



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad de la somatropina
para el tratamiento de niños con déficit de la
hormona del crecimiento**

Reporte N° 105

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.

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. Efectividad y seguridad de la somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la hormona del crecimiento. Reporte N° 105. 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.....	2
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.....	7
Introducción.....	8
1. Condición de salud y tecnología de interés.....	9
1.1. Condición de salud de interés.....	9
1.2. Tecnología en salud de interés	10
2. Pregunta de evaluación.....	12
2.1. Formulación preliminar de la pregunta de evaluación	12
2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación.....	12
3. Metodología.....	14
3.1. Criterios de elegibilidad.....	15
3.2. Búsqueda de evidencia	16
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	18
3.4. Evaluación de la calidad de los estudios.....	18
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	18
3.6. Análisis estadístico.....	19
3.7. Diferencias entre el protocolo y la evaluación.....	19
4. Resultados.....	20
4.1. Búsqueda, tamización y selección de evidencia.....	20

4.2. Calidad y características de los estudios	20
4.3. Síntesis de la evidencia sobre la efectividad y seguridad de la tecnología de interés ²⁰	
5. Discusión.....	23
6. Conclusiones	25
Referencias bibliográficas.....	26
Anexos	29
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para la tecnología de interés.	29
Anexo 2. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.....	34
Anexo 3. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.	38
Anexo 4. Listado de estudios incluidos.	39
Anexo 5. Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.....	40
Anexo 6. Calidad de las revisiones sistemáticas (herramienta AMSTAR).	41
Anexo 7. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.	45

Resumen ejecutivo

Introducción: la somatropina es una opción para el tratamiento del déficit de la hormona del crecimiento en niños. 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 el déficit de la hormona del crecimiento en niños.

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 incluyeron 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), uno de estos ensayos (19 pacientes) fue de interés para la presente evaluación. La somatropina comparada con no tratamiento se asoció con un aumento estadísticamente significativo de la velocidad de crecimiento, la desviación estándar de la talla y los niveles de IGF-1 (somatomedina C).

Conclusiones: el desempeño global de la somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la hormona del crecimiento, muestra que la totalidad de los desenlaces de efectividad favorecen a la somatropina, en cuanto a su seguridad comparativa existe incertidumbre. Estas conclusiones se basan en los hallazgos de una revisión sistemática de alta calidad¹.

Palabras clave

Efectividad, seguridad, somatropina, hormona del crecimiento, niños.

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

Introducción

La deficiencia en la Hormona del Crecimiento (HC) es una afección que se caracteriza por la ausencia parcial o total de la HC detectable en suero o plasma. El déficit de la HC puede presentarse de forma aislada o asociado con otras insuficiencias hipofisarias, por lo general suele tratarse de un déficit aislado.

La etiología de esta enfermedad puede ser congénita o adquirida, en la mayoría de los niños la causa es desconocida (idiopática).

La deficiencia congénita de la HC puede ser el resultado de mutaciones en el eje hipotalámico-hipofisario. También las anomalías anatómicas de tipo congénito (anencefalia, proencefalia, hipoplasia del nervio óptico, displasia septo-óptica o malformaciones vasculares) pueden causar deficiencia de la HC. Por su parte, el déficit adquirido de la HC puede resultar de múltiples causas: neoplasmas, quistes, procesos infiltrativos o inflamatorios, infecciones, trauma craneal, cirugía, radiación o quimioterapia.

Los pacientes con deficiencia severa de la HC presentan estatura baja, crecimiento lento y retraso en la maduración esquelética, con secreción reducida de HC en respuesta a estimulación provocativa.

La deficiencia de la HC es más frecuente en hombres que en mujeres, con una relación 4:1. La prevalencia de niños con déficit de la HC diverge ampliamente, encontrándose reportes entre 1/3480 y 1/30000 niños (1). No se conocen datos de frecuencia del déficit de la HC específicos para Colombia.

La somatropina es la HC humano obtenida por tecnología de ADN recombinante; actúa como agente anabólico y anticatabólico, estimulando el crecimiento de los huesos largos e incrementando el número y tamaño de las células musculares, con lo cual se consigue un aumento de la talla final del paciente.

Esta evaluación tecnológica tuvo como objetivo examinar la efectividad y seguridad comparativa de la somatropina para el tratamiento del déficit de la HC en niños, 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

La pérdida de la secreción normal de HC es el defecto hormonal más frecuente que se produce con la enfermedad hipotalámica estructural. Alrededor del 75% de los casos de deficiencia idiopática congénita de HC tienen una respuesta normal de la HC a la Hormona Liberadora de la Hormona del Crecimiento (HLHC) exógena, lo que implica que el defecto es probablemente una alteración de la regulación hipotalámica (2).

Las causas de la deficiencia de HC incluyen trastornos hipotalámicos e hipofisarios, mutaciones en los receptores de HC, HLHC, IGF-1, o del gen de la HC; deficiencias combinadas de las hormonas hipofisarias, radiación y privación psicosocial. Enfermedades sistémicas como la enfermedad intestinal inflamatoria, también pueden disminuir la secreción de HC (2).

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de HC dependen del momento del inicio y de la gravedad de la deficiencia hormonal. Los niños con deficiencia completa de HC tienen velocidades lentas de crecimiento lineal (unos 3 cm/año) y estas velocidades disminuyen rápidamente por debajo de los valores normales en los gráficos de crecimiento normalizados (2).

La HC basal no constituye una medida fiable de la reserva de HC, mientras que unos niveles bajos de IGF-1 concuerdan con una deficiencia de HC. Sin embargo, no todos los pacientes que presentan deficiencia de HC tienen niveles de IGF-1 inferiores a los valores normales. La secreción pulsátil de la HC no permite su valoración con una medición aislada, por lo que se deben realizar pruebas de provocación como la hipoglucemia inducida por insulina. La combinación de arginina y HLHC por vía intravenosa o de glucagón por vía intramuscular son alternativas a la prueba de tolerancia de insulina para evaluar la función de la HC (2).

La deficiencia de la HC es más frecuente en hombres que en mujeres, con una relación 4:1. La prevalencia de niños con déficit de la HC diverge ampliamente, encontrándose reportes entre 1/3480 y 1/30000 niños (1). No se conocen datos de frecuencia del déficit de la HC específicos para Colombia.

En niños con deficiencia de HC bien documentada, el tratamiento sustitutivo con HC ha demostrado ser esencial para aumentar la talla adulta final. Una posología típica es administrar diariamente 0.025 mg/kg de HC recombinante (somatropina) mediante inyecciones subcutáneas. La eficacia del tratamiento con HC depende del momento de inicio, así como de la sustitución de otras deficiencias hormonales si se presentan simultáneamente. En el caso de otras deficiencias hormonales, la sustitución de hormona tiroidea y de cortisol es necesaria para obtener una acción eficaz de la HC. Los esteroides

sexuales causan un cierre epifisario y limitan el crecimiento lineal, por tanto, la HC es más eficaz antes de la pubertad (2).

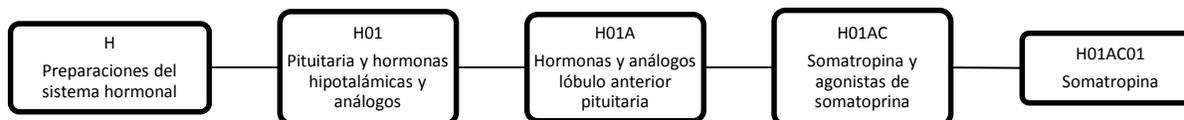
1.2. Tecnología en salud de interés

La somatropina es la HC obtenida por tecnología de ADN recombinante. Esta hormona es empleada para el tratamiento de desórdenes del crecimiento. Actúa estimulando el crecimiento de los huesos largos e incrementando el número y tamaño de las células musculares en niños con deficiencia de la HC, con lo cual se consigue un aumento de la talla final del paciente (3).

Grupo farmacológico (clasificación ATC): somatropina pertenece al grupo de preparaciones del sistema hormonal, excl. Hormonas sexuales e insulina, específicamente a somatropina y agonistas de somatropina (4). 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 (4).

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 HC 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 (5, 6).

Dosificación y forma de administración: trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la HC en los pacientes pediátricos: se recomienda una dosis de 0,025 a 0,035 mg/kg de peso diarios o de 0,7 a 1,0 mg/m² de superficie corporal por día. Se debe

administrar en aquellos casos en los que esta condición de salud persista desde la niñez hasta la adolescencia hasta el desarrollo somático completo (5, 6).

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 (5, 6).

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 (5-7).

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 las principales reacciones adversas están: retención de líquidos, como edema periférico; rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesias. En niños son frecuentes las reacciones cutáneas (5, 6).

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 y/o hospitalizada.

Información del INVIMA: la somatropina cuenta con la aprobación de comercialización para la indicación "terapia sustitutiva en la deficiencia de hormona del crecimiento" (7). 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) (7).

Cobertura en el Plan Obligatorio de Salud: en la actualidad, la somatropina no está cubierta por el POS para el tratamiento del déficit de la HC. La tecnología se encuentra incluida en el POS para el retardo del crecimiento en menores de 18 años con insuficiencia renal crónica (8).

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 del déficit de la HC no estuviera cubierta por el Plan Obligatorio de Salud (POS). La consulta se realizó a través de la herramienta POS Pópuli (8).
- b) Se verificó que a la fecha, la somatropina para el tratamiento del déficit de la HC contara con registros sanitarios vigentes en la página web del INVIMA (9).
- 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 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 niños con déficit confirmado en la producción de hormona del crecimiento, ya sea una deficiencia genética o adquirida, aislada o asociada con otras insuficiencias hormonales de la hipófisis, ¿cuál es la efectividad y seguridad de la somatropina comparada con placebo o no tratamiento, para los desenlaces: velocidad de crecimiento, talla genética final, niveles de IGF-1 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 (10):

Cuadro 1. Pregunta final de evaluación en estructura PICOT.

P I C O T	Población: los pacientes elegibles para el uso de la tecnología.	Niños (de cualquier sexo) con déficit confirmado en la producción de hormona del crecimiento, ya sea una deficiencia genética o adquirida, aislada o asociada con otras insuficiencias hormonales de la hipófisis.
	Intervención: la tecnología en salud de interés.	Somatropina (hormona recombinante del crecimiento humano).
	Comparación: otras tecnologías disponibles para la condición de salud de interés.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo ▪ No tratamiento
	Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>): las consecuencias en salud (beneficios y daños) que se desean examinar del uso de las tecnologías.	<p>Efectividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Velocidad de crecimiento ▪ Talla genética final (frente a la talla de los padres) ▪ Niveles de IGF-1 (somatomedina C) <p>Seguridad: eventos adversos (de cualquier tipo y severidad)</p>
	Tiempo	Velocidad de crecimiento: idealmente a los 3 meses y al año post-tratamiento.

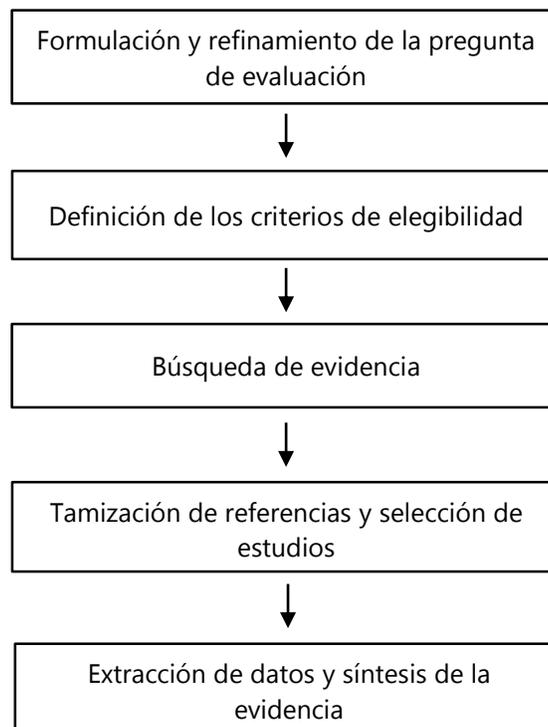
³ Este reporte no tuvo como propósito concluir o recomendar si una tecnología debe ser incluida en un plan de beneficios en salud, tampoco tuvo como objetivo formular recomendaciones para la práctica clínica.

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 (11).

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 (12), 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

Niños (de cualquier sexo) con déficit confirmado en la producción de hormona del crecimiento, ya sea una deficiencia genética o adquirida, aislada o asociada con otras insuficiencias hormonales de la hipófisis.

Subgrupos

Ninguno de particular interés.

Tecnología de interés

Somatropina (hormona recombinante del crecimiento humano).

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
- Talla genética final (frente a la talla de los padres)
- Niveles de IGF-1 (somatomedina C)

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

Tiempo

Velocidad de crecimiento: idealmente a los 3 meses y al año post-tratamiento.

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 (13).
- 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 (14).

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 (13). 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 "somatotropina", 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 (15). 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 (16).

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 (16).

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 (17). 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. (18).

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 el desenlace desviación estándar de la talla, 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 124 referencias. Los resultados de la búsqueda en cada base de datos consultada se presentan en el Anexo 2.

Se tamizaron 72 referencias, de las cuales se evaluaron 10 en texto completo, para la selección final de dos estudios: Takeda y cols. (19) y Loftus y cols. (20). Los resultados de esta etapa de la evaluación se describen en el Anexo 3. El listado de los estudios incluidos y excluidos (junto con las respectivas razones para su exclusión) se muestra en los Anexos 4 y 5, 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. (19). 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. (20), por tratarse de un estudio de baja calidad (cumple 3/10 criterios con AMSTAR) (Anexo 6).

La revisión sistemática de Takeda y cols. (19) publicada en el año 2010, tuvo como objetivo evaluar la efectividad clínica del tratamiento con somatropina comparado con estrategias de tratamiento sin somatropina en niños con secreción insuficiente de la HC. La revisión incluyó 28 ensayos clínicos (1830 pacientes), uno de estos ensayos (19 pacientes) fue de interés para la presente evaluación. El ensayo clínico comparó somatropina contra no tratamiento y tuvo un tiempo de seguimiento de un año. Este ensayo fue realizado en Egipto, se publicó en el año 1996 y se consideró de calidad metodológica heterogénea (criterios NHS CRD - University of York).

Los detalles sobre las características de la revisión sistemática de Takeda y cols. (19) se presentan en el Anexo 7.

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

4.3.1. Efectividad

En niños con déficit de la HC, somatropina comparada con no tratamiento, presentó una velocidad de crecimiento (cm/año) de 8.4 ± 1.4 vs. 5.7 ± 1.8 (promedio \pm desviación estándar), $p < 0.05$. Para esta misma comparación, se registraron unos niveles de IGF-1 o somatomedina C (ng/ml) de 91.2 ± 30.4 vs. 49.4 ± 19 (promedio \pm desviación estándar), $p < 0.05$ (1 ECA, n = 19) (19).

Al año de seguimiento, los niños prepúberes con déficit de la HC tratados con somatropina, crecieron un promedio de 2.7 cm/año más rápido que aquellos niños que no recibieron tratamiento, siendo este efecto estadísticamente significativo (19).

No se identificó evidencia sobre la efectividad de la somatropina contra placebo, ni evidencia para el desenlace de talla genética final (frente a la talla de los padres).

En el análisis *post hoc*, somatropina contra no tratamiento presentó una desviación estándar de la talla de -2.3 ± 0.45 vs. -2.8 ± 0.45 (promedio \pm desviación estándar), $p < 0.05$ (1 ECA, n = 19) (19).

4.3.2. Seguridad

No se identificó evidencia sobre la seguridad comparativa de la somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la HC.

4.3.3. Vigilancia postcomercialización

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

Cuadro 2. 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 HC 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 niños con déficit de la hormona del crecimiento, 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 niños con déficit de la hormona del crecimiento. Sin embargo, estos resultados provienen de un solo ensayo clínico con calidad metodológica heterogénea. Además, el grupo control de dicho estudio no 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.

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 (21).

El uso de la somatropina como terapia de reemplazo está bien establecido en los niños que tienen criterios de deficiencia de la HC. Por lo tanto, en la actualidad no se considera ético negar el tratamiento, aún con la falta de evidencia proveniente de ensayos clínicos.

Uno de los aspectos a considerar es que la eficacia del tratamiento con HC recombinante depende del momento de inicio, así como de la sustitución de otras deficiencias hormonales cuando se presentan simultáneamente. Los esteroides sexuales causan un cierre epifisario y limitan el crecimiento lineal, por tanto, el tratamiento es más eficaz antes de la pubertad (2). Por otra parte, determinar el déficit en la producción de la HC es clave, pues uno de los principales problemas en la práctica es el sobretratamiento debido a un inadecuado diagnóstico (falsos positivos), con los costos que esta situación genera.

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.

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 (22). 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. (19) 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 pacientes del único ensayo clínico relevante, 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, de tipo multicéntrico, 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 niños con déficit de la hormona del crecimiento, con un tiempo de seguimiento mayor a dos años, incluyendo la medición de la talla final adulta.

El monitoreo de las concentraciones de IGF-1 (somatomedina C) es de utilidad durante el seguimiento de pacientes que reciben tratamiento con la hormona del crecimiento. No obstante, sus valores varían según la edad, sexo y desarrollo puberal (23), razón por la cual es necesario contar con estudios poblacionales que determinen los valores de IGF-1 en niños sanos.

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 niños con déficit de la hormona del crecimiento, muestra que la totalidad de los desenlaces de efectividad favorecen a la somatropina, en cuanto a su seguridad comparativa existe incertidumbre.

Efectividad

La somatropina comparada con no tratamiento es más efectiva para aumentar la velocidad de crecimiento, la desviación estándar de la talla y los niveles de IGF-1 (somatomedina C).

A partir de la evidencia disponible en revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, existe incertidumbre sobre los efectos de la somatropina comparada con placebo. Así mismo, se desconoce la efectividad comparativa de la somatropina sobre la talla genética final.

Seguridad

A partir de la evidencia disponible en revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, existe incertidumbre sobre la seguridad comparativa de la somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la hormona del crecimiento.

Referencias bibliográficas

1. Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F, Bourguignon JP, Heinrichs C, et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2004 Jul;151(1):67-72. PubMed PMID: 15248824. Epub 2004/07/14. eng.
2. Goldman L, Schafer A. Cecil y Goldman Tratado de medicina interna. 24 ed. Barcelona, España: Elsevier; 2013.
3. 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.
4. Methodology WCCfDS. WHOCC - ATC/DDD Index 2012 [cited 2013]. Available from: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/.
5. EMA. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO - Somatropine - Omnitrope. In: Agency EM, editor. EMA2014.
6. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
7. 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.
8. 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>.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

12. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C.2014.
13. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]2011.
14. 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.
15. Health Information Research Unit. Hedges: McMaster University; 2013 [23/01/2014]. Available from: http://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU_Hedges_home.aspx.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.

22. 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.

23. Lopera M, Campuzano G, Balthazar V, Alfaro J. Estudio del paciente con talla baja. Medicina & Laboratorio. 2009;15:511-31.

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 SIMPLEXX 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	NOVO - NORDISK A/S MEDICAL SYSTEM

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Titular del registro
		<p>Concentración: 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 PRELLENADA 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 RECONTITUIR 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</p>	PFIZER S A S

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Titular del registro
INVIMA 2009 M-13521 R1	SAIZEN 8 MG CLICK. EASY	LIOFILIZADO Y UNO CON SOLVENTE. 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 PRENSAMBLADO + 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	OMNITROPE	Forma farmacéutica:	SANDOZ GMBH

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Titular del registro
2011M-0012460	SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHO DE 10MG/1,5ML	SOLUCION INYECTABLE 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:	LABORATORIOS DELTA S.A.

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Titular del registro
		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.	
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

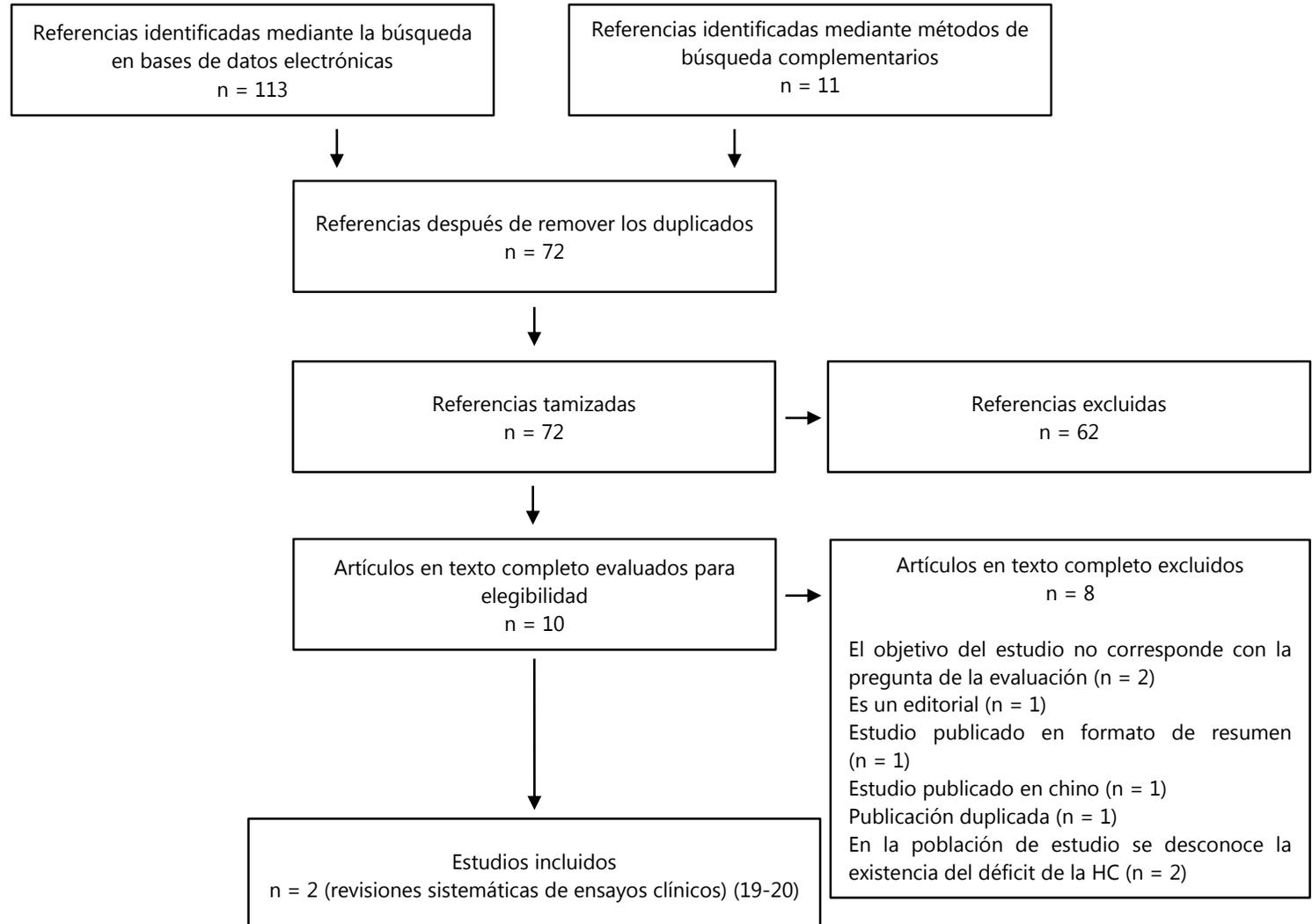
Reporte de búsqueda electrónica No.2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	16/10/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Reviews (maximizes specificity)
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp human growth 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. (16). 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.

Wassenaar MJ, Dekkers OM, Pereira AM, Wit JM, Smit JW, Biermasz NR, et al. Impact of the exon 3-deleted growth hormone (GH) receptor polymorphism on baseline height and the growth response to recombinant human GH therapy in GH-deficient (GHD) and non-GHD children with short stature: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct;94(10):3721-30.

Razón: el objetivo del estudio no corresponde con la pregunta de la evaluación.

Renehan AG, Solomon M, Zwahlen M, Morjaria R, Whatmore A, Audi L, et al. Growth hormone receptor polymorphism and growth hormone therapy response in children: a Bayesian meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2012 May 1;175(9):867-77.

Razón: el objetivo del estudio no corresponde con la pregunta de la evaluación.

Kelnar CJ. Growth hormone for short children--whom should we be treating and why? *J R Coll Physicians Edinb.* 2012 Mar;42(1):32-3.

Razón: es un editorial.

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.

Gao L, Xu J, Yang F, Kang DY. Recombinant human growth hormone for idiopathic short stature: A systematic review. [Chinese]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine.* 2012;12(12):1516-21.

Razón: estudio publicado en chino.

Deodati A, Peschiaroli E, Cianfarani S. Review of growth hormone randomized controlled trials in children with idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr.* 2011;76 Suppl 3:40-2.

Razón: publicación duplicada.

Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *Bmj.* 2011;342:c7157.

Razón: en la población de estudio se desconoce la existencia del déficit de la HC.

Dahlgren J. Metabolic benefits of growth hormone therapy in idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr.* 2011;76 Suppl 3:56-8.

Razón: en la población de estudio se desconoce la existencia del déficit de la HC.

Anexo 6. Calidad de las revisiones sistemáticas (herramienta AMSTAR).

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

Takeda y cols. (19)	
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. 	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. (17). Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 7. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

Takeda y cols. (19)	
Tipo de revisión	Nueva.
Población	Niños con trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la HC.
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 controlados aleatorizados (1830 pacientes), uno de estos ensayos (19 pacientes) fue relevante 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	El ensayo clínico que fue relevante para la pregunta abordada por la presente evaluación, se consideró de calidad metodológica heterogénea (criterios NHS CRD - University of York).
Fuentes de financiación	The HTA programme a nombre de NICE.
Conclusiones	Después de un año de tratamiento, la desviación estándar de la talla fue estadísticamente más alta en niños tratados que en niños no tratados, aunque la talla real no fue reportada. Los niños que recibieron somatropina por un año tuvieron un crecimiento a una velocidad promedio de 2.7 cm/año más rápido, la cual fue estadísticamente significativa. El bajo número de pacientes significa que la evidencia de base para la deficiencia de la hormona del crecimiento es débil. Así que hay evidencia muy limitada de un leve incremento del crecimiento en niños con déficit de la hormona del crecimiento que son tratados con somatropina, con base en un estudio de calidad mixta.





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](#)
