

## BAJA ESTATURA: ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

DR. JAVIER CHIARPENELLO<sup>1,2</sup>

1) Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Hospital Provincial del Centenario, Rosario.

2) Centro de Endocrinología de Rosario.

### Resumen

La baja estatura en un motivo de consulta frecuente para el médico del primer nivel de atención y constituye una preocupación para el niño/a y sus padres. Aproximadamente una de cada 5 consultas con el endocrinólogo están relacionadas con este tema.

En el crecimiento de un niño intervienen diferentes factores, tales como los nutricionales, genéticos, hormonales y medioambientales; todos ellos en conjunto modifican el desarrollo y crecimiento durante la infancia y adolescencia. Esto hace que el listado de etiologías que componen la baja estatura sea muy variado y amerite un abordaje minucioso para arribar a un correcto diagnóstico de la misma.

La mejor forma de detectar aquellos factores que modifican el carril de crecimiento hasta llegar a la talla final es realizar los controles periódicos (de acuerdo a la edad) de crecimiento y desarrollo. Esta es una práctica recomendable aunque ese no sea el motivo de consulta.

La interrelación entre el médico de atención primaria y el especialista constituye un punto muy importante a remarcar en la evaluación de estos niños/as. La fluida comunicación entre ambos facilita y contribuye a llegar lo más precozmente al diagnóstico.

El objetivo de esta revisión es desarrollar un algoritmo diagnóstico que sirva de guía al médico pediatra o generalista y de familia, para lograr una adecuada orientación diagnóstica y, de ser necesaria, una derivación oportuna al especialista para su seguimiento y tratamiento con el objetivo final de que ese niño/a llegue a una talla final que se encuentre dentro de su talla objetivo genética.

**Palabras claves:** baja estatura, algoritmo, pediatría, manejo, hormona de crecimiento.

### SHORT STATURE: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ALGORITHM

#### Summary

*The short stature is a frequent consultation reason to primary care doctor and is a concern for the child and his parents. Approximately one out of every 5 consultations with the endocrinologist is related to this topic.*

*There are different factors that intervene in the growth of a child, such as nutritional, genetical, hormonal and environmental; all of them together modify the development and growth during childhood and adolescence. This makes the list of etiologies that make up the short stature very varied and it requires a meticulous approach to arrive to a correct diagnosis.*

*The best way to detect those factors that modify the growth track until a final size is reached is to perform the periodic controls (according to the age) of growth and development. This is a recommended practice even if it is not the reason for consultation.*

*The interrelation between the primary care physician and the specialist is a very important point to emphasize in the evaluation of these children. The fluid communication between both of them facilitates and contributes to reach the diagnosis as early as possible.*

*The aim of this review is to develop a diagnostic algorithm that may be used as a guide to the pediatrician or generalist and family doctor, in order to achieve an adequate diagnostic guidance and, if necessary, a timely referral to the specialist for follow-up and treatment with the ultimate purpose that the child reaches a final size that is within their genetic target size.*

**Key words:** short stature, algorithm, pediatrics, management, growth hormone.

## Introducción

La baja talla es un motivo de consulta frecuente al pediatra, médico generalista y de familia y representa aproximadamente un 20% de las visitas realizadas al endocrinólogo.<sup>1,2</sup> El abordaje ordenado y escalonado son requisitos para un correcto diagnóstico y tratamiento.

En el crecimiento de un niño intervienen diferentes factores, tales como los nutricionales, genéticos, hormonales y medioambientales; todos ellos en conjunto lo modifican durante la infancia y adolescencia por lo que deben considerarse y tenerse presentes al momento de evaluar a un niño con baja estatura.<sup>1</sup>

Los pilares que sustentan una correcta evaluación inicial de todo niño y orientan al médico hacia la sospecha diagnóstica de baja talla son un interrogatorio bien formulado, orientado a la búsqueda de antecedentes personales y familiares, acompañado de un exhaustivo examen físico.

Este trabajo presenta un algoritmo diagnóstico de la baja talla en niños y reseña la información publicada sobre el tema, con el propósito de orientar adecuadamente al médico de atención primaria, brindándole una herramienta sencilla y actualizada para uso en la consulta. El fin último es la detección precoz de las causas de baja estatura (BE) que no forman parte de las consideradas “variantes normales del crecimiento” y que requieren un tratamiento específico. Dentro de éstas se encuentran tanto las de etiologías relativamente frecuentes y que se benefician con el tratamiento con hormona de crecimiento (HC)<sup>3,4,5,6,7</sup> como las originadas en nuevas causas genéticas que determinan BE (tanto armónica como disarmónica) y merecen ser estudiadas adecuadamente.<sup>8,9</sup> Es destacable la necesidad de evaluar a aquellos niños que nacen con peso o talla menor a lo que corresponde a la edad gestacional. Según se consigna en diferentes publicaciones, hasta un 10% –aproximadamente– de todos los recién nacidos se encuentran en estas condiciones y uno de cada diez miembros de este grupo no experimenta un crecimiento compensador dentro de los primeros años de nacido. Este subgrupo merece una particular consideración y seguimiento.<sup>10</sup>

Es de suma importancia el control de crecimiento y desarrollo (peso, talla y examen clínico) en forma periódica hasta que el niño alcance su talla final para detectar precozmente aquellos factores que puedan modificar el carril de crecimiento. Los controles periódicos con las respectivas medidas de talla del niño (mediciones efectuadas por un mismo evaluador) permiten calcular

su velocidad de crecimiento y eventualmente sospechar aquellas patologías que cursan con una disminución de la velocidad de crecimiento. La ausencia de estos controles periódicos de talla podría ser responsable de que se pasaran por alto algunas de ellas.<sup>11</sup>

Se engloba con el término **baja estatura a:**

- Todo niño cuya talla se encuentre por debajo del percentil 3 en la curva de talla (según edad, sexo y etnia) o por debajo de 2 desviaciones estándar (DE) de la curva de crecimiento considerada normal para esa población.

- Todo niño con crecimiento normal ( $\pm 2$  DE para la población general), pero por debajo de  $> 2$  DE para la talla objetivo genética.

- Todo niño con predicción de talla adulta  $> 2$  DE por debajo de la talla objetivo genética (TOG).

- Todo niño en el que se detecte persistencia de una velocidad de crecimiento menor a la correspondiente para la edad.<sup>1</sup>

Es mandatorio el estudio de todo paciente que se incluya dentro de esta definición, para lo cual se sugiere implementar el algoritmo que se desarrolla a continuación en las siguientes secciones.

## Evaluación Inicial

Como parte de la evaluación inicial del crecimiento de un niño se recomienda tener en cuenta cinco elementos del interrogatorio y examen clínico (junto a la radiografía de carpo) según se propone en el algoritmo. La tabla 1 enumera las variables a considerar para definir si el crecimiento del niño es normal y si se espera que alcance la TOG.<sup>2</sup>

Puede darse el caso de un niño con crecimiento dentro de los límites normales de talla que, sin embargo, sea patológico (una sola medición de talla que se encuentre dentro de un carril normal en la curva de crecimiento no garantiza un crecimiento adecuado; si velocidad de crecimiento se mantiene en  $< -1$  DE es obligatorio descartar causas patológicas, de modo que resulta importante evaluar la velocidad de crecimiento.<sup>12</sup>

Asimismo, es relevante correlacionar la talla del niño (percentil de talla) con su TOG. Reviste importancia la correlación de estas dos mediciones ya que la evaluación de dos niños (con la misma talla y edad) resultará diferente si las tallas de los respectivos padres determinan diferentes TOG para cada uno de los niños.

En cada caso en el que se evalúe el crecimiento,

**Tabla 1:** Cinco elementos a considerar para la evaluación inicial del crecimiento de un niño.

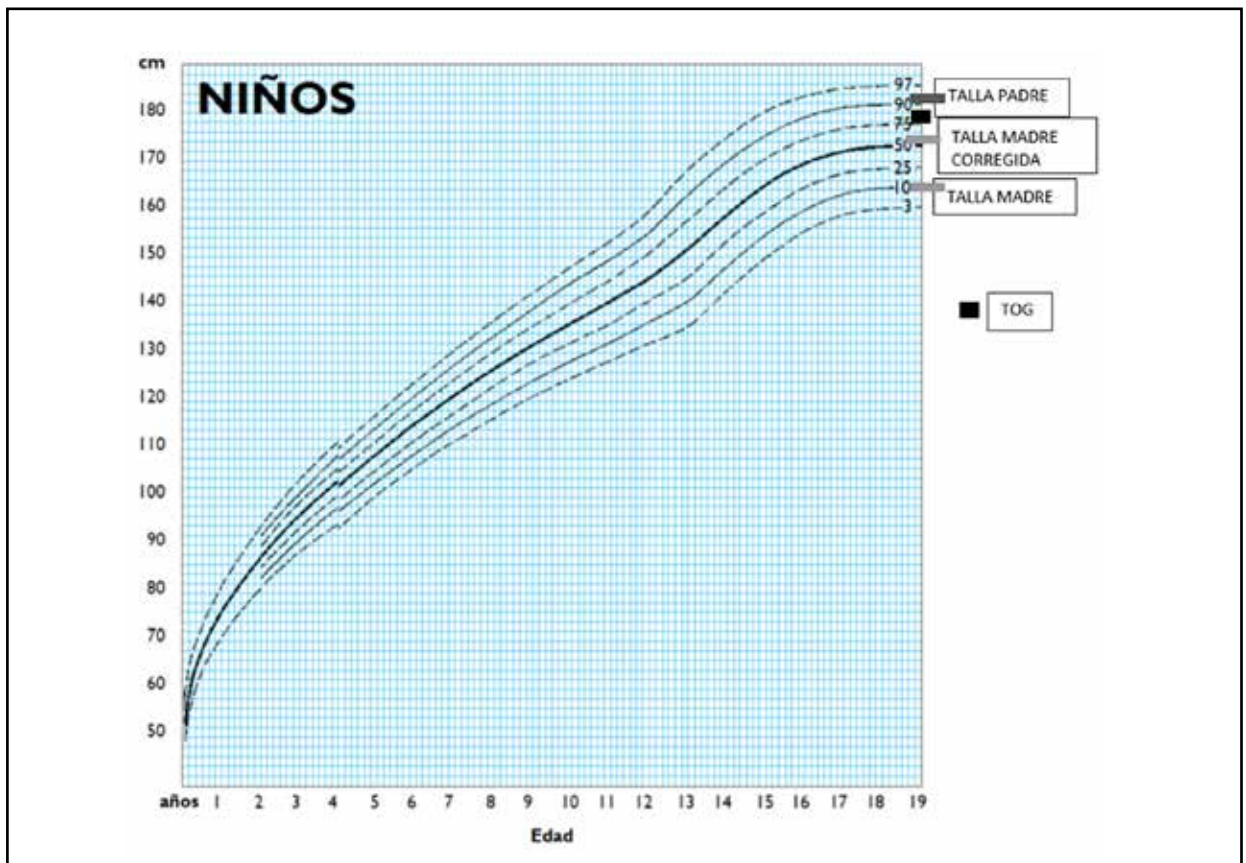
<b>ANAMNESIS</b>	Peso al nacer Talla al nacer Perímetro cefálico al nacer
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>	Talla paterna Talla materna para el cálculo de la TOG
<b>EDAD</b>	Años y meses, al momento de la consulta
<b>EXAMEN CLÍNICO</b>	General Peso al momento de la consulta Talla al momento de la consulta Caracteres sexuales. Estadio de Tanner
<b>RADIOGRAFÍA DE CARPO</b>	Edad ósea

se recomienda marcar en la curva de talla, a la altura de los 19 años, la TOG correspondiente a ese paciente. La fórmula utilizada para el cálculo de la TOG difiere según el sexo:

- niños:  $(\text{talla paterna} + \text{talla materna} + 12,5) / 2 = \dots$   
( $\pm 8,5$ )

- niñas:  $(\text{talla paterna} + \text{talla materna} - 12,5) / 2 = \dots$   
( $\pm 8,5$ )

En la figura 1 se observa, a modo de ejemplo, el posicionamiento de la talla de los padres en la curva de crecimiento de un varón.

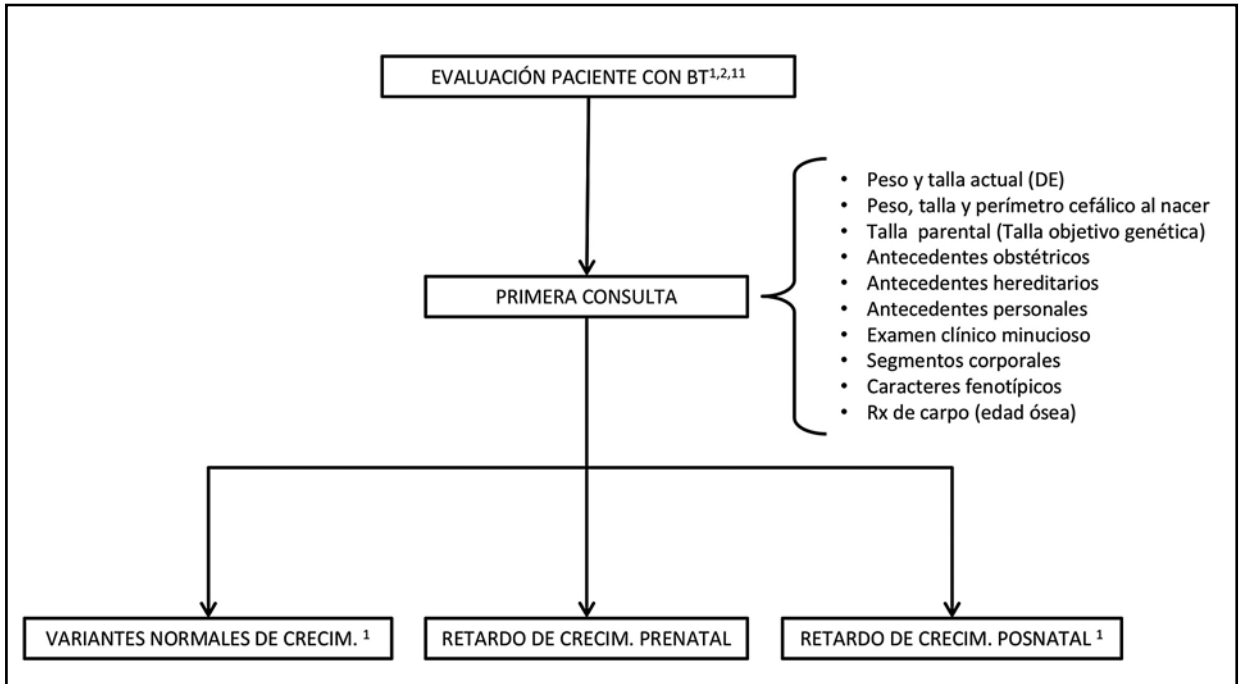


**Figura 1:** TOG: Talla objetivo genética. **Talla madre corregida** = talla de la madre (cm) + 12,5.

Una vez realizada la evaluación inicial en la primera consulta y hecho el interrogatorio sobre los antecedentes obstétricos y hereditarios entre otros (datos que figuran en el algoritmo como parte de la evaluación inicial), puede situarse al niño dentro de

una de las tres variantes de crecimiento (véase la figura 2):<sup>1,13,14</sup>

- A: variantes normales del crecimiento.
- B: retardo de crecimiento prenatal.
- C: retardo de crecimiento posnatal.



**Figura 2:** Evaluación inicial del niño con baja estatura; DE = desviación estándar; crecim. = crecimiento.

**Desarrollo del algoritmo**

Se desarrolló un algoritmo (que contempla todas las variables a considerar en el diagnóstico y tratamiento de la baja talla) que por razones de claridad ha sido subdividido en tres partes. La parte “A” corresponde a las **variantes normales del crecimiento**. Dentro de éstas se engloban la baja talla genética familiar, el retardo constitucional de crecimiento (madurador lento) y el retardo puberal simple. En la figura 3 pueden apreciarse las características más relevantes de cada una de ellas.

Cuando el paciente se encuentra dentro de una de estas tres variantes, se sugiere realizar seguimiento de su crecimiento que comprende la evaluación de peso, talla, desarrollo puberal y velocidad de crecimiento cada 3 a 6 meses; si esta última es acorde a la edad solo se sugiere

continuar con el control clínico del niño, y si la velocidad está disminuida, es recomendable la derivación al especialista (en este caso se encuadra, conforme lo señala el algoritmo, dentro de las variantes de retardo de crecimiento posnatal, que se tratará en detalle más adelante).

**Retardo del crecimiento prenatal**

La parte central, recuadro inferior, del algoritmo de la figura 2 corresponde al **retardo de crecimiento prenatal**. (Ver Figura N°4). Al mismo lo podemos dividir en armónico o disarmónico. Dentro de este grupo se encuentran las patologías que se enumeran en la tabla 2, con algunas de las características más relevantes de cada una de ellas para que las tengas en cuenta al momento de la evaluación. Ver Tabla N° 2.

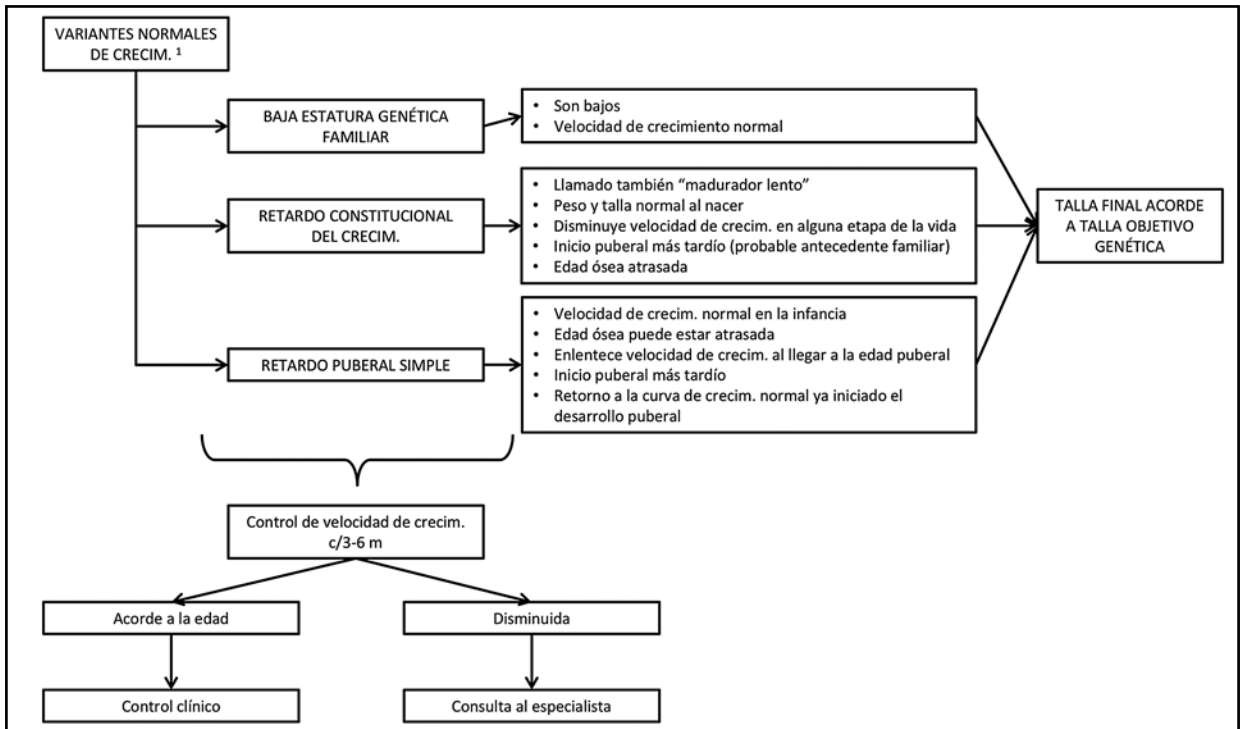


Figura 3: Variantes normales del crecimiento. BT = baja talla; c/ 0 cada; m = meses.

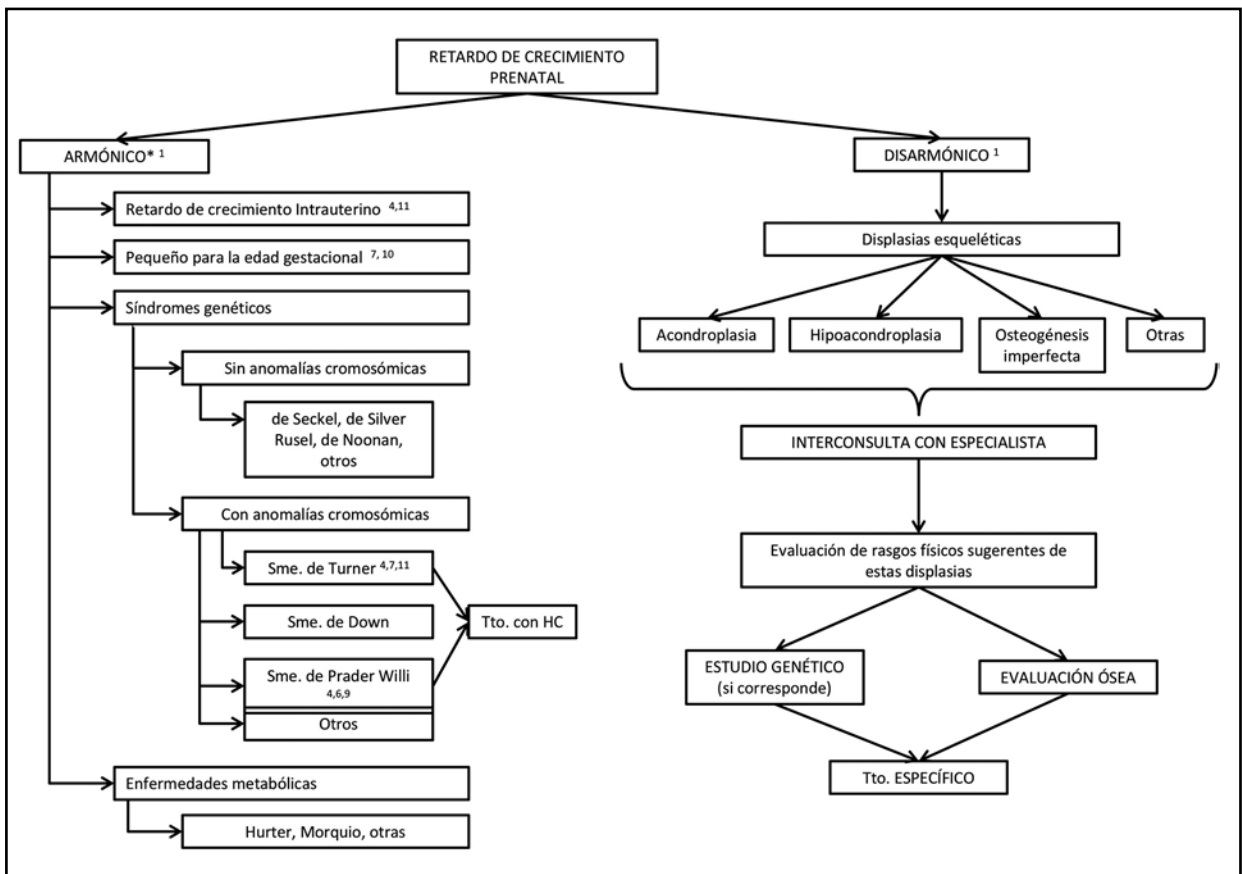


Figura 4: Retardo de crecimiento prenatal. \*Se desarrolla en la tabla 2.

**Tabla 2:** Causas de retardo de crecimiento prenatal armónico. RCIU = retardo del crecimiento intrauterino.

<b>RETARDO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nacen con bajo peso para la edad gestacional</li> <li>- Pueden tener:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>* Alteración del crecimiento prenatal. Afectado principalmente el peso (<b>disarmónico</b>). Se desnutrieron en el último trimestre del embarazo. Recuperan su tamaño normal en tiempos variables.</li> <li>* Bajo peso en concordancia con baja longitud corporal (<b>armónicos</b>). La noxa actuó en el segundo trimestre de gestación. 8 a 10% de ellos no recupera su crecimiento normal o lo hace parcialmente. (3,4)</li> </ul> </li> </ul>
<b>PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se relaciona este concepto con el peso o talla al momento del nacimiento, pero no toma en cuenta la velocidad de crecimiento durante la gestación.</li> <li>- Se define cuando el peso o la talla al nacer se encuentran por debajo de -2 SDS de la media (para su edad gestacional y sexo).</li> <li>- La definición de PEG se refiere a un crecimiento fetal patológico.</li> <li>- Cuando son seguidos hasta la adultez, no presentan un crecimiento compensatorio y van a ser adultos más bajos. (5,6)</li> </ul>
<b>SINDROMES GENÉTICOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es un trastorno autosómico recesivo. Enanismo proporcionado de origen prenatal, con microcefalia y aspecto de cabeza de pájaro y retraso mental.</li> </ul>
- SIN ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de Seckel.</li> <li>- Síndrome de Silver Rusel.</li> <li>- Síndrome de Noonan.</li> <li>- Macrocefalia relativa, clinodactilia del 5º dedo, escaso tejido celular subcutáneo, asimetría corporal. Talla promedio final: 150 cm. en varones, 140 cm. en mujeres.</li> <li>- Presentan baja talla, cardiopatía, facie característica y alteraciones esqueléticas.</li> </ul>
- CON ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de Turner.</li> <li>- Síndrome de Down.</li> <li>- Síndrome de Prader Willi. (7,8)</li> <li>- Otros síndromes.</li> <li>- Monosomía del cromosoma X, alteraciones estructurales del mismo o mosaicos cromosómicos. Baja talla y disgenesia gonadal. Todas deterioran su crecimiento en la edad puberal. Talla final: 20 cm. menor a la media. Se benefician con el tratamiento con hormona de crecimiento.</li> <li>- Facie característica, baja talla, discapacidad cognitiva.</li> <li>- Hipotonía, mala alimentación en la infancia, hiperfagia, evolución a obesidad, hipogonadismo, baja talla adulta. Discapacidad cognitiva y de la conducta.</li> </ul>
<b>ENFERMEDADES METABÓLICAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hurter.</li> <li>- Morquio.</li> <li>- Otras.</li> </ul>

Frente al diagnóstico RCIU o en niños pequeños para la edad gestacional, se sugiere el seguimiento con control periódico de peso y talla hasta los 2 años.<sup>10,19-22</sup> En ese momento, debemos reevaluar al niño/a; el 90% presentará crecimiento compensador, que los sitúa en el carril genético de crecimiento; sin embargo, alrededor del 10 % no lo logra, e integrará el grupo de quienes serán más bajos que la TOG a la edad adulta. Para los que alcanzan la talla esperada, solo se sugiere control de crecimiento como en el resto de la población infantil. En el 10 % de la población con baja estatura que no presentó crecimiento compensador a los 2 años, es decir con talla menor a -2,5 DE (para menores de 2 años) o talla menor a -2,0 DE (para mayores de 2 años), se sugiere evaluar y descartar en primer lugar otras causas de baja talla. Si se detecta alguna patología, se debe implementar el tratamiento adecuado; de lo contrario realizar una interconsulta con el endocrinólogo quien reevaluará ese niño. La persistencia de una talla inferior a -2,0 DE (entre los 2 y 4 años de edad), es indicación para el tratamiento con HC, ya que de lo contrario el paciente mostrará una talla final en la adultez menor a la TOG.<sup>22</sup>

### Síndromes genéticos

En caso de sospecha de Síndrome de Turner (bajo peso y talla al nacimiento; y bajo crecimiento posterior) debe realizarse el estudio genético *ad hoc* y, de confirmarse la presencia de este síndrome y la factibilidad de la implementación (mediante estudios y controles, por ej.: cardiovasculares, entre otros) está indicado el tratamiento con HC<sup>23,24,25</sup>. En los pacientes con sospecha clínica de síndrome de Prader Willi se sugiere también el estudio genético y con la confirmación diagnóstica, la derivación al especialista. Con HC hay mejoría metabólica; el tratamiento hormonal se indica a partir de los 2 años y antes del desarrollo de la obesidad.

En relación con el resto de los síndromes genéticos la recomendación es realizar en paralelo tanto la interconsulta con el genetista como con el endocrinólogo, para una evaluación integral, genética, metabólica y del crecimiento.<sup>22</sup>

Dentro de los **retardos de crecimiento prenatal disarmónicos**, que constituyen el segundo grupo dentro de los retardos de crecimiento prenatal, se encuentran las displasias esqueléticas tales como las acondroplasias, las hipocondroplasias y las osteogénesis imperfectas (por nombrar las más prevalentes), entre otras.

Estos casos ameritan la oportuna interconsulta con el especialista; el estudio genético y la minuciosa evaluación ósea del paciente.

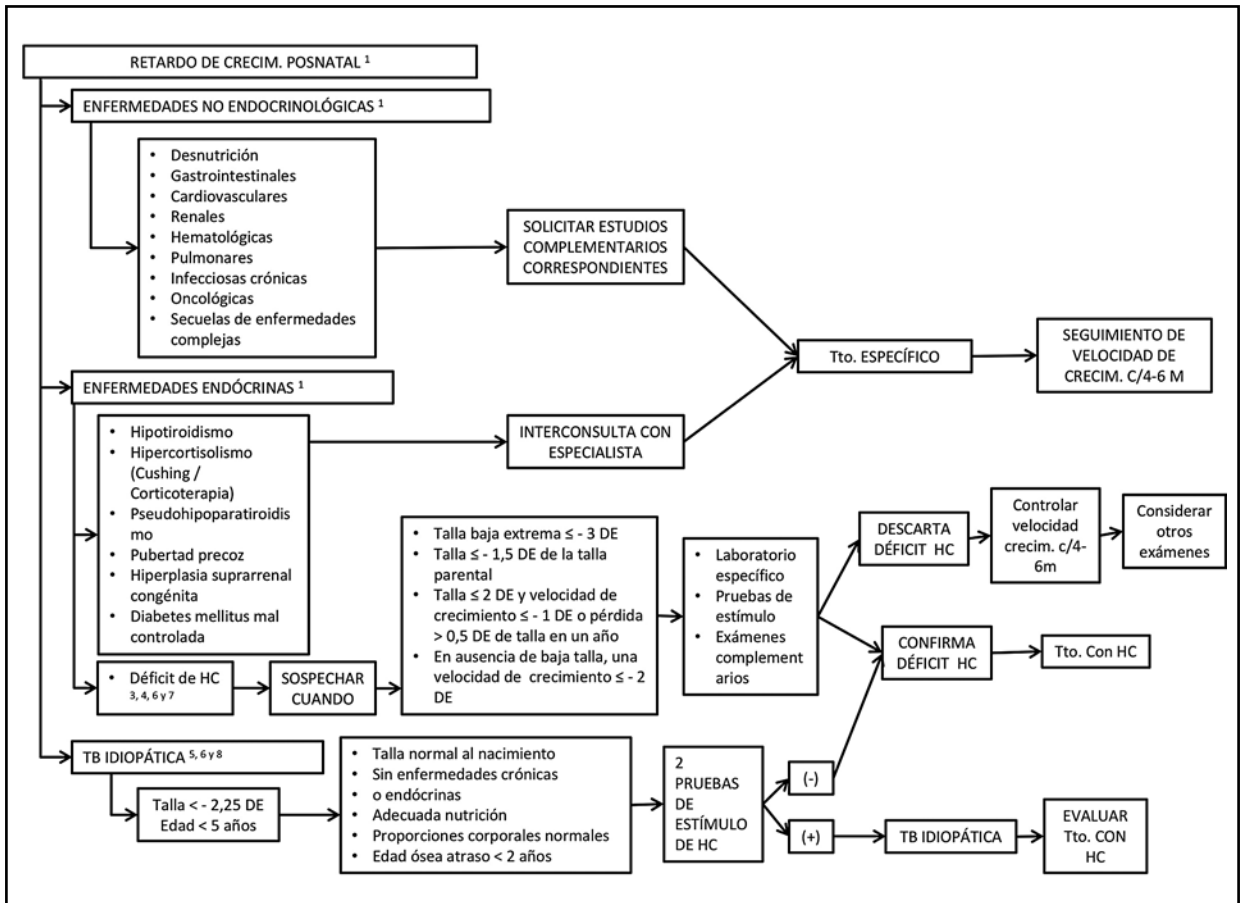
### Retardo de crecimiento posnatal

Existen tres grandes grupos en los que puede incluirse un paciente con baja talla posnatal: de etiología no endocrinológica, de causa endocrinológica, y finalmente la talla baja idiopática. Esta clasificación inicial permite abordar cada caso adecuadamente.

### Causas no endocrinológicas

Dentro de este grupo debemos descartar que no estemos ante la presencia de: desnutrición, enfermedades gastrointestinales, cardiovasculares, hematológicas, pulmonares, infecciosas crónicas, oncológicas, renales y secuelas de enfermedades complejas (traumatismos craneales, quimioterapia o radioterapia, entre otras).<sup>26-28</sup> De acuerdo a la sospecha clínica debemos solicitar los estudios complementarios correspondientes con el fin de arribar a la etiología<sup>29</sup> e iniciar el tratamiento correspondiente a la vez que realizamos un seguimiento del crecimiento para evaluar la recuperación del carril de crecimiento. Cabe señalar que el eje de la hormona de crecimiento es muy sensible (y en algunos casos el primero en afectarse) ante traumatismos de cráneo, quimioterapia y radioterapia, con lo cual sugiero especial atención en el seguimiento de estos niños/as a largo plazo ya que la deficiencia de esta hormona (entre otras) puede ponerse de manifiesto hasta años posteriores a la lesión o tratamiento.<sup>27,29</sup> De esta manera se verá afectada la velocidad de crecimiento y si no los derivamos oportunamente para evaluación y eventual tratamiento con hormona de crecimiento, estos pacientes tendrán una talla final muy por debajo de la talla objetivo genética.

En este grupo se encuentran también las enfermedades renales, en particular la insuficiencia renal es una de las que inciden más negativamente sobre la velocidad de crecimiento y por ende la talla. La BE por insuficiencia renal aparece tantos en casos moderados como graves de la afección. Según un informe del *North American Renal Trials and Collaborative Studies* el 37% de los pacientes que recibieron tratamiento conservador, el 47% de los que recibieron diálisis, y el 43% de los que recibieron trasplante renal presentaron BE severa (< 2DE). La acción de la HC endógena de estos niños es deficiente, por lo que se sugiere la derivación al



**Figura 5:** Algoritmo diagnóstico y terapéutico de retardo de crecimiento posnatal; CRECIM = crecimiento; Tto. = tratamiento; TB = talla baja; DE = desviación estándar; HC = hormona de crecimiento; c/ 4-6 M = cada 4-6 meses.

especialista para evaluación y eventual tratamiento con hormona de crecimiento; ya sea en la etapa pre-dialítica, dialítica o post trasplante renal. Se ha demostrado que quienes fueron tratados con HC lograron una talla final más elevada (y hasta recuperación de crecimiento) comparados con los no tratados.<sup>30-32</sup>

**Causas endocrinológicas**

Un segundo grupo de causas del retardo de crecimiento posnatal son (véase la Figura 5) las enfermedades endocrinológicas: hipotiroidismo, hipercortisolismo, el pseudohipoparatiroidismo, pubertad precoz, hiperplasia suprarrenal congénita, la diabetes mellitus mal controlada, y el déficit de HC. Frente a la sospecha casos de este tipo, la sugerencia es derivar al especialista quien iniciará el tratamiento correspondiente y controlará asimismo la velocidad de crecimiento y la adecuada

recuperación del carril de talla. Con relación al déficit de HC,<sup>33,34</sup> en la figura 5 se pueden observar cuáles son las situaciones en las que debemos sospechar esta deficiencia.

Si el niño reúne alguna de las características enunciadas, se recomienda realizar las pruebas de estímulo correspondientes para el diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Si el déficit está presente, se deberá iniciar el tratamiento con HC y hacer un seguimiento adecuado. Cabe remarcar en la actualidad se pueden realizar pruebas genéticas en niños con déficit de HC, y que estas determinaciones ayudan al profesional en la predicción de respuesta al tratamiento.<sup>34</sup> Si se descarta déficit de HC, se sugiere de todos modos hacer seguimiento de peso, talla y velocidad de crecimiento cada 4 a 6 meses y reevaluar por la posibilidad de otras etiologías.<sup>35,12,36</sup>



### Baja talla idiopática

La baja talla idiopática se define auxológicamente por una talla menor a 2 DE para la edad, sexo, talla media parental, en un grupo poblacional sin evidencia de enfermedad y después de una completa evaluación endocrinológica que incluya la prueba de estímulo con GH. Asimismo, se diagnosticará baja talla idiopática ante la predicción de talla adulta por debajo de 2 DE. En síntesis, ante la presencia de un niño con baja talla y con estas características clínicas

y auxológicas; y en quien se haya descartado deficiencia de GH, el médico debe considerar este diagnóstico y derivar al especialista quien determinará la necesidad o no de tratamiento con hormona de crecimiento.<sup>37-39</sup>

En la tabla 3 se resumen las causas de BE con indicación actual de tratamiento con HC y las dosis hormonales recomendadas, de probado efecto positivo en la talla final, masa ósea y muscular y calidad de vida de estos pacientes.<sup>15,3,12</sup>

**Tabla 3:** Indicaciones actuales de tratamiento con hormona de crecimiento.

INDICACIÓN*	DOSIS RECOMENDADA (mg/kg peso/día)
Déficit de hormona de crecimiento	0,025-0,035
Pequeño para la edad gestacional	0,035-0,067
Retardo de crecimiento intrauterino	0,035-0,067
Síndrome de Turner	0,045-0,067
Insuficiencia renal crónica	0,045-0,050
Síndrome de Prader Willi	0,030-0,035
Mutaciones del gen SHOX	0,045-0,050

\*Otras indicaciones aprobadas en algunos países: Síndrome de Noonan y Baja talla idiopática.

### Comentario final

Se subraya la importancia del seguimiento adecuado y periódico del crecimiento a todo paciente pediátrico desde el momento en que el médico lo ve en la primera consulta y hasta el final de su desarrollo puberal.<sup>40</sup> De esta manera se podrá detectar precozmente

cualquiera de las alteraciones que se consideraron en este algoritmo de evaluación del niño con BE y tomar a tiempo las decisiones conducentes a la resolución del problema, para el cual existe tratamiento en buena cantidad de casos.

### Referencias

- Argente J. *Challenges in the management of short stature*. Horm Res Paediatr 85:2-10, 2016.
- Hokken-Koelega ACS. *Diagnostic workup of the short child*. Horm Res Paediatr 76:6-9, 2011.
- Collett-Solberg PF. *Update in growth hormone therapy of children*. J Clin Endocrinol Metab 96:573-579, 2011.
- Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. *Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence*. Arch Dis Child 101:96-110, 2016.
- Baron J, Säwendahl L, De Luca F y col. *Short and tall stature: a new paradigm emerges*. Nat. Rev. Endocrinol 11:735-746, 2015.

6. Vimpani GV, Vimpani AF, Pocock SJ, Farquhar JW. *Differences in physical characteristics, perinatal histories, and social backgrounds between children with growth hormone deficiency and constitutional short stature.* Arch Dis Child 56:922-28, 1981.
7. Deillon E, Hauschild M, Faouzi M y col. *Natural history of growth hormone deficiency in a pediatric cohort.* Horm Res Paediatr 83:252-61, 2015.
8. Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M y col. *Novel genetic causes of short stature.* Eur J Endocrinol 174:R145–R173, 2016.
9. Şıklar Z, Berberoğlu M. *Syndromic disorders with short stature.* J Clin Res Pediatr Endocrinol 6:1-8, 2014.
10. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. *Small for gestational age: short stature and beyond.* Endocr Rev 28:219-51, 2007.
11. Hussein A, Farghaly H, Askar E y col. *Etiological factors of short stature in children and adolescents: experience at a tertiary care hospital in Egypt.* Ther Adv Endocrinol Metab 8:75-80, 2017.
12. Ibáñez Toda L, SMV. *Abordaje de la talla baja.* En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2015. Madrid: Lúa Ediciones 3.0:85-89, 2015.
13. Stalman SE, Hellings I, van Dommelen P y col. *Application of the Dutch, Finnish and British Screening Guidelines in a Cohort of Children with Growth Failure.* Horm Res Paediatr 84:376-82, 2015.
14. Hochberg Z. *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology.* Series Editor: Z Hochberg. 2nd, Revised edition. Haifa, Ze' ev Hochberg. Chaps 2-6, 2007.
15. Pipman V, Alonso G, Escobar ME y col. *Comité Nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Actualización. Indicaciones actuales para el uso de la hormona de crecimiento. Growth hormone .* Arch Argent Pediatr 112:89-95, 2014.
16. Ranke MB, Lindberg A, on behalf of the KIGS International Board. *Observed and Predicted Growth Responses in Prepubertal Children with Growth Disorders: Guidance of Growth Hormone Treatment by Empirical Variables.* J Clin Endocrinol Metab 95:1229-1237, 2010.
17. Clayton PE, Cianfarani P, Czernichow G y col. *CONSENSUS STATEMENT: Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society.* J Clin Endocrinol Metab 92:804-810, 2007.
18. Goldstone P, Holland AJ, Hauffa BP y col. *Recommendations for the Diagnosis and Management of Prader-Willi Syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 93:4183-4197, 2008.
19. Horikawa R, Tanaka T, Nishinaga H y col. *Evaluation of growth hormone treatment efficacy in short Japanese children born small for gestational age: Five-year treatment outcome and impact on puberty.* Clin Pediatr Endocrinol 26:63-72, 2017.
20. Zeve D, Regelmann MO, Holzman IR, Rapaport R. *Small at Birth, but How Small? The Definition of SGA Revisited.* Horm Res Paediatr 86:357-360, 2016.
21. Dahlgren J, Albertsson Wikland K. *Final Height in Short Children Born Small for Gestational Age Treated with Growth Hormone.* Pediatr Res 57:216-222, 2005.
22. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. *Small for Gestational Age: Short Stature and Beyond.* Endocr Rev 28:219-251, 2007.
23. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS y col. *Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: Proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting.* Eur J Endocrinol. 177:G1-G70, 2017.
24. Sheker V, Danda R, Sreedevi P y col. *Growth Hormone Treatment in Turner's Syndrome: A Real World Experience.* Indian J Endocrinol Metab. 21:378-381, 2017.
25. Bucurzan S, Miclea D, Popp R y col. *Clinical and genetic characteristics in a group of 45 patients with Turner syndrome (monocentric study).* Ther Clin Risk Manag 13:613-622, 2017.
26. Mulder RL, Kremer LCM, Van Santen HM y col. *Prevalence and risk factors of radiation-induced growth hormone deficiency in childhood cancer survivors: A systematic review.* Cancer Treat Rev 35:616-632, 2009.
27. Personnier C, Crosnier H, Meyer P y col. *Prevalence of Pituitary Dysfunction After Severe Traumatic Brain Injury in Children and Adolescents: A Large Prospective Study.* J Clin Endocrinol Metab 99:2052-2060, 2014.
28. Leal-Cerro A, Rincón, MD, Domingo MP. *Disfunción neuroendocrina y agresión cerebral. Reunión de consenso.* Endocrinol Nutr. 56:293-302,2009.
29. Xu Ch, Zhang X, Dong L y col. *MRI features of growth hormone deficiency in children with short stature caused by pituitary lesions.* Expl Ther Med 13:3474-3478,2017.
30. Akchurin OM, Kogon AJ, Juhi K y col. *Approach to growth hormone therapy in children with chronic kidney disease varies across North America: the Midwest Pediatric*

- Nephrology Consortium report.* BMC Nephrol 18:181-188, 2017.
31. Fine RN, Stablein D. *Long-term use of recombinant human growth hormone in pediatric allograft recipients: a report of the NAPRTCS Transplant Registry.* Pediatr Nephrol 20:404-408, 2005.
  32. Mahan JD. *Applying the Growth Failure in CKD Consensus Conference: Evaluation and treatment algorithm in children with chronic kidney disease.* Growth Horm IGF Res 16: S68-S78, 2006.
  33. García E. *Evidencias en el tratamiento con hormona del crecimiento. Nuevas indicaciones.* En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2010. Madrid: Exlibris Ediciones 55-64, 2010.
  34. Khadilkar V, Phadke N, Khatod K y col. *Molecular genetics of growth hormone deficient children: correlation with auxology and response to first year of growth hormone therapy.* J Pediatr Endocrinol Metabol 30:669 -675, 2017.
  35. Pfaffle R. *Hormone replacement therapy in children: The use of growth hormone and IGF-I.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 29:e339-352, 2015.
  36. Brod M, Alolga SL, Beck JF y col. *Understanding burden of illness for child growth hormone Deficiency.* Qual Life Res 26:1673-1686, 2017.
  37. Carrascosa A, Fernández Longás R, Gracia Bouthelie, JP y col. *Talla baja idiopática. Revisión y puesta al día.* An Pediatr (Barc) 75:204.e1—204.e11 ,2011.
  38. P. Cohen AD, Rogol CL, Deal P y col. *Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop.* J Clin Endocrinol Metab 93:4210-4217, 2008.
  39. Im M, Kim YD, Han HS. *Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature and idiopathic growth hormone deficiency.* Ann Pediatr Endocrinol Metab 22:119-124, 2017.
  40. Scherdel P, Dunkel L, Van Dommelen P y col. *Growth monitoring as an early detection tool: a systematic review.* Lancet Diabetes Endocrinol 4: 447-56, 2016.

---

*“Antes de la batalla todo debe ser preparación, pero una vez iniciado el combate hay que saber usar la improvisación”.*

JULIO ARGENTINO ROCA  
(ESTANCIA “EL VIZCACHERAL, TUCUMÁN 1843 – BUENOS AIRES 1914)  
(APLICABLE A LA MEDICINA)