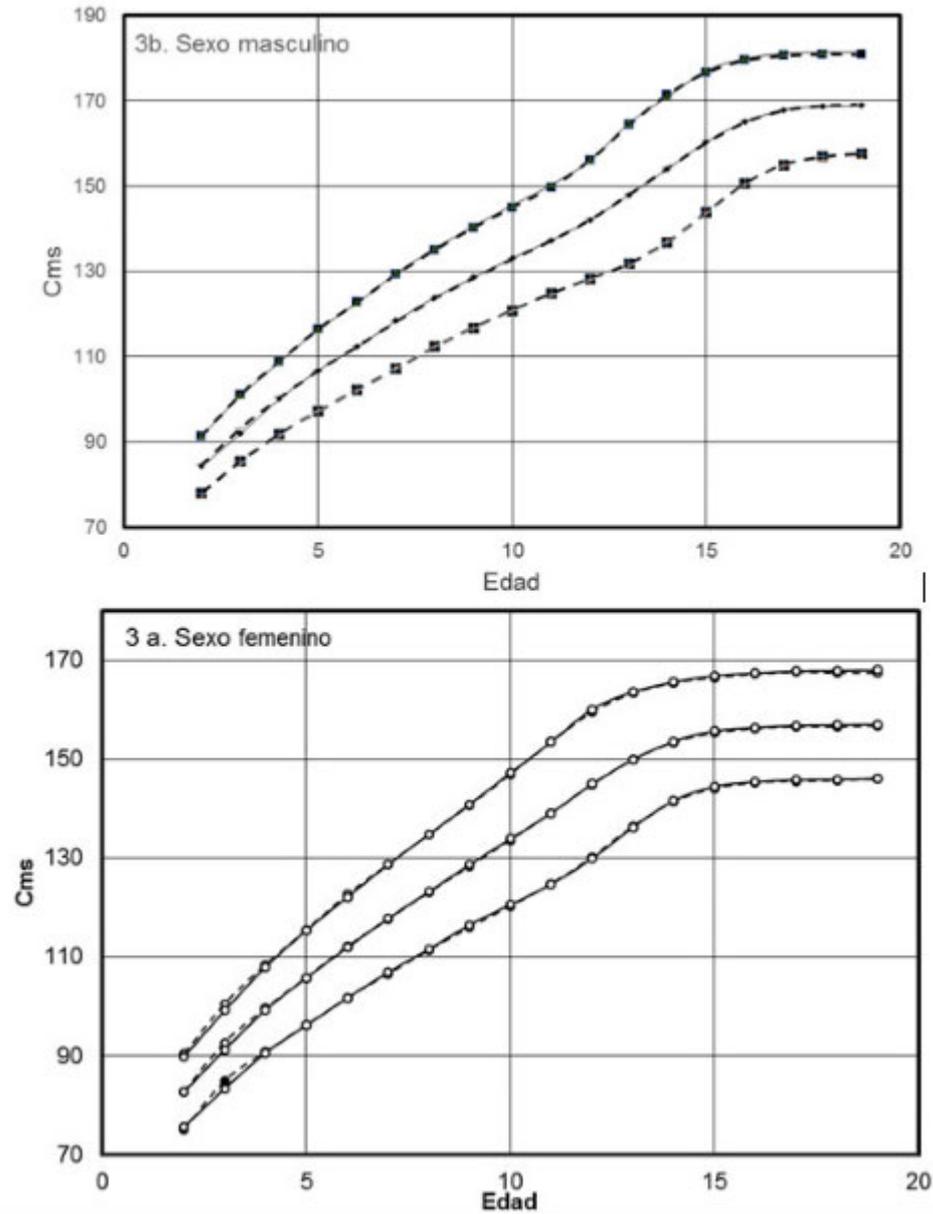


Gráfico 3. Percentiles ajustados (en trazos discontinuo) vs publicados. Estatura

CONCLUSIONES

A partir de datos digitalizados, provenientes del ENCD realizado en Cuba durante 1972 se aplicó, básicamente, la metodología propuesta por la OMS para la construcción de curvas de crecimiento y desarrollo humano.

Se encontró que para la longitud en decúbito supino los valores de los percentiles superiores a la mediana tienden a ser subestimados mientras los inferiores a la mediana tienden a estar sobreestimados cuando se comparan con los valores publicados construidos por el método a mano alzada, muy probablemente debido a las correcciones que se introdujeron en el cálculo de la desviación estándar. Sin

embargo, para la estatura el procedimiento computacional produce curvas que no se diferencian apreciablemente de lo ya publicado.

Se considera que la introducción de esta metodología sería aconsejable, pues disminuye considerablemente la carga subjetiva presente en el método a mano alzada a la hora de decidir por dónde trazar la curva, además del beneficio que se produce en relación con la rapidez con que se pueden dar los resultados y el hecho innegable del impacto que el desarrollo creciente y constante que sufren los métodos computacionales continuará teniendo en este tipo de técnicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Natale V, Rajagopalan A. Worldwide variation in human growth and the World Health Organization growth standards: a systematic review. *BMJ Open*. 2014.
2. Scherdel P, Botton J, Rolland-Cachera M-F, Léger J, Pelé F, Ancel PY, *et al*. Should the WHO Growth Charts Be Used in France?. *PLoS ONE*. 2015; 10(3).
3. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, Baş F. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res PediatrEndocrinol*. 2015; 7(4):280-293.
4. Healy MJR. The effect of age grouping on the distribution of a measurement affected by growth. *Am. J. Physical Anthropology*. 1962; 35: 49-50.
5. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: The LMS method and penalized likelihood. *StatMed*. 1992; 11: 1305-1319.
6. Jordán J. y colaboradores. *Desarrollo Humano en Cuba*. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1976.
7. Wei Y Pere, Koenker AR, Hey X. Quantile Regression Methods for Reference Growth Charts. *StatMed*. 2006; 25(8):1369-82.
8. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards on length/height, weight and age. *Acta Paediatrica*. 2006; Suppl 450: 76-85.
9. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva, World Health Organization. 2006. (Citado: Enero 2016). Disponible en: http://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf
10. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2014. (Citado: marzo 2016). Disponible en: <https://www.r-project.org/about.html>
11. Rigby RA and Stasinopoulos DM. Smooth centile curves for skew and kurtotic data modeled using the Box-Cox power exponential distribution. *Stat Med*. 2004; 23(19): 3053-76.

12. Rubén M, Rodríguez L, Esquivel M, Orúe M. Experiencia en el uso de R para el ajuste de curvas de crecimiento. RCIM. 2011; 3 (2).
13. Colectivo de autores. Consulta de Puericultura. 3ra. edición. Ministerio de Salud Pública La Habana; Ed. Ciencias Médicas; 2016.
14. Rodd C, Metzger D, Sharma A and the Canadian Pediatric Endocrine Group (CPEG). Working Committee for National Growth Charts Extending World Health Organization weight-for-age reference curves to older children. BMC Pediatrics. 2014; (14):32-38.
15. Zong XN, Li H, Wu HH, Zhang YQ. Socioeconomic development and secular trend in height in China. Econ Hum Biol. 2015; 19:258-64.
16. Bodzsar EB, Zsakai A, Mascie-taylor N. Secular growth and maturation changes in Hungary in relation to socioeconomic and demographic changes. J Biosoc Sci. 2016; 48(2):158-73.
17. Chen TJ, Cheng J. Secular Change in Stature of Urban Chinese Children and Adolescents, 1985-2010. Biomed Environ Sci. 2013; 26(1): 3-223.
18. Guimarey LM, Castro LE, Torres MF, Cesani MF, Luis MA, Quintero FA, Oyhenart EE. Secular changes in body size and body composition in schoolchildren from La Plata City (Argentina). Anthropol Anz. 2014; 71(3):287-301.
19. Stasinopoulos M, Rigby B, Voudouris V, Akantziliotou C, Enea M. Generalized Additive Models for Location, Scale and Shape. (Citado Enero, 2016). Disponible en: <http://www.gamlss.org/>
20. Rigby R, Stasinopoulos DM. Automatic smoothing parameter selection in GAMLSS with an application to centile estimation. Statistical Methods in Medical Research. 2013; 0(0): 1-15.
21. Akaike H. A new look at the statistical model identification. IEEE Transactions on Automatic Control. 1974; 19(6):716-723.
22. Royston P, Wright EM. Goodness-of-fit statistics for age-specific reference intervals. StatMed. 2000; 19:2943-2962.
23. Van Buuren S, Fredriks M. Worm plot: a simple diagnostic device for modelling growth reference curves. StatMed. 2001; 20:1259-1277.

Recibido: 13 de junio de 2016.

Aprobado: 23 de septiembre de 2016.