

ORIGINALES

Ornitina y arginina en el tratamiento de las tallas bajas

A. MARTÍN RUANO, J. PRIETO VEIGA, J. MARTÍN RUANO, E. ALVAREZ APARICIO,
A. J. MARTÍN SANZ, M. A. DIEGO NÚÑEZ y J. CEDEÑO MONTAÑO

RESUMEN: Se valora la respuesta terapéutica de 59 niños con tallas bajas a dos agentes farmacológicos: ornitina (47) y arginina (12) durante 6-12 meses. Encontramos un aumento significativo de la talla y de la velocidad de crecimiento en la utilización de ornitina en los niños con retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad sin la aparición de efectos secundarios, aunque este efecto no se mantiene al año de tratamiento. No encontramos respuesta en las tallas bajas familiares ni tampoco con el uso de arginina. PALABRAS CLAVE: TALLA BAJA, RETRASO DEL CRECIMIENTO, ORNITINA, ARGININA.

ORNITHINE AND ARGININE IN THE TREATMENT OF SHORT STATURES. (SUMMARY): We are considering the therapeutical response of fifty nine short stature children to two pharmacological agents: ornithine and arginine during 6-12 months. We found a significant increase in the stature and in the velocity of growth in the use of ornithine in children with constitutional delay of growth and puberty without the appearance of side effects, although this result could not be maintained after the first year of treatment. We could not find a response in family short statures nor in the use of arginine. KEY WORDS: SHORT STATURE, ORNITHINE, ARGININE.

INTRODUCCIÓN

Las tallas bajas variantes de la normalidad (niños con talla baja, crecimiento lento y normalidad en las pruebas de secreción de GH), constituyen el grupo que más frecuentemente consulta por talla baja (1, 2). En numerosas publicaciones se apunta la posibilidad de que estas tallas bajas no sean tan «normales» como se piensa, y que en realidad se trate de diversas alteraciones: trastornos de la maduración de la vía de los neurotransmisores (3), defectos transitorios de GH (3), disminución de las reservas de GH (4), mínimas

formas de displasia ósea, etc. Otros autores por el contrario encuentran una secreción de GH absolutamente normal (5). Es por ello que se ha pasado de una actitud expectante y conservadora a intentos por mejorar el crecimiento de estos niños, con este fin se ha utilizado hormona de crecimiento (hGH) con resultados positivos (6-8), esteroides anabolizantes (9-11), etc. Nosotros hemos estudiado la influencia que sobre el crecimiento de estos niños pueden ejercer dos agentes farmacológicos no hormonales: ornitina y arginina, los cuales actúan provocando la liberación de GH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se eligieron aquellos niños que estaban siendo revisados y controlados en el Servicio de Endocrinología Infantil del Departamento de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Salamanca y cuyo diagnóstico fue de talla baja variante de la normalidad (Talla baja familiar —TBF— y retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad —RCC—).

Se realizó un protocolo de actuación, que fue finalizado por 59 niños, que incluía datos de identificación, antecedentes familiares antecedentes personales, patología actual y motivo de consulta, estudios complementarios no endocrinológicos y endocrinológicos no relacionados con la hormona de crecimiento, valoración de la secreción de GH, diagnóstico y tratamiento. Se realizó una valoración antropométrica basal, a los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento, siendo realizado siempre por la misma persona. 47 niños fueron tratados con clorhidrato de ornitina 12 gramos semanales en administración diaria nocturna antes de acostarse (26 de ellos eran varones y 21 hembras. 22 diagnosticados de RCC y 25 de TBF); el tratamiento se mantuvo durante seis meses y los niños con una respuesta muy favorable mantuvieron el tratamiento incluso más de un año, pero debido a que fueron pocos no se pudieron obtener conclusiones categóricas. Otro grupo de 12 niños fue tratado con arginina a dosis de 2 gramos diarios (7 varones y 5 hembras. 6 catalogados de RCC y 6 de TBF).

Los datos antropométricos se compararon con las tablas de Tanner (12), las cuales son las que más se ajustan a la población en estudio, comprobado en distintos trabajos. (13, 14).

La edad se expresó en forma decimal. La talla y la velocidad de crecimiento se

valoraron en forma de desviaciones estándar respecto de la media para la edad (SDS, puntuación Z).

La velocidad de crecimiento se valoró también en cm/año. Los cálculos se realizaron mediante Growt computer, utilizando las gráficas de Tanner-Whitehouse de 1975 (12).

La edad ósea fue valorada por el método TW2-RUS (15). Se halló el cociente edad ósea/edad cronológica, como la mejor manera de valorar el posible incremento de la maduración ósea. El método de Tanner, Mark II, (16) fue elegido frente al Bailey-Pinneau (17) para valorar el pronóstico de talla adulta, por ser el que más se ajusta a las variantes de la normalidad, utilizando la edad ósea RUS. Los cálculos se realizaron mediante Growt computer.

Después de seis meses de tratamiento fueron nuevamente evaluadas las mismas variables desde el punto de vista antropométrico por la misma persona para evitar errores de interpretación y de medición. Asimismo se calcularon los incrementos que habían sufrido la SDS de la talla, de la velocidad de crecimiento, la edad ósea y el pronóstico.

La estadística fue realizada en un ordenador PC, utilizando los test estadísticos de comparación de medias pareadas y de medias estadísticas (t de Student) y test de correlación (18).

RESULTADOS

A) *Ornitina*

La edad media inicial fue de 9,28 \pm 2,88 años. En cuanto al desarrollo sexual 34 niños estaban en estadio I, 8 en estadio II, 4 en estadio III y uno en estadio IV. Se detectó en 5 niños desarrollo del estadio puberal en el curso del tratamiento.

Los datos antropométricos globales relativos a la talla obtenidos antes y después del tratamiento con ornitina se expresan en la tabla I, diferenciando los distintos grupos de pacientes según el diagnóstico y edad prepupal o pupal. La única diferencia significativa entre las SDS de la talla antes y después del tratamiento se observa en el grupo de RCC.

Los resultados obtenidos para la velocidad de crecimiento se recogen en la Tabla II y en la figura 1. Observamos que la mejoría significativa de la velocidad de crecimiento se da en el grupo prepupal de RCC, y en el pupal de las TBF. En el último grupo es difícil valorar la influencia de la medicación y de la pubertad en la mejoría de la velocidad de crecimiento.

TABLA I. TALLA (SDS) PRE Y POSTRATAMIENTO CON ORNITINA

VARIABLE SDS TALLA	PRETRATAMIENTO X (DS)	POSTRATAMIENTO X (DS)	INCREMENTO	NIVEL SIGNIFICATIVO
TOTAL (47)	-1,79 (0,69)	-1,75 (0,76)	0,04 (0,2)	N. S.
— PREPUBERAL (32)	-1,65 (0,45)	-1,62 (0,49)	0,03 (0,11)	N. S.
— PUBERAL (15)	-2,08 (1,0)	-2,02 (1,12)	0,06 (0,32)	N. S.
TBF (25)	-1,70 (0,65)	-1,70 (0,79)	-0,002 (0,22)	N. S.
— PREPUBERAL (15)	-1,63 (0,39)	-1,62 (0,42)	0,003 (0,12)	N. S.
— PUBERAL (10)	-1,81 (0,93)	-1,82 (1,17)	0,011 (0,33)	N. S.
RCC (22)	-1,89 (0,74)	-1,80 (0,74)	0,09 (0,16)	P < 0,05
— PREPUBERAL (17)	-1,68 (0,51)	-1,62 (0,56)	0,06 (0,10)	P < 0,05
— PUBERAL (5)	-2,64 (1,00)	-2,43 (1,00)	0,20 (0,27)	N. S.

TABLA II. VELOCIDAD DE CRECIMIENTO ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ORNITINA

VARIABLE V.C.	PRETRATAMIENTO X (DS)	POSTRATAMIENTO X (DS)	INCREMENTO	NIVEL SIGNIFICATIVO
TOTAL (47)	4,94 (1,12)	6,03 (1,54)	1,09 (1,61)	P < 0,001
— PREPUBERAL (31)	4,94 (1,01)	5,74 (1,33)	0,8 (1,47)	P < 0,01
— PUBERAL (15)	4,94 (1,35)	6,63 (1,81)	1,69 (1,77)	P < 0,01
TBF (24)	4,84 (1,16)	5,82 (1,73)	0,98 (1,58)	P < 0,01
— PREPUBERAL (14)	4,94 (0,95)	5,46 (1,48)	0,51 (1,11)	N. S.
— PUBERAL (10)	4,70 (1,46)	6,33 (1,99)	1,63 (1,95)	P < 0,05
RCC (22)	5,05 (1,08)	6,25 (1,32)	1,20 (1,66)	P < 0,01
— PREPUBERAL (17)	4,93 (1,09)	5,97 (1,19)	1,03 (1,71)	P < 0,05
— PUBERAL (5)	5,43 (1,06)	7,24 (1,38)	1,80 (1,52)	P < 0,1

En los niños con RCC que respondieron favorablemente se mantuvo el tratamiento y después de un año de terapéutica la velocidad de crecimiento se redujo a un ritmo pretratamiento.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad ósea ni en cuanto al peso (Tabla III y IV respectivamente). Algunos pacientes refirieron aumento del apetito. Tampoco existieron diferencias significativas en cuanto al pronóstico de talla adulta.

Se hicieron tres grupos de respuesta según el incremento de la velocidad de cre-

cimiento: a) Menor de 0,5 cm./año, b) Entre 0,5 y 2 cm./año y c) mayor de 2 cm./año. (figura 2).

Para intentar ver si existía algún dato inicial que hiciera prever una buena respuesta se dividieron a los pacientes en dos grupos, los respondedores (incremento de la V.C. mayor de 2 cm./año) y los no respondedores (incremento de la V.C. menor de 2 cm./año). Posteriormente se estudió si existían diferencias significativas entre los dos grupos respecto a una serie de parámetros (Tabla V).

TABLA III. RELACIÓN EO/EC ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ORNITINA

VARIABLE EO/EC	PRETRATAMIENTO X (DS)	POSTRATAMIENTO X (DS)	NIVEL DE SIGNIFICACIÓN
RCC	0,78 (0,06)	0,78 (0,08)	N. S.
TBF	0,98 (0,09)	0,99 (0,01)	N. S.
TOTAL	0,89 (0,13)	0,89 (0,14)	N. S.

TABLA IV. PESO ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ORNITINA

PESO (SDS)	PRETRATAMIENTO X (DS)	POSTRATAMIENTO X (DS)	INCREMENTO X (DS)	NIVEL SIGNIFICATIVO
RCC	-1,48 (1,24)	-1,43 (1,32)	0,05 (0,20)	N. S.
— PREPUBERAL	-1,26 (1,05)	-1,17 (1,07)	0,08 (0,19)	N. S.
— PUBERAL	-2,41 (1,52)	-2,47 (2,25)	-0,06 (0,24)	N. S.
TBF	-1,18 (0,63)	-1,08 (0,76)	0,10 (0,28)	N. S.
— PREPUBERAL	-1,22 (0,70)	-1,07 (0,78)	0,14 (0,26)	P < 0,1
— PUBERAL	-1,12 (0,57)	-1,08 (0,77)	0,04 (0,33)	N. S.

TABLA V. COMPARACIÓN DE VARIABLES PRETRATAMIENTO EN RELACIÓN A LA RESPUESTA TERAPÉUTICA A ORNITINA

VARIABLE	RESPONDADORES	NO RESPONDADORES	NIVEL DE SIGNIFICACIÓN
SDS. TALLA INICIAL	-1,68 (0,41)	-1,84 (0,80)	N. S.
V DE C INICIAL	4,4 (1,37)	5,18 (0,91)	P < 0,1
EDAD DECIMAL INICIAL	10,15 (2,85)	8,82 (2,85)	N. S.
SDS VC INICIAL	-0,75 (0,88)	-1,63 (1,52)	N. S.

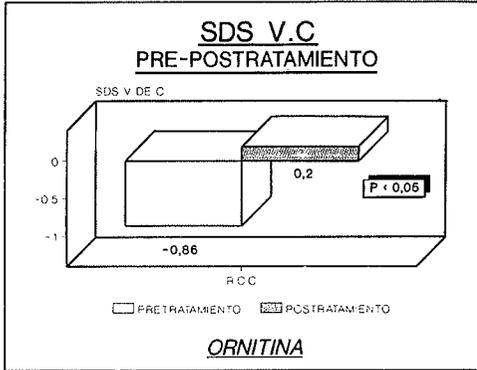


FIG. 1. SDS de la velocidad de crecimiento pre y postratamiento con ornitina

Como parecía que donde tenía un mayor efecto era en los RCC se realizó el mismo análisis pero solamente en ese grupo. De los resultados destacamos que existía una diferencia significativa entre la velocidad de crecimiento inicial en el grupo de respondedores ($4,37 \pm 1,28$) respecto al de no respondedores ($5,36 \pm 0,84$), para una $P < 0,05$. Se hallaron igualmente los coeficientes de correlación entre el incremento de la velocidad de crecimiento y la velocidad de crecimiento inicial cifrándose en un coeficiente de $-0,40$ ($p < 0,05$) para el grupo global, elevándose a $-0,60$ si se consideraba sólo el grupo con RCC. De la misma forma se halló un coeficiente de correlación de $-0,60$ entre el incremento de la SDS de la V de C en relación a la SDS de la V de C inicial (en niños prepuberales), que se eleva a $-0,81$ si el estudio se realiza en los RCC. Así pues a menor velocidad de crecimiento inicial mayor respuesta, relación que es más intensa en los prepuberales y sobre todo en los RCC.

No se objetivaron ningún tipo de efecto secundario en este grupo de niños, salvo en un caso, en que se apreciaron náuseas y vómitos, lo que no obligó a suspender el tratamiento.

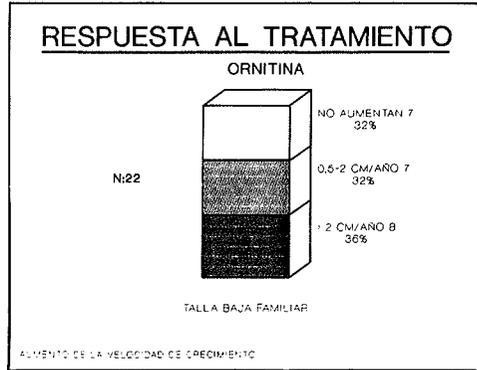


FIG. 2. Respuesta al tratamiento con ornitina

B) Arginina

En la tabla VI se resumen los resultados obtenidos, no encontrando ninguna diferencia significativa entre las variables estudiadas antes y después del tratamiento.

DISCUSIÓN

La *ornitina* ha sido utilizada por diferentes autores, principalmente como agente aeroexígeno en el tratamiento de lactantes hipotróficos (19) y en diversos estados catabólicos (20, 21). De los resultados obtenidos destacamos una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la SDS de la talla pre y la postratamiento en el grupo de niños con retraso constitucional del crecimiento, con un incremento de $0,09$ DS, y dentro de éste en el grupo prepupal, donde el incremento es de $0,06$ DS. Nuestros datos son más modestos que los hallados por Boyer (22) (Mejora de $0,5$ DS en niños con RCC, sin obtener mejoría en las tallas bajas familiares) y otros autores (Schmitt y cols. (23), Gil Sanz (24) encuentra una mejoría de $0,42$ DS en el estadio puberal I, y $0,38$

TABLA VI. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ARGININA

VARIABLE	PRETRATAMIENTO	POSTRATAMIENTO	NIVEL DE SIGNIFICACIÓN
SDS TALLA			
RCC	-1,90 (0,55)	-1,96 (0,51)	N. S.
TBF	-1,85 (0,66)	-1,83 (0,79)	N. S.
TOTAL	-1,88 (0,58)	-1,90 (0,63)	N. S.
VELOCIDAD DE CRECIMIENTO			
RCC	4,62 (0,71)	5,02 (1,83)	N. S.
TBF	5,45 (1,77)	6,68 (2,70)	N. S.
TOTAL	5,03 (1,36)	5,85 (2,30)	N. S.
SDS V. C.			
TOTAL	-0,64 (1,16)	-0,78 (0,83)	N. S.

en el estadio puberal II, globalmente obtiene en todos los estadios una mejoría de 0,23 a los 6 meses de tratamiento, no siendo globalmente significativo). Nuestros resultados concuerdan con el grupo de Calvo y cols. (25), que obtienen un incremento de 0,10 DS en el grupo con RCC.

Respecto a la velocidad de crecimiento hemos obtenido una mejoría significativa en el RCC ($p < 0,01$), sobre todo en niños prepuberales ($p < 0,05$). La ganancia media fue de $1,2 \pm 1,66$ cm. en RCC. De los trabajos consultados sólo Calvo y cols. (25) valora la velocidad de crecimiento, obteniendo unos resultados inferiores: la mejoría media a los seis meses es de 0,61 cm./año en el grupo global y de 0,81 cm./año en los niños con RCC. En el grupo de TBF las diferencias no fueron significativas. Un aspecto a tener en cuenta es si lo estadísticamente significativo es clínicamente importante.

Coincidimos con otros autores respecto a la no aceleración de la edad ósea durante el tratamiento (24, 25).

En nuestros estudios el pronóstico de talla adulta no varió significativamente tras seis meses de tratamiento, posiblemente debido al escaso tiempo transcurrido. Calvo y cols. (25) encuentra una mejoría de 0,20 cm. a los 6 meses de tratamiento en el grupo global y de 2 cm. al año de tratamiento.

No hubo diferencias en las respuestas según el sexo.

Destacamos igualmente la falta de efectos secundarios, y la mejoría subjetiva referida por algunos del apetito, lo que ha sido encontrado y ratificado también por otros autores (19, 24).

Respecto al peso no hemos encontrado un incremento significativo entre las SDS antes y después del tratamiento. Nuestros datos concuerdan con los de Boyer (22) a los 6 meses de tratamiento y con los de Gil Sanz (24). Por el contrario Schmitt y Thorel (23) si encuentra diferencias significativas en los varones, pero no así en las hembras.

La arginina se ha utilizado en astenias esenciales y en jóvenes deportistas princi-

palmente (26). Posteriormente se observó que estimulaba la secreción de GH, insulina y glucagón (27). En nuestra experiencia la arginina no ha modificado significativamente los valores antropométricos durante su tratamiento. Los datos de que se disponen son escasos y poco valorables (28-30).

CONCLUSIONES

1. La ornitina mejora la SDS de la talla ($p < 0,05$) y la velocidad de crecimiento ($p < 0,05$) de una forma significativa en los retrasos constitucionales del crecimiento y de la pubertad (RCC) en niños prepuberales tratados durante seis meses. Cuando el tratamiento se mantiene más de un año la velocidad de crecimiento se enlentece a valores pretratamiento.

2. Un 31 % de niños con retraso constitucional del crecimiento presenta un

incremento en la velocidad de crecimiento superior a dos centímetros años respecto a la velocidad de crecimiento pretratamiento. Un 36,4 % no responden a la medicación.

3. No hemos encontrado diferencias significativas respecto al pronóstico de talla adulta ni sobre el cociente edad ósea/edad cronológica. Tampoco se han encontrado diferencias en cuanto la respuesta por sexo. La menor velocidad de crecimiento inicial parece ser un indicador de buena respuesta en los RCC. No se han hallado efectos secundarios tras su administración durante 6-12 meses.

4. En las tallas bajas familiares la utilización de ornitina no parece ser de utilidad.

5. La arginina no ha presentado ningún efecto beneficioso sobre el crecimiento.

BIBLIOGRAFIA

1. MOYA, M.; VARGAS, F.: *Variantes normales de estatura corta (VNEC). Aspectos clínicos predictivos y terapéuticos*. En Monografías de Pediatría. Dir. Prof. Peña Guillén. Crecimiento y desarrollo. Tomo I. pp. 60-70.
2. VIMPANI, G. V.; VIMPANI, A. F.; POCKOCK, S. J.; FRAQUAR, J. W.: *Differences in physical characteristics, perinatal histories and social backgrounds between children with growth hormone deficiency and constitutional short stature*. Arch. Dis. Child. 1981; 56: 922-928.
3. GOURMELEN, M.; PHAM-HUU-TRUNG, M. T.; GIRAR, F.: *Transient partial hGH deficiency in prepubertal children with delay of growth*. Pediatr. Res. 1979; 13: 221-224.
4. MCCARTUR, R. G.; BALA, R. M.; RADEMAKER, A. W.: *Constitutional delay in growth. Comparison of linear growth with serum growth hormone response to provocative test in 26 children*. Clin. Invest. Med. 1986; 9: 6-11.
5. LANES, R.; BOHORQUEZ, L.; LEAL, V. et al.: *Growth hormone secretion in patients with constitutional delay of growth and pubertal development*. J. Pediatr. 1986; 109: 781-783.
6. GENENTECH COLLABORATIVE STUDY GROUP: *Idiopathic short stature: results of a one-year controlled study of human growth hormone treatment*. J. Pediatr. 1989; 115: 713-9.
7. RUDMAN, D.; KUTNER, M. H.; BLAKSTON, R. D.: *Children with variant short stature: treatment with human growth hormone by six months*. N. Eng. J. Med. 1981; 305: 123-131.
8. RAITI, S.; KAPLAN, S. L.; VAN VLIET, G.; MOORE, W. V.: *The National Hormone and Pituitary Program Growth Hormone Committee: shortterm treatment of short stature and subnormal growth rate with human growth hormone*. J. Pediatr. 1987; 110: 357-361.
9. STANHOPE, R.; NOONE, C.; BROOK, C. G. D.: *Constitutional delay of growth and puberty in boys. A search for the lowest dose of oxandrolone which is effective for the treatment of constitutional delay of growth and puberty in boys*. Pediatr. Res. 1985; 19: 634-638.
10. BETMANN, H. K.; GOLDAMAN, H. S.; ABRAMOWICZ, M.; SOBEL, E. H.: *Oxandrolone treatment of short stature: effect of predicted mature height*. J. Pediatr. 1971; 79: 1018-1023.

11. VARGAS, F.; BOSCH, V.; AMELIN, C.; MAS, S.: *Tratamiento con oxandrolona en niños con baja talla*. Anales Esp. Pediatr. X Reunión anual de la Sección de Endocrinología Pediátrica, 1988; 29 (Supl. 35): 45.
12. TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H.: *Clinical longitudinal standars for height, weight, height velocity, weigh velocity, and stages of puberty*. Arch. Dis. Child. 1976; 51: 170-179.
13. RIESCO SÁNCHEZ: *Valoración clínico-hormonal y radiológica del crecimiento y aspectos pronósticos*. Tesina de Licenciatura: 1983. Universidad de Salamanca.
14. SÁNCHEZ BURÓN, C.: *Valoración del estado nutricional de una población infantil por el estudio del pliegue cutáneo*. Tesina de Licenciatura 1983. Universidad de Salamanca.
15. TANNER, H.: *Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method)*. Academic Press. Londres 1975.
16. TANNER, J. M.; LANDT, K. W.; CAMERÓN, H.; CARTER, B. S.; PATEL, J.: *Prediction of adult height from height and bone age in childhood. A new sistem of equations (TW mark II) based on a simple including very tall and very short children*. Arch. Dis. Child. 1983; 58: 767-776.
17. BAYLEY, N.; PINNEAU, S. R.: *Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with Greulich-Pyle hand standards*. J. Pediatr. 1952; 40: 423.
18. COLTON, T.: *Estadística en Medicina*. Barcelona. Salvat. 1979.
19. BOYER, P.; HENRY, M.; PACZUSZINSKY, H.; PAUCOT, F.: *Incidence de l'alpha cetoglutarate d'ornithine sur l'anorexie et l'hipotrophie du nourrisson et de l'enfant*. G. M. F. 1983; 27: 90.
20. NICOLÁS, F.; RODINEAU, P.: *Essai controlé croisé de l'alpha cetoglutarate d'ornithine en alimentation enterale*. Quest Medical 1982; 35: 711-13.
21. RESBEUT, M.; GOUDIER, M. J.: *Essai controlé de l'effect de l'alpha cetoglutarate d'ornithine sur les lesions radiothérapiques en carcinología ORL*. Ques Medical 1983; 36: 659-662.
22. BOYER, P.; HENRY, M.; PAUCOT, F.: *Valoración del alfacetoglutarato de ornitina en 40 niños con retraso ponderoestatural*. Revue Internationale de Pédiatrie 1986; 165: 116-118.
23. SCHMITT, B.; THOREL, J. B.: *Traitement des retards staturoponderaux de l'enfant et de l'adolescent par l'ornithine*. Revue Francaise d'Endocrinologie Clinique 1982; 2: 177-185.
24. GILSANZ PERAL, A.: *Eficacia y tolerancia del alfacetoglutarato de ornitina en niños con talla baja sin déficit de hormona del crecimiento*. Avance de los resultados. (No publicado).
25. CALVO, C.; ZUBIAURRE, B.; VALLES, et al.: *Tratamiento de la baja talla sin déficit hormonal con alfa-cetoglutarato de ornitina*. An. Esp. Pediatr. Reunión anual de la Sección de endocrinologías Pediátrica, 1988; 29 (Supl. 35): 27.
26. LEGLISE, M.: *Utilisation de l'aspartate d'arginine chez 50 jeunes sportifs*. Cinesiologie 1970; 38: 337-350.
27. FRANCHIMONT, P.: *Rapport d'expertise hormonologique concernant l'aspartate d'arginine*. Documentación Sarget.
28. ELSAIR, J.; POEY, J.; DENINE, R.; MERARD, R.; BENOUNICHE, N.; REGGABI, M.: *Comparaison des effets, pendant 4 h. de l'administration unique, veineuse et orale, à dose variable, de Chlorhydrate d'arginine et d'aspartate d'arginine sur les taux plasmatiques de STH et d'acides gras libres chez l'enfant normal à jeun*. J. Physiol 1978; 28-aA: 74-77.
29. ELSAIR, P.: *Effets de l'aspartate d'arginine chez cinq enfants atteints de retards de croissance essentiels*. Document Sarget.
30. CHARVET, J. P.; JAQUET, C.; LEONE, M.: *Utilisation de la l'arginine dans le retards de croissance*. Rev. Pediatr. 1975; XI 3: 155.

Petición de Separatas:

ANGEL MARTÍN RUANO
 Departamento de Pediatría
 Facultad de Medicina. Hospital Clínico Universitario
 C/ Agricultura, 15, 4-C.
 37004 SALAMANCA