



Sistema de la hormona de crecimiento y factores de crecimiento en niños y adolescentes

Growth hormone and growth factors system in children and adolescents

MARÍA GABRIELA BALLERINI^a, MARÍA GABRIELA ROPELATO^a

RESUMEN

El crecimiento y la maduración física del niño y del adolescente transcurre por diversas etapas observándose cambios en la talla y velocidad de crecimiento característicos que son consecuencia entre otros factores, de cambios hormonales en el sistema o eje de la hormona de crecimiento (GH). Los principales componentes de este eje con utilidad clínica en la etapa infanto-juvenil son la GH, el factor de crecimiento insulino similar tipo I (IGF-I) y las proteínas de transporte. La GH es secretada por la hipófisis en forma de pulsos a la circulación y esto es uno de los principales factores que condicionan su utilidad como marcador de deficiencia de GH. La medición de GH en condiciones basales únicamente tiene valor diagnóstico cuando se obtiene en hipoglucemia y especialmente si se trata de un neonato. Es necesario entonces, en el resto de los casos, evaluar la capacidad de secreción de GH mediante pruebas funcionales de estímulo estandarizadas. Los factores dependientes de GH son considerados biomarcadores fidedignos de la acción de GH. Sin embargo, su concentración varía ampliamente durante la etapa pediátrica obligando su interpretación en el contexto de valores de referencia establecidos según la edad, sexo y desarrollo puberal. El presente trabajo revela los profundos cambios fisiológicos en los componentes del sistema de la GH que ocurren en la etapa pediátrica y los recaudos que deben tenerse en cuenta cuando se utilizan en el diagnóstico de la deficiencia de GH.

Palabras clave: Crecimiento, Etapa pediátrica, Neonatos, Hormona de crecimiento, IGF-I.

ABSTRACT

Among other factors, the postnatal growth and physical maturation of children and adolescents (characterized by changes in the size and growth velocity rates) are influenced by components of the growth hormone (GH) system. GH, the type I insulin-like growth factor (IGF-I) and their transport proteins constitute the more relevant biochemical tools for the GH deficiency (GHD) diagnosis in pediatrics. The GH is secreted by the pituitary gland into the circulation in pulses and this pulsatility limits its usefulness, with the exception of a random basal GH in neonates under hypoglycaemia.

Therefore, it is necessary to evaluate GH secretion status in standardized functional tests. IGF-I and IGFBP-3 are considered reliable biomarkers of GH action. However, these GH-dependant biomarkers widely vary in the paediatric period, forcing their interpretation in the context of confident reference values according to age, sex and pubertal development.

The present revision reveals the profound physiological changes in the components of the GH system throughout the whole pediatric period and the situations that must be taken into account when they are used in the diagnosis of GHD.

Key words: Growth, Pediatric period, Neonates, Growth hormone, IGF-I.

a. Centro de Investigaciones Endocrinológicas “Dr. César Bergadá” (CEDIE) CONICET – FEI – División de Endocrinología del Hospital de Niños R. Gutiérrez. Sección Laboratorio de Endocrinología. Miembros de la Carrera del Investigador en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

Correspondencia: María Gabriela Ballerini: mgballerini@cedie.org.ar

Financiamiento: Los estudios locales mencionados en el texto recibieron subsidios del Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires y de la Fundación Roemmers otorgados a las Dras. MGB y MGR; subsidios PICT/2003N05-14354 de la Agencia Nacional de Promoción Científica, Argentina y del Laboratorio Pfizer Global Pharmaceutical otorgados al Dr. Juan Jorge Heinrich.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

Rol de los componentes del sistema GH-IGF-I-IGFBP-3 en el crecimiento postnatal

El crecimiento humano es un proceso complejo que comienza en la concepción y termina en la adolescencia con la fusión de los cartílagos. El crecimiento normal postnatal constituye uno de los mejores indicadores del estado de salud en la infancia y refleja una ingesta nutricional adecuada, la ausencia de enfermedades sistémicas y un vínculo psico-afectivo normal del niño con su entorno familiar.¹ Uno de los determinantes importantes del crecimiento y la maduración física es el factor genético.² Además, intervienen otros factores que contribuyen en forma aislada o combinada como el estado nutricional y diversos reguladores endocrinos.^{2,3} Dentro de estos últimos, los componentes del eje hipotálamo-hipófiso-somatotrófico tienen un rol importante en el crecimiento lineal de un individuo. Luego del nacimiento se pueden diferenciar distintas etapas del crecimiento postnatal como la neonatal, infantil, prepuberal y puberal cambios en la talla y velocidad de crecimiento característicos en cada una de ellas (*Figura 1*).^{1,2}

Los principales reguladores del crecimiento lineal en la infancia y la niñez son la nutrición, los componentes del eje de la hormona de crecimiento (del inglés, *growth hormone*, GH), del factor de crecimiento insulino similar tipo I (IGF-I), de las proteínas de transporte de los IGFs, y las hormonas tiroideas.^{2,3} Como se observa en la *Figura 1*, los componentes del eje GH-IGFs tienen un rol fundamental en todas las etapas del crecimiento. En la

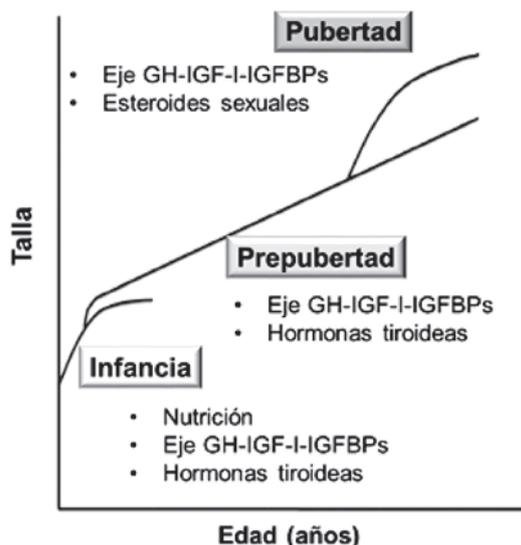
pubertad, los esteroides gonadales modulan la secreción de GH estableciendo un dimorfismo sexual de pulsos diurnos pequeños y de mayor magnitud por la noche en el sexo masculino y pulsos más frecuentes y de mayor magnitud durante el día en el sexo femenino.⁴

El gen *GH1* se encuentra en el cromosoma 17q23.3 y codifica para la GH hipofisaria. La GH es producida por las células somatotropas de la hipófisis anterior y corresponde al 25% de la producción hormonal total de esta glándula. En la *Figura 2* se muestran los principales componentes del eje somatotrófico, los neuromoduladores y los reguladores periféricos endógenos de este eje. La GH presenta un ritmo circadiano de secreción con máximos durante la noche y concentraciones más bajas durante el día. Una vez sintetizada, la GH es secretada en forma de pulsos a la circulación. La pulsatilidad característica con concentraciones máximas y mínimas reduce la utilidad diagnóstica en una muestra basal de GH, a excepción de la muestra obtenida en hipoglucemia, ya que esta situación produce un estímulo fuerte para la secreción de GH debido a su acción contrarreguladora de la glucemia, junto con otras hormonas como el cortisol.⁵ La amplitud de los pulsos de GH se incrementa durante la etapa pediátrica, alcanzando su máximo en la edad puberal (amplificado por la acción estimulante de los esteroides sexuales) y una mayor cantidad de GH secretada por pulsos que se refleja en el aumento de la velocidad de crecimiento en esta etapa. La secreción de GH disminuye hacia la pubertad tardía y concomitantemente con el aumento de la velocidad de crecimiento en esta etapa.^{3,4,6}

En circulación, la GH se une a su proteína de alta afinidad (GHBP) en un porcentaje cercano al 50%, excepto en sus picos secretorios, donde puede unir hasta el 80% atenuando las oscilaciones propias de la secreción episódica de GH y prolongando su vida media.⁷ La GHBP se genera por el clivaje proteolítico del dominio extracelular (DEC) del receptor de GH (RGH). La medición de esta proteína de transporte se propone como un biomarcador indirecto del nivel de RGH en los tejidos blanco y es útil en pacientes con sospecha diagnóstica de insensibilidad o resistencia a la GH por defectos genéticos en el dominio extracelular del RGH.⁷

La unión de la GH al RGH activa la transcripción del gen *IGF1*, gen *IGFBP3* (principal proteína de transporte de IGFs) y del gen *IGFALS* (subunidad ácido lábil). IGF-I, IGFBP-3 y ALS forman un complejo ternario que estabiliza al IGF-I en circulación.⁸ Una de las funciones principales de la IGFBP-3 es

Figura 1. Etapas del crecimiento en el niño y sus principales reguladores



prolongar la vida media de IGF-I y regular su bio-disponibilidad ya que la fracción libre de IGF-I es la biológicamente activa.

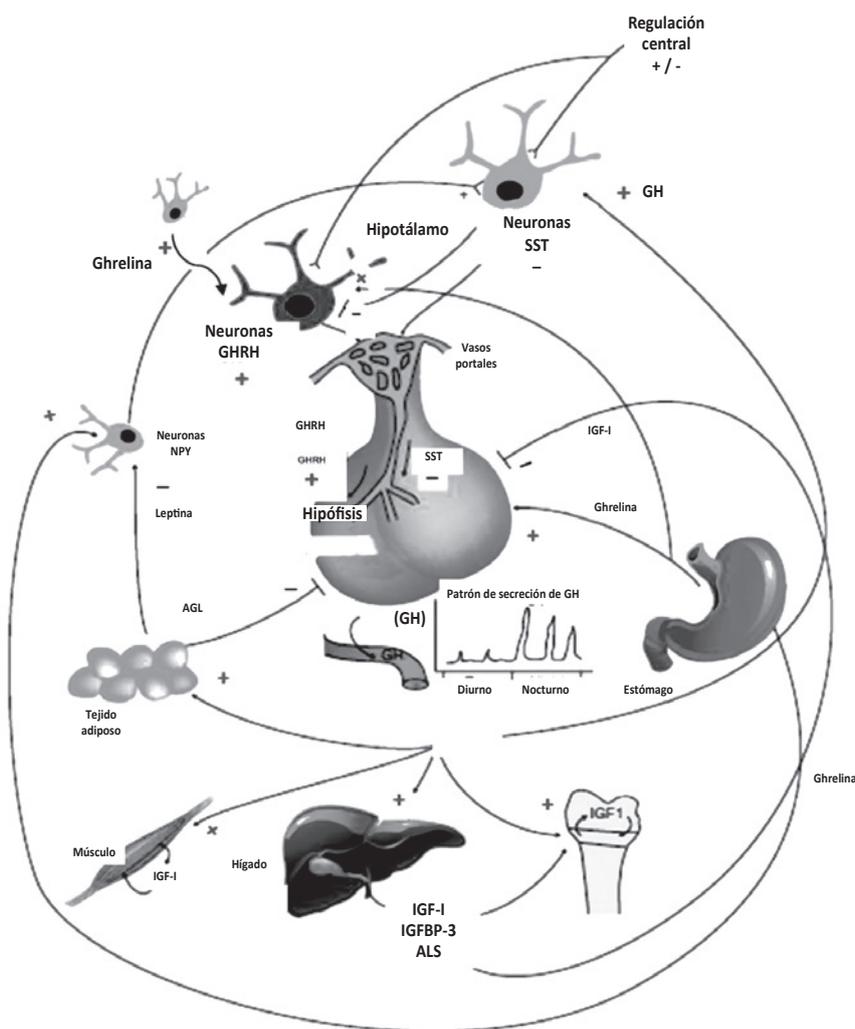
Es importante destacar que en el niño sano, la concentración de GH, de su proteína de transporte y de los factores dependientes de GH varían con la edad, el sexo, el grado de desarrollo puberal y el índice de masa corporal (IMC).² El incremento del IMC en individuos sanos se asocia a una menor secreción integrada de GH en 24 horas, alteración de la pulsatilidad y menor amplitud del pulso de GH, siendo los ácidos grasos libres, el hiperinsulinismo, la leptina y la adiponectina los factores intermedarios propuestos que relacionan el aumento del tejido adiposo y la secreción de GH (Figura 2).^{2,6}

Línea de tiempo: evolución en el conocimiento del eje somatotrófico

El diagnóstico de la deficiencia de GH (DGH) es un diagnóstico complejo que fue evolucionando conforme al advenimiento de herramientas bio-químicas, de imágenes y de estudios moleculares de confirmación.⁶

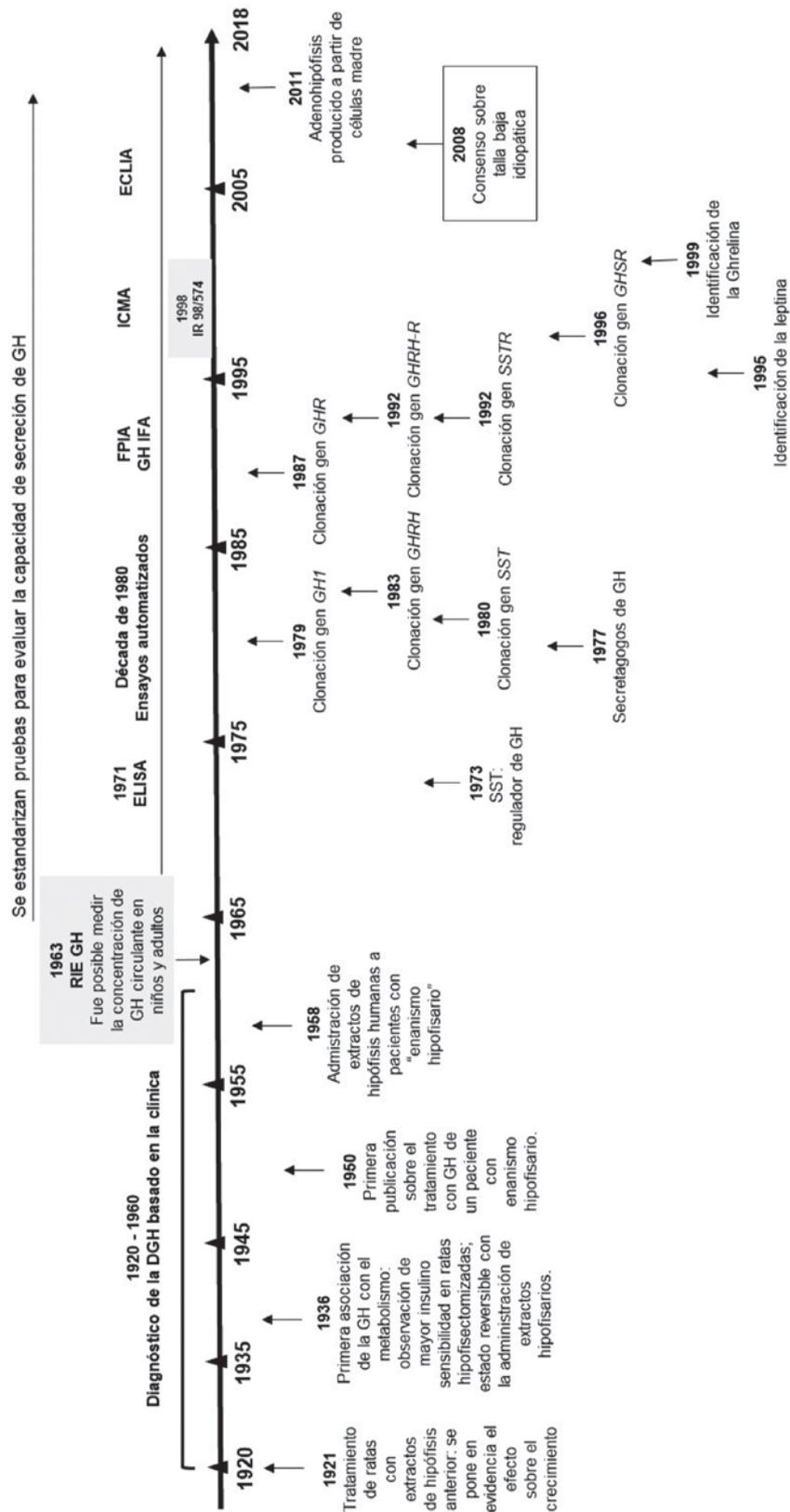
La Figura 3 resume los hitos más relevantes de los últimos noventa años que permiten la comprensión del complejo proceso de síntesis, acción y regulación de la GH. En sus inicios, el diagnóstico de la DGH estaba basado en evidencias clínicas. En la década del sesenta, se desarrolló el primer radioinmunoensayo para medir GH que permitió su cuantificación en condiciones basales y posterior-

Figura 2. Regulación de la secreción de GH e IGF-I



La secreción de GH por parte de la hipófisis anterior es regulada por neuromoduladores hipotalámicos y reguladores periféricos entre los que se encuentran el IGF-I, esteroides sexuales y señales del metabolismo. La GH estimula la síntesis y secreción de IGF-I, IGFBP-3 y ALS en múltiples tejidos, siendo el hígado la principal fuente del IGF-I circulante. Regulación positiva (+) y negativa (-) AGL: ácidos grasos libres. Modificado de referencia 6.

Figura 3. Cronología de hallazgos relevantes que permitieron el conocimiento del eje de la hormona de crecimiento humana y su regulación.



DGH: deficiencia de GH; SST: somatostatina; GHRH: factor liberador de GH; GHS: secretagogos de GH. Modificado de referencia 6.



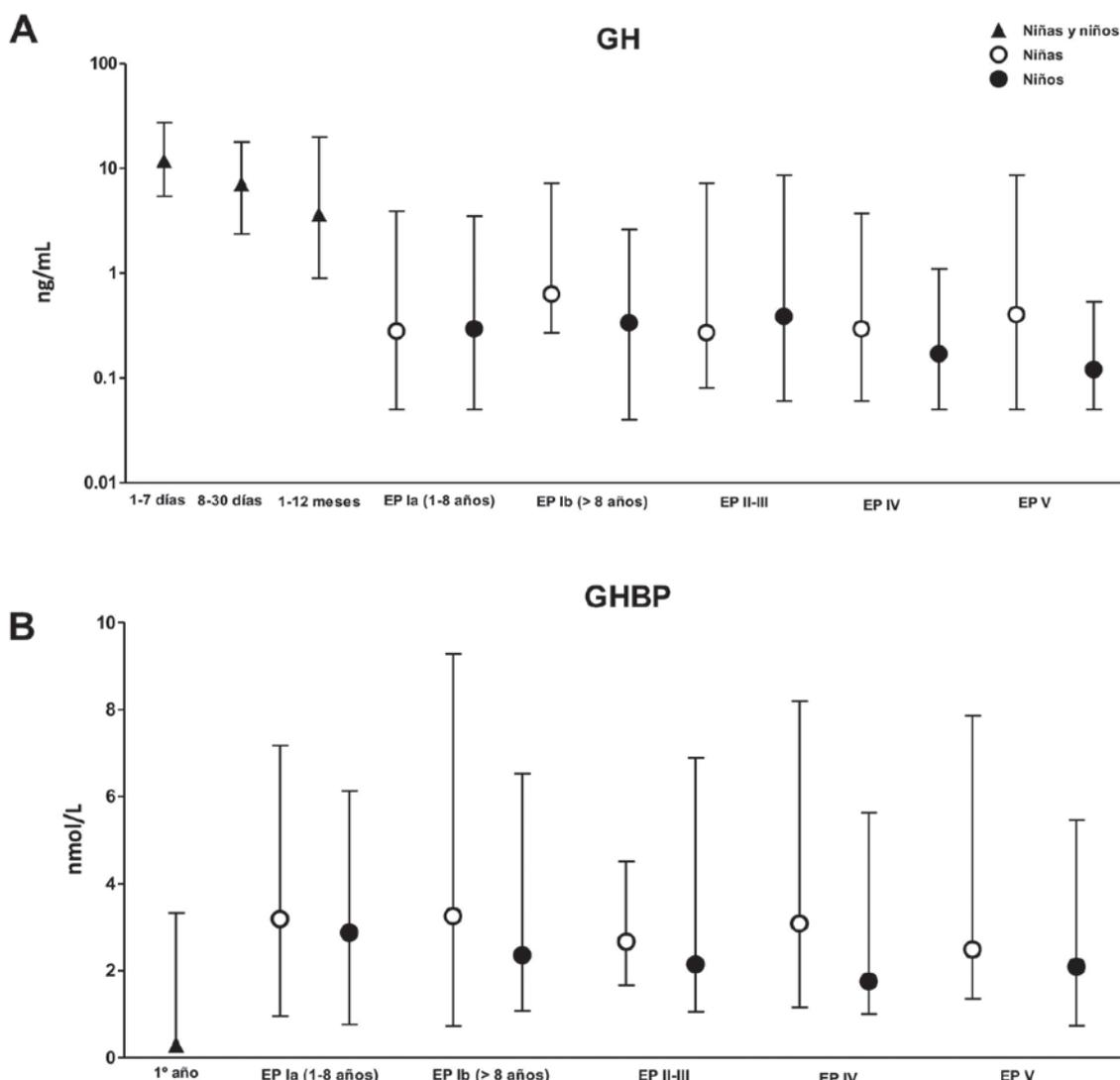
mente, en pruebas funcionales de estímulo estandarizadas.⁹ Los inmunoensayos evolucionaron con el tiempo y actualmente se utilizan inmunoensayos sensibles y específicos para la medición de la GH.^{9,10} En simultáneo, los avances en el área de la biología molecular han contribuido en forma sustancial a mejorar la atención, las posibilidades diagnósticas y abordajes terapéuticos de pacientes con desórdenes del crecimiento relacionados a la insuficiencia hipofisaria, eventos que tuvieron como protagonista a nivel nacional e internacional al Dr. Juan Jorge

Heinrich y su equipo de trabajo, brindando con generosidad su experiencia y conocimiento a médicos y bioquímicos en formación.

Utilidad de la concentración de GH y sus biomarcadores de acción en el diagnóstico bioquímico de la insuficiencia de GH

La deficiencia de GH, de sus biomarcadores de acción o bien alteraciones en sus receptores, pueden presentarse clínicamente con un crecimiento lineal disminuido o talla baja en la etapa pediátri-

Figura 4. Cambios fisiológicos de la concentración de GH (panel A) y de GHBP (panel B) en las niñas, varones y ambos sexos.



Los datos se presentan como mediana y percentilos (Pc) 2,5 y Pc 97,5 (triángulo: niñas y niños; círculo abierto: niñas; círculo cerrado: niños).

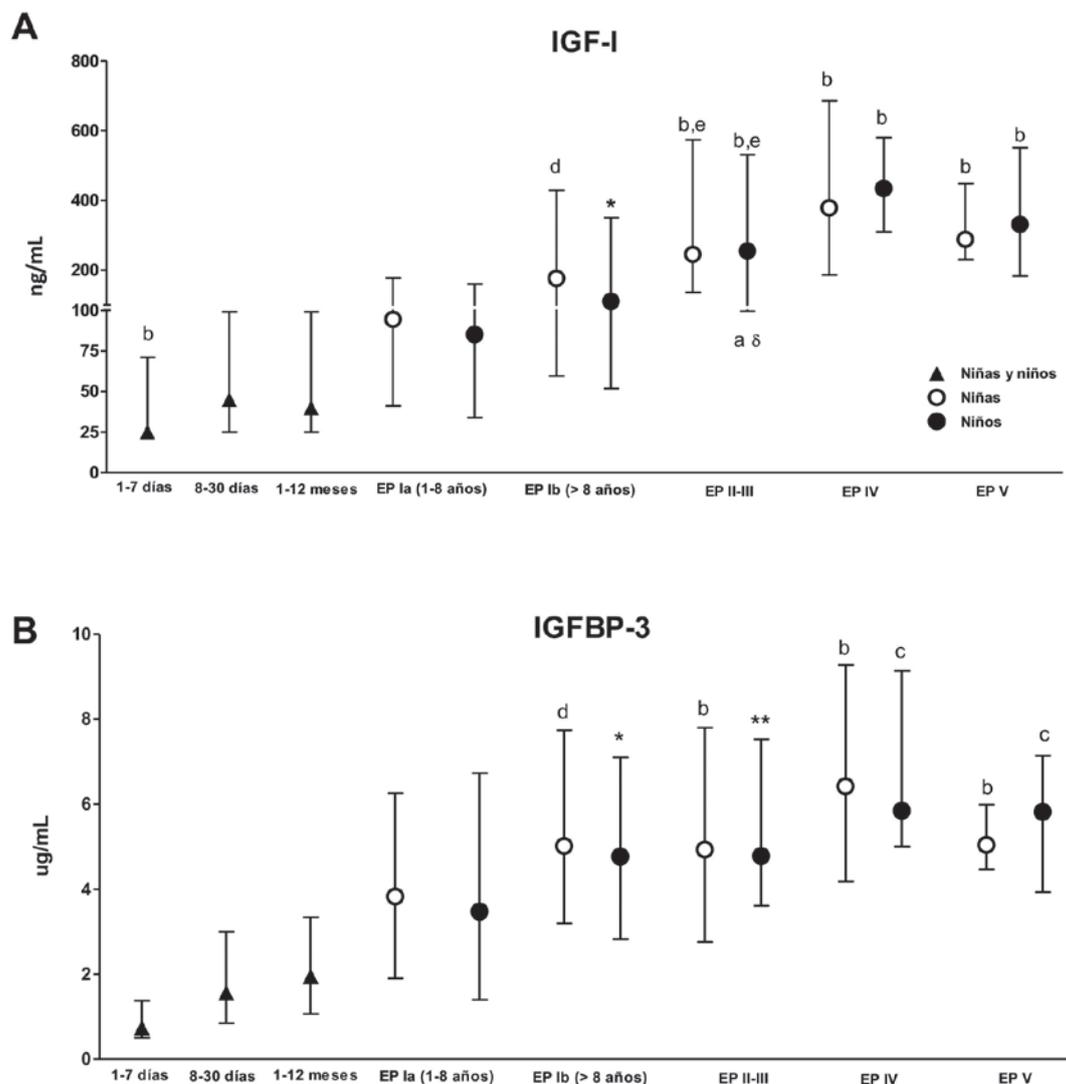
a: $p < 0.05$ EP II-III versus niños en EP Ib; b: $p < 0,01$ versus > 1 semana; δ : $p < 0,05$ versus niñas en EP II-III.

ca, definida como la talla situada por debajo 2,0 DE (desvío estándar) de la media para edad y sexo en la población de origen.¹ A excepción de la etapa neonatal en la que se observa una concentración fisiológica de GH aumentada o bien, la determinación de GH especialmente en la muestra crítica del neonato en condición de hipoglucemia,⁵ la medición de GH basal aislada carece de valor para el diagnóstico de la DGH. La secreción espontánea de GH (nocturna o en perfiles de 24 h) no están indicados para la evaluación de rutina en niños.¹⁰ A fin de controlar las variables inherentes a los cambios

en la secreción de GH, el diagnóstico bioquímico de suficiencia de GH en el camino diagnóstico del niño que presenta deficiencia de talla se fundamenta en la utilización de pruebas de estímulo de la secreción de GH que emplean estímulos farmacológicos y/o fisiológicos.^{9,10}

La elección de los estímulos de GH usados por cada país suelen estar relacionados con la disponibilidad de las drogas para su realización como así también de la experiencia en la ejecución de estas pruebas y la decisión de administrar un cebado o *priming* con esteroides sexuales unos días previos

Figura 5. Cambios de la concentración de IGF-I (A), IGFBP-3 (B) con la edad, el sexo y el desarrollo puberal en niñas, niños y ambos sexos.



Los datos se presentan como mediana y percentilos (Pc) 2,5 y Pc 97,5 (triángulo: niñas y niños; círculo abierto: niñas; círculo cerrado: niños)..

EP: Estadio puberal. b: $p < 0.01$ vs. EP Ia y EP Ib; c: $p < 0.001$ vs. EP II-III y EP Ia y EP Ib; d: $p < 0.01$ vs. EP Ia; e: $p < 0.01$ vs. EP IV; * $p < 0.05$ vs. niñas de igual EP; ** $p < 0.01$ vs. niñas de igual EP.



a la prueba para mejorar la capacidad de síntesis y secreción de GH en los niños con edad ósea mayor de ocho años y estadio prepuberal.¹⁰ En la Argentina, la prueba de estímulo más utilizada es la administración secuencial de Arginina (E.V. 0,5 g/kg) y Clonidina oral (100 µg/m²) con medición de GH en la muestra basal y en distintos tiempos post estímulo. La respuesta normal de GH a por lo menos una de estas pruebas excluye el diagnóstico bioquímico de DGH.¹¹

Es importante considerar que el corte de la máxima respuesta de GH en la prueba dependerá del inmunoensayo utilizado.⁹ En nuestro laboratorio, la concentración de GH se mide mediante el método quimioluminiscente (IMMULITE 2000 XPi) que utiliza el estándar internacional recombinante humano (rh) IRS 98/574.¹² Para esta metodología, en un trabajo conjunto de bioquímicos y médicos endocrinólogos de los Hospitales Gutiérrez y Garrahan se estableció el corte de mayor de 4,7 ng/mL como parámetro de suficiencia de GH,¹³ valor ampliamente utilizado en la actualidad por la mayoría de laboratorios de la especialidad en nuestro país.

Con respecto a los biomarcadores de acción de GH, es una recomendación fuerte de expertos la medición de la concentración de IGF-I en todo niño que consulta por talla baja,^{5,11} mientras que la concentración de IGFBP-3 resulta poco informativa, excepto en niños menores de tres años en los que un resultado normal excluye el diagnóstico de DGH con elevada especificidad.⁵ A diferencia de GH, la concentración de IGF-I no presenta cambios significativos durante el día y no está influenciada por la ingesta de alimentos.¹⁴ Estas características permiten proponer la determinación de IGF-I como un biomarcador de acción de GH en una muestra basal.

La concentración de los componentes del sistema GH-IGF-I y proteínas de transporte varía ampliamente durante la etapa pediátrica con el sexo, la edad y el desarrollo puberal.¹⁵ Además, en el caso particular de la medición de IGF-I, es fundamental considerar el método utilizado debido a la fuerte influencia de las proteínas de transporte.¹⁶ En consecuencia, para evaluar el eje somatotrófico en la infancia, se requiere una comprensión de la fisiología normal, y es imprescindible considerar todos estos factores al momento de evaluar un resultado de GH y de sus biomarcadores en niños en los que se investiga la causa de su talla baja a fin de poder interpretarlos en un marco de referencia adecuado.

En el laboratorio de Endocrinología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez se generaron valores de referencia propios del sistema GH-IGF-I y proteínas de transporte, útiles en la evaluación de pacientes con alteraciones de crecimiento que se atienden en la División de Endocrinología.¹⁷ En la figura 4 se muestran los cambios de GH y de su proteína de transporte (GHBP) desde el nacimiento hasta la pubertad (paneles A y B, respectivamente). En condiciones basales, la concentración de GH es particularmente elevada en la primera semana de vida del niño sano, y resulta significativamente mayor que en los grupos etarios subsiguientes. En la experiencia del Departamento de Endocrinología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, un resultado de GH basal mayor de 6,5 ng/mL en un neonato con sospecha clínica de DGH excluye el diagnóstico con un valor predictivo negativo del 90%.¹⁸ Luego del año de vida, la GH no presenta variaciones significativas y se incrementa a edades peripuberales, particularmente en las niñas lo que sugeriría la influencia del estradiol en ellas.⁴ Durante el primer año de vida, la concentración sérica de GHBP es muy baja y no fue detectable en el 78% de los niños. La concentración de GHBP se incrementa desde el primer año de vida hasta la adolescencia sin cambios significativos.

Los cambios en la concentración sérica de IGF-I y de IGFBP-3 se muestran en la figura 5 (paneles A y B, respectivamente). A diferencia de los niveles elevados de GH en el primer mes de vida, las concentraciones de IGF-I y de IGFBP-3 son muy bajas en esta etapa lo que limita su valor diagnóstico en la DGH. Es más, un 85% de los recién nacidos sanos presentan concentración de IGF-I no detectable en la primera semana de vida. Sólo el 14% de los neonatos presentan niveles no detectables de IGFBP-3 lo que jerarquiza un resultado normal de IGFBP-3 en la etapa postnatal inmediata.¹¹ Estos hallazgos refuerzan el valor diagnóstico de medir GH en el primer mes de vida en el niño con sospecha de DGH, y sobre todo si está asociado a un episodio de hipoglucemia.⁵ Los valores bajos de IGF-I en esta etapa demuestran lo que se conoce como "resistencia fisiológica" a la GH en el neonato, caracterizada por niveles elevados de GH y muy disminuidos de IGF-I, cuadro fisiológico que también se explica por una menor cantidad de RGH en los tejidos blanco.¹⁹ En el estudio de referencia, la menor cantidad de RGH en la etapa neonatal se puede ver reflejada por una menor concentración de GHBP (porción extracelular del RGH) en el primer

mes de vida, indirectamente sugiriendo una menor población de RGH en los tejidos. Desde la infancia hasta la adolescencia, el avance de la edad cronológica y el desarrollo puberal incrementan los valores de IGF-I y de IGFBP-3, que alcanzan su valor máximo en el Tanner IV para ambos sexos. La mayor concentración de IGF-I e IGFBP-3 en las niñas con edad peripuberal respecto de los niños de igual grado de desarrollo puberal probablemente se sustente en la acción moduladora positiva de los estrógenos sobre el eje de la hormona de crecimiento.¹⁵

CONCLUSIONES

Durante la etapa pediátrica, la edad, el sexo y la pubertad producen cambios en la concentración de GH, de los factores de crecimiento y de sus proteínas transportadoras. En consecuencia, es una fuerte recomendación considerar estos datos del paciente para interpretar en forma correcta la concentración de los mismos.

En el estudio realizado en el Laboratorio de Endocrinología se confirmaron los cambios fisiológicos de los componentes del eje somatotrófico descrito por otros autores mediante el uso de inmunoensayos de última generación en niños sanos de población local. Esto permitió establecer de rangos de referencia propios, útiles en la evaluación de niños con trastornos del crecimiento y sospecha clínica de GHD.

Notas

Los protocolos de investigación fueron aprobados por los Comités de Docencia e Investigación y de Ética en Investigación del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

Los resultados de presente manuscrito han sido presentados en el trabajo final de Tesis Doctoral de María Gabriela Ballerini.

Agradecimientos

Agradecemos a los profesionales médicos, bioquímicos, y biólogos, que conforman el equipo de Crecimiento del Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE) CONICET – FEI – División de Endocrinología del Hospital de Niños R. Gutiérrez.

En especial al personal de la Sección del Laboratorio de Endocrinología, técnicas Mónica Campos, Silvina González, Ana María Montese, Carina Morelli y bioquímicas Gabriela Gotta y María Eugenia Rodríguez.

Destacamos también el valor y compromiso a la tarea de asistencia diaria al paciente pediátrico que aprendimos del Dr. Juan Jorge Heinrich a quien dedicamos con cariño esta contribución en la Revista del Hospital.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez A, Coianis L, Heinrich JJ, et al. Evaluation of short stature in children. *Helv Paediatr Acta* 1982;37:563-70.
2. Murray PG y Clayton PE. Endocrine control of growth. *Am. J. Med. Genet. Part C Semin Med Genet* 2013; 163(2):76-85.
3. Heinrich JJ y Martínez A. Crecimiento normal y patológico. Libro: Fisiología molecular y Clínica Endocrinológica. Eli Lilly Interamérica Sucursal Argentina. 1ra. Edición; 2015.
4. Veldhuis JD, Neuroendocrine control of pulsatile growth hormone release in the human: relationship with gender. *Growth Horm. IGF Res.* 1998; 8 (suppl B):49-59.
5. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016; 86(6):361-97.
6. Murray PG, Higham CE, Clayton PE. The hypothalamo-GH axis: The past 60 years. *J Endocrinol* 2015; 226:T123-T140.
7. Baumann G. Growth hormone binding protein. The soluble growth hormone receptor. *Minerva Endocrinol* 2002; 27(4):265-76.
8. Domené H, Bengolea S, Martínez A, et al. Deficiency of the Circulating Insulin-like Growth Factor System Associated with Inactivation of the Acid-Labile Subunit Gene. *N Engl J Med* 2004; 350:570-7.
9. Ropelato MG, Martínez A, Heinrich JJ, et al. Reproducibility and comparison of growth hormone secretion tests. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9:41-50.
10. Martínez A, Domene H, Ropelato M, et al. Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 200; 85:4168-72.
11. Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child* 2016; 101:96-100.
12. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin like growth factor assays. *Clinical Chemistry* 2011; 57:555-9.
13. Chaler EA, Ballerini MG, Lazzati JM, et al. Cut-off values of serum growth hormone (GH) in pharmacological stimulation tests (PhT) evaluated in short-statured children using a chemiluminescent immunometric



- assay (ICMA) calibrated with the International Recombinant Human GH Standard 98/574. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51:e95-7.
14. Milani D, Carmichael JD, Welkowitz J, et al. Variability and reliability of single serum IGF-I measurements: impact on determining predictability of risk ratios in disease development. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2271-4.
 15. Chellakooty M, Juul A, Boisen KA, et al. A prospective study of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in 942 healthy infants: associations with birth weight, gender, growth velocity, and breastfeeding. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Mar; 91(3):820-6.
 16. Frystyk J, Freda P, Clemmons DR, The current status of IGF-I assays - A 2009 update. *Growth Horm IGF Res* 2010; 20:8-18.
 17. Ballerini MG, Domené HM, Scaglia P, et al. Association of serum components of the GH-IGFs-IGFBPs system with GHR-exon 3 polymorphism in normal and idiopathic short stature children. *Growth Horm IGF Res* 2013; 23(6):229-36.
 18. Ballerini M, Braslavsky D, Gotta G, et al. The role of basal biochemical tests in the diagnostic work-out of growth hormone deficiency (GHD) in the newborn period. 10th International Meeting of Pediatric Endocrinology. *Horm Res Paediatr* 2017; 88(Supplement 1):P2-804.
 19. Bozzola M, Tettoni K, Locatelli F, et al. Postnatal variations of growth hormone bioactivity and of growth hormone-dependent factors. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150(10):1068-71.

Texto recibido: 26 de junio de 2018.

Aprobado: 10 de agosto de 2018.

No existen conflictos de interés a declarar.

Forma de citar: Ballerini MG y Ropelato MG. Sistema de la hormona de crecimiento y factores de crecimiento en niños y adolescentes. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2018;60(270):269-277.