



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad de la somatropina
para el tratamiento de la restricción del
crecimiento en niñas con síndrome
de Turner**

Reporte N° 107

Diciembre de 2014

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Miguel Hernando Díaz Ortega (MD). Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, MSc. en Epidemiología Clínica. Experto Sénior Evaluación de Seguridad y Efectividad, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Esperanza Peña Torres (EP). Enfermera, MSc. en Administración en Salud, MSc. en Epidemiología Clínica. Experta Sénior Evaluación de Seguridad y Efectividad, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Juan Javier Lammoglia. Endocrinólogo pediatra, representante de la Asociación Colombiana de Endocrinología Pediátrica.

William Rojas. Endocrinólogo e internista.

Tatiana Pautt. Fundación Síndrome de Turner Colombia.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a Ornella Moreno por su apoyo para el control de calidad en la extracción de datos y a Beatriz Rodríguez por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

Ángela Viviana Pérez Gómez. Médica, MSc. en Epidemiología Clínica. Subdirectora de Producción de Guías de Práctica Clínica, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Entidad que solicitó la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Fuentes de financiación

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el

consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

Díaz MH, Peña E, Vanegas E, Lammoglia J, Rojas W, Pautt T. Efectividad y seguridad de la somatropina para el tratamiento de la restricción del crecimiento en niñas con síndrome de Turner. Reporte N° 107. Bogotá, D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá D.C., Colombia
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2015.

Tabla de contenido

Autores	2
Agradecimientos.....	2
Revisión por pares.....	3
Entidad que solicitó la evaluación de tecnología.....	3
Fuentes de financiación.....	3
Conflictos de interés.....	3
Declaración de independencia editorial	3
Derechos de autor.....	3
Citación.....	4
Correspondencia.....	4
Resumen ejecutivo	7
Palabras clave.....	8
Introducción.....	9
1. Condición de salud y tecnología de interés	10
1.1. Condición de salud de interés.....	10
1.2. Tecnología en salud de interés	12
2. Pregunta de evaluación.....	14
2.1. Formulación preliminar de la pregunta de evaluación	14
2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación	14
3. Metodología.....	16
3.1. Criterios de elegibilidad.....	17
3.2. Búsqueda de evidencia	18
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	20
3.4. Evaluación de la calidad de los estudios	20
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	21
3.6. Análisis estadístico.....	21
3.7. Diferencias entre el protocolo y la evaluación.....	21

4. Resultados.....	22
4.1. Búsqueda, tamización y selección de evidencia.....	22
4.2. Calidad y características de los estudios.....	22
4.3. Síntesis de la evidencia sobre la efectividad y seguridad de la tecnología de interés.....	22
5. Discusión.....	28
6. Conclusiones.....	30
Referencias bibliográficas.....	31
Anexos.....	34
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para la tecnología de interés.....	34
Anexo 2. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.....	39
Anexo 3. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.....	43
Anexo 4. Listado de estudios incluidos.....	44
Anexo 5. Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.....	45
Anexo 6. Listado de estudios presentados por la industria.....	46
Anexo 7. Calidad de las revisiones sistemáticas (herramienta AMSTAR).....	48
Anexo 8. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.....	52

Resumen ejecutivo

Introducción: la somatropina es una opción para el tratamiento de la restricción del crecimiento en niñas con síndrome de Turner. Esta evaluación tecnológica se desarrolló en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Objetivo: evaluar la efectividad y seguridad de la somatropina comparada con placebo o no tratamiento para la restricción del crecimiento en niñas con síndrome de Turner.

Metodología: la evaluación fue realizada de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects y LILACS, sin restricciones de idioma y limitada a revisiones sistemáticas publicadas en los últimos cinco años. Las búsquedas en bases de datos fueron hechas entre octubre y diciembre de 2014 y se complementaron mediante búsqueda manual en bola de nieve y una consulta con expertos temáticos. La tamización de referencias se realizó por dos revisores de forma independiente y los desacuerdos fueron resueltos por consenso. La selección de estudios fue realizada mediante la revisión en texto completo de las referencias preseleccionadas, verificando los criterios de elegibilidad. Se seleccionaron revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, su calidad fue valorada con la herramienta AMSTAR. Las características de las revisiones fueron extraídas a partir de las publicaciones originales. Se realizó una síntesis narrativa de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés a partir de los estudios de mejor calidad con AMSTAR.

Resultados: se seleccionó una revisión sistemática que incluyó 28 ensayos clínicos (1830 pacientes), cinco de estos ensayos (496 pacientes) fueron relevantes para la pregunta abordada por la presente evaluación. La somatropina comparada con placebo se asoció con un aumento estadísticamente significativo de la velocidad de crecimiento y no presentó una diferencia estadísticamente significativa sobre el contenido mineral óseo total. En comparación con no tratamiento, la somatropina se asoció con un aumento estadísticamente significativo de la velocidad de crecimiento, desviación estándar de la velocidad de crecimiento, talla, desviación estándar de la talla, desviación estándar de la talla para adulto con Turner y desviación estándar de la talla ajustada por edad específica para síndrome de Turner. La velocidad de crecimiento fue significativamente más alta con bajas y altas dosis de somatropina en comparación con placebo. Se presentó una diferencia estadísticamente significativa en contra de la somatropina *versus* placebo sobre la frecuencia de otitis media (ocurrencia/empeoramiento). En comparación con no tratamiento, la somatropina se asoció con una disminución estadísticamente significativa en la aparición de bocio, y un aumento estadísticamente significativo en la ocurrencia de procedimientos quirúrgicos, otitis media, trastornos del oído, trastornos de la articulación, trastornos respiratorios y sinusitis.

Conclusiones: el desempeño global de la somatropina para el tratamiento de la restricción del crecimiento en niñas con síndrome de Turner, muestra que la mayoría de los desenlaces de efectividad favorecen a la somatropina, mientras que la mayoría de los eventos adversos están en contra de esta tecnología. Estas conclusiones se basan en los hallazgos de una revisión sistemática de alta calidad¹.

Palabras clave

Efectividad, seguridad, somatropina, síndrome de Turner, niñas.

¹ Para mayor claridad se sugiere consultar las conclusiones en su versión completa, disponibles en el capítulo 6 del presente reporte.

Introducción

El síndrome de Turner (también conocido como disgenesia gonadal) es un desorden en mujeres definido por la ausencia completa o parcial del segundo cromosoma X.

Aunque la mayoría ($\geq 90\%$) de los fetos con síndrome de Turner son abortados espontáneamente, se estima una frecuencia aproximada de 1 caso por cada 2000-2500 mujeres nacidas vivas. Una característica común del síndrome de Turner es la estatura baja durante la infancia y la edad adulta, el promedio de estatura en mujeres no tratadas es de 4 pies con 8 pulgadas.

De acuerdo con lo reportado por Bernal y cols. se estima que la frecuencia de síndrome de Turner en Colombia es de 5 casos por cada 10.000 nacimientos. Según la proyección quinquenal reportada por los mismos autores, se estiman 2.447 casos para el periodo 2011-2015, 2.542 casos para el periodo 2016-2020 y 2.574 casos para el periodo 2021-2025. Se calcula que el síndrome de Turner tiene una edad promedio de aparición de incapacidad o impedimento secundario a la enfermedad de 0 años. Esta enfermedad produce 65 años de vida impedida (como el tiempo promedio entre la aparición de patología incapacitante y la muerte), un 30% de impedimento considerando las complicaciones más severas y 6.8 años de vida potencialmente perdidos. Las principales causas de incapacidad son la infertilidad y osteoporosis; como principales causas de muerte se presentan la coartación aórtica, linfedema y falla renal.

La somatropina es la hormona del crecimiento humano obtenida por tecnología de ADN recombinante. Se atribuye al tratamiento con somatropina un incremento de la talla en los pacientes con síndrome de Turner, la mayoría podrían alcanzar una estatura normal con tratamiento apropiado.

Esta evaluación tecnológica tuvo como objetivo examinar la efectividad y seguridad comparativa de la somatropina para el tratamiento de niñas con síndrome de Turner, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la inclusión de nuevas tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015².

² Este reporte no tuvo como propósito concluir o recomendar si una tecnología debe ser incluida en un plan de beneficios en salud, tampoco tuvo como objetivo formular recomendaciones para la práctica clínica.

1. Condición de salud y tecnología de interés

1.1. Condición de salud de interés

El síndrome de Turner es una afección genética rara en mujeres que se debe a una anomalía en el número de cromosomas sexuales, de su morfología o de ambos. En la mayoría de los casos, no existe el segundo cromosoma sexual. El cariotipo clásico es 45,X, pero muchas pacientes conservan un segundo cromosoma X anómalo o incluso un fragmento de un cromosoma Y sin el gen *SRY*. Otras pacientes son mosaicos con células 46,XX y 45,X y pueden presentar fenotipos relativamente leves. También se producen roturas cromosómicas. En las pacientes mosaicos con una línea celular normal 46,XX pueden persistir suficientes folículos después del nacimiento como para iniciar los cambios puberales y producir ovulación, de forma que sea posible el embarazo. Las deleciones del gen *SHOX* ligado al cromosoma X explican muchas de las características esqueléticas dismórficas que se observan, como la talla baja. Se cree que el número de hallazgos fenotípicos puede estar relacionado con el porcentaje de células que son 45,X. Puede haber un efecto de impronta y la variación del fenotipo se explica en parte por el origen parental del cromosoma X restante (1).

Una de las más prevalentes y sobresalientes características del síndrome de Turner es la baja estatura. Las mujeres con este síndrome presentan una talla final de aproximadamente 2.6 desviaciones estándar por debajo de la talla media para mujeres adultas, debido a la haploinsuficiencia del gen *SHOX* (2). Las pacientes no tratadas son aproximadamente 20-21 cm más bajas que las mujeres normales dentro de sus respectivas poblaciones (3). La deficiencia en el crecimiento puede resultar en problemas psicosociales, ansiedad y baja autoestima, afectando la calidad de vida (2).

El síndrome de Turner describe a las enfermas con cuatro características: fenotipo femenino, infantilismo sexual, talla baja y diversas anomalías anatómicas. Las pacientes con síndrome de Turner poseen genitales externos femeninos, útero y trompas de Falopio normales, pero tienen ovarios disgenéticos en cintilla. Las pacientes suelen tener amenorrea primaria y son estériles, pero en ocasiones pueden presentar menarquia seguida de insuficiencia ovárica prematura. Muchas pacientes presentan características dismórficas típicas, como linfedema cervical al nacer, pterygium colli, implantación baja del pelo a nivel posterior, cúbito valgo, tórax en escudo con microtelia y pezones muy separados, orejas de implantación baja, micrognatia, múltiples nevos pigmentados, pestañas dobles, pliegues epicánticos, cuartos metacarpianos cortos y determinadas anomalías renales y cardiovasculares (la mayoría de las veces coartación de aorta y estenosis aórtica) (1).

El espectro clínico del síndrome de Turner es muy variable y depende de la edad de diagnóstico. Aunque ningún hallazgo aislado es específico, estos en su conjunto confieren un fenotipo característico, que en los casos típicos apoyan la sospecha diagnóstica del

síndrome. Se ha observado que el linfedema ha sido clave para el diagnóstico del síndrome de Turner en el 97% de las niñas durante la infancia, mientras que la baja estatura ha sido clave para el diagnóstico en el 82% de las mujeres diagnosticadas durante la adolescencia (4).

El diagnóstico del síndrome de Turner requiere la presencia de hallazgos físicos característicos, fenotipo femenino y la ausencia total o parcial del segundo cromosoma sexual con o sin mosaicismo. La amniocentesis genética contribuye en el diagnóstico prenatal del síndrome de Turner, siendo un método invasivo, factible y de bajo riesgo. Para establecer el diagnóstico prenatal del síndrome de Turner, la confirmación por cariotipo debe ser obligatoria. Incluso cuando el diagnóstico prenatal se ha hecho por el cariotipo, los cromosomas deben ser reevaluados después del nacimiento. Se recomienda realizar el estudio de cariotipo en 30 células ante la posibilidad de detectar al menos un 10% de mosaicismo (4).

El síndrome de Turner es el trastorno cromosómico aislado más frecuente en el ser humano. Más del 95% de los fetos con el síndrome se abortan, por lo que la incidencia en recién nacidos es de alrededor de 1 de cada 3.000-5.000 personas (1).

De acuerdo con el Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO (datos basados en RIPS - Registro Individual de Prestación de Servicios), en Colombia entre los años 2009 y 2013 se registraron un total de 1718 pacientes atendidos con diagnóstico de síndrome de Turner: 472 casos en el año 2009, 376 casos en el año 2010, 346 casos en el año 2011, 333 casos en el año 2012 y 191 casos en el año 2013 (5). Según lo reportado por Bernal y cols. (6) se estima que la frecuencia del síndrome de Turner en Colombia es de 5 casos por cada 10.000 nacimientos. Según la proyección reportada por los mismos autores, se estiman 2.447 casos para el periodo 2011-2015, 2.542 casos entre los años 2016-2020 y 2.574 casos para el quinquenio 2021-2025. Se calcula que el síndrome de Turner tiene una edad promedio de 0 años para la aparición de incapacidad o impedimento secundario a la enfermedad. Esta enfermedad produce 65 años de vida impedida (como el tiempo promedio entre la aparición de patología incapacitante y la muerte), un 30% de impedimento considerando las complicaciones más severas y 6.8 años de vida potencialmente perdidos. Las principales causas de incapacidad son la infertilidad y osteoporosis; como principales causas de muerte se presentan la coartación aórtica, linfedema y falla renal (6).

Los estrógenos se administran a las niñas y adolescentes con síndrome de Turner, con el objetivo de inducir la pubertad, mantener las características sexuales femeninas y prevenir la osteoporosis (4). En las niñas con síndrome de Turner la hormona recombinante del crecimiento humano ha sido empleada para incrementar el crecimiento y la talla final (3).

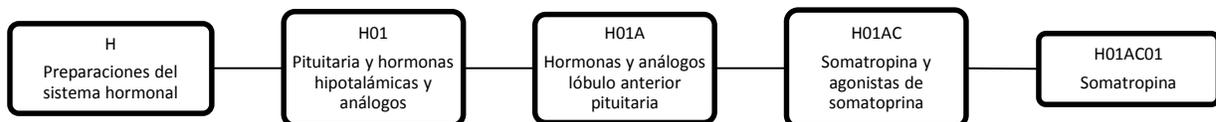
1.2. Tecnología en salud de interés

La somatropina es la HC obtenida por tecnología de ADN recombinante. Esta hormona es empleada para el tratamiento de desórdenes del crecimiento (7).

Grupo farmacológico (clasificación ATC): la somatropina pertenece al grupo de preparaciones del sistema hormonal, excl. Hormonas sexuales e insulina, específicamente a somatropina y agonistas de somatropina (8). En la Figura 1 se describe la estructura del grupo farmacológico correspondiente.

Código ATC: H01AC01.

Figura 1. Clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system) para la tecnología de interés.



Fuente: Centro Colaborador de la OMS para la metodología de estadísticas de medicamentos, ATC/DDD Index (8).

Mecanismo de acción: es una hormona metabólica, esencial en el metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas. Aumenta la tasa de crecimiento, en los niños con hormona del crecimiento endógena insuficiente, estimulando el crecimiento lineal. La somatropina mantiene la composición corporal normal mediante el aumento en la retención de nitrógeno y la estimulación del crecimiento del músculo esquelético y la movilización de la grasa corporal. El tejido adiposo visceral responde en particular a la somatropina. Además, la somatropina reduce la captación de triglicéridos de los depósitos de grasa corporal, para mejorar la lipólisis (9, 10).

Dosificación y forma de administración: en trastorno del crecimiento debido al síndrome de Turner la dosis recomendada es de 0,045 a 0,050 mg/kg de peso diarios o 1,4 mg/m² de superficie corporal (9, 10).

Precauciones: puede inducir resistencia a la insulina, por lo que requiere ajuste de dosis en pacientes de diabetes mellitus; aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3, lo que puede reducir la concentración de T4 y aumentar la T3; puede generar hipertensión intracraneana. Los niños deben ser valorados respecto de obstrucción de las vías aéreas altas, apnea del sueño o infección respiratoria y obesidad (9, 10).

Contraindicaciones: hipersensibilidad a la somatropina o a los excipientes; no debe usarse si hay evidencia de actividad de tumor; no debe usarse en la promoción del crecimiento de niños con epífisis cerradas; no debe usarse si hay insuficiencia respiratoria aguda o enfermedades similares (9-11).

Reacciones adversas: la incidencia de las reacciones adversas está relacionada con la dosis administrada, edad de los pacientes y, posiblemente, está relacionada inversamente con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. En las niñas y niños, tales reacciones adversas son poco frecuentes. Entre la principales reacciones adversas están: retención de líquidos, como edema periférico; rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesias. En niños son frecuentes las reacciones cutáneas (9, 10).

Consideraciones de manejo y ámbito de uso: el diagnóstico y tratamiento con somatropina debe iniciarse y monitorizarse por médicos especialistas que tengan capacitación y experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con trastornos del crecimiento. Puede ser empleada de forma ambulatoria u hospitalaria.

Información del INVIMA: la somatropina cuenta con la aprobación de comercialización para la indicación "terapia sustitutiva en la deficiencia de hormona del crecimiento" (11). En la base de datos SIVICOS (fecha de la consulta: 13/11/2014) se identificaron 23 registros sanitarios vigentes para la indicación anteriormente descrita (Anexo 1) (11).

Cobertura en el Plan Obligatorio de Salud: en la actualidad, la somatropina no está cubierta por el POS para el tratamiento de la restricción del crecimiento en niñas con síndrome de Turner. La tecnología se encuentra incluida en el POS para el retardo del crecimiento en menores de 18 años con insuficiencia renal crónica (12).

2. Pregunta de evaluación

2.1. Formulación preliminar de la pregunta de evaluación

Para la formulación preliminar de la pregunta se abordaron los siguientes pasos:

- a) Se verificó que a la fecha, la somatropina para el tratamiento de la restricción del crecimiento en niñas con síndrome de Turner no estuviera cubierta por el Plan Obligatorio de Salud (POS). La consulta se realizó a través de la herramienta POS Pópuli (12).
- b) Se verificó que a la fecha, la somatropina para el tratamiento de la restricción del crecimiento en niñas con síndrome de Turner contara con registros sanitarios vigentes en la página web del INVIMA (13).
- c) Se delimitó la población elegible para el uso de la tecnología de interés y los comparadores a través de la revisión de recomendaciones en guías de práctica clínica. Para esto se consultaron las siguientes fuentes:
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
 - Guidelines International Network (GIN)
 - New Zealand Guidelines Group (NZGG)
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
 - Ministerio de Salud y Protección Social - IETS
 - GuíaSalud
 - Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

El grupo de comparadores fue seleccionado independientemente de la existencia de registros sanitarios que autoricen la comercialización en el país de las tecnologías para la condición de salud de interés e independientemente del estatus actual de cobertura de las tecnologías en el POS.

- d) Se realizó un mapeo de desenlaces clínicos relevantes para los pacientes mediante consulta de revisiones temáticas, libros de medicina especializada, revisiones panorámicas (*Overviews of reviews*), estudios integrativos y estudios primarios. Los desenlaces fueron seleccionados sin conocer *a priori* la magnitud, dirección y significancia estadística de los efectos.

2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación

La pregunta de evaluación preliminar se discutió y refinó mediante una consulta con actores clave incluyendo médicos endocrinólogos, un representante de los pacientes y

metodólogos. La pregunta final se presentó en el protocolo de la evaluación, publicado en la página web del IETS. En esta consulta no se recibieron comentarios.

El alcance de la presente evaluación³ y la orientación de todos los pasos para su desarrollo estuvieron en el marco de la siguiente pregunta final:

En niñas con síndrome de Turner, ¿cuál es la efectividad y seguridad de la somatropina comparada con placebo o no tratamiento, para los desenlaces: velocidad de crecimiento, desviación estándar de la velocidad de crecimiento, talla final, desviación estándar de la talla final, densidad mineral ósea y eventos adversos (de cualquier tipo y severidad)?

A continuación, se presenta la pregunta final de evaluación desagregada en cada uno de sus componentes, empleando la estructura PICOT (14):

Cuadro 1. Pregunta final de evaluación en estructura PICOT.

P	Población: los pacientes elegibles para el uso de la tecnología.	Niñas con síndrome de Turner.	
	I	Intervención: la tecnología en salud de interés.	Somatropina (hormona recombinante del crecimiento humano).
		C	Comparación: otras tecnologías disponibles para la condición de salud de interés.
	O		Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>): las consecuencias en salud (beneficios y daños) que se desean examinar del uso de las tecnologías.
T		Tiempo	No aplicó.

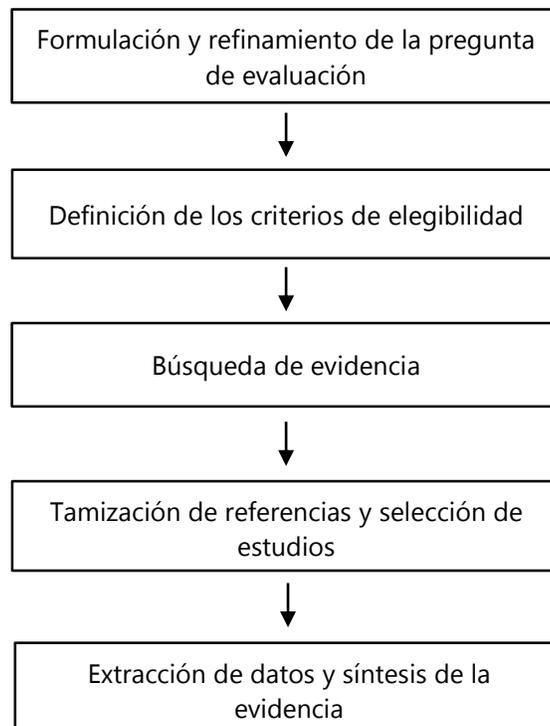
³ Este reporte no tuvo como propósito concluir o recomendar si una tecnología debe ser incluida en un plan de beneficios en salud, tampoco tuvo como objetivo formular recomendaciones para la práctica clínica.

3. Metodología

Esta evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. La metodología empleada para la preparación de este reporte se basa en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” del IETS (15).

El protocolo de la evaluación fue publicado en la página web del IETS y sometido a comentarios de expertos temáticos y funcionarios del MSPS. No se identificaron problemas de fondo con la pregunta de evaluación ni con los métodos de la revisión.

A continuación se resumen los pasos de la evaluación:



Esta evaluación involucró espacios de interacción, socialización y deliberación con diversos actores clave, según la metodología propuesta en el “Manual de procesos participativos” del IETS (16), a fin de garantizar la legitimidad, transparencia y accesibilidad del proceso.

3.1. Criterios de elegibilidad

A partir de la pregunta de evaluación validada se definieron los criterios de elegibilidad de la evidencia, en términos de criterios de inclusión y exclusión.

3.1.1. Criterios de inclusión

Población

Niñas con síndrome de Turner.

Tecnología de interés

Somatropina (hormona recombinante del crecimiento humano).

Subgrupos

Dosis de somatropina.

Comparadores

- Placebo
- No tratamiento

Para la condición de salud de interés no se cuenta con un tratamiento activo, efectivo y apropiado contra el cual se pueda comparar la tecnología de interés.

Aclaración: el empleo del placebo no necesariamente significa que el grupo control no recibiera un tratamiento.

Desenlaces

Efectividad:

- Velocidad de crecimiento.
- Desviación estándar de la velocidad de crecimiento: velocidad de crecimiento relativa para la distribución de crecimiento en niños de la misma edad cronológica (o edad ósea si es especificada) o ajustada por edad específica para síndrome de Turner.
- Talla final.
- Desviación estándar de la talla final: talla final relativa para la distribución de talla en niños de la misma edad cronológica (o edad ósea si es especificada) o ajustada por edad específica para síndrome de Turner.
- Densidad mineral ósea (por densitometría).

Seguridad: eventos adversos (de cualquier tipo y severidad).

Tiempo

No aplicó.

Estudios

- **Diseño:** se priorizó la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, considerando revisiones con evidencia directa, indirecta o mixta (meta-análisis en red). Se incluyeron revisiones que reportaran estimaciones del efecto individuales (por ensayo clínico) o combinadas (meta-análisis), que fueran atribuibles específicamente a la tecnología de interés (no a un grupo terapéutico), para al menos una comparación y desenlace objeto de la evaluación. Para determinar que el estudio se tratara de una revisión sistemática se aplicaron los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (17).
- **Formato de publicación:** se tuvieron en cuenta únicamente estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, adicionalmente, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final.
- **Idioma de publicación:** inglés o español.
- **Estado de publicación:** estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- **Fecha de publicación:** últimos cinco años. Se seleccionó este rango de fecha de publicación considerando que la sobrevida media de una revisión sistemática libre de signos para requerir una actualización es 5.5 años (18).

3.1.2. Criterios de exclusión

Ninguno.

3.2. Búsqueda de evidencia

Para identificar estudios relevantes sobre la efectividad y seguridad comparativa de la tecnología de interés en la población blanco, se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (17). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily Update y OLDMEDLINE (plataforma Ovid).
- EMBASE (Ovid).
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley).
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley).
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx).

Para el desarrollo de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de evaluación en formato PICOT. Con base en el término clave "somatropina", se diseñó una estrategia de búsqueda genérica. La estrategia de búsqueda se compuso de vocabulario controlado (MeSH, DeCS y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas (19). Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

Las búsquedas se realizaron entre octubre y diciembre de 2014, sin restricción de idioma y fueron limitadas a literatura publicada en los últimos cinco años.

3.2.2. Métodos de búsqueda complementarios

El listado de los estudios seleccionados se envió al grupo de expertos temáticos, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplieran los criterios de elegibilidad descritos en el protocolo de la evaluación. Adicionalmente a través de la página web del IETS se recibió evidencia por parte de los productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas.

A partir de los estudios seleccionados para la síntesis de evidencia, se realizó una búsqueda manual en bola de nieve que consistió en la revisión de los listados de referencias bibliográficas, complementada con una búsqueda de publicaciones relacionadas empleando la herramienta "*Related citations in PubMed*".

Se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)

- European Medicines Agency (EMA)
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), Brasil
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Reino Unido
- Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos

3.2.3. Gestión documental

Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda fueron almacenadas en formato electrónico. El listado de referencias bibliográficas fue descargado en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

Los resultados de esta fase de la evaluación fueron resumidos mediante un diagrama de flujo PRISMA (20).

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

El total de referencias identificadas fue tamizado por dos revisores (MD y EP) de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos en el protocolo de la evaluación. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor (MD) verificó que el estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante el examen de cada publicación en texto completo.

Los resultados de esta fase de la evaluación fueron resumidos mediante un diagrama de flujo PRISMA (20).

3.4. Evaluación de la calidad de los estudios

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas seleccionadas fue valorada por un revisor (MD) empleando la herramienta AMSTAR (21). Para determinar la calidad global de las revisiones se emplearon tres categorías: baja (cumple entre 0-3 criterios), media (cumple entre 4-7 criterios) y alta (cumple entre 8-11 criterios), de acuerdo con lo propuesto por Flodgren y cols. (22).

Para los ensayos clínicos se utilizó la evaluación de calidad reportada en las revisiones sistemáticas.

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Un revisor (MD) realizó una síntesis narrativa de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés, a partir de lo reportado en las revisiones sistemáticas de mejor calidad con AMSTAR y con fecha de publicación más reciente. Para esto se construyeron perfiles de evidencia con los estimadores del efecto (incluyendo datos individuales, agrupados o en rangos), sus respectivas medidas de incertidumbre o variabilidad e inconsistencia, valores de probabilidad (significancia estadística), número de estudios y tamaños de muestra.

Un revisor externo realizó un control de calidad, confrontando el 100% de los datos incluidos en las tablas resumen de evidencia con los resultados presentados en las publicaciones originales.

Las características clave de las revisiones sistemáticas seleccionadas para la síntesis de evidencia fueron descritas por un revisor (MD) a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando un formato estándar de extracción de datos en Word® 2010. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta únicamente el reporte con la fecha de publicación más reciente.

3.6. Análisis estadístico

No se realizó ningún análisis estadístico adicional a los reportados por los estudios seleccionados para la síntesis de evidencia.

3.7. Diferencias entre el protocolo y la evaluación

Únicamente se consideró evidencia proveniente de revisiones sistemáticas y de ensayos clínicos individuales identificados en dichas revisiones. Ante la no disponibilidad de evidencia para alguna comparación/desenlace de interés, no se consideró realizar una nueva búsqueda de ensayos clínicos, en atención a que la revisión sistemática seleccionada como fuente de evidencia para esta evaluación tecnológica, se encuentra actualizada a la fecha y se considera poco probable que existan ensayos clínicos adicionales.

Se realizó un análisis *post hoc* para los desenlaces talla (cm), desviación estándar de la talla, desviación estándar de la talla para adulto con Turner y desviación estándar de la talla ajustada por edad específica para síndrome de Turner, como información complementaria ante la escasa evidencia disponible para los desenlaces definidos *a priori* en el protocolo de la evaluación. Este análisis no planeado se asumió independientemente de si los resultados se encontraban a favor o en contra de la tecnología de interés.

4. Resultados

4.1. Búsqueda, tamización y selección de evidencia

En la búsqueda de revisiones sistemáticas se identificaron 125 referencias. Los resultados de la búsqueda en cada base de datos consultada se presentan en el Anexo 2.

Se tamizaron 73 referencias, de las cuales se evaluaron cuatro en texto completo, para la selección final de dos estudios: Takeda y cols. (23) y Loftus y cols. (2). Los resultados de esta etapa de la evaluación se describen en el Anexo 3. El listado de los estudios incluidos, excluidos (junto con las respectivas razones para su exclusión) y presentados por la industria, se muestra en los Anexos 4, 5 y 6 respectivamente.

4.2. Calidad y características de los estudios

Los resultados de esta evaluación de efectividad y seguridad están basados en la revisión sistemática de Takeda y cols. (23). La calidad metodológica de esta revisión fue alta (cumple 9/11 criterios con AMSTAR). No se consideró la evidencia de la revisión sistemática de Loftus y cols. (2), por tratarse de un estudio de baja calidad (cumple 3/10 criterios con AMSTAR) (Anexo 7).

La revisión sistemática de Takeda y cols. (23) publicada en el año 2010, tuvo como objetivo evaluar la efectividad clínica del tratamiento con somatropina comparado con estrategias de tratamiento sin somatropina en niñas con síndrome de Turner. La revisión incluyó 28 ensayos clínicos (1830 pacientes), cinco de estos ensayos (496 pacientes) fueron de interés para la presente evaluación. Los ensayos clínicos compararon somatropina contra placebo (tres estudios) y contra no tratamiento (dos estudios); tuvieron un tamaño de muestra entre 9-232 pacientes y un tiempo de seguimiento entre los cuatro meses a dos años. Estos ensayos fueron realizados en Estados Unidos, Canadá y Dinamarca, se publicaron entre los años 1993-2007 y se consideraron en general, de baja calidad metodológica (criterios NHS CRD - University of York).

Los detalles sobre las características de la revisión sistemática de Takeda y cols. (23) se presentan en el Anexo 8.

4.3. Síntesis de la evidencia sobre la efectividad y seguridad de la tecnología de interés

4.3.1. Efectividad

La evidencia sobre la efectividad comparativa de la somatropina para el tratamiento de la restricción del crecimiento en niñas con síndrome de Turner, se resume en los Cuadros 2 y 3.

No se identificó evidencia sobre la efectividad comparativa de la somatropina para los desenlaces de desviación estándar de la velocidad de crecimiento ajustada por edad específica para síndrome de Turner, talla final, desviación estándar de la talla final y desviación estándar de la talla final ajustada por edad específica para síndrome de Turner.

Cuadro 2. Efectividad comparativa de la somatropina para el tratamiento de la restricción del crecimiento en niñas con síndrome de Turner¹.

Comparación	Desenlace					
	Velocidad de crecimiento (cm/año)		Desviación estándar de la velocidad de crecimiento ²		Contenido mineral óseo total	
	Promedio ± desviación estándar	Cantidad y tipo de evidencia	Promedio ± desviación estándar	Cantidad y tipo de evidencia	Promedio ± desviación estándar	Cantidad y tipo de evidencia
Somatropina vs. placebo	6.6 ± 1.12 vs. 4.2 ± 1.1 p < 0.001	1 ECA, n = 86	NSE	-	29.6 ± 3.6 vs. 30.1 ± 3.6 ³ p = 0.1	1 ECA, n = 12
					32.5 ± 2.6 vs. 32.1 ± 2.0 ³ p = NR	1 ECA, n = 9
Somatropina vs. no tratamiento	8.4 ± 1.6 vs. 5.5 ± 1.8 p < 0.0001	1 ECA, n = 78	0.70 ± 1.11 vs. -1.63 ± 1.29 p < 0.001	1 ECA, n = 78	NSE	-

ECA: ensayo controlado aleatorizado; n: tamaño de muestra (número de participantes); NSE: no se identificó evidencia; NR: no reportado; p: valor de probabilidad (significancia estadística).

¹ Los datos aquí presentados fueron extraídos de la revisión sistemática de Takeda y cols. (23).

² Un incremento de las puntuaciones en unidades de desviación estándar significa una aceleración del crecimiento y una disminución, un retraso del crecimiento.

³ Las estimaciones del efecto son presentadas de forma individual para cada estudio. Debido a la heterogeneidad en el diseño de los estudios y en las características de las poblaciones no se consideró apropiado estimar una medida combinada del efecto mediante un meta-análisis.

Cuadro 3. Efectividad comparativa de la somatropina para el tratamiento de la restricción del crecimiento en niñas con síndrome de Turner - Análisis *post hoc*¹.

Comparación	Desenlace			
	Talla (cm)		Desviación estándar de la talla ²	
	Promedio ± desviación estándar	Cantidad y tipo de evidencia	Promedio ± desviación estándar	Cantidad y tipo de evidencia
Somatropina vs. no tratamiento	147.5 ± 6.1 vs. 141.0 ± 5.4 ³ p < 0.001	1 ECA, n = 104	-0.34 ± 1.10 vs. -2.16 ± 1.22 p < 0.0001	1 ECA, n = 78
	149.0 ± 6.4 vs. 142.2 ± 6.6 ³ p < 0.001	1 ECA, n = 59		
	99.5 ± 7.6 vs. 91.9 ± 7.2 ³ p < 0.0001	1 ECA, n = 78		

Comparación	Desenlace			
	Desviación estándar de la talla para adulto con Turner ²		Desviación estándar de la talla ajustada por edad específica para síndrome de Turner ²	
	Promedio ± desviación estándar	Cantidad y tipo de evidencia	Promedio ± desviación estándar	Cantidad y tipo de evidencia
Somatropina vs. no tratamiento	0.9 ± 0.9 vs. -0.1 ± 1.0 ³ p < 0.001	1 ECA, n = 59	0.9 ± 0.9 vs. -0.1 ± 1.0 ³ p < 0.001	1 ECA, n = 59
	0.7 ± 0.9 vs. -0.3 ± 0.8 ³ p < 0.001	1 ECA, n = 104	1.4 ± 1.0 vs. 0.2 ± 0.9 ³ p < 0.001	1 ECA, n = 104

ECA: ensayo controlado aleatorizado; n: tamaño de muestra (número de participantes); NSE: no se identificó evidencia; p: valor de probabilidad (significancia estadística).

¹ Los datos aquí presentados fueron extraídos de la revisión sistemática de Takeda y cols. (23).

² Un incremento de las puntuaciones en unidades de desviación estándar significa una aceleración del crecimiento y una disminución, un retraso del crecimiento.

³ Las estimaciones del efecto son presentadas de forma individual para cada estudio. Debido a la heterogeneidad en el diseño de los estudios y en las características de las poblaciones no se consideró apropiado estimar una medida combinada del efecto mediante un meta-análisis.

En el análisis *post hoc* no se identificó evidencia de la efectividad entre la somatropina y placebo.

4.3.2. Seguridad

La evidencia sobre la seguridad comparativa de la somatropina para el tratamiento de la restricción del crecimiento en niñas con síndrome de Turner, se resume en el Cuadro 4.

Cuadro 4. Seguridad comparativa de la somatropina para el tratamiento de la restricción del crecimiento en niñas con síndrome de Turner¹.

Comparación	Evento adverso	Frecuencia	Cantidad y tipo de evidencia
Somatropina vs. placebo	Otitis media (ocurrencia/empeoramiento)	54/186 vs. 6/46 p = 0.037	1 ECA, n = 232
	NR	-	1 ECA, n = 12
	NR	-	1 ECA, n = 9
Somatropina vs. no tratamiento	Procedimientos quirúrgicos	37/74 vs. 17/64 p = 0.005	1 ECA, n = 138
	Otitis media	35/74 vs. 17/64 p = 0.014	
	Trastornos del oído	15/74 vs. 4/64 p = 0.024	
	Trastornos de la articulación	10/74 vs. 2/64 p = 0.036	
	Trastornos respiratorios	8/74 vs. 1/64 p = 0.037	
	Sinusitis	14/74 vs. 4/64 p = 0.041	
	Bocio	0/74 vs. 4/64 p = 0.004	
	Muerte (ruptura aneurisma aórtico)	0/74 vs. 1/64 p = NR	
	Elevación de los niveles de transaminasas	1/74 vs. 0/64 p = NR	
	Hipertensión intracraneana	1/74 vs. 0/64 p = NR	
	Eventos adversos serios	4/45 vs. 4/44 p = NR	1 ECA, n = 89
Eventos adversos tratados por emergencia	42/45 vs. 43/44 p = NR		

ECA: ensayo controlado aleatorizado; n: tamaño de muestra (número de participantes); NR: no reportado; p: valor de probabilidad (significancia estadística).

¹ Los datos aquí presentados fueron extraídos de la revisión sistemática de Takeda y cols. (23).

4.3.3. Análisis de subgrupos

La velocidad de crecimiento después de 18 meses, considerando bajas y altas dosis de somatropina fue de 6.6 ± 1.1 (somatropina en dosis de 0.27 mg/kg/semana, n = 45) y de 6.8 ± 1.1 (somatropina en dosis de 0.36 mg/kg/semana, n = 49) *versus* 4.2 ± 1.1 con placebo (n = 41), p < 0.001 (23).

No se identificó evidencia sobre la seguridad comparativa entre dosis de somatropina.

4.3.4. Vigilancia postcomercialización

A continuación se presentan los reportes de la vigilancia poscomercialización para somatropina.

Cuadro 5. Reportes de la vigilancia poscomercialización para somatropina.

Agencia sanitaria	Fecha	Observación
FDA	Agosto 2014	Es necesario monitorizar a los pacientes con tumores preexistentes o con posibilidad de progresión. Se aumenta el riesgo de presentar segundos tumores en niñas y niños sobrevivientes al cáncer que han sido tratados con somatropina, en particular con menangiomas, que han sido tratados con radioterapia en la cabeza.
	Abril 2011	Se han reportado raramente casos de pancreatitis en niños y adultos que han recibido tratamiento con somatropina, la evidencia soporta que es mayor el riesgo en adultos que en niños. La literatura publicada indica que las niñas que presentan síndrome de Turner pueden presentar mayor riesgo de desarrollar esta condición. Se debe considerar el diagnóstico de pancreatitis, para cualquier niño que reciba tratamiento con somatropina, especialmente si presenta dolor abdominal persistente.
	Agosto 2011	Al revisar el estudio realizado en Francia (SAGhE study) acerca del ligero incremento en el riesgo de la mortalidad en pacientes que reciben somatotropina no es concluyente. La FDA al revisar el estudio encontró debilidades que limitan la interpretación de los resultados del estudio. Así mismo, se revisó literatura, así como reportes del sistema de reportes de eventos adversos; esta información no proveyó evidencia que sugiera una relación entre la administración de la hormona y los casos de muerte.
	Diciembre 2010	En el estudio conducido en Francia (SAGhE), se encontró que las personas que recibían somatropina para el tratamiento de condiciones en salud relacionadas con problemas de crecimiento durante la infancia y a quienes se les siguió por períodos largos de tiempo, se evidenció un pequeño aumento en el riesgo de muerte comparado con la población general de Francia.
INVIMA	Febrero 2013	Se han recibido reportes del uso de hormona del crecimiento en trastornos del aprendizaje, indicación no aprobada en el país. La somatropina debe ser utilizada para las indicaciones aprobadas, prescrita por médicos especialistas con la formación idónea para la formulación del medicamento; su uso en indicaciones no aprobadas puede ocasionar trastornos del crecimiento o malformaciones entre otros eventos adversos.
EMA	Febrero 2012	Se completó una revisión acerca de la seguridad y efectividad de medicamentos que contenían somatropina, debido a la publicación de un estudio francés que sugería un aumento en la mortalidad de pacientes que recibían este medicamento. La revisión concluyó que los beneficios son superiores a los riesgos, no obstante se incluyeron cambios en la información de los productos para que se empleen de forma correcta.
MHRA		No se evidenció información relacionada.

5. Discusión

La presente evaluación tecnológica sintetizó de forma sistemática la mejor evidencia disponible a la fecha sobre la efectividad y seguridad comparativa de la somatropina para el tratamiento de la restricción del crecimiento en niñas con síndrome de Turner, como apoyo para la toma de decisiones relacionadas con la cobertura de tecnologías en el plan obligatorio de salud, en donde la evidencia de investigación es una de muchas consideraciones.

Hay evidencia de la efectividad de somatropina a través de todos los desenlaces de crecimiento reportados en niñas con síndrome de Turner. Sin embargo, estos resultados provienen de estudios con baja calidad metodológica, en algunos casos de corta duración y con pocos pacientes.

Se desconoce la efectividad comparativa de la somatropina sobre la talla final adulta. Esta medición (en cm o en unidades de desviación estándar) es la mejor manera de cuantificar cómo el tratamiento con la hormona recombinante del crecimiento afecta al crecimiento. Para determinar la estatura final, es necesario que el niño haya completado el crecimiento. A pesar de que, en general, la efectividad de la somatropina para tratar la talla baja se establece con la determinación de la estatura final alcanzada, se ha planteado que también las medidas del crecimiento a corto plazo son importantes, entre ellas, la velocidad de crecimiento puede ser una mejor medida provisional del crecimiento que la estatura alcanzada a una edad determinada, porque es independiente del crecimiento en los años anteriores (3).

Los análisis *post hoc* presentados en este reporte de evaluación tecnológica brindan información complementaria ante la limitada evidencia disponible para aquellos desenlaces considerados clínicamente relevantes. Como todo análisis *post* estudio, sus resultados deben considerarse con cautela.

Las estimaciones del efecto para la comparación somatropina *versus* no tratamiento sobre la talla, desviación estándar de la talla para adulto con Turner y desviación estándar de la talla ajustada por edad específica para síndrome de Turner fueron consistentes a través de los estudios, sugiriendo que las conclusiones son robustas. Sin embargo, existe incertidumbre acerca del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos, dado que en los grupos de control no se recibió placebo. Esta ausencia de enmascaramiento podría haber permitido a los cuidadores y pacientes conocer que no recibieron tratamiento, afectando la medición de algunos desenlaces.

Esta evaluación tecnológica se ha restringido a revisiones sistemáticas de ensayos clínicos que cuentan con una amplia aceptación, ya que brindan la evidencia más confiable acerca de los efectos de las intervenciones para la atención en salud, su enfoque sistemático y explícito reduce el riesgo de sesgo y los errores que ocurren por el azar (24). Sin embargo,

el rigor con el que se llevan a cabo las revisiones sistemáticas es variable. La calidad de la revisión sistemática de Takeda y cols. (23) que soporta los resultados de esta evaluación tecnológica es alta, lo que representa una mayor confianza en cuanto a los resultados aquí presentados.

Para esta evaluación de tecnología se contó con una búsqueda de literatura altamente sensible, minimizando la probabilidad de que existan estudios relevantes, diferentes a los incluidos en este reporte. El acuerdo entre los revisores en la tamización de referencias y selección de estudios fue alto, esto junto con el control de calidad en la extracción de datos provee confianza sobre el manejo de potenciales sesgos durante el desarrollo de la evaluación.

Una de las posibles limitaciones de esta evaluación tecnológica es el bajo número de ensayos clínicos relevantes y de pacientes, esto podría estar afectando la precisión de las estimaciones y limitar su validez externa.

Dada la ausencia de ensayos clínicos con análisis por intención de tratar o realizados en países de ingresos medios-bajos, los hallazgos de esta evaluación tecnológica deben generalizarse con cautela a la población colombiana, así mismo, deben ser aplicados con reserva por los tomadores de decisiones en el contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Se requieren estudios que evalúen los efectos de la somatropina en niñas con síndrome de Turner, con un tiempo de seguimiento mayor a dos años, incluyendo la medición de la talla final adulta.

6. Conclusiones

Las siguientes conclusiones se basan en los hallazgos de una revisión sistemática de alta calidad.

El desempeño global de la somatropina para el tratamiento de la restricción del crecimiento en niñas con síndrome de Turner, muestra que la mayoría de los desenlaces de efectividad favorecen a la somatropina, mientras que la mayoría de los eventos adversos están en contra de esta tecnología.

Efectividad

La somatropina comparada con placebo es más efectiva para aumentar la velocidad de crecimiento y tiene una efectividad similar sobre el contenido mineral óseo total. En comparación con no tratamiento, la somatropina es más efectiva para aumentar la velocidad de crecimiento, la desviación estándar de la velocidad de crecimiento, la talla, la desviación estándar de la talla, la desviación estándar de la talla para adulto con Turner y la desviación estándar de la talla ajustada por edad específica para síndrome de Turner.

En términos generales, la velocidad de crecimiento es similar con bajas y altas dosis de somatropina.

A partir de la evidencia disponible en revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, existe incertidumbre sobre la efectividad de la somatropina comparada con placebo para los desenlaces de desviación estándar de la velocidad de crecimiento, talla, desviación estándar de la talla, desviación estándar de la talla para adulto con Turner y desviación estándar de la talla ajustada por edad específica para síndrome de Turner. Se desconocen los efectos de la somatropina contra no tratamiento sobre el contenido mineral óseo total, así mismo, no se tiene información respecto a la efectividad comparativa de la somatropina en términos de la desviación estándar de la velocidad de crecimiento ajustada por edad específica para síndrome de Turner, la talla final, la desviación estándar de la talla final y la desviación estándar de la talla final ajustada por edad específica para síndrome de Turner.

Seguridad

La somatropina comparada con placebo es menos segura en cuanto a la ocurrencia/empeoramiento de otitis media. En comparación con no tratamiento, la somatropina es más segura respecto a la aparición de bocio y es menos segura sobre la ocurrencia de procedimientos quirúrgicos, otitis media, trastornos del oído, trastornos de la articulación, trastornos respiratorios y sinusitis.

A partir de la evidencia disponible en revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, existe incertidumbre sobre la seguridad comparativa entre dosis de somatropina.

Referencias bibliográficas

1. Goldman L, Schafer A. Cecil y Goldman Tratado de medicina interna. 24 ed. Barcelona, España: Elsevier; 2013.
2. Loftus J, Heatley R, Walsh C, Dimitri P. Systematic review of the clinical effectiveness of Genotropin (somatropin) in children with short stature. *J Pediatr Endocrinol*. 2010 Jun;23(6):535-51. PubMed PMID: 20662327. English.
3. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007 (1):CD003887. PubMed PMID: 17253498. Epub 2007/01/27. eng.
4. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico, Tratamiento y Cuidado de la Salud en niñas y mujeres con Síndrome de Turner. México: Secretaría de Salud, 2012.
5. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO Bogotá D.C.2014. Available from: <http://www.sispro.gov.co/>.
6. Bernal J, Suárez F. La carga de la enfermedad genética en Colombia, 1996-2025. *Univ Méd Bogotá*. 2008;49(1):12-28.
7. IETS. Resumen del reporte "Efectividad y seguridad de somatropina para el retardo del crecimiento en niños menores de 18 años con insuficiencia renal crónica". www.iets.org.co: Instituto de evaluación tecnológica en salud, 20136.
8. Methodology WCCfDS. WHOCC - ATC/DDD Index 2012 [cited 2013]. Available from: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/.
9. EMA. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO - Somatropine - Omnitrope. In: Agency EM, editor. EMA2014.
10. MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
11. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos2014 [cited 2014 01/05/14]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
12. Ministerio de Salud y Protección Social. POS Pópuli Bogotá D.C.2013 [Octubre de 2014]. Available from: <http://pospopuli.minsalud.gov.co/pospopuli/multimedia.aspx>.

13. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA. Consulta Datos de Productos 2013 [Octubre de 2014]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
14. Sackett D, Straus S, Richardson W. Formulando preguntas contestables. In: Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes B, editors. Medicina Basada en la Evidencia: Cómo practicar y enseñar la MBE. 2a ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2001. p. 11-24.
15. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.
16. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C. 2014.
17. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011] 2011.
18. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Garritty C, Rader T, et al. Updating Systematic Reviews. Technical Review No. 16. (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0017.) AHRQ Publication No. 07-0087. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
19. Health Information Research Unit. Hedges: McMaster University; 2013 [23/01/2014]. Available from: http://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU_Hedges_home.aspx.
20. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):e1-34. PubMed PMID: 19631507. Epub 2009/07/28. eng.
21. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):1013-20. PubMed PMID: 19230606. Epub 2009/02/24. eng.
22. Flodgren G, Eccles MP, Shepperd S, Scott A, Parmelli E, Beyer FR. An overview of reviews evaluating the effectiveness of financial incentives in changing healthcare professional behaviours and patient outcomes. The Cochrane database of systematic reviews. 2011 (7):CD009255. PubMed PMID: 21735443. Pubmed Central PMCID: PMC4204491. Epub 2011/07/08. eng.

23. Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010 Sep;14(42):1-209, iii-iv. PubMed PMID: 20849734. English.

24. Lewin S, Oxman AD, Lavis JN, Fretheim A. SUPPORT Tools for evidence-informed health Policymaking (STP) 8: Deciding how much confidence to place in a systematic review. *Health research policy and systems / BioMed Central*. 2009;7 Suppl 1:S8. PubMed PMID: 20018115. Pubmed Central PMCID: PMC3271835. Epub 2009/12/19. eng.

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para la tecnología de interés.

Fecha de la consulta: 13/11/2014

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Titular del registro
INVIMA M-002749	Norditropin 12 U.I.	Forma farmacéutica: sin clasificar. Concentración: 12 UI Vía de administración: Subcutánea Presentación: No disponible	F NOVO NORDISK A/S.
INVIMA 2008M-006662 R1	BIO-TROPIN 12 UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR	Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable Concentración: 12 UI Vía de administración: Subcutánea Presentación: CAJA CON UN FRASCO VIAL EN VIDRIO TIPO I CON EL LIOFILIZADO MAS AMPOLLA DE DILUYENTE POR 5 ML.	BIO TECHNOLOGY GENERAL LTDA.
INVIMA 2004M-0003391	GROWTROPIN AQ 16 U /2 ML INYECTABLE	Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE Concentración: 16 UI Vía de administración: Subcutánea - IM Presentación: CAJA CON UN FRASCO VIAL por 1, 5 y 10und.	DONG-A PHARMACEUTICAL CO. LTDA
INVIMA 2004M-0003651	NOVO - NORDISK A/S MEDICAL SYSTEM	Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE Concentración: 10mg Vía de administración: Parenteral Presentación: CAJA CON 1 CARTUCHO X 1, 5 ML (PARA SER USADO CON DISPOSITIVO NORDIPEN 5)	NOVO - NORDISK A/S MEDICAL SYSTEM
INVIMA 2004M-0003683	NORDITROPIN SIMPLEX 5 MG/1.5ML	Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE Concentración: 10mg Vía de administración: Parenteral Presentación: CAJA X 1 CARTUCHO DE 1. 5 ML (PARA SER USADO CON DISPOSITIVO NORDIPEN 5) DE MULTIPLES DOSIS : NODITROPIN NORDILET	NOVO - NORDISK A/S MEDICAL SYSTEM
INVIMA 2004M-015158-R1	NORDITROPIN 4 UI	Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE Concentración:	NOVO - NORDISK A/S MEDICAL SYSTEM

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Titular del registro
		<p>4UI</p> <p>Vía de administración: Subcutánea</p> <p>Presentación: CAJA POR 1 VIAL Y FRASCO AMPOLLA CON DISOLVENTE</p>	
INVIMA 2005 M-003325-R1	LUCTROPIN.	<p>Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE</p> <p>Concentración: 4UI</p> <p>Vía de administración: Subcutánea e intramuscular</p> <p>Presentación: CAJA POR 1, 5 y 10 FRASCOS AMPOLLAS CON POLVO LIOFILIZADO MAS 1, 5y 10 AMPOLLAS DE 1 ML CON SOLVENTE PARA RECONSTITUIR.</p>	FARMA DE COLOMBIA S.A.
INVIMA 2006M-0006385	HHT	<p>Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE</p> <p>Concentración: 1,33mg</p> <p>Vía de administración: Parenteral</p> <p>Presentación: ESTUCHE CON 1 FRASCO AMPOLLA CON POLVO LIOFILIZADO (4UI)+ 1 JERINGA PRELENADA DE DISOLVENTE+ 2 AGUJAS DESECHABLES+ 1 TOALLA EMB</p>	PROCAPS S.A.
INVIMA 2007M-0006959	GENOTROPIN 12MG (36 U.I.) POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE	<p>Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE</p> <p>Concentración: 12mg</p> <p>Vía de administración: Subcutánea</p> <p>Presentación: CARPULA DE DOS COMPARTIMIENTOS CON POLVO PARA RECONSTITUIR A 1 ML EN UN COMPARTIMIENTO Y 1,15 ML DE AGUA EN EL OTRO. APLICADOR PRECARGADO GO-QUICK CON CARTUCHO DE DOS COMPARTIMIENTOS (I+II) (POLVO + SOLVENTE)</p>	PFIZER S A S
INVIMA 2008 M-011706 R-1	GENOTROPIN 5,3 MG (16 U.I.) POLVO PARA INYECCION	<p>Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE</p> <p>Concentración: 16UI</p> <p>Vía de administración: Subcutánea</p> <p>Presentación: APLICADOR PRECARGADO GO-QUICK CON CARTUCHO DE DOS COMPARTIMIENTOS (I+II) (POLVO + SOLVENTE). JA X 1 CARTUCHO DE VIDRIO TIPO I DE 2 COMPARTIMIENTOS SEPARADOS POR UN ÉMBOLO DE CAUCHO UNO CON POLVO LIOFILIZADO Y UNO CON SOLVENTE.</p>	PFIZER S A S

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Titular del registro
INVIMA 2009 M-13521 R1	SAIZEN 8 MG CLICK. EASY	Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE Concentración: 8mg Vía de administración: Subcutánea Presentación: CAJA CON 1 VIAL +CARPULA CON SOLVENTE + VASTAGO DE EMBOLO) SISTEMA PREENSAMBLADO + INSERTO	MERCK S.A.
INVIMA 2009M- 0009667	ZOMACTON®	Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE Concentración: 4mg Vía de administración: Subcutánea Presentación: CAJA X 5 VIALES DE VIDRIO CLARO TIPO I CON POLVO LIOFILIZADO MAS 5 AMPOLLAS DE VIDRIO CON CLORURO DE SODIO 0,9% (SOLVENTE)	FERRING GMBH
INVIMA 2009M- 010629 R-2.	HUMATROPE	Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE Concentración: 5mg Vía de administración: Subcutánea - intramuscular Presentación: CAJA CARTÓN X 1 FRASCO VIAL DE VIDRIO CON 5 MG (15 UI) Y 1 FRASCO CON 5 ML DE DILUENTE	ELI LILLY AND COMPANY
INVIMA 2010 M-011958 R2	SAIZEN® 1.33 MG.	Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE Concentración: 1.33mg Vía de administración: Subcutánea Presentación: CAJA DE CARTULINA QUE CONTIENE UN VIAL EN VIDRIO TIPO I Y TAPON DE CAUCHO CONTENIENDO EL PRODUCTO LIOFILIZADO MAS UNA AMPOLLA P	MERCK S.A.
INVIMA 2011M- 0012458	OMNITROPE SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHO DE 5 MG. / 1,5 ML.	Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE Concentración: 5 UI Vía de administración: Subcutánea Presentación: CAJA DE CARTULINA QUE CONTIENE UN VIAL EN VIDRIO TIPO I Y TAPON DE CAUCHO CONTENIENDO EL PRODUCTO LIOFILIZADO MAS UNA AMPOLLA P	SANDOZ GMBH
INVIMA 2011M- 0012460	OMNITROPE SOLUCION	Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE	SANDOZ GMBH

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Titular del registro
	INYECTABLE EN CARTUCHO DE 10MG/1,5ML	Concentración: 10mg Vía de administración: Subcutánea Presentación: CAJA POR UN CARTUCHO POR 1,5ML. MATERIAL EN VIDRIO TIPO ICON TAPON BROMOBUTILO, DISCO DE BROMOBUTILO Y TAPA DE ALUMINIO	
INVIMA 2012M- 0012828	SAIZEN® 20 MG (8MG/ML)	Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE Concentración: 20mg Vía de administración: Subcutánea Presentación: CAJA POR UN CARTUCHO POR 1,5ML. MATERIAL EN VIDRIO TIPO ICON TAPON BROMOBUTILO, DISCO DE BROMOBUTILO Y TAPA DE ALUMINIO	MERCK S.A.
INVIMA 2012M- 0012829	SAIZEN® 12MG (8MG/ML)	Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE Concentración: 12mg Vía de administración: Subcutánea Presentación: CAJA DE CARTULINA QUE CONTIENE UN BLISTER CON UN CARTUCHO PRELLENADO CON SOLUCION INYECTABLE	MERCK S.A.
INVIMA 2012M- 0012876	SAIZEN® 6 MG	Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE Concentración: 5,8mg Vía de administración: Subcutánea Presentación: CAJA DE CARTULINA QUE CONTIENE UN BLISTER CON UN CARTUCHO PRELLENADO CON SOLUCION INYECTABLE	MERCK S.A.
INVIMA 2012M- 0013383	JINTROPIN AQ® 30UI/3ML/10MG	Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE Concentración: 10mg Vía de administración: Subcutánea Presentación: CAJA X 5 CARTUCHOS DE VIDRIO TIPO I CON TAPON CAUCHO Y TAPA ALUMINIO, CADA UNIDAD CONTIENE UNA CAJA POR 1 CARTUCHO MAS INSERTO.	LABORATORIOS DELTA S.A.
INVIMA 2012M- 0013384	JINTROPIN AQ® 15 UI / 5 MG / 3 ML CARTUCHO	Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE Concentración: 5mg Vía de administración: Subcutánea	LABORATORIOS DELTA S.A.

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Titular del registro
		Presentación: CAJA X 5 CARTUCHOS DE VIDRIO TIPO I CON TAPON CAUCHO Y TAPA ALUMINIO, CADA UNIDAD CONTIENE UNA CAJA POR 1 CARTUCHO MAS INSERTO.	
INVIMA 2012M-0013494	HUTROPE ®	Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE Concentración: 12mg Vía de administración: Subcutánea Presentación: CAJA DE CARTON CON UN CARTUCHO CON POLVO LIOFILIZADO+JERINGA PRELLENADA DE 3 ML DE DILUYENTE	ELI LILLY AND COMPANY
INVIMA 2012M-0013689	HUTROPE ® 18 UI	Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE Concentración: 18UI Vía de administración: Subcutánea - intramuscular Presentación: CARTUCHO MAS JERINGA CON DILUYENTE CON 3 ML	ELI LILLY INTERAMERICA INC

Anexo 2. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No.1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE (incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily Update y OLDMEDLINE)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	16/10/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Reviews (maximizes specificity)
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Human Growth Hormone/ (11327) 2 (human adj5 growth adj5 hormone).tw. (8102) 3 somatotropin.tw. (2333) 4 somatropin.tw. (194) 5 hgh.tw. (4136) 6 or/1-5 (21012) 7 limit 6 to (yr="2009-Current" and "reviews (maximizes specificity)") (61)
Referencias identificadas	61

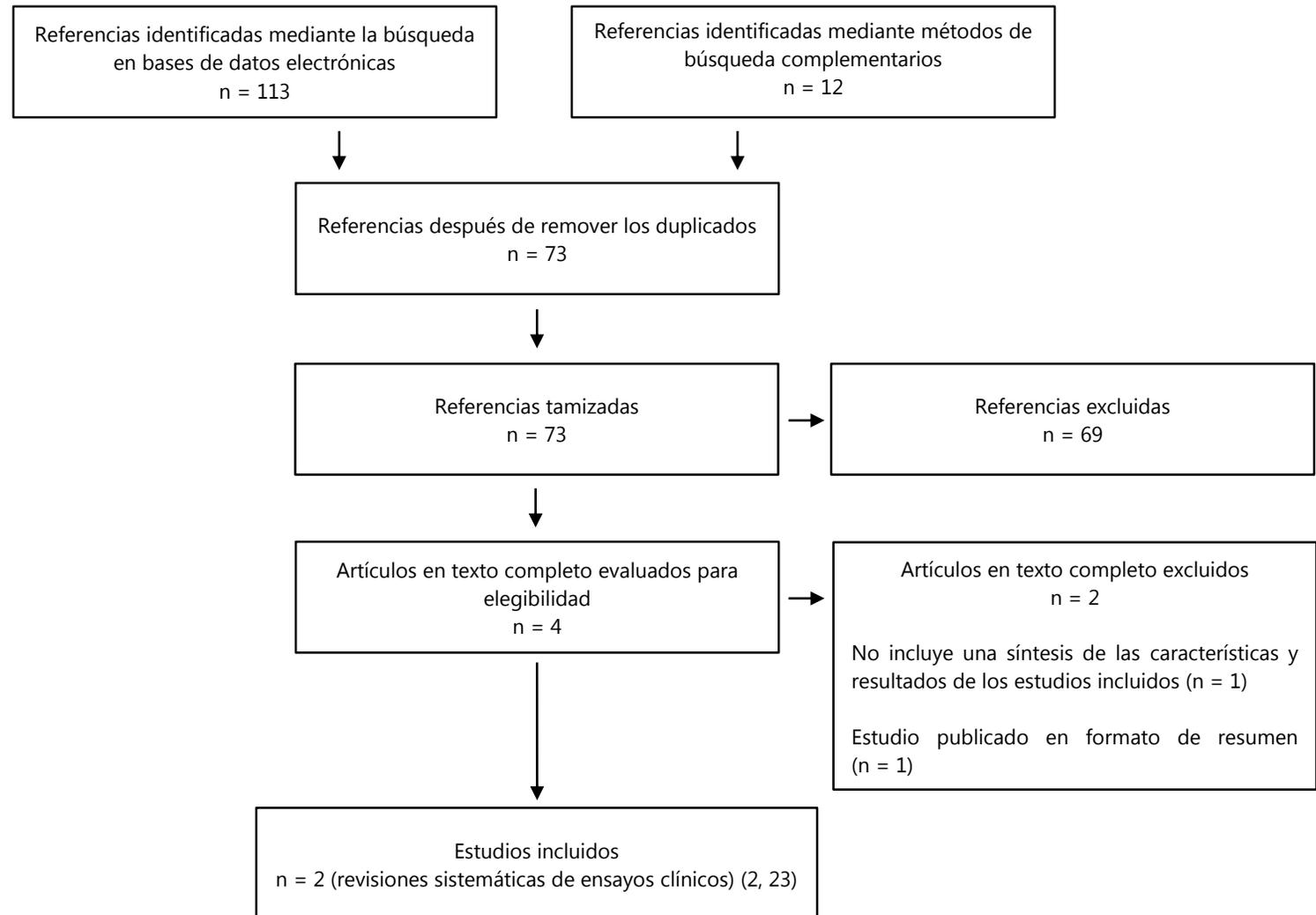
Reporte de búsqueda electrónica No.2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	16/10/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Reviews (maximizes specificity)
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp human growth hormone/ (10014) 2 (hormone adj5 growth adj5 human).tw. (8946) 3 somatotropin.tw. (2212) 4 somatropin.tw. (328) 5 hgh.tw. (4867) 6 or/1-5 (18823) 7 limit 6 to (embase and "reviews (maximizes specificity)" and yr="2009-Current") (26)
Referencias identificadas	26

Reporte de búsqueda electrónica No.3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	17/10/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Human Growth Hormone] explode all trees (1426) #2 (human near/5 growth near/5 hormone):ti,ab (774) #3 somatotropin:ti,ab (34) #4 somatropin:ti,ab (52) #5 hgh:ti,ab (241) #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 Publication Year from 2009 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) (6)
Referencias identificadas	6

Reporte de búsqueda electrónica No.4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	17/10/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Other reviews
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Human Growth Hormone] explode all trees (1426) #2 (human near/5 growth near/5 hormone):ti,ab (774) #3 somatotropin:ti,ab (34) #4 somatropin:ti,ab (52) #5 hgh:ti,ab (241) #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 Publication Year from 2009 to 2014, in Other Reviews (20)
Referencias identificadas	20

Reporte de búsqueda electrónica No.5	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	09/12/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Systematic reviews
Estrategia de búsqueda	(mh:(hormona de crecimiento humana)) OR (tw:(hormona de crecimiento humana)) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS"))
Referencias identificadas	0

Anexo 3. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.



Herramienta tomada de Liberati y cols. (20). Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 4. Listado de estudios incluidos.

Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010 Sep;14(42):1-209, iii-iv.

Loftus J, Heatley R, Walsh C, Dimitri P. Systematic review of the clinical effectiveness of Genotropin (somatropin) in children with short stature. *J Pediatr Endocrinol.* 2010 Jun;23(6):535-51.

Anexo 5. Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.

Ros C, Castelo-Branco C. Management of Turner's syndrome in adult life: case-series and systematic review. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Sep;28(9):726-32.

Razón: no incluye una síntesis de las características y resultados de los estudios incluidos.

Heatley RM, Walsh C, Loftus J. The clinical effectiveness of somatropin (GENOTROPIN) in children with short stature: A systematic review. *Value in Health*. 2009 October;12 (7):A402.

Razón: estudio publicado en formato de resumen.

Anexo 6. Listado de estudios presentados por la industria.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common Drug Review, pharmacoeconomic review report for genotropin, Turner syndrome. 2014.

Razón para su exclusión: es un reporte de evaluación tecnológica. Se revisó para identificar evidencia que cumpliera los criterios de elegibilidad de la presente evaluación tecnológica.

Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2010 Sep;14(42):1-209, iii-iv.

Razón para su exclusión: es una revisión sistemática ya incluida en la presente evaluación tecnológica.



Anexo 7. Calidad de las revisiones sistemáticas (herramienta AMSTAR).

Loftus y cols. (2)	
Criterio	Valoración
<p>1. ¿Fue provisto un diseño <i>a priori</i>? Se establecieron antes de conducir la revisión:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ La pregunta de investigación. ▪ Los criterios de inclusión. 	Si
<p>2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. ▪ Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos. 	No
<p>3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. ▪ El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). ▪ Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. ▪ Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados. 	Si
<p>4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. ▪ Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc. <p>Aclaración: los autores deberían especificar que ellos buscaron reportes independientemente del tipo de publicación e idioma.</p>	No
<p>5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?</p>	No
<p>6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. ▪ Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades. 	Si

(...Continuación)

Criterio	Valoración
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se definieron <i>a priori</i> los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). ▪ Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios. 	No
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones. 	No
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I²). ▪ Si existió heterogeneidad, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?). 	NA
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger). 	No
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos. 	No
Calidad global	3/10 (Baja)

NA: no aplica.

Herramienta tomada de Shea y cols. (21). Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Takeda y cols. (23)	
Criterio	Valoración
<p>1. ¿Fue provisto un diseño <i>a priori</i>?</p> <p>Se establecieron antes de conducir la revisión:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ La pregunta de investigación. ▪ Los criterios de inclusión. 	Si
<p>2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. ▪ Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos. 	Si
<p>3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. ▪ El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). ▪ Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. ▪ Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados. 	Si
<p>4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. ▪ Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc. <p>Aclaración: los autores deberían especificar que ellos buscaron reportes independientemente del tipo de publicación e idioma.</p>	Si
<p>5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?</p>	Si
<p>6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. ▪ Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades. 	Si

(...Continuación)

Criterio	Valoración
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se definieron <i>a priori</i> los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). ▪ Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios. 	Si
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones. 	No
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I²). ▪ Si existió heterogeneidad, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?). 	Si
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger). 	No
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos. 	Si
Calidad global	9/11 (Alta)

Herramienta tomada de Shea y cols. (21). Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 8. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

Takeda y cols. (23)	
Tipo de revisión	Nueva.
Población	Niñas con síndrome de Turner (confirmado por análisis cromosómico).
Subgrupos	-
Comparaciones	Hormona recombinante del crecimiento humano (somatropina) <i>versus</i> estrategias de manejo sin somatropina.
Desenlaces	Talla final ganada, desviación estándar de la talla (talla relativa para la distribución de talla en niños de la misma edad cronológica), velocidad de crecimiento, desviación estándar de la velocidad de crecimiento (velocidad de crecimiento relativa para la distribución de crecimiento en niños de la misma edad cronológica o edad ósea), composición corporal, marcadores metabólicos y bioquímicos, eventos adversos y calidad de vida relacionada con salud.
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	La revisión incluyó 28 ensayos clínicos (1830 pacientes), cinco de estos ensayos (496 pacientes) fueron relevantes para la pregunta abordada por la presente evaluación.
Bases de datos consultadas	The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), the Cochrane Central Register of Controlled Trials, NHS Centre for Reviews and Dissemination (NHS CRD, University of York), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), the NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), MEDLINE (OVID), EMBASE (OVID), National Research Register (NRR), Current Controlled Trials, ISI Proceedings, Web of Science y BIOSIS.
Fuentes de literatura gris	Resúmenes de conferencias relevantes: European Society for Paediatric Endocrinology, The Endocrine Society, American Association of Endocrinologists, Paediatric Academic Societies, contacto con expertos y revisión de la evidencia presentada por el productor de la tecnología.
Fecha de búsqueda	Junio del 2009.
Rango de fecha de búsqueda	Desde el inicio de las bases de datos hasta junio del 2009.
Restricciones de lenguaje	Inglés.
Otros límites empleados	-
Calidad de los estudios primarios	Los ensayos clínicos que fueron relevantes para la pregunta abordada por la presente evaluación, se consideraron en general, de baja calidad metodológica (criterios NHS CRD - University of York).
Fuentes de financiación	The HTA programme a nombre de NICE.
Conclusiones	Hay alguna evidencia de efectividad a través de todos los desenlaces de crecimiento reportados para niñas con trastornos del crecimiento como resultado del síndrome de Turner. También hay evidencia de mejoría de la composición corporal. Estos resultados son reportados en estudios de mala calidad metodológica, y en algunos casos, de corta duración, aspectos que pueden afectar la validez de estos hallazgos.



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.



contacto@iets.org.co



www.iets.org.co



[ietscolombia](#)



ietscolombia.blogspot.com



[@ietscolombia](#)
