

Tratamiento de los niños con talla corta

J. PRIETO VEIGA

La talla baja es uno de los motivos más frecuentes de consulta en la práctica pediátrica y su tratamiento uno de los grandes retos de la pediatría actual.

Nuestra sociedad, superada hoy día otro tipo de patologías, incluye entre sus necesidades sanitarias unas metas de crecimiento que se consideran imprescindibles para conseguir el éxito profesional y social. Esta demanda social se ha potenciado desde el momento en que se obtiene hormona de crecimiento biosintética por ingeniería genética; a partir de entonces una parte importante de la población, mal informada, la considera como la panacea que va a resolver definitivamente el problema de la talla baja.

Es conocido que en el fenómeno del crecimiento intervienen factores genéticos y hormonales sobre los que influyen factores exógenos (alimentación, afectividad, etc.) y endógenos (digestión, absorción, transporte, metabolismo, excreción). El mejor tratamiento para que un individuo alcance la talla determinada genéticamente es realizar un correcto control de todos estos factores (alimentación equilibrada, entorno afectivo adecuado, tratamiento efectivo de enfermedades intercurrentes, evitar medicaciones yatrogénicas, terapia sustitutiva de déficits hormonales, etc.). En consecuencia, en los frecuentes casos de hipocrecimientos secundarios se deberá recurrir a corregir la causa que los desencadena. Sin embargo, la gran mayoría de los

niños que acuden por talla baja a la consulta de endocrinología infantil no presentan ningún tipo de trastorno, por lo que son englobados dentro del discutido término de niños con tallas bajas variantes de la normalidad. En estos casos la actitud terapéutica será la ayuda psicológica que en algunas ocasiones, tales como en los retrasos constitucionales del crecimiento (RCC) consistirá en informar del buen pronóstico de la talla adulta, mientras que en la talla baja familiar (TBF) el médico procurará que el niño asuma su talla que en ningún caso tendrá connotaciones patológicas. Con el fin de conseguir mejorar la talla adulta de estos niños normales se han ensayado estos últimos años algunos tratamientos que serán discutidos posteriormente.

Las diferentes posibilidades terapéuticas que analizamos a continuación se basan en la acción del medicamento sobre el mecanismo de producción, regulación de la secreción, o modo de actuar de la GH.

HORMONA DE CRECIMIENTO (GH)

Los efectos positivos del tratamiento con hGH en niños con trastornos de la secreción de GH han sido plenamente confirmados.

Desde que se dispone de hGH biosintética se han ampliado las indicaciones terapéuticas a niños con déficit hormonal no

clásico. Por ejemplo, se ha comprobado un efecto favorable del tratamiento cuando se administra a niños que presentan un defecto en la secreción espontánea de GH y respuesta normal a estímulos farmacológicos. También se ha demostrado su efecto beneficioso en el síndrome de la hormona de crecimiento inactiva descrito por Kowarski y Hayek en 1978. Esta ampliación del número de sujetos con indicación de tratamiento se ha visto incrementada por la evidencia de que las niñas con síndrome de Turner mejoran su talla con esta medicación (1).

Por otro lado, gran número de niños normales, o con alteraciones en la talla no relacionables con trastornos de la secreción de la hormona mejoran su velocidad de crecimiento con hGH, por lo que es posible que puedan beneficiarse niños con retraso constitucional del crecimiento, talla baja familiar (2) o retraso de crecimiento intrauterino (3). Sin embargo, todavía se plantea si esa mejoría de la velocidad de crecimiento se acompaña de una mejor talla final.

Como es bien conocido la GH tiene un efecto anabólico y capacidad de estimular la síntesis proteica. Teniendo en cuenta estas propiedades se realizan ensayos terapéuticos en un amplio campo de la patología. En concreto se está analizando su efecto en situaciones catabólicas tales como traumatismos, quemaduras y úlceras de extremidades inferiores (4, 5), sepsis (6), administración de glucocorticoides (7), inducción de ovulación y fertilidad (8), estancia prolongada en la UCI, malnutrición, pérdidas de masa ósea, etc.

Nosotros, durante un período de tres años hemos utilizado hormona de crecimiento en 108 casos. El 12 % de la casuística presentaba otros diagnósticos (síndrome de la silla turca vacía-1-, craneofaringioma-3, panhipopituitarismo-2, epi-

lepsia-1, s. Russell-Silver-2, anemia de Fanconi-1, s. de Turner-2 y síndrome XYY-1).

La edad media de inicio del tratamiento fue de 9,2 años con límites cronológicos entre 19 meses y 14 años y 8 meses. Se administró por vía subcutánea, a una dosis de 0,5-0,7 U/kg/semana.

Después de un año de tratamiento la velocidad de crecimiento pasó de 3,3 cm/año a 10 cm/año. En el segundo y tercer año se consiguieron unas velocidades medias de 7,1 cm/año y 7 cm/año. La media de desviación estandar de la talla varió de -3,1 a -2,5 tras el primer año de tratamiento.

Durante la evolución se produjo una aceleración significativa de la relación EC/EO ($p=0.05$). El pronóstico de talla adulta mejoró notablemente de 156,9 a 161,1 cm. lo que supone una diferencia altamente significativa ($p=0.002$). El peso se modificó de -2,54 a -2,38 D.E., sin que esta diferencia sea significativa.

Los dos casos de retraso de crecimiento intrauterino diagnosticados de síndrome de Russell-Silver tuvieron una respuesta positiva similar al resto de los niños tratados, aunque su edad ósea se aceleró más rápidamente. (Fig. 1).

Una corta experiencia hemos tenido en el tratamiento de tallas bajas variantes de la normalidad sin patología GH. Durante un período de un año tratamos 9 niños, 7 diagnosticados de RCC y 2 de TBF. Se comprobó un notable avance de la velocidad de crecimiento e incluso una mejoría del pronóstico de talla adulta (Tabla I). Estudios más amplios demuestran un buen incremento de la velocidad de crecimiento, mayor cuanto menor es el crecimiento pretratamiento (2), sin embargo el beneficio definitivo respecto a la talla cuando estos niños llegan a adultos parece ser que es

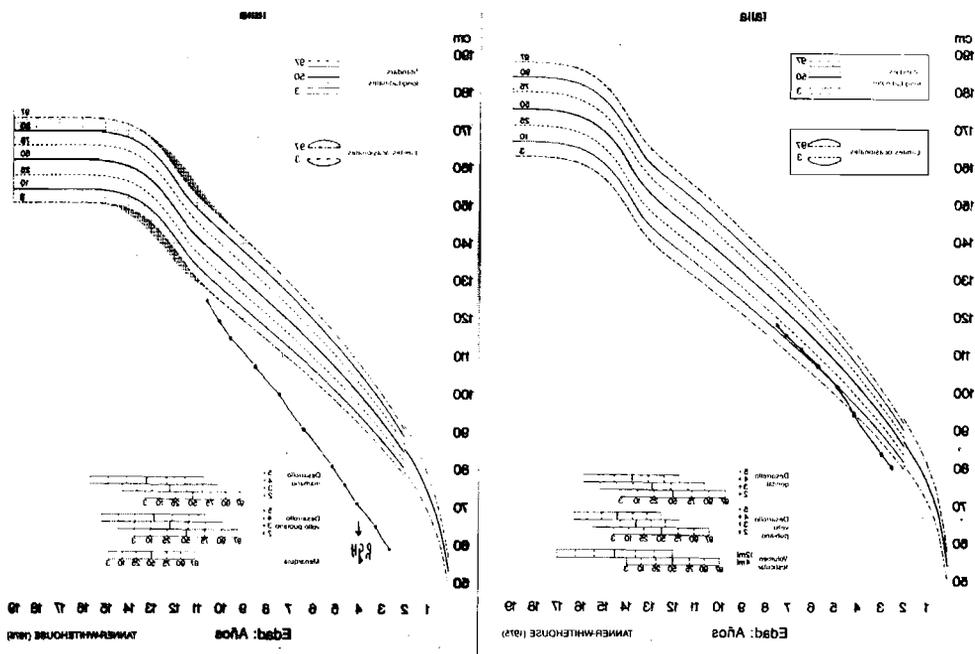


FIG. 1. Velocidad de crecimiento de un niño y una niña diagnosticados de síndrome de Russell-Silver y tratados con hGH

TABLA I. RESPUESTA TERAPÉUTICA DE NUEVE NIÑOS TRATADOS CON hGH

| | Pretat. | Postrat. |
|--------------------|-------------|-------------|
| Talla (SDS) | -2,97±0,68 | -2,68±0,67 |
| Vel. crec. (cm/a) | 3,13±1,3 | 9,9±2,15 |
| Relación EC/EO | 1,21±0,16 | 1,12±0,81 |
| Pr. T. adulta (cm) | 162,9±13,48 | 166,7±12,41 |
| Peso (SDS) | 2,4±0,7 | 2,37±0,63 |

escaso aunque todavía es preciso tener más datos al respecto. En el momento actual consideramos que no está justificado tratar a estos niños con hGH.

Hoy día se conocen bien los efectos negativos a corto plazo del tratamiento; éstos, se ha comprobado que son escasos. La formación de anticuerpos frente a la hormona exógena se describe como algo

relativamente frecuente. Nosotros hemos valorado los anticuerpos en 57 pacientes (técnica de ELISA y medición por fluorimetría, traduciendo los resultados a unidades de acuerdo a un calibrador estándar); se han obtenido resultados positivos exclusivamente en dos niños, sin que hubiera repercusión negativa sobre la velocidad de crecimiento. Otras manifestaciones clínicas

encontradas durante el tratamiento fueron: alergia cutánea a hGH —no al disolvente— en una observación, un síndrome de hipertensión endocraneal benigna (cefalea, vómitos, diplopia, edema de papila, etc.) que desapareció rápidamente tras la suspensión de la hormona, un aumento de transaminasas en un niño que presentaba una IgE de 1572 UI/ml y elevación de anticuerpos IgE anti-hGH, un caso de macrorquia en un varón al que se le había hecho primación con esteroides para pruebas diagnósticas y posterior tratamiento con hGH y tres casos de analítica correspondiente a hipotiroidismo subclínico con valores disminuidos de T4 en relación a T3 y elevación de TSH; estos últimos resultados se corresponden con los indicados por Jorgensen y cols. (9). Otros efectos secundarios tales como la relación del tratamiento con aparición de leucemias y tumoraciones, o la producción de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, etc. han sido ampliamente documentados en artículos precedentes (10, 11, 12, 13, 14).

IGF-I

Desde el momento en que se consigue sintetizar IGF-I se ha pensado en utilizarla terapéuticamente.

La indicación teórica preferente sería el síndrome de Laron (resistencia periférica a GH por defecto de receptores). También podría administrarse en los defectos de GH teniendo en cuenta que IGF-I es el producto final que actúa sobre el órgano diana como mediador de GH. Otras indicaciones podrían ser consecuencia de la acción anabólica estimulante de la multiplicación y diferenciación celular y de la síntesis proteica.

Algunos autores (15) propugnan su utilización en diabéticos insulino-dependientes durante la pubertad. Como es

bien conocido durante esta etapa de la vida existe una concentración elevada de GH que puede alterar el control metabólico de la glucemia y contribuir en la patogenia de las complicaciones microangiopáticas. Teniendo esto en cuenta se ha administrado a diabéticos adolescentes IGF-I a dosis de 40 ug/Kg consiguiendo reducir la secreción de GH y también los requerimientos de insulina. Este efecto beneficioso en los diabéticos precisa ser investigado más a fondo debiéndose excluir un posible efecto negativo de la hormona sobre la filtración glomerular.

En 1991 se inicia un estudio multicéntrico europeo con IGF-I. Los dos pacientes españoles (16) han mejorado notablemente su velocidad de crecimiento (primera observación de 0,2 a 9,7 cm/año; segunda observación de 0,32 a 10,2 cm/año).

Algunos autores (17) han demostrado que la administración de IGF-I en dosis repetidas y bajas tienen un mayor efecto promotor del crecimiento y causa menos hipoglucemia que cuando se utilizan dosis altas y únicas diariamente; por otro lado Laron (18) ha comprobado que disminuye la secreción de GH endógena en este síndrome.

Un efecto secundario que se ha demostrado es que IGF-I disminuye los niveles de TSH plasmática. Este efecto puede ser el resultado de la conversión incrementada de tiroxina en triyodotiyodotiroxina, teniendo ésta última un efecto más potente de inhibición la secreción de TSH (19).

Podemos concluir en relación con IGF-I que el tratamiento de los síndromes de Laron es ya una posibilidad real, estando abierto un amplio campo de investigación en cuanto a otras posibles aplicaciones terapéuticas.

GHRH

Muchos déficits de GH son debidos a una alteración hipotalámica por lo que el tratamiento con GHRH sería teóricamente el apropiado en muchos casos.

GH-RH actúa liberando GH hipofisaria, pero, parece ser, que cuando alcanza unos determinados niveles tiene también una acción estimuladora de la liberación de somatostatina. Probablemente esta última acción sea la responsable de la atenuación de la respuesta cuando se prolonga el tratamiento.

Desde el punto de vista práctico se ha administrado a niños con deficiencia de GH apreciándose que la mayoría de estos niños aceleran el crecimiento de una manera muy notable, otros incrementan el crecimiento más ligeramente y en algunos no existe respuesta. Pero el interrogante que se plantea es si este tratamiento puede mejorar el efecto conseguido con hGH.

El problema del tratamiento con GHRH es que no hay consenso respecto a cual es la vía ideal de utilización, cual es la dosis óptima, con que frecuencia se debe administrar y qué pacientes podrían obtener una mejor respuesta que con hGH (20).

Las vías de administración han sido: perfusión endovenosa, inyección subcutánea y vía nasal (21, 22). La dosis a utilizar es también discutida. Thorner (23) señala que, al menos, se deben administrar 8 microgramos/Kg/día, pero es preciso confirmar este dato con más estudios.

Algunos autores (24, 25) han utilizado un hexapéptido de GHRH (GHRP; His-DTrp-Ala-Trp-DPhe-Lys-NH₂) por vía intravenosa y oral comprobando que en personas sin defecto hormonal hay una respuesta significativamente importante con GHRP iv a dosis de 1 microgramos/Kg; resultados similares se consiguen con 300

microgramos/Kg por vía oral. El incremento de la producción de GH fue debida a la mayor amplitud de la secreción sin diferencia en el número de pulsos. En 9 niños con déficit de GH se utilizó la vía oral a dosis de 300 uq/Kg. En 4 de estos niños se produjo una notable elevación de GH, en otros 3 la elevación fue menor y en 2 no hubo ninguna respuesta.

Teniendo en cuenta todo lo señalado anteriormente podemos concluir que a pesar de que siguen abiertas las líneas de investigación en este campo, la utilización de GHRH por el momento no parece tener ventajas respecto al tratamiento con hGH.

AMINOÁCIDOS Y NEUROTRANSMISORES

El avance experimentado en los últimos años en el conocimiento clínico del fenómeno del crecimiento unido al aumento de la demanda asistencial infantil por problemas relacionados con talla baja, ha dado lugar a la búsqueda de otras medidas terapéuticas que pudieran ser efectivas en la clínica. Las medicaciones que se han utilizado intentan mejorar la velocidad de crecimiento y el pronóstico de talla adulta aumentando el «clima de GH»; tal ocurre con substancias tales como clonidina, ornitina, arginina, piridostigmina, oxandrolona, L-Dopa, etc.

Al valorar nuestra propia experiencia a la luz de la información existente sobre este tema tenemos que afirmar que somos poco optimistas sobre la eficacia de estas medicaciones. De la lectura de algunas citas bibliográficas parece deducirse un efecto beneficioso sobre la talla baja cuando se administra clonidina (26, 27), ornitina, (28, 29, 30, 31) arginina (32), etc., pero muchos de estos trabajos son de difícil interpretación debido a la diferente población que se valora y a la heterogeneidad de los grupos que se estudian. Junto a es-

tas publicaciones en donde se manifiestan resultados positivos existen otras que llegan a conclusiones contrarias (33); por otro lado, hemos tenido ocasión de asistir a comunicaciones orales en donde se han hecho críticas generalmente negativas sobre la utilización de estas terapéuticas que en la mayoría de las ocasiones, pero no siempre, se fundamentaban en estudios serios.

En nuestro caso después de haber utilizado algunos de estos tratamientos (clonidina, arginina, ornitina) consideramos que la eficacia de estas medicaciones no mejora la talla adulta, aunque alguna de estas medicaciones incrementa la velocidad de crecimiento transitoriamente (Tabla II), nunca más de un año.

La arginina la hemos utilizado en 12 niños a una dosis de 2-4 gramos diarios durante seis meses (TBF-6, RCC-6). Como se comprueba en la Tabla II no se produjeron modificaciones significativas en los valores antropométricos.

La ornitina se administró a una dosis de 2 gramos diarios por la noche a 47 niños (22 RCC, 25 TBF) durante un período de 6 a 18 meses. La velocidad de crecimiento mejoró significativamente en los niños con RCC con una respuesta individual muy variable (Tabla II). Un 32 % tuvieron una respuesta superior a 2

cm/año respecto a la velocidad pretratamiento. Si el tratamiento se prolongaba más de un año la velocidad de crecimiento volvía a ser similar a la fase pretratamiento. El pronóstico de talla adulta no se modificó significativamente tras seis meses de tratamiento.

La clonidina la hemos utilizado en 20 casos a dosis de 0,1 mg/m² en niños con edades superiores a los 8 años. Los seis niños diagnosticados de RCC pasaron a crecer de 4,33 cm/año a 5,91 cm/año lo que supone una aceleración de 1,56 cm/año (estadísticamente significativa) (Tabla II). Como sucede con la ornitina algunos niños experimentan un notable incremento de la velocidad de crecimiento que es transitoria sin que estos resultados permitan suponer un beneficio en la talla final.

La oxandrolona, anabolizante hormonal, se ha comprobado que tiene un efecto beneficioso en el síndrome de Turner. Algunos autores han comprobado un efecto positivo en niños con RCC (34, 35). Nosotros la hemos utilizado en 16 niños con una edad media al inicio del tratamiento de 11,49 años, sin signo puberales en ese momento. Se administró a dosis de 0,065 mg/kg/día durante 4 meses. La velocidad de crecimiento se modificó en +3,91 cm/año con una ligera mejoría no signifi-

TABLA II. EVOLUCIÓN CLÍNICA DE NIÑOS CON RCC TRATADOS CON ARGININA, ORNITINA CLONIDINA Y OXANDROLONA

| | n | edad decimal | Desviación estandar talla | | Vel. crec. (cm/año) | |
|-------------|----|--------------|---------------------------|--------------|---------------------|-------------|
| | | | Pretto. | Postto. | Pretto. | Postto. |
| ARGININA | 6 | 9,27 | -1,9(0,55) | -1,96(0,51) | 4,62(0,71) | 5,02(1,83) |
| ORNITINA | 22 | 9,35 | -1,89(0,74) | -1,80(0,74)* | 5,05(1,08) | 6,25(1,32)* |
| CLONIDINA | 6 | 11,82 | -2,41(0,58) | -2,26(0,62) | 4,33(0,82) | 5,91(1,98)* |
| OXANDROLONA | 16 | 11,49 | -2,14(0,64) | -2,12(0,87) | 4,02(0,91) | 7,93(1,4)* |
| CONTROL | 13 | 8,22 | -1,27(0,32) | -1,38(0,34) | 5,02(0,63) | 4,93(0,97) |

* Diferencia significativa.

cativa de la desviación estandar de la talla (Tabla II) que se acompañó de un descenso del cociente EC/EO. No hubo diferencias significativas en el pronóstico de talla adulta aunque cuatro niños mejoraron su pronóstico y uno empeoró. Estos resultados tampoco nos hace ser muy optimistas respecto a la utilización de este esteroide.

En conclusión, podemos señalar que las expectativas levantadas con la utilización de estas medicaciones no han prosperado positivamente y aunque es preciso esperar a que los niños que han sido tratados lleguen a adultos, consideramos que la utilización de esta medicación no reporta beneficios salvo los derivados de un incremento transitorio de la velocidad de crecimiento en algunos de los niños tratados.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El alargamiento quirúrgico de las extremidades es una técnica que se ha utilizado primeramente en enfermos con displasias óseas y en los últimos años, con el perfeccionamiento de la tecnología en tallas bajas de otra etiología. No obstante hay que tener en cuenta que se trata de un procedimiento cuarento no exento de complicaciones, aunque éstas hayan disminuido con las mejoras incorporadas a la técnica quirúrgica (36).

Se practica cuando se haya producido la fusión de los cartílagos de crecimiento consiguiéndose mejorías que pueden superar los 20 centímetros.

BIBLIOGRAFIA

- MILNER, R. D. G.: *Wich children should have growth hormone therapy?* Lancet 1986; 1: 483-485.
- ZADIK, Z.; LANDAU, H.; LIMONI, Y.; LIEBERMAN, E.: *Predictors of growth hormone in otherwise normal short children.* J. Pediatr. 1992; 121: 44-48.
- STANHOPE, R.; PREECE, M. A.; HAMIL, G.: *Does growth hormone treatment improve final height attainment of children with intrauterine growth retardation?* Arch. Dis. Child. 1991; 66: 1180-1183.
- RASMUSSEN, L. H.; KARLSMARK, T.; AVNSTROP, C.: *Topical human growth hormone treatment of chronic leg ulcers.* Phlebology, 1991; 6: 23-30.
- WAAGO, H.: *Local treatment of ulcers in diabetic foot with human growth hormone.* Lancet, 1987, 27: 1485.
- GOTTARDIS, M.; KOLLER, W.: *Improvement of septic syndrome after administration of recombinant human growth hormone (rhGH)?* J. Trauma, 1991; 31: 81-86.
- HORBER, F. F.; HAYMOND, M. W.: *Human growth hormone prevents the protein catabolic side effects of prednisone in humans.* J. Clin. Invest. 1990; 86: 265-272.
- HUANG, Z. H.; MATSON, P. L.; BUCK, B. A.; LIEBERMAN, I. D.; MORRIS, I. D.: *Clinical and endocrinological changes in women following ovulation induction using buserelin acetate/human menopausal gonadotrophin augmented with biosynthetic human growth hormone.* Hum. Reprod. 1992; 7: 770-5.
- JORGENSEN, J. O. L.; SKAKKEBOEK, N. E.; WEEKE, J.; CHRISTIANSEN, J. S.: *Thyroid Function during Growth Hormone Therapy.* Horm. Res., 1992; 38 (suppl 1): 63-37.
- PRIETO VEIGA, J.; ALVAREZ APARICIO, E.; CEDEÑO MONTAÑO, J.; LORENTE TOLEDANO, F.; RIOL, M.; DIEGO NÚÑEZ, M. A.: *Manifestaciones clínicas durante el tratamiento con hormona de crecimiento.* Bol. Pediatr. 1991; 32: 259-263.
- DELEMARRE VAN DE WAAL, H. A.; ODINK, R. J. H.; DEGRAAF, T. J.; DE WAAL, F. E.: *Letter to the editor.* Lancet, 1988, 1: 1159.
- Report of the International Workshop on Growth Hormone and Leukemia. Sponsored by the Lawson Wilkins Pediatrics Endocrine Society and the Human Growth Foundation of the United States.* Bethesda, mayo, 1988. Lancet. 1: 1159-1160.
- BROWN, P.; CARLETON, G.; GIBBS, C. J.; ASHER, D. M.: *Potential epidemic of Creutzfeldt-*

- Jakob disease from human growth hormone therapy.* N. Engl. J. Med. 1985, 313: 728-731.
14. POWELL-JACKSON, J.; KENNEDY, P.; WHITCOMBE, E. M.; WELLWE, R. O.; PREECE, M. D.; NEWSON-DAVIS, J.: *Creutzfeldt-Jakob disease: A drama in three acts.* Pediatrics, 1988, 81: 85-92.
 15. DUNGER, D. B.; CHEETHAM, T. D.; HOLLY, J. M. P.; MATTHEWS, D. R.: *Does recombinant insulin-like growth factor I have a role in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus during adolescence?* Acta Paediatr. 1993, suppl. 338: 49-52.
 16. ULIED, A.; RODRÍGUEZ, I.; CAÑETE, R.; HERRERA JUSTINIANO, E.: *Resultados de un año de tratamiento con rhIGF-I en pacientes con disfunción del receptor de hormona de crecimiento (GHRD).* Libro de Comunicaciones. XV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología pediátrica, Valencia, 1993, pág. 24.
 17. WOODALL, S. M.; BREIER, B. H.; O'SULLIVAN, D.; GLUCKMAN, P. D.: *The effect of the frequency of subcutaneous insulin-like growth factor-1 administration on weight gain in growth hormone deficient mice.* Horm. Metab. Res. 1991, 23: 581-4.
 18. LARON, Z.; KLINGER, B.; SILBERGELD, A.; RANKE, M. B.: *IGF binding protein 3 in patients with Laron type dwarfism: effect of exogenous rIGF-I.* Clin. Endocrinol. 1992, 36: 301-4.
 19. TRAINER, P. J.; HOLLY, J.; MEDBAK, S.; BESSER, G. M.: *Effect of recombinant insulin-like growth factor I on anterior pituitary function in healthy volunteers,* acta Paediatr., 1993, suppl. 388: 38-39.
 20. ROCHICCIOLI, P. E.; TAJBER, M. I.; UBOLDI, F.; COUDE, F. X.; MORRE, M.: *Effect of overnight constant infusion of human growth hormone releasing hormone (1-44) on 24 hour GH secretion in children with partial GH deficiency.* J. Clin. Endocrin Metab. 1986, 63: 1100-1107.
 21. WILTON, P.; CHARDET, V.; DANIELSON, K.; GUNNARSSON, R.: *Pharmacokinetics of growth hormone-releasing hormone (1-29) NH2 and stimulation of growth hormone secretion in healthy subjects after intravenous or intranasal administration.* 1992. Proceedings 14th International Symposium. Growth and Growth Disorders. Budapest, 10-16.
 22. HÜMMLINK, R.; SIPPELL, W. G.; GRIGER BENNOIT, K.; DANIELSON, K.; FAJERSON, V.: *Intranasal administration of growth hormone-releasing hormone (1-29) NH2 in children with growth hormone deficiency: effects on growth hormone secretion and growth.*
 23. ARGENTE, J.; HERNÁNDEZ, M.: *The future of growth hormone-releasing hormone (GHRH) in the treatment of short stature.* Growth Hormone and Growth Factors, The Royal Society of Medicine, 1993, 8, 1: 3-5.
 24. BOWERS, C. V.; ALSTER, D. K.; FRENTZ, J. M.: *The growth hormone-releasing activity of a synthetic hexapeptide in normal men and short statured children after oral administration.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992, 74: 292-8.
 25. HARTMAN, M. L.; FARELLO, G.; PEZZOLI, S. S.; THORNER, M. O.: *Oral administration of growth hormone (GH)-releasing peptide stimulates GH secretion in normal men.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 1992, 74: 1378-84.
 26. PINTOR, C.; LOCHE, S.; PUGGIONI, R.; CORDA, R.; LAMPIS, A.; CELLA, S. G.: *Clonidine treatment for short stature.* Lancet, 1987, 1: 1226-1230.
 27. CASTRO MAGAÑA, M.; ANGULO, M.; FUENTES, B.; CASTELAR, M. E.: *Effect of clonidine on growth hormone and linear growth.* J. Pediatr., 1986, 103: 784-787.
 28. BOYER, P.; HENRY, N.; PAUCOT, F.: *Valoración del alfacetoglutarato de ornitina en 40 niños con retraso ponderoestatural* (ed. española). Revue Internat. Pédiatric, 1986, 165: 116-118.
 29. CALVO, C.; ZUBIAURRE, B.; VALLÉS, G.: *Tratamiento de la baja talla sin déficit hormonal con alfa-cetoglutarato de ornitina.* Reunión Anual de la Sección de Endocrinología pediátrica. An. Esp. Pediatr., 1988; 29 (supl. 35): 27.
 30. GILSANZ, A.: *Eficacia y tolerancia del alfacetoglutarato de ornitina en niños con talla baja sin déficit de hormona de crecimiento.* Comunicación Semar, 1980.
 31. SCHMITT, B.; THOREL, J. B.: *Traitement des retards staturoponderaux de l'enfant et de l'adolescent par l'ornithine.* Rev. Franc. d'Endocrinol. Clin., 1982, 2: 177-185.
 32. ELSAIR, J.: *Effects of the aspartate d'arginine chez cinq enfants atteints de retards de croissance essentielle.* Document Sarget, 1982.
 33. PESKOWITZ, G. H.; TAN, E.: *Lack of benefit of clonidine treatment for short stature in a double blind, placebo controlled trial.* Lancet, 1988, 2: 874-877.
 34. BUYUKGEBIZ, A.; HINDMAR, P. C.; BROOK, C. G.: *Treatment of constitutional delay of growth and puberty with oxandrolone compared with growth hormone.* Arch. Dis. Child., 1990; 65: 448-449.

35. STANHOPE, R.; BUCHANAN, C. R.; FENN, G. C.; PREECE, M. A.: *Double blind placebo controlled trial of low dose oxandrolone in the treatment of boys with constitutional delay of growth and puberty*. Arch. Dis. Child.; 1988; 63: 501-505.
36. GINEBREDÀ MARTI, I.; GAIRI TAHULL, J. M.; VICENS CALVET, E.; VILLARRUBIAS GUILLAMET, J. M.: *Posibilidades quirúrgicas en el tratamiento de la baja talla*. An. Esp. Pediatr., 1992, 36 (S50): 135-153