



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve **Confianza**

Efectividad y seguridad de somatropina para el tratamiento del retardo de crecimiento en niños menores de 18 años con insuficiencia renal crónica

Noviembre de 2013

Reporte No. 7

TABLA DE CONTENIDO

Grupo desarrollador e involucrados	4
Fuentes de financiación	4
Conflicto de intereses	4
1. Antecedentes	5
1.1. Descripción de la condición de salud de interés	5
Cuadro 1. Criterios de insuficiencia renal crónica para población pediátrica	5
1.2. Descripción de la tecnología	7
Figura 1. Clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system) para las tecnologías de interés	7
2. Evaluación de efectividad y seguridad	8
2.1. Pregunta de evaluación	8
2.2. Criterios de elegibilidad de la evidencia	8
2.2.1. Criterios de inclusión	8
2.2.1.1. Población	8
2.2.1.2. Tecnología de interés	8
2.2.1.3. Comparadores	9
2.2.1.4. Desenlaces	9
2.2.1.5. Tipo de estudios	9
2.2.2. Criterios de exclusión	9
2.2.2.1. Población	9
2.2.2.2. Tipo de estudios	10
2.3. Metodología	10
2.3.1. Búsqueda de literatura	10
2.3.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas	10
2.3.1.2. Otros métodos de búsqueda	11
2.3.1.3. Gestión documental	11
2.3.2. Tamización de referencias y selección de estudios	11
2.3.3. Evaluación de la calidad de la evidencia	11
2.3.4. Extracción de datos	12
2.3.5. Métodos de síntesis de la evidencia	12
2.4. Resultados	13
2.4.1. Búsqueda de literatura	13
2.4.2. Tamización de referencias y selección de estudios	13
2.4.3. Calidad de la evidencia	13
2.4.4. Descripción de los estudios	13
2.4.5. Síntesis de evidencia	13
2.4.6. Efectividad	13
2.4.7. Seguridad	14
Cuadro 2. Calidad y síntesis de la evidencia (metodología GRADE)	15

3. Discusión	16
4. Conclusiones	17
Referencias bibliográficas.....	18
Anexos	20
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para la tecnología de interés.....	20
Anexo 2. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.....	29
Anexo 3. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.....	32
Anexo 4. Listado de estudios incluidos.....	33
Anexo 5. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).....	34
Anexo 6. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.....	36

Grupo desarrollador e involucrados

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.
Miguel Hernando Díaz Ortega (MD)
Alida M. Saavedra González (AS)
Egdda Patricia Vanegas (EV)

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social.

Conflicto de intereses

Los miembros del grupo desarrollador declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido de la discusión y de la recomendación relacionada con cada tecnología, por lo que se asume que el proceso de evaluación de cada tecnología y la construcción de cada recomendación, fueron desarrolladas de forma transparente e imparcial.

1. Antecedentes

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

La Insuficiencia Renal Crónica (IRC) es un síndrome clínico complejo, resultante de un deterioro progresivo e irreversible de la función renal, que se traduce en la incapacidad del riñón para remover los productos de desecho y mantener la homeostasis orgánica. Puede producirse por una variedad de condiciones, incluyendo trastornos congénitos, glomerulares o infecciones (1).

Este trastorno se manifiesta con una disminución progresiva de las funciones del riñón, que altera el balance interno y lo hace incompatible con la vida si no se recibe tratamiento (2), tiene una presentación clínica variable relacionada con la causa, la gravedad y la progresión de la enfermedad (3). La enfermedad se define por los siguientes criterios:

Cuadro 1. Criterios de insuficiencia renal crónica para población pediátrica.

Velocidad de filtración glomerular (ml/min/1.73,2)	Creatinina plasmática (mg/dl)	Síntomas	Diagnóstico
90-50 (80%-50%)	1-2	Asintomático	IRC leve
50-10 (50%-25%)	2-10	Asintomáticos pero alteraciones de laboratorio (acidosis y proteinuria)	IRC moderada
10 (<25%)	8-10	Síntomas evidentes (uremia)	IRC severa
<5 (<5%)	>10	Mortal si no se dializa	Enfermedad renal terminal

IRC: insuficiencia renal crónica.

Las causas de falla renal crónica en pediatría son variables y se pueden agrupar en enfermedades congénitas (hipoplasias y displasias renales), uropatías obstructivas, nefropatía por reflujo, enfermedades glomerulares, nefropatías hereditarias, nefropatías vasculares y otras (4).

La etiopatogenia del bajo crecimiento en la IRC es multifactorial: déficit nutricional, acidosis metabólica, trastornos hidroelectrolíticos, osteodistrofia renal grave, anemia marcada, infecciones repetidas, retraso madurativo y resistencia a la Hormona de Crecimiento (HC). El desarrollo estatural depende de 2 factores fundamentales: edad de aparición y grado de alteración del filtrado glomerular (5).

Los trastornos de crecimiento relacionados con IRC por lo general comienzan cuando la tasa de filtración glomerular cae por debajo del 50% de lo normal y se convierten en un problema cada vez mayor en la medida en que la misma desciende (6).

El retraso en el crecimiento es más marcado cuando la IRC se presenta en los primeros dos años de edad, aquí predominan los factores nutricionales. Si se presenta antes de la pubertad, además de los factores nutricionales están los hormonales que retardan y acortan el estirón fisiológico post-puberal (4, 7). Mientras más temprano se inicie la falla renal, hay mayores secuelas y retardo en el crecimiento (4). En un período posterior, la velocidad de crecimiento puede ser normal cuando el filtrado glomerular es superior a 25 ml/min/1,73 m², pero no existe fenómeno de catch up o recuperación. Al llegar a la pubertad (habitualmente retrasada una media de 2 años), se observa una nueva disminución de la velocidad de crecimiento y, como consecuencia, baja talla final (8).

Estudios indican que aproximadamente el 60% de los niños y el 41% de las niñas que inician terapia de reemplazo renal (diálisis o trasplante) antes de los 15 años de edad, alcanzan una talla final mayor a dos desviaciones estándar por debajo de la media para adultos sanos. Los niños con trastornos congénitos que llevan a IRC (aproximadamente el 60% de los niños con IRC), son de talla normal al nacer, pero están por debajo del 3^{er} percentil dentro de su primer año y permanecen así durante toda la infancia (1).

Con relación a la epidemiología de la enfermedad, en Norteamérica se estima una incidencia de IRC de 11 casos por millón, mientras que en Europa es de 9,7 por millón. Un estudio realizado por Gastelbondo y cols. reportó una incidencia de IRC de 2.4 a 15.8 casos por millón de habitantes menores de 15 años en América Latina y de 2.8 casos nuevos por millón de habitantes menores de 15 años para Colombia (2). Se ha observado que la frecuencia de la enfermedad varía según el estrato socioeconómico y el área geográfica.

Un estudio del año 2012 estimó una prevalencia de IRC para Colombia de 27.3 casos por 100 pacientes (IC 95%: 18.34%, 36.20%) en población pediátrica con reflujo vesicoureteral, cifra que es consistente con datos publicados a nivel mundial (9).

En general, la información epidemiológica disponible sobre IRC se origina principalmente de casos en etapas avanzadas de la enfermedad (diálisis o trasplante), siendo muy escasa la información en las etapas iniciales de la enfermedad. Un estudio en Colombia del año 2010 indica que la ausencia de información más precisa sobre la frecuencia de IRC en población infantil, puede deberse a un subregistro de información y a que los estados tempranos son usualmente asintomáticos y con frecuencia no son detectados (10).

No se identificaron datos específicos para Colombia sobre la frecuencia de IRC y retardo de crecimiento.

1.2. Descripción de la tecnología

La HC es una hormona no sexual, producida en el lóbulo anterior de la glándula pituitaria o hipófisis, en respuesta fundamentalmente, al factor liberador de HC producido por el hipotálamo. La somatropina es la HC 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 en niños con deficiencia de HC, con lo cual se consigue un aumento de la talla final del paciente.

Este principio activo se administra por vía subcutánea o intramuscular. Posterior a una inyección intravenosa, la vida media es de 20 a 30 minutos pero después de la administración subcutánea o intramuscular, la concentración sérica disminuye con una vida media de 3 a 5 horas. La somatropina se metaboliza en el hígado y se excreta por la bilis; es idéntica a la HC en la secuencia aminoacídica (191 aminoácidos), así como en sus propiedades farmacológicas y perfil farmacocinético, por lo que en teoría produce los mismos efectos que la hormona endógena.

La somatropina es empleada para el tratamiento de trastornos del crecimiento en niños y adultos; tiene diferentes indicaciones: deficiencia de hormona de crecimiento, talla baja asociada al síndrome de Turner, Síndrome de Prader-Willi, crecimiento intrauterino atrasado, deficiencia de hormona de crecimiento asociado al gen SHOX e insuficiencia renal crónica.

A continuación se presenta su correspondiente clasificación ATC:

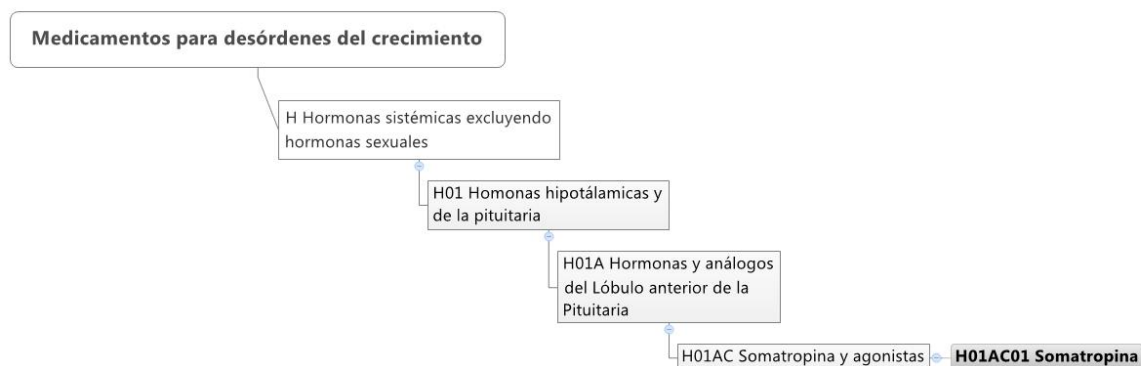


Figura 1. Clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system) para las tecnologías de interés.

Fuente: INVIMA (11) y WHO (12).

Al realizar la revisión de las bases de datos de registros sanitarios en Colombia, se encontraron 31 registros: 20 vigentes, 9 vencidos, 1 sin la indicación específica para pacientes renales y 1 cancelado. La información completa de los registros sanitarios vigentes se encuentra en el Anexo 1.

2. Evaluación de efectividad y seguridad

2.1. Pregunta de evaluación

En niños menores de 18 años con insuficiencia renal crónica, ¿cuál es la efectividad y seguridad de la somatropina comparada con placebo o no intervención, para el tratamiento del retardo de crecimiento?

P	Niños menores de 18 años con insuficiencia renal crónica
I	Somatropina (hormona recombinante de crecimiento humano)
C	Placebo o no intervención
O	Talla y velocidad de crecimiento Eventos adversos

P: población; I: tecnología de interés; C: comparación; O: desenlaces (del inglés: Outcome).

La pregunta de investigación fue refinada y validada con base en: autorización de mercadeo de la tecnología para la indicación de interés (registro sanitario INVIMA), listado de medicamentos vitales no disponibles, cobertura de la tecnología en el Plan Obligatorio de Salud (POS) (Acuerdo 029 de 2011), revisión de grupos terapéuticos (código ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system), recomendaciones de guías de práctica clínica actualizadas, disponibilidad de evidencia sobre efectividad y seguridad (reportes de evaluación de tecnologías, revisiones sistemáticas de la literatura), uso de las tecnologías (listas nacionales de recobro, estadísticas de prescripción, etc), estudios de prevalencia/incidencia y carga de enfermedad, y consulta con un experto temático (especialista clínico) representante de la Asociación Colombiana de Endocrinología Pediátrica. No se identificaron otros comparadores relevantes para la evaluación.

2.2. Criterios de elegibilidad de la evidencia

2.2.1. Criterios de inclusión

2.2.1.1. Población

Niños menores de 18 años con insuficiencia renal crónica.

2.2.1.2. Tecnología de interés

Somatropina (hormona recombinante de crecimiento humano).

2.2.1.3. Comparadores

- Placebo
- No intervención

2.2.1.4. Desenlaces

- Cambio en la talla
- Cambio en la velocidad de crecimiento

2.2.1.5. Tipo de estudios

- Revisiones panorámicas (Overviews)
- Revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados.
- Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes.

La decisión de priorizar la búsqueda de revisiones sistemáticas se tomó considerando que este tipo de estudios son el diseño más adecuado para determinar la efectividad de las intervenciones en salud, pues minimizan los sesgos y reducen los efectos encontrados por azar. Para determinar si el estudio correspondía a una revisión sistemática, se emplearon los criterios propuestos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (13).

2.2.2. Criterios de exclusión

2.2.2.1. Población

Niños con diagnóstico de:

- Síndrome de Turner
- Displasias esqueléticas
- Síndromes genéticos asociados a talla baja
- Desnutrición
- Cardiopatías
- Deprivación psico-social
- Anemias (incluida Anemia ferropénica nutricional)
- Hipotiroidismo
- Deficiencia de hormona de crecimiento
- Alteración de la conducta alimentaria no asociada a uremia
- Síndrome de malabsorción
- Enfermedad reumatológica con dosis altas de esteroides
- Raquitismo

- Hiperparatiroidismo severo no controlado

2.2.2.2. Tipo de estudios

- Revisiones sistemáticas con fecha de publicación mayor a 3 años (este rango de fecha de publicación se seleccionó, como el tiempo en el que probablemente la revisión no requiera una actualización).
- Estudios publicados en idiomas diferentes al inglés y español.
- Estudios publicados únicamente en formato de resumen (esta información no fue considerada porque los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en la conferencia y la publicación final en una revista).

2.3. Metodología

2.3.1. Búsqueda de literatura

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva, con el objetivo de identificar evidencia científica relevante en relación con la pregunta de evaluación. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura (13). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

2.3.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

De acuerdo con el tipo de estudios definido en los criterios de elegibilidad, se seleccionaron las siguientes fuentes electrónicas de consulta:

- MEDLINE (plataforma Ovid)
- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (plataforma Ovid)
- MEDLINE Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE.com
- The Cochrane Library (plataforma Wiley)

Inicialmente se identificaron los términos clave de búsqueda en lenguaje natural a partir de la pregunta en formato PICO.

Posteriormente se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado (Medical Subject Headings - MeSH y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad, operadores booleanos y filtros metodológicos de alta especificidad. Esta estrategia

se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma, limitándose a literatura publicada entre 2010-2013.

Las estrategias de búsqueda y sus resultados se almacenaron en formato electrónico, estableciendo auto alertas para la actualización periódica de los resultados.

2.3.1.2. Otros métodos de búsqueda

Se contactó a los productores y comercializadores de las tecnologías de interés, indagando sobre la disponibilidad de estudios publicados y no publicados que se ajustaran a los criterios de elegibilidad definidos para la evaluación.

2.3.1.3. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó una bitácora o reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Los resultados de las búsquedas electrónicas y de otros métodos de búsqueda fueron descargados al programa EndNote X6®. Las referencias duplicadas fueron removidas.

Los resultados se documentaron mediante el diagrama de flujo PRISMA (14).

2.3.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (MD/AS) de forma independiente, revisando los títulos y resúmenes con los programas Excel® y EndNote X6®.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios, se revisó el texto completo 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 evaluador (MD) verificó nuevamente los criterios de elegibilidad mediante la revisión de cada referencia en texto completo.

2.3.3. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por un experto metodólogo (MD) de acuerdo con los criterios AMSTAR (15).

2.3.4. Extracción de datos

La información básica de los estudios incluidos fue extraída por un revisor (MD), aplicando un formato estándar diseñado en Word®. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, los datos fueron extraídos del reporte con fecha de publicación más reciente.

2.3.5. Métodos de síntesis de la evidencia

Cuando se identificaron múltiples estudios para una misma pregunta, se procedió a realizar una segunda selección de estudios con base en las siguientes preguntas orientadoras:

- ¿La calidad global del estudio es alta?
- ¿Se incluye evidencia obtenida por análisis pragmático “Intención a Tratar”?
- ¿Se incluyen datos individuales de pacientes?
- ¿Cuál es el número de estudios primarios incluidos?
- ¿La probabilidad de sesgo de selección es baja?
- ¿La probabilidad de sesgo de publicación es baja?
- ¿Existe una definición precisa de las intervenciones, evitando su agrupación?
- ¿La red de estudios incluye evidencia directa frente a los comparadores de interés (estudios cabeza a cabeza)?
- ¿La red de evidencia está conectada adecuadamente?
- ¿Está claramente justificada la elección del modelo para el metanálisis?
- ¿La heterogeneidad estadística para los efectos de interés no es importante?
- ¿Las estimaciones para los efectos de interés son precisas?
- ¿Se incluye un ranking de tratamientos?
- ¿Existe coherencia entre la evidencia directa e indirecta (si aplica)?
- ¿Se comparan los resultados de modelos competidores (p. ej. efectos fijos versus efectos aleatorios)?

Los hallazgos de efectividad y seguridad fueron extraídos de los estudios seleccionados, buscando obtener información para todas las comparaciones y desenlaces de interés.

La calidad para el cuerpo de la evidencia se determinó con la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (16).

2.4. Resultados

2.4.1. Búsqueda de literatura

Los resultados de las búsquedas se detallan en el Anexo 2.

2.4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Los resultados de la tamización de referencias y selección de estudios se presentan en el Anexo 3.

El listado de los estudios incluidos se provee en el Anexo 4. No se excluyeron estudios.

2.4.3. Calidad de la evidencia

La calidad de los estudios incluidos se presenta en el Anexo 5.

2.4.4. Descripción de los estudios

Las características de los estudios incluidos se presentan en el Anexo 6.

2.4.5. Síntesis de evidencia

Los resultados de este reporte están basados en el estudio de Hodson 2012 (6) (alta calidad) (Anexo 5). Se excluyó el estudio de Takeda 2010 (17) que reporta comparaciones y desenlaces ya incluidos en la revisión de Hodson.

2.4.6. Efectividad

Talla

La somatropina comparada con placebo o no intervención, se asocia con un incremento estadísticamente significativo en la desviación estándar de la talla después de un año de tratamiento (9 estudios, $n = 331$, DM: 0.82, IC 95%: 0.56, 1.07) y después de 2 años de tratamiento (1 estudio, $n = 82$, DM: 1.36, IC 95%: 0.86, 1.86). Entre el primer y segundo año de tratamiento, somatropina en comparación con placebo o no intervención, no tienen diferencias estadísticamente significativas en la desviación estándar de la talla, (1 estudio, $n = 82$, DM: 0.37, IC 95%: -0.10, 0.84) (6).

Velocidad de crecimiento

La somatropina comparada con placebo o no intervención, se asocia con un incremento estadísticamente significativo en la velocidad de crecimiento después de 6 meses de tratamiento (2 estudios, n = 27, DM: 2.85, IC 95%: 2.22, 3.48), después de un año de tratamiento (8 estudios, n = 287, DM: 3.88, IC 95%: 3.32, 4.44) y en el segundo año de tratamiento (1 estudio, n = 82, DM: 2.30, IC 95%: 1.39, 3.21). Entre el primer y segundo año de tratamiento, somatropina en comparación con placebo o no intervención, produce una disminución estadísticamente significativa en la velocidad de crecimiento, (1 estudio, n = 82, DM: -1.90, IC 95%: -3.04, -0.76) (6).

La somatropina comparada con placebo o no intervención, genera un incremento estadísticamente significativo en la desviación estándar de la velocidad de crecimiento a los 6 meses de tratamiento (2 estudios, n = 27, DM: 7.80, IC 95%: 6.09, 9.51) y al año de tratamiento (2 estudios, n = 22, DM: 6.14, IC 95%: 3.42, 8.86) (6).

La calidad para el cuerpo de la evidencia y resumen de los resultados de efectividad se presenta en el Cuadro 2 (perfil de evidencia GRADE).

2.4.7. Seguridad

La estimación combinada de eventos adversos asociados con somatropina no fue posible por datos insuficientes en los estudios primarios. En pacientes tratados con somatropina, se han descrito episodios de hipertensión intracraneana benigna, rechazo agudo de trasplante, asma/sibilancias, linfoma de Hodgkin, dolor de cabeza, diabetes mellitus, infección, ataque isquémico transitorio, genu valgo e hiperglicemia en ayunas (6). Solamente un estudio demostró un incremento significativo de los eventos adversos en el grupo tratado con somatropina en comparación con el grupo control (18): 8 episodios de asma/sibilancias (n = 55) versus 0 episodios (n = 27) (Diferencia de riesgos: 0.15, IC 95%: 0.01, 0.26); otros estudios no reportan eventos adversos (6).

Cuadro 2. Calidad y síntesis de la evidencia (metodología GRADE).

Comparación: somatropina 28 UI/m ² /kg versus placebo o no intervención												
Referencia (No. de estudios/N)	Evaluación de la calidad						Resumen de los hallazgos				Calidad de la evidencia	Importancia del desenlace
							No. de eventos/No. de pacientes (%)		Efecto			
	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Somatropina	Placebo o no intervención	Relativo (%) [IC 95%]	Absoluto [IC 95%]		
Desenlace: desviación estándar de la talla después de 1 año de tratamiento												
Hodson 2012 (9/331)	ECA	Serias*	No seria	No seria	No seria	No detectado	191	140	-	0.82 [0.56, 1.07]	⊕⊕⊕ Moderada	Crítico
Desenlace: velocidad de crecimiento después de 6 meses de tratamiento												
Hodson 2012 (2/27)	ECA	Serias*	No seria	No seria	Seria*	No detectado	14	13	-	2.85 [2.22, 3.48]	⊕⊕ Baja	Crítico
Desenlace: velocidad de crecimiento después de 1 año de tratamiento												
Hodson 2012 (8/287)	ECA	Serias*	No seria	No seria	No seria	No detectado	161	126	-	3.88 [3.32, 4.44]	⊕⊕⊕ Moderada	Crítico
Desenlace: cambio en la desviación estándar de la velocidad de crecimiento, de la línea de base a 6 meses de tratamiento												
Hodson 2012 (2/27)	ECA	Serias*	No seria	No seria	Seria*	No detectado	14	13	-	7.80 [6.09, 9.51]	⊕⊕ Baja	Crítico
Desenlace: cambio en la desviación estándar de la velocidad de crecimiento, de la línea de base a 1 año de tratamiento												
Hodson 2012 (2/22)	ECA	Serias*	No seria	No seria	Seria*	No detectado	13	9	-	6.14 [3.42, 8.86]	⊕⊕ Baja	Crítico
Calidad global	Baja											

IC: intervalo de confianza.

⊕⊕⊕⊕ Alta: es poco probable que otras investigaciones cambien nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto.

⊕⊕⊕ Moderada: es posible que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y que puedan cambiar el cálculo.

⊕⊕ Baja: es muy probable que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y es probable que cambien el cálculo.

⊕ Muy baja: no estamos muy seguros sobre el cálculo aproximado.

* Todos los estudios tienen un tamaño de muestra pequeño y generalmente son de baja calidad metodológica.

3. Discusión

En niños con IRC, somatropina es efectiva para incrementar el crecimiento durante los primeros años de tratamiento. Múltiples estudios describen que los eventos adversos asociados con somatropina son mínimos o no reportan eventos adversos.

Los resultados de la presente evaluación son consistentes con el reporte de Health Technology Assessment (HTA) programme de 2010 (17), el cual reporta incrementos estadísticamente significativos de desviación estándar de la talla en niños con IRC tratados con somatropina, en comparación con niños no tratados con la hormona. El incremento en la desviación estándar de la talla y en la velocidad de crecimiento se mantiene en estudios no aleatorizados de larga duración con controles históricos o concurrentes (19, 20) y en el estudio NAPRTCS (21, 22).

Pocos eventos adversos fueron reportados con somatropina, no obstante, los estudios no tuvieron el poder para detectar diferencias clínicamente importantes en su frecuencia. Los eventos adversos asociados con somatropina en niños con y sin IRC son usualmente menores, estos se presentan en una frecuencia aproximada de 5/100 pacientes-año según estudios observacionales y estudios controlados para otras indicaciones (23).

La principal limitación de esta evaluación, fue la restricción de la búsqueda de evidencia a revisiones sistemáticas publicadas en los últimos tres años. Sin embargo, los resultados de esta evaluación están basados en una revisión sistemática de alta calidad metodológica, que incluyó una búsqueda altamente sensible y actualizada de Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA), haciendo poco probable la pérdida de algún estudio relevante. A pesar que no se encontraron pruebas de heterogeneidad en el efecto de la somatropina a través de los ECA, ni de evidencia indirecta, la calidad global de la evidencia fue baja (metodología GRADE), lo cual se explica a que los ECA incluidos en la revisión sistemática fueron generalmente de baja calidad metodológica y con tamaños de muestra pequeños. Es de señalar que 14 de los 16 estudios incluidos en la revisión sistemática reportan financiación de la industria farmacéutica.

El desenlace más importante en este caso, la talla final o talla adulta, no fue reportado en ningún ECA. Los ECA incluidos en la revisión evaluaron índices de crecimiento para un máximo de 2 años, siendo corta su duración para determinar si continuar con el tratamiento resulta en un incremento de la talla final. Sin embargo, estudios de cohortes sugieren que la somatropina incrementa la talla final (6). Un incremento de la talla final en niños tratados con somatropina también ha sido reportado por el estudio NAPRTCS (22) y por la Sociedad Francesa de Pediatría Nefrológica (19). Por otra parte, los resultados sugieren que la respuesta al tratamiento con somatropina disminuye en el segundo año, esto ha sido confirmado por estudios con mayor tiempo de seguimiento (22).

En la actualidad, la somatropina es recomendada y usada ampliamente como una terapia para niños con IRC y retardo del crecimiento; retirar la somatropina a niños de baja talla podría ser considerado inapropiado. Por lo tanto, es poco probable el desarrollo de nuevos ECA para esta tecnología e indicación. Adicionalmente, los esquemas de tratamiento con somatropina están estandarizados, así que estudios comparativos en este tema podrían también ser considerados innecesarios.

La evidencia disponible sugiere que los niños con IRC y retardo del crecimiento, deberían ser tratados con somatropina. Los beneficios de la hormona sobre el crecimiento se deben considerar con la dificultad de adherencia a un tratamiento diario con inyección subcutánea; sin embargo, ningún estudio contempló este desenlace.

4. Conclusiones

- Efectividad: en niños menores de 18 años con insuficiencia renal crónica, somatropina comparada con placebo o no intervención, es más efectiva para el aumento de la talla (después de 1 año de tratamiento) y de la velocidad de crecimiento (después de 6 meses y 1 año de tratamiento). La calidad global de la evidencia es baja (metodología GRADE).
- Seguridad: los eventos adversos reportados con somatropina son poco comunes y su frecuencia es generalmente similar al grupo control.

Referencias bibliográficas

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. 2010:1-46.
2. Gastelbondo R, Mesa M. Etiología y estado actual de la insuficiencia renal crónica (IRC) en pediatría. *Rev Col Pediatr.* 2002;35(4):56-62.
3. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the International Society of Nephrology.* 2013;3(1):1-150.
4. Orejas G, Cobo O. Fallo renal crónico. Generalidades. In: García V, Santos F, editors. *Nefrología pediátrica.* 2000 ed. Madrid: Aula Médica. p. 279-83.
5. Abitbol C, Chan JC, Trachtman H, Strauss J, Greifer I. Growth in children with moderate renal insufficiency: measurement, evaluation, and treatment. *The Journal of pediatrics.* 1996 Aug;129(2):s3-8. PubMed PMID: 8765642. Epub 1996/08/01. eng.
6. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012;2:CD003264. PubMed PMID: 22336787. English.
7. Repetto H, Gordillo G. Insuficiencia renal crónica. In: Gordillo G, Exeni R, De la Cruz J, editors. *Nefrología pediátrica.* 2ª ed ed. Madrid: Elsevier; 2003. p. 453-74.
8. Govantes JM. Insuficiencia renal crónica y déficit de crecimiento. *Dial Traspl.* 2006;27(3):86-92.
9. Eslava M. Prevalencia de insuficiencia renal crónica en pacientes pediátricos con reflujo vesicoureteral de la Fundación Cardioinfantil, Bogotá. Bogotá D.C.: Universidad del Rosario; 2012.
10. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica en Colombia. 2010.
11. INVIMA. INVIMA 2013 [Noviembre 10 de 2013]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
12. WHO - Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2013 2012 [Noviembre 12 de 2013]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
13. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.1.0 [updated March 2011]2011.
14. 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.
15. 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.
16. Brozek J, Oxman A, Schünemann H. *GRADEpro Version 3.6 for Windows.* 2008.

17. 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.
18. Fine RN, Kohaut EC, Brown D, Perlman AJ. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. Genentech Cooperative Study Group. *The Journal of pediatrics*. 1994 Mar;124(3):374-82. PubMed PMID: 8120705. Epub 1994/03/01. eng.
19. Berard E, Andre JL, Guest G, Berthier F, Afanetti M, Cochat P, et al. Long-term results of rhGH treatment in children with renal failure: experience of the French Society of Pediatric Nephrology. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2008 Nov;23(11):2031-8. PubMed PMID: 18584215. Epub 2008/06/28. eng.
20. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wuhl E, Tonshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *The New England journal of medicine*. 2000 Sep 28;343(13):923-30. PubMed PMID: 11006368. Epub 2000/09/28. eng.
21. Fine RN, Martz K, Stablein D. What have 20 years of data from the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study taught us about growth following renal transplantation in infants, children, and adolescents with end-stage renal disease? *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2010 Apr;25(4):739-46. PubMed PMID: 20013293. Epub 2009/12/17. eng.
22. Fine RN, Stablein D. Long-term use of recombinant human growth hormone in pediatric allograft recipients: a report of the NAPRTCS Transplant Registry. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2005 Mar;20(3):404-8. PubMed PMID: 15682317. Epub 2005/02/01. eng.
23. Cowell CT, Dietsch S. Adverse events during growth hormone therapy. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 1995 Oct-Dec;8(4):243-52. PubMed PMID: 8821900. Epub 1995/10/01. eng.

Anexos

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

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
INVIMA 2008 M- 011706 R-1	GENOTROPIN 5,3 MG (16 U.I.) POLVO PARA INYECCION	Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstruir a solución inyectable Concentración : 5,3mg -16UI Vía de administración: Subcutánea Presentación: Aplicador GoQuick 2 compartimientos	TERAPIA SUSTITUTIVA EN LA DEFICIENCIA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO. DESÓRDENES EN EL CRECIMIENTO DEBIDO A SECRECIÓN INSUFICIENTE DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO O ASOCIADA CON DISGÉNESIS GONADAL (SÍNDROME DE TURNER), DESÓRDENES DE CRECIMIENTO EN NIÑOS EN LA PREPUBERTAD CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA, TERAPIA DE REEMPLAZO EN ADULTOS CON DEFICIENCIA PRONUNCIADA EN LA HORMONA DE CRECIMIENTO DIAGNOSTICADA EN DOS DIFERENTES PRUEBAS DINÁMICAS PARA DEFICIENCIA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO, INDICADO EN NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL EN QUIENES SE EVIDENCIA FALLA EN EL REATRAPAMIENTO (CATH-UP) DE TALLA A LOS 2 AÑOS DE EDAD. LA SOMATROPINA TAMBIÉN ESTÁ INDICADA PARA MEJORAR LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN NIÑOS CON SÍNDROME DE PRADER WILLI.	PFIZER S A S
INVIMA 2012M- 0013689	HUTROPE ® 18 UI	Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstruir a solución inyectable Concentración : 6mg -18UI Vía de administración: Intramuscular Subcutánea Presentación: Cartucho + Jeringa	INDICACIONES: PACIENTES PEDIÁTRICOS.- LA SOMATROPINA ESTÁ INDICADA EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS QUE MUESTRAN FALLA DE CRECIMIENTO DEBIDO A UNA SECRECIÓN INADECUADA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO ENDÓGENA. - LA SOMATROPINA ESTÁ INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE ESTATURA CORTA ASOCIADA AL SÍNDROME DE TURNER EN PACIENTES CUYAS EPÍFISIS NO ESTÁN CERRADAS. PACIENTES ADULTOS. - LA SOMATROPINA ESTÁ INDICADA COMO SUSTITUCIÓN DE LAS HORMONAS DE CRECIMIENTO ENDÓGENAS EN ADULTOS CON PRONUNCIADA DEFICIENCIA DE DICHAS HORMONAS. ESTOS PACIENTES DEBEN CUMPLIR CON LOS DOS SIGUIENTES REQUISITOS: 1. DEFICIENCIA MANIFESTADA EN EDAD ADULTA: PACIENTES QUE SUFREN DE DEFICIENCIA DE HORMONAS DE CRECIMIENTO, POR SÍ SOLO O POR MÚLTIPLES DEFICIENCIAS HORMONALES (HIPOPITUITARISMO), COMO RESULTADO DE ENFERMEDAD PITUITARIA, ENFERMEDAD HIPOTALÁMICA, CIRUGÍA, TERAPIA DE RADIACIÓN O TRAUMA. Ó DEFICIENCIA MANIFESTADA EN LA NIÑEZ: PACIENTES QUE	ELI LILLY AND COMPANY

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			SUFRIERON DE DEFICIENCIA DE HORMONAS DE CRECIMIENTO DURANTE LA NIÑEZ EN QUIENES SE HA CONFIRMADO DEFICIENCIA DE HORMONAS DE CRECIMIENTO COMO ADULTOS ANTES DE INICIARSE LA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN CON SOMATROPINA. 2. DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO, POR RESPUESTA NEGATIVA AL EXAMEN ESTÁNDAR DE ESTÍMULO DE HORMONA DE CRECIMIENTO (PUNTO MÁXIMO <5 NG/ML) MEDIDO POR RADIOINMUNOENSAYO (RIA) O < 2.5 NG/ML MEDIDO POR RADIOINMUNOMETRÍA (IRMA).	
INVIMA 2005 M-003325-R1	LUCTROPIN.	Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstruir a solución inyectable Concentración : 4UI Vía de administración: Intramuscular Subcutánea Presentación: Frasco ampolla + solvente	TERAPIA SUSTITUTIVA EN LA DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO	FARMA DE COLOMBIA S.A.
INVIMA 2010 M-011958 R2	SAIZEN® 1.33 MG.	Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstruir a solución inyectable Concentración : 1,33mg Vía de administración: Subcutánea Presentación: Vial en vidrio+ Frasco ampolla	PREVENCIÓN DEL ENANISMO SECUNDARIO A DEFICIENCIA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO. TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE CRECIMIENTO EN NIÑOS DE BAJA TALLA NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG)*. SAIZEN ESTÁ INDICADO EN EL TRATAMIENTO DEL RETRASO DEL CRECIMIENTO EN NIÑOS PREPUBERALES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC). EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON DÉFICIT ACENTUADO Y DEMOSTRADO DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO (AGD).	MERCK S.A.
INVIMA 2004M-0003651	NORDITROPIN (R) SIMPLEXX (TM) 10 MG/1.5 ML	Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstruir a solución inyectable Concentración : 1,33mg Vía de administración: Subcutánea Presentación: Vial en vidrio+ Frasco ampolla	FALLO EN EL CRECIMIENTO DEBIDO A DEFICIENCIA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO. FALLO EN EL CRECIMIENTO EN NIÑAS DEBIDO A DISGÉNESIS DE LAS GÓNADAS (SÍNDROME DE TURNER). RETARDO EN EL CRECIMIENTO EN NIÑOS PREVIO A LA PUBERTAD DEBIDO A DAÑO RENAL CRÓNICO. NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL EN QUIENES SE EVIDENCIA FALLA EN EL REATRAPAMIENTO (CATH-UP) DE TALLA A LOS 2 AÑOS DE EDAD.	NOVO - NORDISK A/S MEDICAL SYSTEM
INVIMA 2004M-0003683	NORDITROPIN SIMPLEXX 5 MG/1.5ML	Forma Farmacéutica: Solución inyectable Concentración : 5mg Vía de administración: Parenteral Presentación:	FALLO EN EL CRECIMIENTO DEBIDO A DEFICIENCIA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO. FALLO EN EL CRECIMIENTO EN NIÑAS DEBIDO A DISGÉNESIS DE LAS GÓNADAS (SÍNDROME DE TURNER). RETARDO EN EL CRECIMIENTO EN NIÑOS PREVIO A LA PUBERTAD DEBIDO A DAÑO RENAL CRÓNICO.	NOVO - NORDISK A/S MEDICAL SYSTEM

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
		Cartucho + dispositivo para aplicación	ADULTOS: DEFICIENCIA PRONUNCIADA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN ENFERMEDAD CONOCIDA DEL HIPOTÁLAMO-PITUITARIA (OTRO EJE DEFICIENTE, EXCEPTO POR PROLACTINA) DEMOSTRADA EN DOS PRUEBAS DE PROVOCACIÓN LUEGO DE HABERSE INSTITUIDO UNA TERAPIA DE REEMPLAZO ADECUADA PARA CUALQUIER OTRO EJE DEFICIENTE. INSUFICIENCIA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO DE INICIO EN LA NIÑEZ RECONFIRMADA POR DOS PRUEBAS DE PROVOCACIÓN. NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL EN QUIENES SE EVIDENCIA FALLA EN EL REATRAPAMIENTO (CATH-UP) DE TALLA A LOS 2 AÑOS DE EDAD.	
INVIMA 2004M-0003391	GROWTROPIN AQ 16 U /2 ML INYECTABLE	Forma Farmacéutica: Solución inyectable Concentración : 5mg Vía de administración: Intramuscular Subcutánea Presentación: Vial	ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LARGO PLAZO DE NIÑOS QUE PRESENTAN FALLA EN CRECIMIENTO DEBIDO A FALTA DE ADECUADA SECRECIÓN DE HORMONA DE CRECIMIENTO PITUITARIA.	DONG-A PHARMACEUTICAL CO. LTDA
INVIMA 2004M-015158-R1	NORDITROPIN 4 UI	Forma Farmacéutica: Solución inyectable Concentración : 4UI Vía de administración: Subcutánea Presentación: Vial + ampolla disolvente	TERAPIA SUSTITUTIVA EN LA DEFICIENCIA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO. ÚTIL EN EL TRATAMIENTO EN NIÑOS CON ENFERMEDAD CRÓNICA RENAL	NOVO - NORDISK A/S MEDICAL SYSTEM
INVIMA 2012M-0012876	SAIZEN® 6 MG	Forma Farmacéutica: Solución inyectable Concentración : 5,83mg Vía de administración: Subcutánea Presentación: Cartucho prellenado	TRATAMIENTO DE LARGO PLAZO DE NIÑOS CON CRECIMIENTO DEFICIENTE DEBIDO A LA SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA DE CRECIMIENTO ENDÓGENA. SÍNDROME DE TURNER. TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE CRECIMIENTO EN NIÑOS DE BAJA TALLA NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG). SAIZEN ESTÁ INDICADO EN EL TRATAMIENTO DEL RETRASO DEL CRECIMIENTO EN NIÑOS PREPUBERALES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC). EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON DÉFICIT ACENTUADO DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO (AGHD).	MERCK S.A.
INVIMA 2012M-0013384	JINTROPIN AQ® 15 UI / 5 MG / 3 ML CARTUCHO	Forma Farmacéutica: Solución inyectable Concentración : 5mg – 15UI Vía de administración: Subcutánea Presentación: Cartucho de vidrio	1. PACIENTES PEDIÁTRICOS: LA SOMATROPINA ESTÁ INDICADA EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS QUE MUESTRAN FALTA DE CRECIMIENTO DEBIDO A UNA SECRECIÓN INADECUADA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO ENDÓGENA NORMAL. 2. LA SOMATROPINA ESTÁ INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE	LABORATORIOS DELTA S.A

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			ESTATURA CORTA ASOCIADA AL SÍNDROME DE TURNER EN PACIENTES CUYAS EPÍFISIS NO ESTAN CERRADAS. 3. PACIENTES ADULTOS: LA SOMATROPINA ESTÁ INDICADA COMO SUSTITUCIÓN DE LAS HORMONAS DE CRECIMIENTO ENDÓGENAS EN ADULTOS CON PRONUNCIADA DEFICIENCIA DE DICHAS HORMONAS. 4. LA SOMATROPINA TAMBIÉN ESTÁ INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE RETARDO DEL CRECIMIENTO EN PRE-PÚBERES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA. 5. LA SOMATROPINA TAMBIÉN ESTÁ INDICADA EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS NACIDOS CON BAJA TALLA PARA SU EDAD GESTACIONAL (SUS SIGLAS SGA) QUE HAN FALLADO EN MANIFESTAR SU CRECIMIENTO COMPENSATORIO A LA EDAD.	
INVIMA 2009M- 010629 R-2.	HUMATROPE	Forma Farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable Concentración : 5mg – 15UI Vía de administración: Intramuscular Subcutánea Presentación: Vial de vidrio + frasco con diluyente	1.PACIENTES PEDIÁTRICOS: LA SOMATROPINA ESTÁ INDICADA EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS QUE MUESTRAN FALTA DE CRECIMIENTO DEBIDO A UNA SECRECIÓN INADECUADA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO ENDÓGENA NORMAL. 2. LA SOMATROPINA ESTÁ INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE ESTATURA CORTA ASOCIADA AL SÍNDROME DE TURNER EN PACIENTES CUYAS EPÍFISIS NO ESTÁN CERRADAS. 3. PACIENTES ADULTOS: LA SOMATROPINA ESTÁ INDICADA COMO SUSTITUCIÓN DE LAS HORMONAS DE CRECIMIENTO ENDÓGENAS EN ADULTOS CON PRONUNCIADA DEFICIENCIA DE DICHAS HORMONAS. 4. LA SOMATROPINA TAMBIÉN ESTÁ INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE RETARDO DEL CRECIMIENTO EN PRE-PÚBERES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA. 5. LA SOMATROPINA TAMBIÉN ESTÁ INDICADA EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS NACIDOS CON BAJA TALLA PARA SU EDAD GESTACIONAL (SUS SIGLAS SGA) QUE HAN FALLADO EN MANIFESTAR SU CRECIMIENTO COMPENSATORIO A LA EDAD.	ELI LILLY AND COMPANY
INVIMA M- 13511	SAIZEN ® UI (8 MG)	Forma Farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable Concentración : 8mg – 24UI Vía de administración: Parenteral Presentación: Vial + vial con diluyente	TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE NIÑOS CON CRECIMIENTO DEFICIENTE DEBIDO A LA SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA DE CRECIMIENTO ENDOGENA, SÍNDROME DE TURNER. SAIZEN ESTÁ INDICADO EN EL TRATAMIENTO DEL RETRASO DEL CRECIMIENTO EN NIÑOS PREPUBERALES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC). EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON DÉFICIT ACENTUADO DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO (AGD)	SERONO DE COLOMBIA S.A.

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
INVIMA 2012M- 0013383	JINTROPIN AQ ® 30UI/3ML/10MG	Forma Farmacéutica: Solución inyectable Concentración : 5mg – 15UI Vía de administración: Subcutánea Presentación: Cartucho de vidrio	1. PACIENTES PEDIÁTRICOS: LA SOMATROPINA ESTÁ INDICADA EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS QUE MUESTRAN FALTA DE CRECIMIENTO DEBIDO A UNA SECRECIÓN INADECUADA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO ENDÓGENA NORMAL. 2. LA SOMATROPINA ESTÁ INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE ESTATURA CORTA ASOCIADA AL SÍNDROME DE TURNER EN PACIENTES CUYAS EPÍFISIS NO ESTAN CERRADAS. 3. PACIENTES ADULTOS: LA SOMATROPINA ESTÁ INDICADA COMO SUSTITUCIÓN DE LAS HORMONAS DE CRECIMIENTO ENDÓGENAS EN ADULTOS CON PRONUNCIADA DEFICIENCIA DE DICHAS HORMONAS. 4. LA SOMATROPINA TAMBIÉN ESTÁ INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE RETARDO DEL CRECIMIENTO EN PRE-PÚBERES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA. 5. LA SOMATROPINA TAMBIÉN ESTÁ INDICADA EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS NACIDOS CON BAJA TALLA PARA SU EDAD GESTACIONAL	LABORATORIOS DELTA S.A.
INVIMA 2007M- 0006959	GENOTROPIN 12MG (36 U.I.) POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECCABLE	Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstruir a solución inyectable Concentración : 12 mg -36UI Vía de administración: Subcutánea Presentación: Aplicador GoQuick 2 compartimientos	TERAPIA SUSTITUTIVA EN LA DEFICIENCIA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO. DESÓRDENES EN EL CRECIMIENTO DEBIDO A SECRECIÓN INSUFICIENTE DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO O ASOCIADA CON DISGÉNESIS GONADAL (SÍNDROME DE TURNER), DESÓRDENES DE CRECIMIENTO EN NIÑOS EN LA PREPUBERTAD CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA, TERAPIA DE REEMPLAZO EN ADULTOS CON DEFICIENCIA PRONUNCIADA EN LA HORMONA DE CRECIMIENTO DIAGNOSTICADA EN DOS DIFERENTES PRUEBAS DINÁMICAS PARA DEFICIENCIA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO, INDICADO EN NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL EN QUIENES SE EVIDENCIA FALLA EN EL REATRAPAMIENTO (CATH-UP) DE TALLA A LOS 2 AÑOS DE EDAD. LA SOMATROPINA TAMBIÉN ESTÁ INDICADA PARA MEJORAR LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN NIÑOS CON SÍNDROME DE PRADER WILLI.	PFIZER S A S
INVIMA 2006M- 0006385	HHT	Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstruir a solución inyectable Concentración : 1.33mg – 4UI Vía de administración: Parenteral Presentación: Frasco ampolla +	TERAPIA SUSTITUTIVA EN LA DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO	PROCAPS S.A.

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
INVIMA 2009 M-13521 R1	SAIZEN 8 MG CLICK. EASY	<p>Forma Farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable Concentración : 8mg Vía de administración: Subcutánea Presentación: VIAL +CARPULA CON SOLVENTE + VASTAGO DE EMBOLO) SISTEMA PREENSAMBLADO</p>	<p>TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE NIÑOS CON CRECIMIENTO DEFICIENTE DEBIDO A LA SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA DE CRECIMIENTO ENDÓGENA. SÍNDROME DE TURNER. TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE CRECIMIENTO EN NIÑOS DE BAJA TALLA NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG)*. SAIZEN ESTÁ INDICADO EN EL TRATAMIENTO DEL RETRASO DEL CRECIMIENTO EN NIÑOS PREPUBERALES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC). EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON DÉFICIT ACENTUADO DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO (AGD).</p>	MERCK S.A.
INVIMA 2012M-0012828	SAIZEN ® 20 MG (8MG/ML)	<p>Forma Farmacéutica: Sin clasificar Concentración : 8mg Vía de administración: Subcutánea Presentación: Cartucho prellenado</p>	<p>TRATAMIENTO DE LARGO PLAZO DE NIÑOS CON CRECIMIENTO DEFICIENTE DEBIDO A LA SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA DE CRECIMIENTO ENDÓGENA. SÍNDROME DE TURNER. TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE CRECIMIENTO EN NIÑOS DE BAJA TALLA PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG). SAIZEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DEL RETRASO DEL CRECIMIENTO EN NIÑOS PREPUBERALES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC).EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON DÉFICIT ACENTUADO DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO (AGHD).</p>	MERCK S.A.
INVIMA 2012M-0012829	SAIZEN ® 12MG (8MG/ML)	<p>Forma Farmacéutica: Sin clasificar Concentración : 12mg Vía de administración: Subcutánea Presentación: Cartucho prellenado</p>	<p>TRATAMIENTO DE LARGO PLAZO DE NIÑOS CON CRECIMIENTO DEFICIENTE DEBIDO A LA SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA DE CRECIMIENTO ENDÓGENA. SÍNDROME DE TURNER. TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE CRECIMIENTO EN NIÑOS DE BAJA TALLA PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG). SAIZEN ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DEL RETRASO DEL CRECIMIENTO EN NIÑOS PREPUBERALES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC).EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON DÉFICIT ACENTUADO DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO (AGHD).</p>	MERCK S.A.
INVIMA 2011M-0012460	OMNITROPE SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHO DE 10MG/1,5ML	<p>Forma Farmacéutica: Solución inyectable Concentración : 10mg – 30UI Vía de administración: Subcutánea Presentación: Cartucho prellenado</p>	<p>INDICACIONES: LACTANTES, NIÑOS Y ADOLESCENTES: • TRASTORNO DEL CRECIMIENTO DEBIDO A SECRECIÓN INSUFICIENTE DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH). • TRASTORNO DEL CRECIMIENTO ASOCIADO AL SÍNDROME DE TURNER. • TRASTORNO DEL CRECIMIENTO ASOCIADO A INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA. • TRASTORNO DEL CRECIMIENTO (PUNTUACIÓN DE LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR ACTUAL DE LA TALLA (SDS) <-2,5 Y SDS <-1 AJUSTADA PARA LOS PADRES) EN NIÑOS Y</p>	SANDOZ GMBH

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			<p>ADOLESCENTES NACIDOS CON BAJA TALLA PARA SU EDAD GESTACIONAL (PEG), CON UN PESO AL NACER Y/O LONGITUD POR DEBAJO DE -2 DESVIACIONES ESTÁNDAR (DE), QUE NO ALCANZARON EL ESTIRÓN DE CRECIMIENTO (VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (VC) $SDS < 0$ DURANTE EL ÚLTIMO AÑO) A LOS CUATRO AÑOS DE EDAD O MÁS. • EL SÍNDROME DE PRADER –WILLI (SPW) PARA LA MEJORÍA DEL CRECIMIENTO Y COMPOSICIÓN CORPORAL. EL DIAGNÓSTICO DE SPW DEBE SER CONFORMADO POR PRUEBAS GENÉTICAS APROPIADAS. ADULTOS: • TERAPIA DE SUSTITUCIÓN EN LOS ADULTOS CON DEFICIENCIA PRONUNCIADA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO. SE DEFINE COMO PACIENTES CON DEFICIENCIA GRAVE DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN LA EDAD ADULTA, A LOS PACIENTES CON PATOLOGÍA PITUITARIA HIPOTALÁMICA CONOCIDA Y CON, POR LO MENOS, UNA DEFICIENCIA HORMONAL DE PITUITARIA CONOCIDA QUE NO SEA PROLACTINA. ESTOS PACIENTES DEBEN SOMETERSE A UNA PRUEBA DINÁMICA ÚNICA, PARA ASÍ DIAGNOSTICAR O EXCLUIR UNA DEFICIENCIA DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO. EN LOS PACIENTES CON UN COMIENZO DE DEFICIENCIA GH AISLADA EN LA NIÑEZ (SIN PRUEBAS DE ENFERMEDAD HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA O DE LA IRRADIACIÓN CRANEAL), SE RECOMIENDAN DOS PRUEBAS DINÁMICAS, EXCEPTO EN AQUELLOS QUE PRESENTEN CONCENTRACIONES BAJAS DE IGI-I ($SDS < -2$) QUE PUEDEN SER CONSIDERADOS PARA RECIBIR UNA SOLA PRUEBA. EL PUNTO DE CORTE DE LA PRUEBA DINÁMICA DEBE SER ESCRITO. POSOLOGÍA: LA POSOLOGÍA Y LA PAUTA DE DOSIFICACIÓN DEBEN INDIVIDUALIZARSE. • TRASTORNO DEL CRECIMIENTO DEBIDO A SECRECIÓN INSUFICIENTE DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS: EN TÉRMINOS GENERALES, SE RECOMIENDA UNA DOSIS DE 0.025 A 0.035 MG /KG DE PESO CORPORAL POR DÍA Ó DE 0.7 A 1.0 MG / M² DE SUPERFICIE CORPORAL POR DÍA INCLUSO DOSIS MÁS ALTAS HAN SIDO UTILIZADAS. • SÍNDROME DE PRADER –WILLI, PARA LA MEJORÍA DEL CRECIMIENTO Y COMPOSICIÓN CORPORAL EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS: EN GENERAL SE RECOMIENDA UNA DOSIS DE 0.035 MG / KG DE PESO CORPORAL POR DÍA Ó 1.0 MG / M² DE SUPERFICIE CORPORAL POR DÍA NO EXCEDER</p>	

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			<p>LAS DOSIS DIARIAS DE 2.7 MG. • TRASTORNO DEL CRECIMIENTO ASOCIADO AL SÍNDROME DE TURNER: SE RECOMIENDA UNA DOSIS DE 0.045 A 0.050 MG / KG DE PESO CORPORAL AL DÍA Ó 1.4 MG / M² DE SUPERFICIE CORPORAL.</p> <p>• TRASTORNO DEL CRECIMIENTO ASOCIADO A INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA: SE RECOMIENDA UNA DOSIS DE 1.4 MG / M² DE SUPERFICIE CORPORAL AL DÍA (DE 0.045 A 0.050 MG / KG DE PESO CORPORAL AL DÍA) • TRASTORNO DEL CRECIMIENTO EN LOS NIÑOS Y ADOLESCENTES NACIDOS CON BAJA TALLA PARA SU EDAD GESTACIONAL (EPG): SE RECOMIENDA UNA DOSIS DE 0.035 MG / KG DE PESO CORPORAL POR DÍA Ó (1 MG / M² DE SUPERFICIE CORPORAL POR DÍA)</p>	
INVIMA 2011M- 0012458	OMNITROPE SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHO DE 5 MG. / 1,5 ML	<p>Forma Farmacéutica: Solución inyectable Concentración : 5mg – 15UI Vía de administración: Subcutánea Presentación: Cartucho prellenado</p>	<p>LACTANTES, NIÑOS Y ADOLESCENTES: • TRASTORNO DEL CRECIMIENTO DEBIDO A SECRECIÓN INSUFICIENTE DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH). • TRASTORNO DEL CRECIMIENTO ASOCIADO AL SÍNDROME DE TURNER. • TRASTORNO DEL CRECIMIENTO ASOCIADO A INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA. • TRASTORNO DEL CRECIMIENTO (PUNTUACIÓN DE LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR ACTUAL DE LA TALLA (SDS) <-2,5 Y SDS <-1 AJUSTADA PARA LOS PADRES) EN NIÑOS Y ADOLESCENTES NACIDOS CON BAJA TALLA PARA SU EDAD GESTACIONAL (PEG), CON UN PESO AL NACER Y/O LONGITUD POR DEBAJO DE -2 DESVIACIONES ESTÁNDAR (DE), QUE NO ALCANZARON EL ESTIRÓN DE CRECIMIENTO (VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (VC) SDS <0 DURANTE EL ÚLTIMO AÑO) A LOS CUATRO AÑOS DE EDAD O MÁS. • EL SÍNDROME DE PRADER –WILLI (SPW) PARA LA MEJORÍA DEL CRECIMIENTO Y COMPOSICIÓN CORPORAL. EL DIAGNÓSTICO DE SPW DEBE SER CONFORMADO POR PRUEBAS GENÉTICAS APROPIADAS. ADULTOS: • TERAPIA DE SUSTITUCIÓN EN LOS ADULTOS CON DEFICIENCIA PRONUNCIADA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO. SE DEFINE COMO PACIENTES CON DEFICIENCIA GRAVE DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN LA EDAD ADULTA, A LOS PACIENTES CON PATOLOGÍA PITUITARIA HIPOTALÁMICA CONOCIDA Y CON, POR LO MENOS, UNA DEFICIENCIA HORMONAL DE PITUITARIA CONOCIDA QUE NO SEA PROLACTINA. ESTOS PACIENTES DEBEN SOMETERSE A UNA PRUEBA DINÁMICA ÚNICA, PARA ASÍ DIAGNOSTICAR O EXCLUIR UNA DEFICIENCIA DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO. EN LOS PACIENTES CON UN COMIENZO DE DEFICIENCIA GH AISLADA EN</p>	SANDOZ GMBH

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
			LA NIÑEZ (SIN PRUEBAS DE ENFERMEDAD HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA O DE LA IRRADIACIÓN CRANEAL), SE RECOMIENDAN DOS PRUEBAS DINÁMICAS, EXCEPTO EN AQUELLOS QUE PRESENTEN CONCENTRACIONES BAJAS DE IGI-I (SDS <-2) QUE PUEDEN SER CONSIDERADOS PARA RECIBIR UNA SOLA PRUEBA. EL PUNTO DE CORTE DE LA PRUEBA DINÁMICA DEBE SER ESCRITO	
INVIMA M- 012810	HUMATROPE 18 UI	Forma Farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable Concentración : 6mg – 18UI Vía de administración: Parenteral Presentación: Cartucho prellenado + solvente.	TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE NIÑOS CON CRECIMIENTO DEFICIENTE DEBIDO A LA SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA DE CRECIMIENTO ENDOGENA.	ELI LILLY AND COMPANY LIMITED

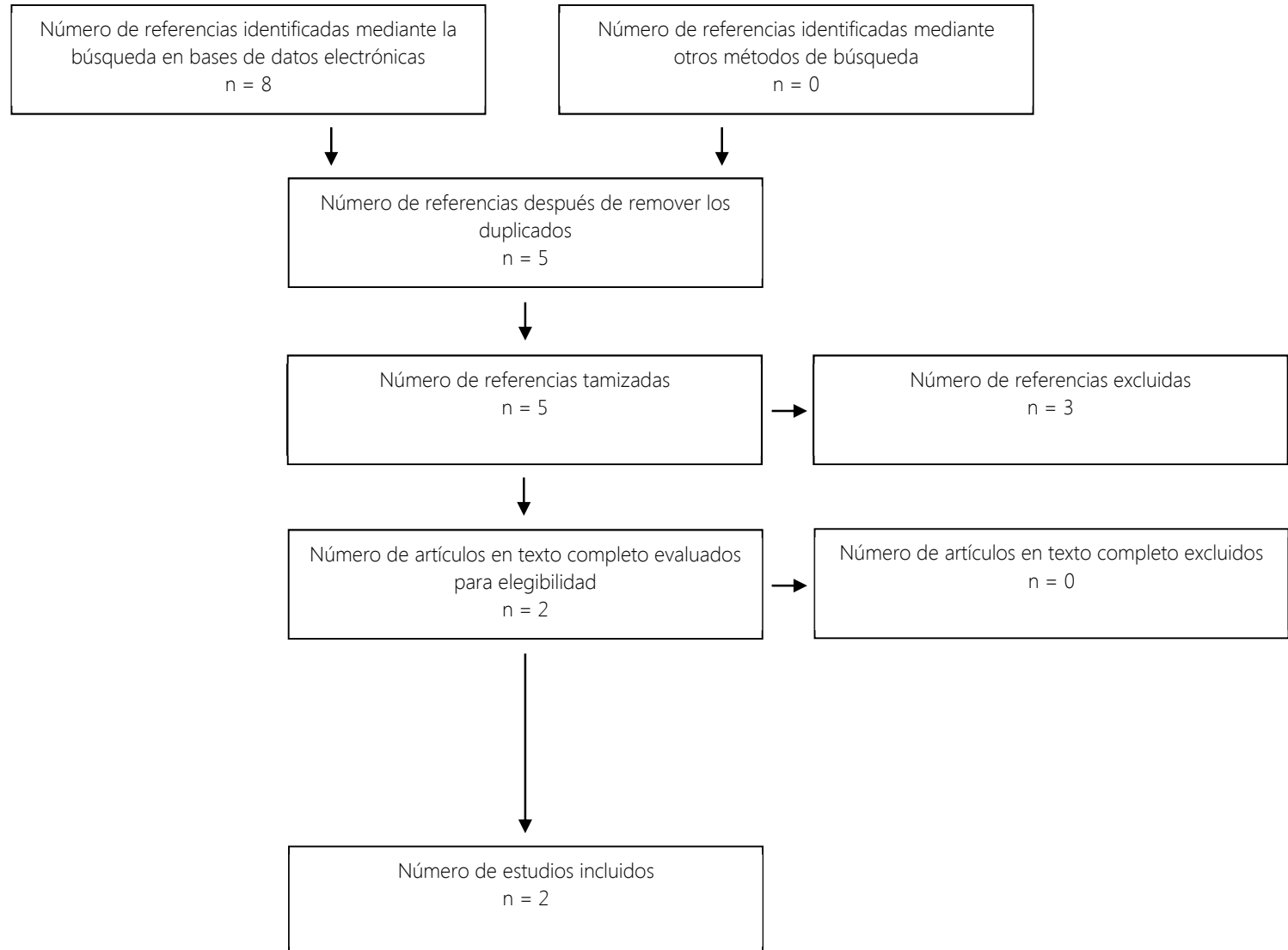
Anexo 2. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	29/07/2013
Fecha de actualización	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones (máxima especificidad)
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Renal Insufficiency, Chronic/ (81577) 2 (renal adj5 insufficienc\$ adj5 chronic).tw. (4717) 3 (kidney adj5 insufficienc\$ adj5 chronic).tw. (341) 4 (chronic adj5 kidney adj5 disease\$.tw. (19330) 5 (chronic adj5 renal adj5 disease\$.tw. (6616) 6 (chronic adj5 kidney adj5 failure).tw. (1781) 7 (chronic adj5 renal adj5 failure).tw. (22287) 8 or/1-7 (102823) 9 exp Human Growth Hormone/ (10936) 10 (human adj5 growth adj5 hormone).tw. (7904) 11 somatotropin.tw. (2183) 12 somatotropin.tw. (181) 13 hgh.tw. (4084) 14 or/9-13 (20269) 15 8 and 14 (441) 16 limit 15 to ("reviews (maximizes specificity)" and last 3 years) (3)
# de referencias identificadas	3
# de referencias sin duplicados	3

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	29/07/2013
Fecha de actualización	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas y meta-análisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'chronic kidney failure'/exp (55,195) #2 (kidney NEAR/5 insuficienc*):ab,ti AND chronic:ab,ti (478) #3 (kidney NEAR/5 disease*):ab,ti AND chronic:ab,ti (27,438) #4 (kidney NEAR/5 failure):ab,ti AND chronic:ab,ti (3,396) #5 (renal NEAR/5 insuficienc*):ab,ti AND chronic:ab,ti (9,001) #6 (renal NEAR/5 disease*):ab,ti AND chronic:ab,ti (21,929) #7 (renal NEAR/5 failure):ab,ti AND chronic:ab,ti (35,801) #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 (103,627) #9 'human growth hormone'/exp (9,777) #10 (hormone NEAR/5 growth):ab,ti AND human:ab,ti (14,876) #11 somatotropin:ab,ti (2,306) #12 somatropin:ab,ti (277) #13 hgh:ab,ti (5,010) #14 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 (24,006) #15 #8 AND #14 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2010-2013]/py AND [embase]/lim (4)
# de referencias identificadas	4
# de referencias sin duplicados	2

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	26/07/2013
Fecha de actualización	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Cochrane (incluyendo protocolos) y otras revisiones
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees (3286) #2 (renal near/5 insuficienc* near/5 chronic):ti,ab (267) #3 (kidney near/5 insuficienc* near/5 chronic):ti,ab (10) #4 (chronic near/5 kidney near/5 disease*):ti,ab (1042) #5 (chronic near/5 renal near/5 disease*):ti,ab (289) #6 (chronic near/5 kidney near/5 failure):ti,ab (64) #7 (chronic near/5 renal near/5 failure):ti,ab (1139) #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 (4651) #9 MeSH descriptor: [Human Growth Hormone] explode all trees (1333) #10 (human near/5 growth near/5 hormone):ti,ab (727) #11 somatotropin:ti,ab (27) #12 somatotropin:ti,ab (38) #13 hgh:ti,ab (229) #14 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 (1873) #15 #8 and #14 from 2010 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (1)
# de referencias identificadas	1
# de referencias sin duplicados	0

Anexo 3. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.



Anexo 4. Listado de estudios incluidos.

Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012;2:CD003264. PubMed PMID: 22336787. English.

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.

Anexo 5. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

Criterio	Hodson 2012 (6)	Takeda 2010 (17)
1. ¿Fue provisto un diseño a priori? La pregunta de investigación y los criterios de inclusión se establecieron antes de conducir la revisión.	Si	Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada? Existieron por los menos dos evaluadores independientes para la extracción de datos y un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	Si	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura? 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 un campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	Si	Si
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión? 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.	Si	Si
5. ¿Se presentó un listado de estudios (incluidos y excluidos)? Se presentó una lista de los estudios que fueron incluidos y excluidos.	Si	Si
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos? Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características en todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.	Si	Si
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada? Se definieron a priori 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 criterio de inclusión); se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.	Si	Si
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones? Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	No	No

Criterio	Hodson 2012 (6)	Takeda 2010 (17)
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios? Para los resultados combinados, se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I^2). Si la heterogeneidad existió, 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	Si
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación? La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo, otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	No	No
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés? Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	Si	Si
Calidad global†	9/11 Alta	9/11 Alta

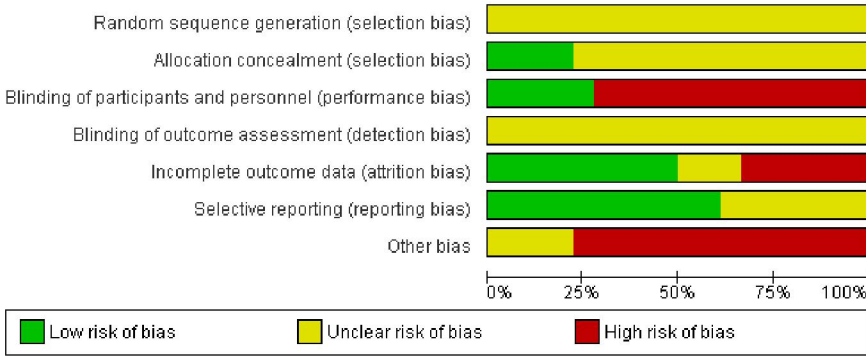
NA: no aplica.

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

* Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 6. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

Hodson 2012 (6)	
Tipo de revisión	Actualización
Población	Niños entre las edades de 0-18 años, diagnosticados con enfermedad renal crónica, en prediálisis, diálisis o postrasplante.
Subgrupos	Estatus pubertal y estado de la enfermedad.
Comparaciones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HC versus placebo o no intervención ▪ HC 28 UI/m²/kg versus 14 UI/m²/kg ▪ HC 28 UI/m²/kg versus 56 UI/m²/kg ▪ HC 56 UI/m²/kg versus 28 UI/m²/kg
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Desviación estándar de la talla y velocidad de crecimiento al final del tratamiento, o su cambio entre el comienzo y final del tratamiento. ▪ Desviación estándar de la talla y velocidad de crecimiento al final del tratamiento, o su cambio entre el comienzo y final del tratamiento durante la pubertad. ▪ Desviación estándar de la velocidad de crecimiento al final del tratamiento, o su cambio entre el comienzo y final del tratamiento. ▪ Talla final ▪ Cambio en la edad del hueso ▪ Calidad de vida ▪ Eventos adversos
Número de estudios (diseño) y pacientes	16 estudios: 14 ensayos controlados aleatorizados en paralelo y 2 ensayos cruzados; 809 niños.
Bases de datos consultadas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ The Cochrane Controlled Trials Register ▪ MEDLINE ▪ EMBASE
Fuentes de literatura gris	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Resúmenes de conferencias generales y especializadas ▪ Contacto con expertos temáticos locales e internacionales.
Fecha de búsqueda	29/12/2011 (última búsqueda)
Rango de fecha de búsqueda	1966-2011
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites empleados	Ninguno

Hodson 2012 (6)																																	
Calidad de los estudios primarios	<p>Riesgo de sesgo (Cochrane) (13):</p>  <table border="1" style="margin-top: 10px;"> <caption>Data from Risk of Bias Forest Plot</caption> <thead> <tr> <th>Item</th> <th>Low risk of bias (%)</th> <th>Unclear risk of bias (%)</th> <th>High risk of bias (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Random sequence generation (selection bias)</td> <td>0</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Allocation concealment (selection bias)</td> <td>25</td> <td>75</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Blinding of participants and personnel (performance bias)</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Blinding of outcome assessment (detection bias)</td> <td>0</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Incomplete outcome data (attrition bias)</td> <td>50</td> <td>25</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Selective reporting (reporting bias)</td> <td>60</td> <td>40</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Other bias</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table> <p>14 estudios reportan financiación de la industria farmacéutica.</p> <p>En general, la calidad metodológica de los estudios es baja.</p>	Item	Low risk of bias (%)	Unclear risk of bias (%)	High risk of bias (%)	Random sequence generation (selection bias)	0	100	0	Allocation concealment (selection bias)	25	75	0	Blinding of participants and personnel (performance bias)	25	25	50	Blinding of outcome assessment (detection bias)	0	100	0	Incomplete outcome data (attrition bias)	50	25	25	Selective reporting (reporting bias)	60	40	0	Other bias	25	25	50
Item	Low risk of bias (%)	Unclear risk of bias (%)	High risk of bias (%)																														
Random sequence generation (selection bias)	0	100	0																														
Allocation concealment (selection bias)	25	75	0																														
Blinding of participants and personnel (performance bias)	25	25	50																														
Blinding of outcome assessment (detection bias)	0	100	0																														
Incomplete outcome data (attrition bias)	50	25	25																														
Selective reporting (reporting bias)	60	40	0																														
Other bias	25	25	50																														
Fuentes de financiación	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Small Grants Scheme of the Children's Hospital at Westmead, Australia. ▪ Cochrane Child Health Field Bursary, Canada. ▪ Australian Kidney Foundation, Australia. 																																
Conclusiones	<p>Con base en los datos de ensayos controlados aleatorizados, un año de tratamiento con HC 28 UI/m²/kg en niños con insuficiencia renal crónica, independiente de su estatus pubertal y de tratamiento (pre-diálisis, diálisis, postrasplante) resulta en un incremento promedio de la talla de 3.88 cm/año. Los eventos adversos de la HC son infrecuentes.</p>																																