

# EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA BAJA ESTATURA EN NIÑOS NACIDOS “PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL”

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

1- Jefe del Servicio de Endocrinología Hospital Provincial del Centenario.

2- Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica (SLEP)

## Resumen

La baja estatura es un motivo de consulta al médico pediatra o de atención primaria. Realizar una correcta evaluación de la misma es importante para la detección temprana de los trastornos de crecimiento que se benefician con un tratamiento adecuado. El presente trabajo pone el foco en la evaluación de los niños pequeños para la edad gestacional (PEG), detectar aquellos que no realizan oportunamente su catch up dentro de los primeros 2 a 3 años de vida y considerar el tratamiento con hormona de crecimiento.

Como parte de la evaluación es necesario determinar la talla objetivo genética (TOG) y marcar la misma en la curva de crecimiento de nuestro paciente (como si fuese el horizonte de talla al que debería llegar en su adultez), surge de esto también el concepto de talla proyectada. Esta es en mi opinión tan importante de determinar (junto con la TOG) al momento de evaluar el crecimiento de cualquier niño/a.

Está muy bien estudiado que aquellos niños nacidos PEG que no recuperan su catch up se benefician al realizar el tratamiento con hormona de crecimiento (HC). Esta constituye una de las indicaciones de hormona de crecimiento a nivel mundial.

**Palabras claves:** baja estatura/talla, pequeño para la edad gestacional, talla objetivo genética, hormona de crecimiento, talla proyectada.

## Abstrac

*Short stature is a reason for consulting a pediatrician or primary care doctor.*

*Carrying out a correct evaluation is important for the early detection of growth disorders that benefit from adequate treatment.*

*The present work focuses on the evaluation of small children for gestational age (SGA), detecting those who do not timely catch up within the first 2 to 3 years of life and considering treatment with growth hormone.*

*As part of the evaluation, it is necessary to determine the genetic target height (TOG) and mark it on the growth curve of our patient (as if it were the height horizon that they should reach in adulthood), the concept also arises from this of projected size. This is in my opinion so important to determine (along with the TOG) when evaluating the growth of any child.*

*It is very well studied that those children born SGA who do not recover their catch up benefit from treatment with growth hormone (GH). This constitutes one of the indications for growth hormone worldwide.*

**Keywords:** *short stature/height, small for gestational age, genetic target height, growth hormone, projected height.*

La baja estatura constituye un motivo de consulta frecuente para el pediatra o médico de atención primaria. La angustia por parte de los padres al ver que su hijo/a viene creciendo más lentamente que el resto de los compañeros del grado genera en parte dicho motivo de consulta, al igual que en otras oportunidades es detectado por parte del médico al momento de la consulta.

El foco de este trabajo esta puesto en una de las diferentes entidades que cursan con baja estatura como lo son los “niños nacidos pequeños para la edad gestacional” (PEG). Entidad que viene siendo estudiada cada vez más priorizando las consecuencias metabólicas y de talla que pueden presentar estos niños si no se realiza una intervención temprana y adecuada.<sup>1</sup>

En el crecimiento de los niños intervienen factores genéticos, nutricionales, medioambientales y hormonales. Algunos de ellos son modificables, es decir, sobre los cuales podemos intervenir; y otros no modificables. Todos ellos en garantizan los cambios necesarios para llegar adecuadamente a la etapa adulta.<sup>1-3</sup>

Antes de ocuparme del desarrollo del tema que se expone en el título el trabajo, es importante definir el concepto “baja estatura” para poder englobar y clasificar luego a todas aquellas causas que se engloban en esta definición.

Baja estatura se define:

- 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>1,4</sup>

Vistas las definiciones de baja estatura, pondré el enfoque en los niños PEG. Los incluimos dentro del grupo de retardos de crecimiento prenatales armónicos,<sup>1</sup> para organizar su evaluación y sospecha diagnóstica.

Desde hace más de 2 décadas se sabe que estos niños se benefician con el tratamiento con hormona de crecimiento (HC) en aquellos casos que no realizan espontáneamente el catch up correspondiente en los primeros años de vida.<sup>5</sup>

Veamos algunas características generales de los niños nacidos PEG:

- 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.
- 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).
- La definición de PEG se refiere a un crecimiento fetal patológico.
- Cuando son seguidos hasta la adultez, no presentan un crecimiento compensatorio y van a ser adultos más bajos.<sup>6,7</sup>

A modo de ayuda memoria se puede observar en el cuadro N°1 los valores de referencia correspondientes al percentil 3 (P3) tanto en peso como en talla en recién nacidos de ambos sexos.

**Cuadro 1.** Peso y talla al nacer según la edad gestacional.

PESO Y TALLA AL NACER SEGÚN EDAD GESTACIONAL				
Valores aproximados correspondientes a Percentil 3 (P3)				
Semanas al nacer	PESO (grs.)		TALLA (cm.)	
	NIÑOS	NIÑAS	NIÑOS	NIÑAS
30	1.000	800	37.0	36.5
31	1.200	900	38.0	38.0
32	1.300	1.000	39.2	39.0
33	1.400	1.300	40.5	40.0
34	1.600	1.500	41.5	41.5
35	1.850	1.700	43.0	42.5
36	2.050	1.900	44.0	43.5
37	2.250	2.100	45.0	45.0
3	2.350	2.150	46.0	46.0
39	2.420	2.350	47.0	46.5
40	2.500	2.420	48.0	47.0
41	2.550	2.480	49.0	48.0

Ante la presencia de un niño nacido PEG, se recomienda un control periódico y más exhaustivo de su crecimiento, en especial hasta los 2 años de edad; y si se trata de un bebé prematuro, el mismo es hasta los 4 años de edad. Al llegar a esa edad los mismos deben ser reevaluados para diferenciar cuales de ellos realizaron el catch up correspondiente con recuperación de talla ubicándose dentro del carril de su talla objetivo

genética (TOG) y cuales no.<sup>8-10</sup> El enfoque de esta publicación estará puesto en aquellos que no logran hacer su catch up y que deben ser evaluados para considerar la posibilidad de beneficiarse con el tratamiento con hormona de crecimiento.

Para leer y saber cual es la talla objetivo genética correspondiente a todo niño que estamos evaluando sugiero leer una publicación anterior mía en la cual se explica la fórmula y desarrollo un cuadro en el que ya presentan los cálculos correspondientes para cada talla de los padres y para ambos sexos. (<https://revistamedicaderosario.org/index.php/rm/article/view/202>)

En líneas generales el 90 % de los niños PEG presentan ese crecimiento compensador que los introduce dentro de su carril genético, pero cerca del 10% no lo logra; es decir, persisten con una talla menor a -2,5 DE (para menores de 2 años) o menor a -2,0 DE (para mayores de 2 años).<sup>1</sup> En ellos debemos descartar en primer lugar otras causas de bajo crecimiento, una vez descartadas las mismas y viendo que no recuperaron su carril entre los 2 a 4 años es recomendación iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento (HC) para mejorar su talla, alteraciones metabólicas y calidad de vida.<sup>10,11</sup>

Numerosos trabajos hablan en la actualidad de los beneficios no solo de talla en estos niños con el uso de la hormona de crecimiento sino también en otros aspectos (como lo mencioné en el párrafo anterior) que son necesarios tener en cuenta al momento de la indicación de la misma.

Debemos tener en cuenta diferentes factores al momento de la evaluación del crecimiento de estos niños a la edad de 2 o 4 años respectivamente.

El primero es el cálculo del Score de desvío de talla (SD) para definir si entra dentro del grupo de PEG.

Otro aspecto que es importante y de mucha utilidad en la evaluación (y también para la contención de la angustia de los padres al ver que su niño no crece de la misma manera que los demás) es la evaluación de la talla proyectada. Veamos a que se refiere este concepto.

La **talla o altura proyectada (TP)** nos permite tener una aproximación de cual será su altura al final de su crecimiento. La misma consiste en evaluar a que percentil corresponde el punto de su talla en la curva de crecimiento y los puntos correspondientes a sus tallas anteriores (canal de crecimiento actual). Es decir, si un niño viene creciendo en el percentil 10, su talla adulta proyectada será la correspondiente al carril 10

de percentil a los 18 años (talla adulta) (ver gráfico N°1). Luego esta altura proyectada debe ser comparada con la TOG de los progenitores.<sup>12</sup>

Si el percentil de la TP está por debajo de los 8 cm. (2 DS) de la TOG, ese niño PEG presenta una baja estatura con lo que se recomienda estudiar en detalle y eventualmente considerar el tratamiento con hormona de crecimiento.

Un punto a tener en cuenta en esta evaluación es la edad ósea de estos niños. Si la misma se encuentra retrasada o acelerada para el cálculo de la talla proyectada debemos tener en cuenta el carril correspondiente a la edad ósea y no el de talla, ya que la misma está marcando el carril de crecimiento en este caso.<sup>12</sup>

De ahí la necesidad de que el pediatra y/o el endocrinólogo realicen una correcta reevaluación de los niños PEG a la edad de 2 años, ya que todos aquellos que persistan con una talla por debajo de <-2,5 SDS a los 2 años de vida o <-2.0 SDS luego de los 3 años merecen ser estudiados detalladamente por su baja estatura.<sup>13,14</sup> Y si esta persiste entre los 3-4 años se recomienda el tratamiento con HC.

En cuanto a la etiología de la baja estatura en estos pacientes intervienen factores maternos, fetales y placentarios. Y en algunos casos también pueden estar involucrados factores genéticos. Enumeremos algunos de ellos:

#### Factores maternos:

- el estado nutricional de la mujer embarazada. La desnutrición o malnutrición materna predispone el desarrollo de niños PEG. También podemos nombrar como factores maternos:
- Mujeres previamente hipertensas
- Diabetes pregestacional
- Diabetes gestacional
- El desarrollo de preeclampsia
- Hipotiroidismo
- Infecciones importantes desarrolladas durante el embarazo.
- Enfermedades crónicas no infecciosas: por ejemplo, lupus eritematoso sistémico.

#### Factores placentarios:

- Alteraciones del cordón umbilical
- Desprendimiento o hematomas placentarios
- Corioamnionitis
- Entre otros

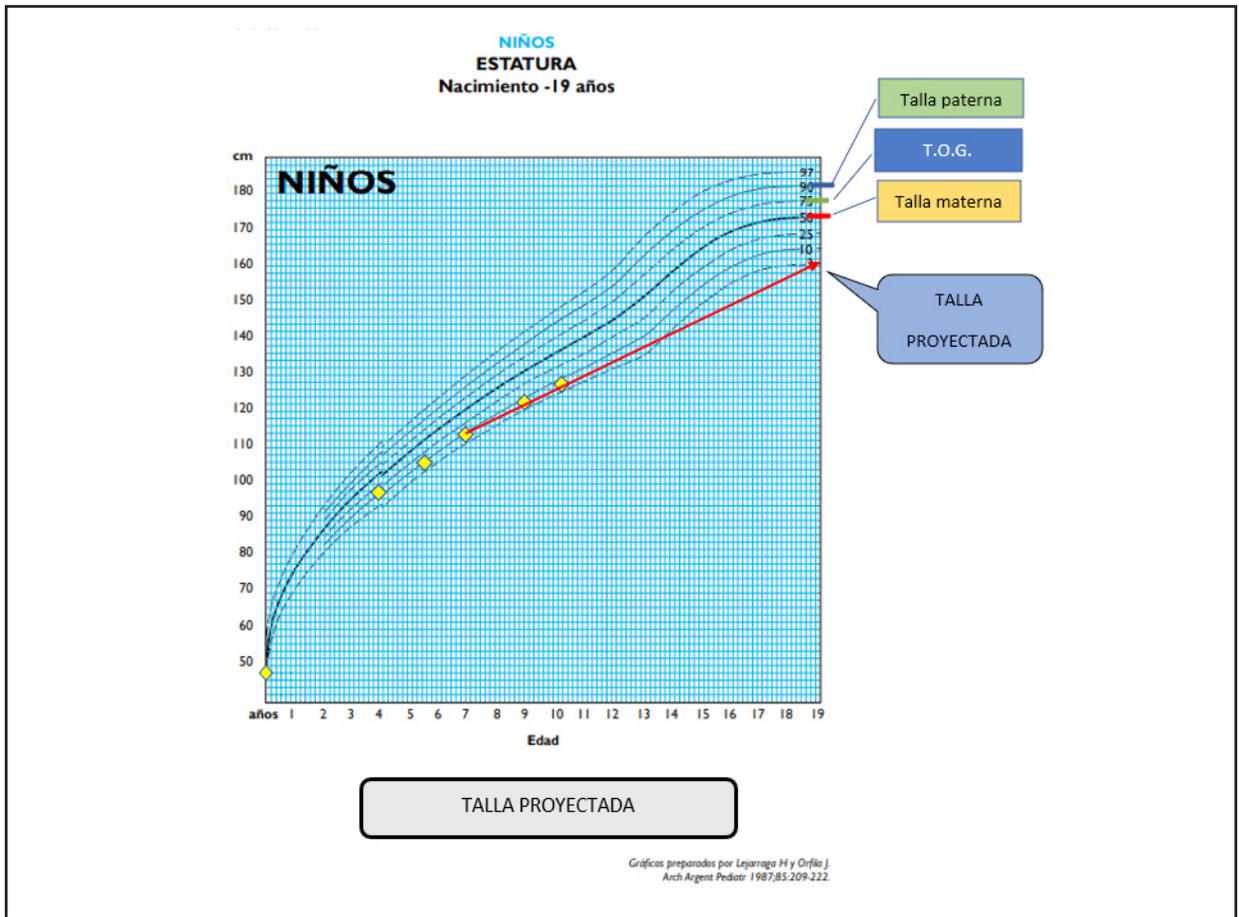


Gráfico N°1. Representación esquemática de la talla o altura proyectada.

Factores fetales:

- Malformaciones
- Síndromes genéticos
- Etc.<sup>11,13</sup>

Antes de hablar de la recomendación de tratamiento con HC en estos pacientes para la recuperación de su talla, recomiendo que nos detengamos a pensar si es solo la talla lo que se ve afectado en estos niños y lo único que mejorará con el tratamiento. Por supuesto que la respuesta es: NO.

No podemos olvidarnos de las demás consecuencias que pueden desarrollar los niños PEG de no realizar tratamiento en los que lo tienen indicado. Para ello recomiendo el seguimiento continuo de estos pacientes durante toda su infancia y adolescencia para pesquisar lo más precozmente posible a los que no realizan el catch up.

Debemos educar a los padres en lo importante que es que realicen los controles de crecimiento de forma periódica si presentan un niño/a nacido PEG, especialmente en los primeros 4 años de vida. En algunos de ellos nos puede impresionar que están recuperando su carril genético en los primeros dos años de vida pero luego experimentan una desaceleración del mismo que los lleva a continuar su crecimiento en un carril inferior al de sus progenitores y luego en la infancia no lo podrán recuperar por si solos.

Por eso es importante no quedarse con el concepto de que un niño que viene creciendo siempre en el mismo carril es que esta creciendo bien, sinó que debemos correlacionarlo con el carril de su TOG para determinar si efectivamente el niño está dentro del carril genético o no. Esto es una forma práctica, rápida y del consultorio para sospechar y detectar lo más precozmente posible a niños PEG que no están realizando su catch up, y poder

intervenir en ellos sabiendo que tenemos elementos para mejorar su crecimiento y evitar consecuencias no solo relacionadas a la talla.

Se sabe que aquellos niños que no recuperan el carril genético espontáneamente se benefician con el tratamiento con hormona de crecimiento (HC). Con lo cual deben ser derivados y evaluados por el especialista todos aquellos niños PEG que presenten una persistencia de su baja talla  $<-2,5$  DE a los dos años de vida o  $<-2.0$  DE entre los 3 y 4 años para ser estudiados minuciosamente y detectar aquellos que si se beneficiarán con el tratamiento con HC.<sup>13</sup> Cabe destacar que previamente se descartaron minuciosamente otras posibles etiologías que determinaron el menor crecimiento de estos niños.

La indicación de tratamiento con hormona de crecimiento en los niños PEG debe ser lo más precozmente posible. Para EEUU y América Latina la indicación esta aprobada a partir de los 2 años de vida, para Japón se autoriza su uso a partir de los 3 años y para todo Europa después de los 4 años.<sup>13,15,16</sup>

Un par de puntos a considerar que son importantes. Por un lado si consideramos la indicación de HC teniendo en cuenta el DE de talla la indicación es variable en los diferentes países pero ronda entre los  $-2.0$  y  $-2,5$  DE; cabe destacar que para la Administración de Alimentos y medicamentos de EEUU (FDA) no se establecen criterios de SDS de talla. Por otro lado las Agencias Europeas y Japonesas para la Evaluación de Productos Médicos (EMA y PMDA respectivamente) ponen en consideración una velocidad de crecimiento menor a 0 DE, no siendo así para América Latina y EEUU.<sup>13</sup>

Es de destacar que la Agencia Europea EMA considera que debe existir además una talla  $-1$  DE de la TOG.<sup>13</sup>

La dosis inicial recomendada de tratamiento con HC en estos niños es entre  $0,033$  ( $1 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ ) a  $0,067 \text{ mg/kg/día}$ .<sup>13</sup>

Se considera que el paciente es respondedor al tratamiento cuando se observa en el primer año de tratamiento una ganancia de velocidad de talla de al menos  $0,5$  DE.<sup>17</sup> En el caso de obtener en los primeros meses una respuesta parcial de recuperación de talla se sugiere:<sup>17</sup>

- Reevaluar la adherencia al tratamiento.
- Descartar otras etiologías concomitantes.
- Dosar IGF1 para evaluar si el nivel está en el rango de normalidad para su edad.
- Evaluar reajuste de dosis.

Durante el primer año de tratamiento la velocidad de recuperación de talla es mayor en comparación con los años subsiguientes, obteniendo un mayor incremento de talla en los 2 primeros años de tratamiento respecto al resto de los años. Y tener en cuenta que con las dosis más altas (dentro del rango de dosis) la respuesta suele ser mayor.<sup>18</sup>

Los resultados del tratamiento con HC en estos niños demuestran que el tratamiento puede tener un efecto positivo no solo en la altura, sino también en la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud informada por los niños nacidos pequeños para la edad gestacional.<sup>19</sup>

Diferentes ensayos clínicos identificaron como los mayores determinantes del aumento de la talla con el tratamiento con HC en los niños PEG a: la menor edad cronológica y a la menor edad ósea al inicio del tratamiento.<sup>20</sup>

En cuanto a la seguridad, los trabajos a largo plazo demostraron una muy buena tolerancia y seguridad con el tratamiento con HC en estos pacientes.<sup>20</sup> Durante el tratamiento se observaron:

- Niveles más altos de insulina en ayunas y en la POTG, pero a los 6 meses después de la interrupción de la rhGH, las concentraciones de insulina se normalizaron.
- Los niveles de HbA1c permanecieron en rangos de normalidad durante el tratamiento con rhGH (esto independientemente de la dosis ( $0,033$  frente a  $0,067 \text{ mg / kg / semana}$ )).<sup>21</sup>
- Además, la terapia con rhGH demostró un efecto beneficioso sobre los perfiles de lípidos séricos, la composición corporal, la densidad mineral ósea y el crecimiento de la cabeza.<sup>20</sup>

Además, la terapia con HC demostró beneficios no solo en la recuperación de la talla sino también en:

- El perfil lipídico.
- La composición corporal.
- La densidad mineral ósea.
- El crecimiento del perímetro cefálico.
- La calidad de vida.

Con el correr de los años cada vez son más los trabajos que evalúan estos aspectos en relación con la hormona de crecimiento.

Hablemos ahora un poco de las consecuencias metabólicas, endocrinológicas y de recuperación de talla que se pueden presentar de no realizar tratamiento con HC en estos pacientes.

Dentro de las consecuencias endocrinológicas se recomienda en estos niños hacer un seguimiento periódico no solo de la talla sino también del desarrollo puberal. Si bien en general estos niños desarrollan la pubertad a una edad normal, un porcentaje de ellos puede hacerla más precoz (y rápidamente progresiva, siendo la edad ósea un pobre predictor del tiempo puberal en ellos), lo cual si no se detecta precozmente y de ser necesario se acompaña de tratamiento para frenar la misma esto puede determinar una menor talla final.

En relación al eje GH/IGF1 tener en cuenta que si se observa una desaceleración de la velocidad de talla pueden agregar concomitantemente una deficiencia de hormona de crecimiento.<sup>17</sup>

En relación con la función ovárica tener en cuenta que pueden presentar: alteración de los ciclos menstruales, aumento de los andrógenos ováricos y adrenales, mayor riesgo de desarrollo de quistes ováricos, menor frecuencia ovulatoria, exceso de grasa abdominal y aumento de los niveles de insulina.

En relación con el eje tiroideo en líneas generales no se observan consecuencias en este aspecto, si bien pueden presentar niveles disminuidos de T4 y algo elevados los de TSH.<sup>17</sup>

Los pacientes PEG pueden llegar a tener una leve disminución de la densidad mineral ósea, la cual se corrige con el tratamiento o en la etapa adulta (en los que no realizan el mismo) con el desarrollo puberal.

El menor perímetro de cráneo (y volumen cerebral, dada la presencia de receptores de IGF1 en el cerebro) desde el nacimiento se puede relacionar en alguno de ellos con menor desarrollo cognitivo. El aporte precoz de tratamiento con GH en los que no recuperan catch-up previene alteraciones del desarrollo cognitivo. Así lo expresa la Guía de Práctica Clínica para el seguimiento de los niños PEG de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.

#### Conceptos finales:

- La mayoría de los niños nacidos PEG se recuperan de su deficiencia de peso y estatura.
- Sin embargo, del 10% al 15% de los niños nacidos PEG continuarán teniendo baja estatura.
- El tratamiento con GH beneficia el potencial de crecimiento en niños de baja estatura nacidos PEG.

Se debe tener en cuenta la función gonadal, especialmente durante la pubertad:

- Se debe controlar el crecimiento fetal reducido seguido de una recuperación postnatal excesiva en altura y, en particular, en peso.
- El aumento de peso excesivo se asocia con mayor frecuencia con el riesgo metabólico más adelante en la vida.
- Los niños nacidos PEG deben ser seguidos de cerca por un grupo multidisciplinario que incluya perinatólogos, pediatras, nutricionistas y endocrinólogos pediátricos, con el fin de mejorar el crecimiento, la homeostasis de la glucosa y la función gonadal.

Veamos un poco de estadística que nos hará valorizar la importancia de control adecuado y tratamiento oportuno de los niños nacidos pequeños para la edad gestacional.

Según los datos estadísticos de la República Argentina en el año 2019 se registraron 625.441 nacidos vivos en todo el país. De los cuales:

- Nacidos con muy bajo peso (<1.499 grs.) fueron 7.806 niños (1,2%)
- Nacidos con bajo peso (1.500 a 2.499 grs.) fueron 39.486 niños (6,3%)
- Total entre los nacidos con muy bajo peso y con bajo peso: 47.292 niños (7,5%)<sup>22</sup>

Con lo cual, si se estima que en promedio un 10% de los RCIU/PEG no recuperan su catch up de crecimiento para los 4 años de edad, basándonos en los datos anteriores podríamos decir que para ese año en la Argentina 4.729 niños persistieron con baja estatura.

Mi percepción es que solo un porcentaje de ellos reciben tratamiento con hormona de crecimiento. Esto lo deduzco por la actividad diaria de consultorio en la que aparecen en la consulta niños PEG cuya primera consulta es en su infancia tardía o adolescencia a los cuales las posibilidades de intervención son menores o ya no se los puede ayudar para recuperar su carril de crecimiento (o aunque se les indique tratamiento, el poco tiempo que nos queda para tratarlos no alcanza para lograr que alcancen el carril correspondiente a su TOG). Los mismos no solo terminan con una talla baja, sino también con afección psico-social como consecuencia de la misma y la posibilidad de presentar alguna o varias de las consecuencias de no tratar desarrolladas en este trabajo. También podemos observar que los padres refieren que muchas veces consultan a tiempo y plantean la inquietud y angustia que les representa a su hijo y a ellos, pero

a pesar de la insistencia muchas veces no son derivados al especialista.

### Reflexión final:

Considero que debemos trabajar más en la educación de los pediatras y médicos de atención primaria para una mejor y correcta evaluación del crecimiento

de estos niños para así lograr una derivación precoz de ellos al especialista y poder brindarles (cuando así lo requieran) la opción de tratamiento con hormona de crecimiento a una edad más precoz, al igual que a más niños nacidos PEG dado que un porcentaje de ellos no están accediendo a esta opción de tratamiento quedando mucho más bajos que su TOG.

### Referencias:

1. Chiarpenello Javier. Baja estatura: algoritmo diagnóstico y terapéutico. *Rev. Med. Ros.* 84: 71-81, 2018.
2. Meiping Chen, Hui Miao, Hanting Liang, Xiaoran Ke, Hongbo Yang, et al. Clinical Characteristics of Short-Stature Patients With Collagen Gene Mutation and the Therapeutic Response to rhGH. *Front. Endocrinol.* 13:820001. doi: 10.3389/fendo.2022.820001. 2022.
3. Huang S, Chen Z, Chen R, Zhang Z, Sun J and Chen H. Analysis of risk factors and construction of a prediction model for short stature in children. *Front. Pediatr.* 10:1006011. 2022.
4. Argente J. Challenges in the management of short stature. *Horm Res Paediatr* 85:2-10, 2016.
5. Graber E, Reiter EO and Rogol AD. Human Growth and Growth Hormone: From Antiquity to the Recombinant Age to the Future. *Front. Endocrinol.* 12:709936. 2021.
6. Baron J, Säwendahl L, De Luca F y col. Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat. Rev. Endocrinol* 11:735-746, 2015.
7. 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.
8. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev* 28:219-51, 2007.
9. 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.
10. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for Gestational Age: Short Stature and Beyond. *Endocr Rev* 28:219-251, 2007.
11. Ling L, Chen T, Zhang X-H, Pan M-H, Gong H-H, Zhang L-N, Zhao M, Chen X-Q, Cui S-D and Lu C (2022) Risk Factors for Short Stature in Children Born Small for Gestational Age at Full-Term. *Front. Pediatr.* 10:833606. 22 June 2022.
12. Erick J. Richmond, Alan D. Rogol. Diagnostic approach to children and adolescents with short stature. Up to date 2023.
13. Anita C S Hokken-Koelega, Manouk van der Steen, Margaret C S Boguszewski, Stefano Cianfarani, Jovanna Dahlgren, et al. International Consensus Guideline on Small for Gestational Age: Etiology and Management From Infancy to Early Adulthood. *Endocr Rev.* Jun; 44(3): 539–565. 2023.
14. R. Corripio-Collado, C. Fernandez-Ramos, I. Gonzalez-Casado, F. Moreno-Macian, J.-P. Lopez-Siguero, J.-I. Labarta-Aizpun. Delphi consensus on the diagnosis and treatment of patients with short stature in Spain: GROW-SENS study. *Journal of Endocrinological Investigation* 45:887–897. 2022
15. Boguszewski MCS, Mericq V, Bergada I, et al.. Consenso latinoamericano: niños nacidos pequeños para la edad gestacional. *Pediatra BMC*. 2011; 11 ( 1 ): 66.
16. Cardoso-Demartini AA, Boguszewski MCS, Alves CAD. Manejo posnatal del retraso del crecimiento en niños nacidos pequeños para la edad gestacional. *J Pediatr*; 95 ( Suplemento 1 ): 23-29. 2019.
17. P E Clayton, S Cianfarani, P Czernichow, G Johannsson, R Rapaport, A Rogol. 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*, March, 92(3): 804-810. 2007.
18. Paul Saenger, Paul Czernichow, Ieuan Hughes, Edward

- O. Reiter. Small for Gestational Age: Short Stature and Beyond. *Endocrine Reviews*, April, 28(2):219–251. 2007.
19. Julia Quitmann, Janika Bloemeke, neuza Silva, Monika Bullinger, Stefanie Witt, et al. Qquality of life of short-statured children born small for gestational age or idiopathic growth hormone deficiency within 1 year of growth hormone treatment. *Frontiers in Pediatrics*. April. Volume 7. Article 164. 2019. [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org).
20. Claudio Giacomozz. Genetic Screening for Growth Hormone Therapy in Children Small for Gestational Age: So Much to Consider, Still Much to Discover. *Front Endocrinol (Lausanne)*.; May 28: 12: 671361. 2021.
21. Reiko Horikawa, Toshiaki Tanaka, Hiromi Nishinaga, Yosuke Nishiba, and Susumu Yokoya: The long-term safety and effectiveness of growth hormone treatment in Japanese children with short stature born small for gestational age. *Clin Pediatr Endocrinol.*; 29(4): 159–171. 2020.
22. María Florencia Goldstein y Adriana Gorenstein, y col. Argentina unida. *Salud. Política integral para la prematurez*. Noviembre 2021.