

Nuevas referencias argentinas de perímetro cefálico para personas con acondroplasia de 0 a 21 años

Mariana del Pino¹ , Virginia Fano¹ 

RESUMEN

Introducción. La macrocefalia es una característica fenotípica de la acondroplasia (ACH), forma más común de baja estatura desproporcionada. En el año 2011 publicamos referencias de perímetro cefálico (PC) para esta población, pero debido a la escasez de datos a edades mayores se construyeron solo hasta los 6 años de edad.

Objetivo. Construir las referencias argentinas de PC entre el nacimiento y los 21 años de edad para ACH.

Población y métodos. Para su construcción se utilizaron datos de niños y niñas con ACH atendidos durante 32 años en un hospital de 3.º nivel de Argentina. Las curvas de crecimiento fueron ajustadas con el método LMS. Para evaluar la magnitud de las diferencias entre las referencias argentinas de ACH y las de la población general, se graficaron comparativamente los centilos 3°, 50° y 97° a diferentes edades.

Resultados. El PC de ACH mostró un mayor tamaño a todas las edades en comparación con las referencias de la población general. Durante el primer año de vida, alcanzan el 84 % y el 86 % del tamaño adulto, en varones y mujeres respectivamente, completando el crecimiento después de los 20 años.

Conclusiones. Debido a la magnitud de la diferencia del tamaño cefálico entre la población general y ACH, es indispensable disponer de referencias específicas para esta población. Esto nos permitirá detectar trayectorias de crecimiento no atribuidas a ACH, y sospechar de desviaciones que requieran de un rápido abordaje interdisciplinario.

Palabras clave: acondroplasia; cefalometría; gráficos de crecimiento; valores de referencia.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10565>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10565>

Cómo citar: del Pino M, Fano V. Nuevas referencias argentinas de perímetro cefálico para personas con acondroplasia de 0 a 21 años. Arch Argent Pediatr. 2025;123(3):e202410565.

¹ Crecimiento y Desarrollo, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Mariana del Pino: mdelpino@garrahan.gov.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-10-2024

Aceptado: 14-1-2025



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La acondroplasia (*FGFR3*- ACH, MIM #100800) (ACH) es la forma más común de baja estatura con miembros cortos con una incidencia en Argentina de 0,47/10 000.¹

Se trata de una condición autosómica dominante, con penetrancia completa y expresividad fija, causada por una mutación de ganancia de función del gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 3 (*FGFR3*), localizado en el cromosoma 4p16.3.² Esta mutación provoca fundamentalmente una inhibición del crecimiento del hueso endocondral, manifestando un fenotipo clínico, auxológico y radiológico distintivo.^{3,4} Las personas afectadas presentan retraso de crecimiento grave y consecuentemente baja estatura desproporcionada con miembros cortos, tórax estrecho, configuración de las manos en tridente, hiperlaxitud ligamentaria y macrocefalia con prominencia frontal.³⁻⁶

El compromiso de la osificación endocondral produce una alteración en la base del cráneo y, como consecuencia, una disminución del tamaño y alteración de la forma del agujero magno, pedículos vertebrales cortos, un canal espinal estrecho y una disminución del diámetro de otros orificios de comunicación de estructuras vasculares y neurales.⁷ Esto genera compresión de los nervios craneales salientes que pasan por esos orificios en la base del cráneo y un aumento de la presión venosa generando persistencia de las venas emisarias y prociencia del golfo de la yugular, en el oído medio.^{7,8}

Ese compromiso de la salida del flujo venoso del cráneo determina, con el tiempo, una hidrocefalia comunicante a expensas del flujo venoso enlentecido. Por otro lado, esto lleva a un aumento leve de la presión en los senos venosos craneales siendo presumiblemente causa de megalencefalia, es decir, aumento de la masa encefálica que puede acompañarse o no de ventrículos ligeramente agrandados.⁸⁻¹⁰ La persistencia de las venas emisarias y venas meníngeas prominentes respalda el papel de la formación de vasos colaterales para compensar la hipertensión venosa intracraneal y el aumento de presión del líquido cefalorraquídeo.^{8,9}

Si bien se ha descrito la hidrocefalia no comunicante debida a estenosis del acueducto, esto es poco común.^{11,12}

Debido a estas características anatómicas y las consecuencias funcionales de los niños y niñas con ACH, es necesario el seguimiento del

crecimiento cefálico con referencias específicas, ya que una velocidad rápida en su incremento sumada a otros signos o síntomas clínicos de hidrocefalia o compresión cervicomedular podría indicar la necesidad urgente de realizar estudios e interconsulta con un neurocirujano con experiencia en el seguimiento y tratamiento de esta población.¹³

En el año 2011 publicamos las referencias de peso, estatura y PC para el seguimiento clínico de niños y niñas con ACH. Sin embargo, debido a la escasez de datos de PC en edades mayores, no se logró un buen ajuste de los datos en ese rango etario y se publicaron las referencias desde el nacimiento hasta los 6 años.⁵

En este trabajo reportamos referencias de circunferencia cefálica de la población argentina con ACH desde el nacimiento hasta los 21 años y los percentiles seleccionados estimados con el método LMS.^{14,15}

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal. Los datos procedentes de 519 individuos con diagnóstico confirmado de ACH, con edades comprendidas entre el nacimiento y los 21 años (262 varones y 257 mujeres) asistidos por el equipo multidisciplinario de displasias esqueléticas entre 1992 y mayo del 2024 de un hospital público de 3.º nivel de Argentina, constituyeron la muestra elegible para estimación de los centiles de PC para la edad. Algunos datos de PC fueron previamente utilizados para la construcción de las referencias argentinas de PC de 0 a 6 años y del índice perímetro cefálico/estatura.^{5,6}

El diagnóstico se realizó sobre la base de signos clínicos y radiológicos.⁴ El estudio de la variante G380R del factor de crecimiento del fibroblasto 3 (*FGFR3*) en linfocitos de sangre periférica se realizó en 327/519 pacientes.

Se excluyeron los datos de PC de los pacientes nacidos pretérmino hasta los 2 años de edad corregida y de aquellos pacientes con requerimientos quirúrgicos por hidrocefalia evolutiva.

Métodos

Todas las mediciones se realizaron en períodos de tiempo variables en cada paciente bajo seguimiento, con técnicas antropométricas estandarizadas recomendadas por la Sociedad Argentina de Pediatría¹⁶ en el Laboratorio de Antropometría del Servicio de Crecimiento

y Desarrollo. El PC se midió con una cinta plastificada no extensible. El error técnico de medición intraobservador fue de 0,10 cm. Los datos del PC al nacer se obtuvieron de la información registrada en las libretas sanitarias proporcionadas por las familias.

Análisis y procesamiento de datos

Para remover los datos atípicos, se construyeron gráficos de dispersión y de caja. Para el cálculo de los centilos, se incluyeron los datos de PC comprendidos entre la media $\pm$ 4 puntuaciones de desvío estándar (DE).

Los centilos de PC para la edad fueron estimados por el método LMS. Este método permite ajustar la asimetría utilizando la transformación Box-Cox (L), que normaliza la distribución de los datos a cada edad,^{14,15} teniendo en cuenta la mediana (M) y el coeficiente de variación de la distribución (S). El modelo LMS propuesto tiene como propiedad que al ser ajustado con datos los valores estimados de L, M y S cambiarán suavemente con la abscisa t (edad), de manera que puedan ser representativos de la población con curvas suavizadas graficadas en función de la ordenada y (PC). A cada edad, la distribución del PC se resume en tres coeficientes: L, M y S. L indica la asimetría; M, la mediana, y S, el coeficiente de variación para cada edad y sexo. Estos parámetros se calcularon de acuerdo con el procedimiento de la máxima verosimilitud

penalizada.^{15,17} El cálculo de los centilos se realizó con la siguiente fórmula:^{14,17}

$$C_{100\alpha(t)} = M(t) (1 + L(t) S(t) Z\alpha) / L(t), \text{ donde:}$$

$C_{100\alpha(t)}$ es el centilo de PC correspondiente a $Z\alpha$
 $Z\alpha$ es el cuantil (centilo) 100α de la distribución normal estándar

t es la edad en años

$L(t)$: asimetría, $M(t)$: mediana, $S(t)$: coeficiente de variación y $C_{100\alpha(t)}$ indican los correspondientes valores de cada curva a la edad t .

La normalidad de los residuos se evaluó mediante las pruebas Q-Q plot y se aplicó la prueba Q para evaluar la bondad de ajuste.^{17,18} Para el procesamiento estadístico, se utilizó el programa *LMSChartMakerPro*.¹⁹

Para evaluar la magnitud de las diferencias entre las referencias argentinas de la población general²⁰ y las de ACH a diferentes edades, se graficaron los centilos 3°, 50° y 97° de ambas referencias.

El proyecto de investigación N.º 492 fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Garrahan.

RESULTADOS

La muestra final incluyó 259 varones y 251 mujeres. Se excluyeron la totalidad de los datos de 9 pacientes debido a hidrocefalia evolutiva con requerimiento quirúrgico. La *Tabla 1* muestra el número de mediciones de PC incluidas

TABLA 1. Número de mediciones de perímetro cefálico incluidas según sexo y grupo etario

Grupo etario (años)	Varones	Mujeres
0 a <1	502	455
1 a <2	290	322
2 a <3	205	208
3 a <4	176	174
4 a <5	153	139
5 a <6	120	134
6 a <7	126	127
7 a <8	104	107
8 a <9	91	83
9 a <10	85	85
10 a <11	74	67
11 a <12	94	82
12 a <13	74	61
13 a <14	60	64
>14 a 15	38	53
>15 a 16	46	33
>16 a 17	33	27
>17	43	41
Total	2314	2316

según sexo y grupo etario. Las *Tablas 2 a y b* muestran los valores L, M y S junto con los centilos, 3°, 10°, 25°, 50°, 75°, 90° y 97° para ambos sexos.

El grado de ajuste de la curva de referencia es expresado en términos de “equivalentes de grados de libertad” (edf). En varones, los parámetros de la curva ajustada fueron L4; M9; S5 R edf, y en mujeres fueron L 3,1; M 7,7; S 4,8 R edf. Los gráficos de la prueba Q para varones y mujeres, donde se observa que L, M y S se encuentran dentro del rango ± 2 , indicando un buen ajuste del modelo seleccionado, se presentan en el material complementario.

Las *Figuras 1 a y b* ilustran las curvas de referencia del PC de 0 a 21 años en varones y mujeres respectivamente, en el formato de 7 centilos (3°, 10°, 25°, 50°, 75°, 90° y 97°). Los varones, durante el primer año de vida, alcanzan el 84 % del tamaño adulto de la circunferencia cefálica y, a los 5 años, el 93 %. Desde esta edad hasta la pubertad, crece un 2 % más, y se

completa luego de los 20 años. En las mujeres, el tamaño alcanzado expresado como porcentaje del tamaño adulto es del 86 % al año y del 93 % a los 5 años. Aumenta un 4 % entre los 5 años y la pubertad, y alcanza el 100 % después de los 20 años.

Los datos crudos sobre centilos ajustados por el método LMS de varones y mujeres se presentan en el material complementario.

Las *Figuras 2 a y b* muestran los centilos argentinos de acondroplasia 3°, 50° y 97° y los correspondientes a las referencias argentinas de la población general.²⁰ En ambos sexos, los valores del centilo 3° y 97° de las referencias argentinas de ACH fueron mayores que las de la población general a todas las edades. En lo que respecta al percentilo 3, en la adultez ambas referencias se superponen.

La comparación de la mediana de la curva entre la población, tanto de varones como de mujeres entre quienes tienen diagnóstico de precisión con la detección de la variante en el gen

TABLA 2 a. Centilos 3°, 10°, 25°, 75°, 90° y 97° y valores L, M (centilo 50°) y S correspondientes al perímetro cefálico de varones argentinos con acondroplasia de 0 a 21 años

Edad (años)	L	S	Centilo 3	Centilo 10	Centilo 25	Centilo 50	Centilo 75	Centilo 90	Centilo 97
0,00	0,01	0,05	33,51	34,53	35,60	36,83	38,11	39,29	40,49
0,08	0,53	0,05	35,47	36,55	37,65	38,90	40,17	41,32	42,48
0,25	1,27	0,04	39,07	40,19	41,32	42,57	43,81	44,92	46,00
0,50	1,10	0,04	42,94	44,00	45,08	46,27	47,45	48,52	49,57
0,75	-0,23	0,04	45,34	46,30	47,29	48,42	49,59	50,67	51,77
1,00	-1,69	0,03	46,83	47,71	48,65	49,75	50,93	52,05	53,23
1,50	-3,30	0,03	48,77	49,61	50,53	51,64	52,86	54,08	55,41
2,00	-3,63	0,03	49,81	50,67	51,61	52,76	54,05	55,33	56,76
3,00	-3,62	0,04	51,03	51,93	52,93	54,15	55,51	56,88	58,41
4,00	-3,59	0,04	51,65	52,58	53,60	54,84	56,24	57,64	59,20
5,00	-3,57	0,04	52,00	52,93	53,96	55,22	56,63	58,05	59,62
6,00	-3,55	0,04	52,32	53,26	54,30	55,57	56,99	58,42	60,01
7,00	-3,54	0,04	52,66	53,61	54,65	55,94	57,37	58,81	60,41
8,00	-3,53	0,04	52,89	53,84	54,90	56,19	57,63	59,08	60,69
9,00	-3,52	0,04	53,01	53,97	55,02	56,32	57,76	59,22	60,84
10,00	-3,51	0,04	53,15	54,12	55,18	56,48	57,93	59,39	61,02
11,00	-3,51	0,04	53,43	54,40	55,48	56,79	58,26	59,73	61,38
12,00	-3,50	0,04	53,74	54,73	55,81	57,14	58,63	60,13	61,79
13,00	-3,50	0,04	54,04	55,04	56,14	57,49	58,99	60,52	62,21
14,00	-3,50	0,04	54,33	55,34	56,46	57,82	59,35	60,90	62,62
15,00	-3,51	0,04	54,61	55,63	56,76	58,15	59,70	61,28	63,03
16,00	-3,52	0,04	54,85	55,88	57,03	58,43	60,01	61,61	63,39
17,00	-3,53	0,04	54,99	56,03	57,19	58,60	60,19	61,81	63,61
18,00	-3,53	0,04	55,10	56,15	57,30	58,73	60,33	61,96	63,78
19,00	-3,54	0,04	55,22	56,28	57,44	58,88	60,49	62,13	63,97
20,00	-3,54	0,04	55,36	56,42	57,59	59,04	60,66	62,32	64,18
21,00	-3,55	0,04	55,48	56,54	57,72	59,18	60,81	62,48	64,36

TABLA 2 b. Centilos 3°, 10°, 25°, 75°, 90° y 97° y valores L, M (centilo 50°) y S correspondientes al perímetro cefálico de mujeres argentinas con acondroplasia de 0 a 21 años

Edad	L	S	Centilo 3	Centilo 10	Centilo 25	Centilo 50	Centilo 75	Centilo 90	Centilo 97
0,00	2,84	0,04	33,16	34,17	35,15	36,18	37,16	38,00	38,80
0,08	2,38	0,04	34,98	35,97	36,93	37,96	38,95	39,82	40,64
0,25	1,48	0,04	38,34	39,27	40,21	41,23	42,24	43,14	44,02
0,50	0,25	0,03	42,03	42,91	43,81	44,83	45,87	46,82	47,77
0,75	-0,74	0,03	44,11	44,97	45,88	46,93	48,03	49,05	50,09
1,00	-1,46	0,04	45,33	46,22	47,16	48,27	49,45	50,56	51,73
1,50	-2,16	0,04	46,72	47,67	48,69	49,91	51,23	52,52	53,90
2,00	-2,18	0,04	47,67	48,65	49,72	51,00	52,39	53,74	55,20
3,00	-1,62	0,04	49,04	50,11	51,25	52,61	54,06	55,46	56,94
4,00	-1,21	0,04	49,74	50,86	52,05	53,44	54,92	56,33	57,80
5,00	-1,00	0,04	50,07	51,21	52,42	53,82	55,31	56,72	58,19
6,00	-0,84	0,04	50,30	51,46	52,68	54,10	55,59	57,00	58,46
7,00	-0,68	0,04	50,52	51,69	52,92	54,35	55,85	57,26	58,71
8,00	-0,50	0,04	50,75	51,94	53,19	54,63	56,13	57,53	58,97
9,00	-0,25	0,04	51,04	52,26	53,53	54,98	56,49	57,89	59,32
10,00	0,07	0,04	51,38	52,63	53,93	55,40	56,91	58,31	59,72
11,00	0,43	0,04	51,73	53,02	54,35	55,84	57,36	58,75	60,14
12,00	0,75	0,04	52,03	53,36	54,71	56,23	57,76	59,14	60,51
13,00	1,00	0,04	52,25	53,61	54,99	56,52	58,05	59,42	60,78
14,00	1,19	0,04	52,41	53,80	55,19	56,73	58,26	59,64	60,99
15,00	1,36	0,04	52,56	53,96	55,37	56,92	58,45	59,82	61,16
16,00	1,52	0,04	52,70	54,12	55,54	57,10	58,64	60,00	61,34
17,00	1,67	0,04	52,82	54,27	55,70	57,27	58,81	60,17	61,49
18,00	1,82	0,04	52,95	54,41	55,86	57,43	58,97	60,33	61,65
19,00	1,96	0,04	53,06	54,54	56,00	57,58	59,13	60,48	61,79
20,00	2,09	0,04	53,17	54,67	56,15	57,73	59,28	60,63	61,93
21,00	2,23	0,04	53,29	54,81	56,30	57,89	59,44	60,79	62,08

FGFR3 y aquellos que solo tienen diagnóstico clínico radiológico, no mostró diferencias.

DISCUSIÓN

En este trabajo presentamos las referencias de PC de ACH, construidas con datos actualizados, desde el nacimiento hasta los 21 años para la población argentina en el formato de 7 centilos.

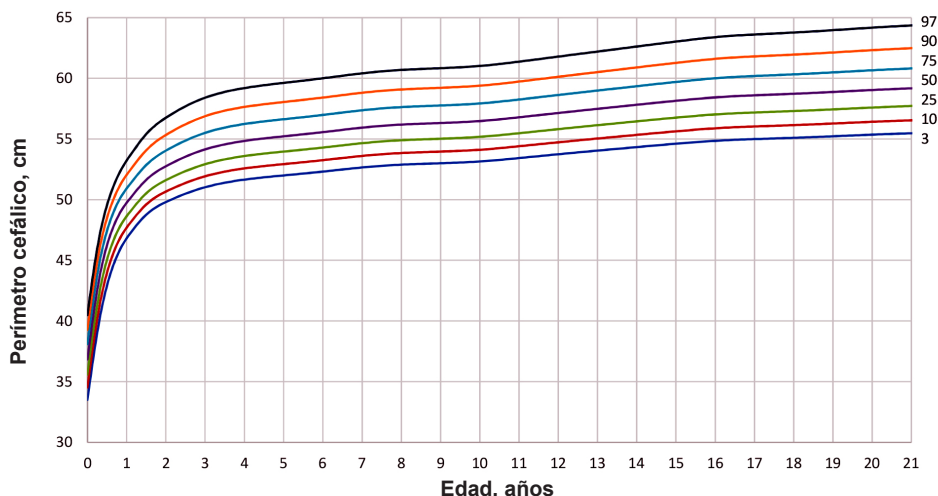
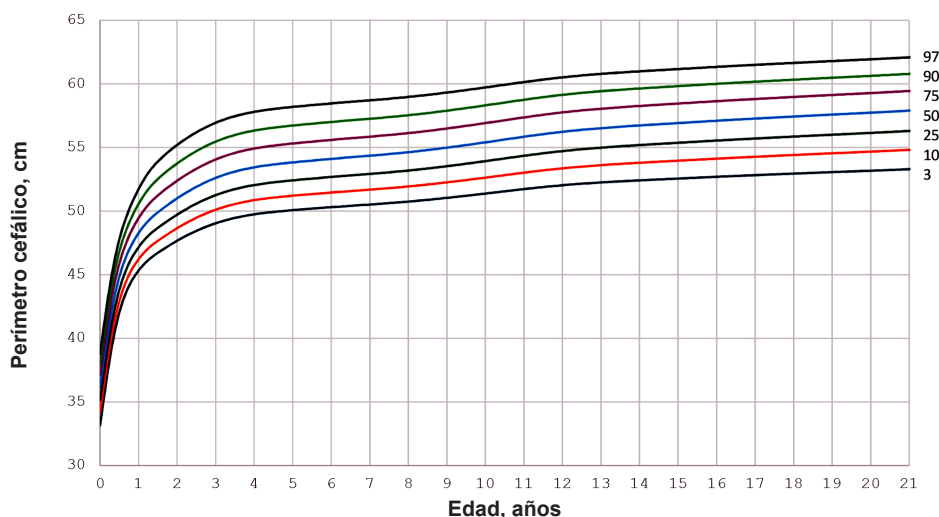
Al igual que en la población general, el crecimiento más rápido del PC se da durante el primer año de vida, donde se alcanza más del 80 % del tamaño adulto en ambos sexos. Luego de los 5 años, los cambios del tamaño cefálico son de menor magnitud a un ritmo constante hasta la pubertad, no observándose el incremento ligero que se ve en la población general a esas edades. Se observaron diferencias por sexo en el *tempo* de crecimiento, siendo las mujeres más avanzadas que los varones.

La macrocefalia es una característica fenotípica común y fácilmente reconocible de la ACH²¹ y hace imprescindible la disponibilidad

de referencias específicas para el seguimiento clínico de esta población que permitan detectar cualquier desviación no atribuida a su condición de base y sospechar de complicaciones que requieran de un rápido abordaje interdisciplinario.

Los centilos también permiten inferir indirectamente la velocidad de crecimiento del PC. La presencia de una velocidad de crecimiento acelerada sumada a la presencia de otros signos y síntomas clínicos podría indicar la necesidad de una evaluación urgente por un neurocirujano con experiencia en el seguimiento y tratamiento de niños con ACH y la realización de estudios más complejos. Esta situación es particularmente preocupante en niños y niñas menores de 2 años con retraso en el desarrollo motor.⁹

Si comparamos estas referencias con las publicadas por Hoover-Fong *et al.* (2021) y las de Merker *et al.* (2108), tienen trayectorias similares con un crecimiento acelerado durante los primeros años de edad, lo que demuestra que existe una base común en el impacto de la

FIGURA 1a. Percentilos de perímetro cefálico en varones con acondroplasia

FIGURA 1b. Percentilos de perímetro cefálico en mujeres con acondroplasia


mutación *FGFR3* en el crecimiento cefálico.^{22,23} Sin embargo, el tamaño cefálico de las referencias argentinas es 1,3 cm menor a los 12 y 24 meses, al igual que lo que se observa si comparamos el tamaño cefálico de la población general entre estas regiones, lo que podría ser un reflejo de factores ambientales o genéticos locales. Los gráficos de comparación se presentan en material complementario.

Por otro lado, esta herramienta completa los datos para la evaluación auxológica de esta población, indispensable para evaluar la eficacia

y posibles cambios con los tratamientos en desarrollo.²⁴

Una de las fortalezas de estas referencias es que están construidas con datos de una población de niños y niñas con ACH, seguidos en un solo centro, donde las mediciones se realizaron en forma estandarizada por personal entrenado. Por otro lado, para su construcción se aplicó el método LMS que permite estimar y resumir las curvas de PC de manera que se pueden convertir las mediciones a puntuaciones Z, lo que facilita las comparaciones con otras poblaciones y su

FIGURA 2a. Comparación entre perímetro cefálico (centilos 3, 50 y 97) de población general y acondroplasia en varones

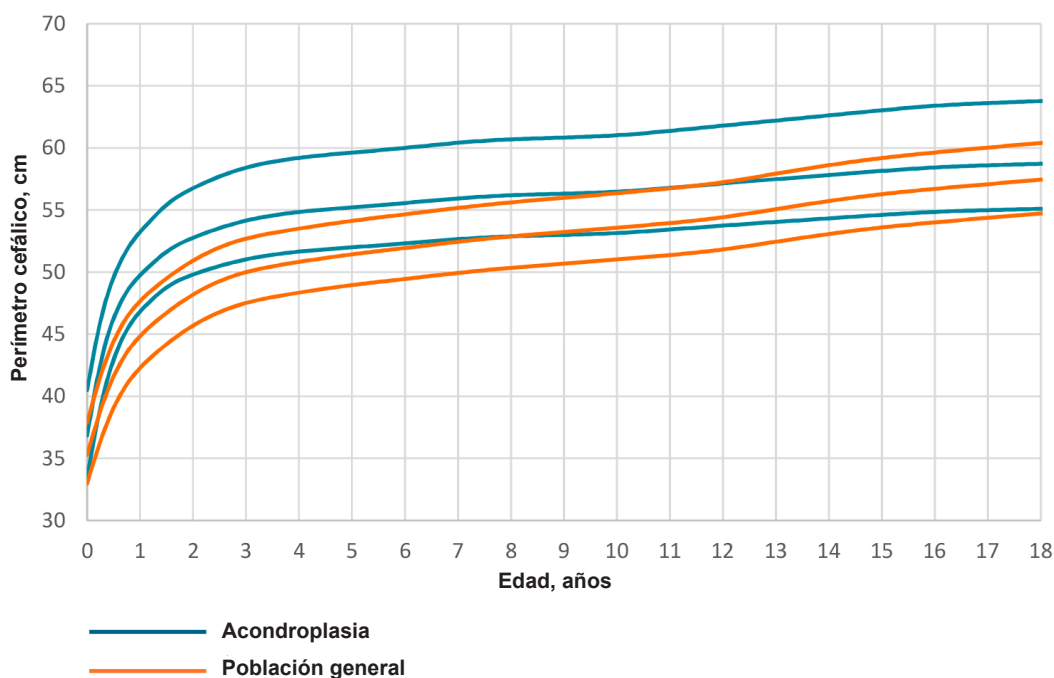
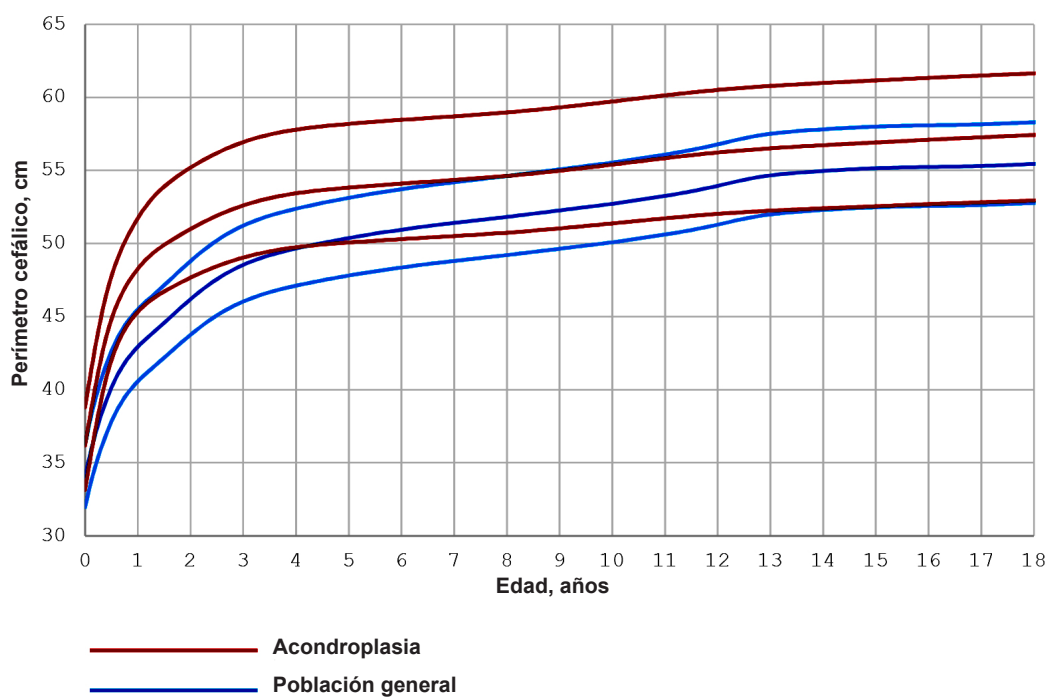


FIGURA 2b. Comparación entre perímetro cefálico (centilos 3, 50 y 97) de población general y acondroplasia en mujeres



inclusión en complementos de Excel para el análisis de datos en grandes poblaciones.²⁵

CONCLUSIONES

La disponibilidad de referencias desde el nacimiento hasta los 21 años de edad nos permitirá el seguimiento del crecimiento cefálico de esta población durante toda la infancia hasta la adultez. Es una herramienta útil para el diagnóstico temprano de desviaciones que requieran de un rápido abordaje interdisciplinario. ■

El material complementario que acompaña este artículo se presenta tal como ha sido remitido por los autores. Se encuentra disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/10565_AO_Del-Pino_Anexo.pdf

REFERENCIAS

- Duarte SP, Rocha ME, Bidondo MP, Liascovich R, Barbero P, Groisman B. Bone dysplasias in 1.6 million births in Argentina. *Eur J Med Genet*. 2019;62(12):103603.
- Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, Hecht JT, Horton WA, Machado M, et al. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet*. 1995;56(2):368-73.
- Legare JM. Achondroplasia. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; October 12, 1998.
- Spranger J, Brill P, Haal C, Nishimura G, Superti-Furga A, Unger S. Bone Dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development. 4th ed. Oxford: Oxford University; 2018.
- del Pino M, Fano V, Lejarraga H. Growth references for height, weight, and head circumference for Argentine children with achondroplasia. *Eur J Pediatr*. 2011;170(4):453-9.
- del Pino M, Ramos Mejía R, Fano V. Leg length, sitting height, and body proportions references for achondroplasia: New tools for monitoring growth. *Am J Med Genet A*. 2018;176(4):896-906.
- Rignol G, Garcia S, Authier F, Smith K, Tosello L, Marsault R, et al. Longitudinal Imaging of the Skull Base Synchondroses Demonstrate Prevention of a Premature Ossification After Reciferecept Treatment in Mouse Model of Achondroplasia. *JBM R Plus*. 2021;6(2):e10568.
- Moritani T, Aihara T, Oguma E, Makiyama Y, Nishimoto H, Smoker WR, et al. Magnetic resonance venography of achondroplasia: correlation of venous narrowing at the jugular foramen with hydrocephalus. *Clin Imaging*. 2006;30(3):195-200.
- Bodensteiner JB. Neurological Manifestations of Achondroplasia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(12):105.
- Rekate HL. Pathogenesis of hydrocephalus in achondroplastic dwarfs: a review and presentation of a case followed for 22 years. *Childs Nerv Syst*. 2019;35(8):1295-301.
- Cohen ME, Rosenthal AD, Matson DD. Neurological abnormalities in achondroplastic children. *J Pediatr*. 1967;71(3):367-76.
- Mueller SM, Reinertson JE. Reversal of emissary vein blood flow in achondroplastic dwarfs. *Neurology*. 1980;30(7 Pt 1):769-72.
- Savarirayan R, Ireland P, Irving M, Thompson D, Alves I, Baratela WAR, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(3):173-89.
- Cole T. Fitting smoothed centile curves to reference data. *J R Statist Soc A*. 1988;151(Pt 3):385-418.
- Cole T, Green P. Smoothing reference centile curves: The LMS method and penalized likelihood. *Stat Med*. 1992;11(10):1305-19.
- Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guías de evaluación del crecimiento. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2021.
- van Buuren S, Fredriks M. Worm plot: a simple diagnostic device for modeling growth reference curves. *Stat Med*. 2001;20(8):1259-77.
- Pan H, Cole T. A comparison of goodness of fit tests for age related reference ranges. *Stat Med*. 2004;23(11):1749-65.
- Health for all Children. LMSchartmaker Pro. [Consulta: 21 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.healthforallchildren.com/shop-base/shop/software/lmschartmaker-pro/>
- del Pino M, Chiaramonte S, Orden AB. Referencias argentinas de perímetro cefálico desde el nacimiento hasta los 19 años. *Arch Argent Pediatr*. 2024;122(5):e202310296.
- Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet*. 2007;370(9582):162-72.
- Hoover-Fong JE, Schulze KJ, Alade AY, Boder MB, Gough E, Hashmi SS, et al. Growth in achondroplasia including stature, weight, weight-for-height and head circumference from CLARITY: achondroplasia natural history study-a multi-center retrospective cohort study of achondroplasia in the US. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):522.
- Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Mäkitie O, Mohnike K, et al. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. *Am J Med Genet A*. 2018;176(8):1723-34.
- Little People of America. LPA's Position Statement Regarding Biomarin's Voxzogo. [Consulta: 10 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.lpaonline.org/voxzogo-position-statement>
- Health for all Children. LMS growth. [Consulta: 21 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.healthforallchildren.com/shop-base/shop/software/lmsgrowth/>