

Recomendaciones para el uso de la hormona de crecimiento humana recombinante en pacientes pediátricos de talla baja en Colombia

Recommendations for treatment with recombinant human growth hormone in pediatric patients in Colombia

- Estefanía Pinzón Serrano^{1,2}, Vladimir González López¹, Martín Toro-Ramos^{1,3,4,35},
Jesús Argente Oliver^{5,6}, Liliana Barrero Garzón⁷, Fredy Mendivelso Duarte^{7,8},
Nancy Yomayusa González^{7,8}, Camila Céspedes Salazar^{1,9,10,11}, Oscar Escobar^{1,12},
Paola Duran Ventura^{1,11,13,14,15}, Angélica González Patiño^{1,4,16}, Sandra Roa Rodríguez^{1,17,18},
Juan Llano Linares^{1,19,20}, Juan López Rivera^{8,21}, Johana Correa Saldarriaga^{4,22},
Jennyfer Monroy Espejo^{1,4,23}, Ana Velásquez Rodríguez^{1,8,24}, Natalia Mejía Gaviria^{2,25},
Claudia Heredia Ramírez^{1,26,27}, Adriana Lema Izquierdo^{1,13}, María Urueña Zuccardi^{1,27,28},
Nayive Gil Ochoa^{1,20}, Carolina Rojas Barrera^{1,29}, Diana Bareño Campos^{1,8,24},
Mónica Fernández Hernández^{1,13}, Liliana Mejía Zapata^{1,30,31}, Catalina Forero Ronderos^{1,2,9,10,11},
Paola Pedraza Flechas^{1,14,25,32}, Audrey Matallana Rhoades^{1,33,34}, Mario Angulo Mosquera^{1,31},
María Suarez Cárdenas¹, Álvaro Arango Villa^{1,35,36}, Marcela Fama Pereira^{37,38,39},
Samantha Muñoz Osorio³⁷, Martha Páez Espitia³⁷, Ángel López Miranda¹⁷,
Johanna Vargas Rodríguez^{8,40}, Diego Ruíz Amaya⁴⁰, Luis Laverde Gaona⁷,
Giovana Manrique Torres⁷, Andrea Castro Tobón¹⁷, Dora Romero Acosta¹⁷,
Ana Castillo Gutiérrez⁷, Olga Gómez Gómez⁷, Eduardo Low Padilla⁷,
Juan Acevedo Peña⁷

¹Asociación Colegio Colombiano de Endocrinología Pediátrica, Bogotá D.C., Colombia. ²Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia.

³IPS Universitaria Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. ⁴EPS Sura, Medellín, Colombia.

⁵Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España. ⁶Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.

⁷Instituto Global de Excelencia Clínica Keralty, Bogotá D.C., Colombia. ⁸Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá D.C., Colombia.

⁹Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá D.C., Colombia. ¹⁰Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia.

¹¹Endociencias SAS, Bogotá D.C., Colombia. ¹²University of Pittsburgh, Pittsburgh, Estados Unidos.

¹³Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Bogotá D.C., Colombia. ¹⁴Universidad del Rosario, Bogotá D.C., Colombia.

¹⁵Universidad de la Sabana, Bogotá D.C., Colombia. ¹⁶Hospital Infantil Concejo de Medellín, Medellín, Colombia.

¹⁷EPS Sanitas, Bogotá D.C., Colombia. ¹⁸Clínica del Country, Bogotá D.C., Colombia.

¹⁹Universidad El Bosque, Bogotá D.C., Colombia. ²⁰Laboratorio de Investigación Hormonal - LIH, Bogotá D.C., Colombia.

²¹Laboratorio de Citogenética, Clínica Colsanitas, Bogotá D.C., Colombia. ²²Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

²³Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. ²⁴Colsanitas, Bogotá, Colombia.

²⁵Universidad de los Andes, Bogotá D.C., Colombia. ²⁶Hospital Militar Central, Bogotá D.C., Colombia.

²⁷Sanidad de la Policía Nacional, Bogotá D.C., Colombia. ²⁸Asociación Colombiana de Diabetes, Bogotá D.C., Colombia.

²⁹Fundación Hospital De La Misericordia, Bogotá D.C., Colombia. ³⁰Fundación Clínica Infantil Club Noel, Santiago de Cali, Colombia.

³¹Fundación Valle del Lili, Santiago de Cali, Colombia. ³²Instituto Roosevelt, Bogotá D.C., Colombia.

³³Hospital Universitario del Valle Evaristo García E.S.E., Santiago de Cali, Colombia.

³⁴Universidad del Valle, Departamento de Pediatría, Santiago de Cali, Colombia.

³⁵Clínica las Américas, Medellín, Colombia. ³⁶Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

³⁷Sociedad Colombiana de Pediatría, Bogotá D.C., Colombia.

³⁸E.S.E. Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios, Armenia, Quindío.

³⁹Universidad del Quindío, Armenia, Colombia. ⁴⁰Laboratorio Clínico, Clínica Colsanitas, Bogotá D.C., Colombia.



Citación: Pinzón E, González V, Toro M, Argente J, Barrero L, Mendivelso F, et al. Recomendaciones para el uso de hormona de crecimiento humana recombinante en pacientes pediátricos en Colombia. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1):149-177. doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.375>

Correspondencia: Estefanía Pinzón Serrano, presidenciaacep@gmail.com

Recibido: 11.12.19 • **Aceptado:** 18.02.20 • **Publicado en línea:** 28.02.20

Resumen

En Colombia, actualmente no existen parámetros claros para el diagnóstico de pacientes con talla baja, ni sobre el tratamiento de esta población con hormona de crecimiento recombinante humana (somatropina), lo cual se ve favorecido por la diversidad de programas de formación de profesionales en endocrinología pediátrica. En respuesta a esta problemática se realizó el primer acuerdo colombiano de expertos en talla baja liderado por la Asociación Colegio Colombiana de Endocrinología Pediátrica (ACCEP); este trabajo contó con la participación y el aval de expertos clínicos de importantes instituciones de salud públicas y privadas del país, además de expertos metodológicos del instituto Keralty, quienes garantizaron la estandarización del uso de la somatropina.

Después de realizar una minuciosa revisión de la literatura, se propone la unificación de definiciones, un algoritmo diagnóstico, los parámetros de referencia de las pruebas bioquímicas y dinámicas, una descripción de las consideraciones de uso de la somatropina para el tratamiento de las patologías con aprobación por la entidad regulatoria de medicamentos y alimentos en Colombia y, por último, un formato de consentimiento informado y de ficha técnica del medicamento.

Palabras clave: estatura, trastornos del crecimiento, hormona de crecimiento humana, técnicas de diagnóstico endocrinológico, enfermedades del sistema endocrino, pediatría.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.375>

Abstract

In Colombia there are no guidelines for diagnosis and management of patients with short stature and for the use of recombinant human growth hormone, mainly caused by the diversity of training centers in pediatric endocrinology. In response to this situation, the Asociación Colegio Colombiana de Endocrinología Pediátrica leads the first colombian short stature expert committee in order to standardize the use of human recombinant growth hormone. This work had the participation and endorsement of a consortium of clinical experts representing the Sociedad Colombiana de Pediatría, Secretaría Distrital de Salud de Bogotá- Subred Integrada de Servicios de Salud Suroccidente, Fundación Universitaria Sanitas, Universidad de los Andes and some public and private health institutions in the country, in addition to the participation of methodological experts from the Instituto Global de Excelencia Clínica Keralty. By reviewing the literature and with the best available evidence, we proposed to unify definitions, a diagnostic algorithm, biochemical and dynamic tests with their reference parameters, a description of the considerations about growth hormone use among the indications approved by regulatory agency for medications and food in Colombia and finally a proposal for an informed consent and a medication fact sheet available for parents and patients.

Keywords: Body height, growth disorders, human growth hormone, endocrine diagnostic techniques, endocrine system diseases, pediatrics.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.375>

Introducción

La talla baja (TB) en la edad pediátrica puede ser signo de un trastorno subyacente que requiere diagnóstico y tratamiento adecuados^{1,2}; Su prevalencia oscila entre 2,23% y 5,12%, con diferencias importantes entre nivel de desarrollo socioeconómico, países y regiones urbanas y rurales^{3,4}.

En Colombia, la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional de 2015⁵ indica una prevalencia de retraso en talla o en el crecimiento del 10,8% en menores de 5 años, de 7,4% en niños entre 5 y 12 años y de 9,7% en niños entre 13 y 17 años⁶. Aunque las causas nutricionales de la TB en niños no suponen un tratamiento hormonal, dadas las condiciones socioeconómicas o de pertenencia étnica y la inequidad que existe en diferentes regiones del país, es importante tener en cuenta estas causas en el abordaje diagnóstico.

La mayoría de casos de niños con TB corresponden a variantes de la normalidad, estimando que solo cerca del 20% de los casos corresponde a niños con TB patológica⁷⁻⁹. Por tanto, el reto es identificar este último grupo de pacientes para facilitar las decisiones sobre la necesidad de pruebas diagnósticas específicas e indicaciones de tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (somatropina).

Dentro de las causas de TB patológica se encuentran los trastornos endocrinos, que corresponden al 5-10% de todos los casos. El más frecuente de estos trastornos es el déficit de hormona de crecimiento (DHC), que afecta principalmente a los hombres con una relación 4:1 y tiene una prevalencia que puede ir de 1 caso por cada 3.480 niños, hasta 1 caso por cada 30.000 niños⁹⁻¹¹. En Colombia no se conocen datos específicos de frecuencia del DHC¹².

La terapia con somatropina es el tratamiento aprobado para una serie de afecciones relacionadas

con el crecimiento, siendo la más común el DHC. Otras indicaciones de este tratamiento difieren según los países y las formulaciones disponibles de la hormona^{2,13}. En Colombia su uso está aprobado para DHC, síndrome de Turner (ST), recién nacido pequeño para la edad gestacional (PEG) sin recuperación del crecimiento o sin reatrapaje, síndrome de Prader-Willi (SPW) y enfermedad renal crónica (ERC) en menores de 18 años, siendo esta última condición la única incluida en el plan de beneficios en salud (Anexo 1)^{14,15}.

Al igual que la Agencia Europea de Medicamentos¹⁶, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), como entidad regulatoria en Colombia, aún no ha autorizado el uso de la somatropina para pacientes con diagnóstico de Talla Baja Idiopática (TBI). Tampoco se cuenta con aprobación para condiciones que sí están autorizadas en otros países como la deficiencia del gen que contiene homeobox de baja estatura (SHOX)^{2,13}, ni para el manejo de TB familiar o el aumento de masa muscular en deportistas de alto rendimiento o para condiciones estéticas; en estos últimos casos no hay certeza de que los beneficios superen los riesgos a largo plazo¹⁷⁻¹⁹.

De acuerdo con los registros del Sistema de Información de Precios de Medicamentos de Colombia²⁰, en el año 2014 el valor promedio del microgramo de somatropina fue de 24,83 pesos y, según análisis del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, el costo promedio anual de tratamiento por paciente para ese mismo año fue de 11.269.325 pesos, lo que equivale a 2.800 dólares a abril de 2020²¹. Lo anterior supone un alto impacto en el uso de los recursos del sistema de salud y una gran responsabilidad de la comunidad médica y científica para la prescripción adecuada de este tratamiento.

Es de mencionar que las corrientes internacionales de endocrinología pediátrica, las cuales tienen una sana heterogeneidad, influyen la práctica médica en el territorio colombiano, por lo que se han hecho esfuerzos para poner en práctica estos lineamientos en el contexto del país, como por ejemplo la iniciativa de la Universidad de Antioquia de formalizar en 2007 el primer postgrado nacional en esta especialidad. No

obstante, existen barreras para el acceso de los pacientes a consulta con endocrinos pediatras y/o a la toma de laboratorios especializados y de pruebas dinámicas en algunas zonas del país.

En cuanto a la interpretación de los resultados de las pruebas bioquímicas, es necesario indicar que existe incertidumbre en torno a los valores de referencia (en especial en las solicitadas para determinar DHC), falsas expectativas de los pacientes y familiares e incluso repercusiones médico legales, lo que convierte el abordaje de un paciente con TB y el requerimiento de un tratamiento hormonal en un problema complejo. Estas y otras consideraciones fueron tenidas en cuenta en un análisis de situación con representantes de sociedades científicas, Asociación Colegio Colombiano de Endocrinología Pediátrica (ACCEP), Sociedad Colombiana de Pediatría (SCP)—, entes del estado —Secretaría Distrital de Salud de Bogotá), universidades —Fundación Universitaria Sanitas y Universidad de los Andes— y expertos clínicos de algunas instituciones de salud públicas y privadas del país —Hospital Infantil Concejo de Medellín, IPS Universitaria, Hospital Pablo Tobón Uribe, Hospital Militar Central y Fundación Santa Fe de Bogotá— para la identificación y priorización de los escenarios de mayor incertidumbre que fueron abordados en esta publicación.

Este trabajo tuvo como objetivo presentar los principios fundamentales de buena práctica clínica para el uso de somatropina en pacientes pediátricos. En este sentido, se presentan las recomendaciones más adecuadas establecidas a partir de la mejor evidencia disponible con el fin de que se facilite su implementación en el contexto clínico, social y de reglamentación de la práctica médica en Colombia.

Metodología

Se llevó a cabo un estudio en el que se integró la mejor evidencia disponible con el propósito de informar cada uno de los problemas relacionados con el uso de somatropina en pacientes pediátricos. En una primera fase, el líder del estudio realizó un análisis DOFA (debilidades, oportunidades, fortalezas y amenazas) para identificar y priorizar los escenarios

de mayor incertidumbre. En la siguiente fase, que duró cerca de tres meses, cada escenario fue abordado en múltiples sesiones de trabajo (virtuales y presenciales) por un equipo base conformado por cinco personas (tres endocrinólogos pediatras y dos médicos epidemiólogos). Cuando la naturaleza del problema lo permitía, se formulaban preguntas bajo la estructura PICO (población, intervención, comparación, desenlace (*outcome*) para orientar la búsqueda de literatura relevante. En los otros casos, y cuando no fue posible identificar estudios primarios o secundarios, se formularon preguntas orientadoras para rescatar documentos en texto completo de agencias gubernamentales, ministerios de salud, sociedades científicas, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y sitios recopiladores y desarrolladores de guías de práctica clínica (GPC).

De manera preliminar se definieron 27 preguntas de interés clínico que fueron discutidas en una sesión presencial con 25 miembros de la ACEP y tres de la SCP, quienes aprobaron la inclusión de 22 preguntas mediante votación electrónica anónima de una sola ronda. Se consideró acuerdo o desacuerdo si los resultados eran >70% y acuerdo parcial <70%. Del total de preguntas se descartaron cuatro y se sugirió la revisión y el replanteamiento de tres. Al final se formuló y aprobó la inclusión de una pregunta nueva en la misma sesión y una pregunta adicional incluida durante la fase de revisión virtual, para un total de 22 preguntas clínicas.

A partir de la búsqueda de evidencia y la definición de las preguntas se revisaron documentos en texto completo, extrayendo e interpretando los resultados y conclusiones más relevantes, y se analizaron con el equipo base de expertos teniendo en cuenta su grado de aplicabilidad en el contexto colombiano. No se aplicó ningún método estadístico para el análisis de datos en esta investigación. Posteriormente se formularon las recomendaciones, respaldadas en la evidencia consultada, que fueron analizadas por expertos clínicos en pediatría, endocrinología pediátrica, genética y laboratorio clínico en una ronda virtual de revisión. Luego de ajustar el documento se requirió una segunda ronda virtual para la aprobación del contenido del documento con las recomendaciones finales.

Búsqueda de información

La búsqueda de GPC se realizó en los siguientes sitios recopiladores y desarrolladores de este tipo de documentos: Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) de Colombia, GuíaSalud España, Guidelines International Network, CPG Infobase Canadá, National Institute for Health and Care Excellence, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, New Zealand Guidelines Group, Ministerio de Salud de Chile, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud de México, Organización Mundial de la Salud (OMS) y Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica; para esta búsqueda se utilizaron los términos *growth*, *short stature*, *turner*, *prader*, *small for gestational age*, *chronic kidney disease* and *clinical practice guideline*, en inglés o español según el sitio de búsqueda.

También se consultó la base de datos médica Ovid MEDLINE y el portal Google para ampliar la búsqueda de GPC sobre SPW y ERC utilizando los términos *prader willi*, *chronic kidney disease*, *growth hormone* y *guidelines*.

En total, se identificaron 149 artículos de los cuales se seleccionaron cinco²²⁻²⁶ por cumplir los criterios de selección (GPC basadas en evidencia, dirigidas a población menor de 18 años y publicadas en los últimos 10 años en inglés o español).

Se consultaron cinco agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia, Red de Evaluación de Tecnología en Salud de las Américas, Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health y National Institute for Health Research) utilizando los términos *growth hormone* o *somatropin* y sus equivalentes en español, y se identificaron 41 documentos, de los cuales se seleccionaron seis^{12,13,27-30} por cumplir los criterios de selección (ser una evaluación de tecnología en salud dirigida a población menor de 18 años, haber sido publicada en los últimos 10 años en inglés o español y que no haber sido referenciada en una evaluación de tecnología en salud más reciente).

Posteriormente se realizó una revisión no sistemática de la literatura en las bases de datos PubMed y Cochrane para ampliar la información sobre pruebas diagnósticas bioquímicas, pruebas genéticas y manejo farmacológico en pacientes de TB con enfermedades y condiciones de salud específicas: ST, SPW, ERC y PEG; en esta búsqueda se utilizaron los términos *growth, child, turner syndrome, prader willi syndrome, chronic kidney disease, mineral and bone disorder, small for gestational age, growth hormone, somatropin, pharmacological tests, stimulation tests, provocative testing*, sin límite de fecha en artículos en inglés y en español. Los criterios de inclusión fueron: estudios en menores de 18 años sobre patologías aprobadas en Colombia para tratamiento con somatropina.

Las búsquedas se realizaron entre abril y septiembre de 2019 y los desenlaces analizados con mayor interés correspondían a métodos diagnósticos, tratamiento, seguridad, eficacia, eventos adversos, desenlaces en crecimiento y composición corporal, talla final alcanzada y otros desenlaces relacionados con el uso de somatropina.

Resultados

A continuación, se presentan las recomendaciones derivadas para cada una de las 22 preguntas priorizadas por los expertos.

Pregunta 1. ¿Cuál es la definición de TB propuesta para Colombia?

La TB se define como la talla por debajo de -2 desviaciones estándar (DE) o del percentil 2,3 para la edad cronológica y el sexo de un paciente determinado, e idealmente del mismo grupo étnico o racial³¹⁻³⁴. También corresponde a la talla que, aun estando entre ± 2 DE para la población general, se sitúa por debajo del carril de crecimiento correspondiente a la talla genética.

La literatura ha definido la TB a partir de la talla medio parental cuando el paciente se encuentran entre 1 y 1,8 DE por debajo de la misma^{32,34}. Al no haber unidad de criterio auxológico en las publicaciones, la

recomendación para población colombiana es considerar TB para talla medio parental cuando el paciente crece a $-1\text{DE} \pm 5$ cm de la misma. La talla baja grave sería la que se encuentre por debajo de -3DE ^{31,35}.

Pregunta 2. ¿Cuál es la clasificación de TB propuesta para Colombia?

Dadas las características de la población colombiana y considerando las múltiples clasificaciones disponibles para TB, se presenta la propuesta de clasificación expuesta en el Anexo 2, la cual integra conceptos de la versión de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica³⁶, la sugerida en Argente, España^{37,38} y la propuesta por Allen & Cuttler³⁹.

Pregunta 3. ¿Qué criterios generan alta sospecha para considerar que un paciente con TB requiera tratamiento con somatropina?:

Existen patologías cuyo desenlace auxológico es la TB, pero no todas son susceptibles de tratamiento con somatropina, por lo tanto se considera que las siguientes características ameritan ampliar los estudios para así poder establecer un posible tratamiento farmacológico en este tipo de pacientes^{7,40-42}:

- Tener TB de acuerdo con la definición propuesta en estas recomendaciones.
- Presentar retraso patológico en la edad ósea⁴³.
- Evidenciar alteración en la velocidad de crecimiento (VdC) con respecto al carril percentil de talla (usualmente de -1 DE) para edad y sexo documentada en períodos de mínimo 6 meses y por un tiempo acumulado de 2 a 3 años, o en general, cuando la VdC se ha deteriorado de forma significativa, incluso antes de situarse a -2.5 DE³³.
- Contar con datos en la historia clínica compatibles con las indicaciones de uso de somatropina (pruebas dinámicas sugestivas de DHC, cariotipo compatible con ST, antecedente de nacido PEG, obesidad mórbida acompañada de déficit cognitivo, características fenotípicas patognomónicas y ERC).

- Haber descartado la presencia de otras causas de TB (genética, nutricional, orgánica, metabólica o psicogénica) no susceptibles de tratamiento con somatropina.

en tratamiento conservador, en diálisis o hemodiálisis; pre y postrasplante renal; ST; dismorfismo o TB desproporcionada, y sospecha de anomalía cromosómica²².

Pregunta 4. ¿Cuáles son los criterios para remitir de pediatría a endocrinología pediátrica a un paciente que presenta TB?

El médico pediatra deberá remitir el paciente al endocrinólogo pediatra cuando:

- Se documente una VdC por debajo del percentil 25 (o -1 DE) en quien no se detecte una causa específica de la TB²².
- Se esté frente a un paciente con antecedente de nacido PEG que no presenta recuperación de la talla a los dos años y en quien no se detecta causa específica^{22,44}.
- El paciente presenta TB con peso alto para la talla en rango de sobrepeso u obesidad y se sospecha hipotiroidismo, exceso de glucocorticoides o DHC²².
- Se detecte discordancia entre la edad cronológica y la madurez sexual según estadios de Tanner²².
- Se detecte edad ósea retrasada y se sospeche de hipotiroidismo en niños con TB posnatal²².
- Se sospeche o identifique alguna de las siguientes patologías: DHC; disfunción en la secreción de somatropina secundaria a radioterapia; ERC

No se considera una buena práctica clínica la remisión a endocrinología pediátrica de pacientes que crecen por su carril genético, que su talla blanco esta incluida en la referencia poblacional y además cuentan con una buena VdC.

Pregunta 5. ¿Cuáles son los puntos de corte de las pruebas de estimulación para hormona de crecimiento?

La literatura refiere diferentes puntos de corte de hormona de crecimiento que varían de acuerdo a la población estudiada, así como en el caso de pacientes con diagnóstico de obesidad y sobrepeso⁴⁵, y de acuerdo a la metodología utilizada en el laboratorio⁴⁶⁻⁵². En Colombia no se cuenta con información para definir o establecer estos puntos de corte, por lo que en la [Tabla 1](#) se presentan algunos estudios que informan valores para la determinación de niveles adecuados de hormona de crecimiento en plasma que difieren según el tipo de prueba de estimulación utilizada y la estandarización de las pruebas a nivel local.

Pregunta 6. ¿Cuál es la utilidad de la determinación del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) en niños con TB?

La determinación de IGF-1 es una ayuda diagnóstica y un criterio de seguimiento, ya que los valores bajos sugieren DHC y la elevación de los mismos durante el

Tabla 1. Puntos de corte de la hormona de crecimiento publicados en algunos estudios.

Año	País	Punto de corte	Ensayo	Referencia
1996	Italia	10 µg/l	RIA	47
2006	Argentina	5,4 µg/l	IQL	48
2014	Alemania	7,09 µg/l	IQL	49
2016	Brasil	3 µg/l	IQL	50
2016	Reino Unido	6-8 µg/l	IQL	51
2019	Brasil	7 µg/l	IQL	52

RIA: radioinmunoensayo; IQL: inmunoquimioluminiscencia.

Fuente: Elaboración propia.

tratamiento con hormona de crecimiento permite evaluar la respuesta⁵³. Sin embargo, para niños entre 3 y 8 años se recomienda ser cauto con la solicitud de dicho examen y la interpretación de los resultados, pues los valores considerados como normales pueden superponerse entre pacientes con y sin DHC^{53,54}.

En pacientes que se encuentren en tratamiento con somatropina se sugiere monitorizar los niveles de IGF-1 dos veces al año y vigilar de manera especial a los pacientes con determinaciones elevadas. Asimismo, diversos autores recomiendan titular la dosis de esta hormona con base en los valores de IGF-1^{23,25,55}.

Pregunta 7. ¿Qué valores de referencia de IGF-1 se sugiere utilizar en Colombia?

En Colombia no existen valores de referencia de IGF-1 y estos están ligados a la plataforma (equipo) y la técnica de procesamiento, por lo que los resultados pueden variar entre cada laboratorio. En la literatura existen diferentes valores de referencia que pueden ser consultados por los endocrinólogos pediatras⁵⁶⁻⁵⁹, pero dado el panorama nacional es importante que los profesionales conozcan la plataforma de procesamiento en la que se realizó la prueba con el fin de correlacionar los resultados con la información disponible.

Algunos autores sugieren que los valores de IGF-1 varían dependiendo la edad, el género y el estado de desarrollo puberal, por lo que existen tablas que muestran valores de referencia de acuerdo a la etapa de desarrollo puberal de Tanner^{58,60}. De igual forma, los resultados también pueden analizarse de acuerdo a la DE (puntuación z) de la población referencia de cada prueba y cuyos valores están distribuidos entre +2 DE (percentil 97,5) y -2 DE (percentil 2,5).

Pregunta 8. ¿Qué pruebas de estimulación de somatropina se deben solicitar cuando se sospecha DHC?

Se sugiere que las pruebas dinámicas con estímulo químico para diagnóstico de DHC las solicite el endocrinólogo pediatra como estudio de última línea para confirmar dicho diagnóstico, lo anterior teniendo en cuenta que los resultados no son un criterio único para definir el tratamiento farmacológico

y que se requieren dos pruebas dinámicas con estímulos diferentes para confirmar DHC siguiendo protocolos de laboratorio estandarizados^{25,52}.

La realización de pruebas dinámicas implica el cumplimiento de requisitos técnicos, de infraestructura y de procesos estandarizados, pues supone la administración de medicamentos con riesgo potencial para la seguridad del paciente; en este sentido, se hace necesaria la vigilancia médica en un centro de servicio con capacidad de atención inicial de posibles efectos adversos, y de hospitalización ante casos de difícil manejo.

Con base en lo anterior, en Colombia se considera una buena práctica clínica el solicitar las pruebas dinámicas disponibles en los laboratorios autorizados en el país con los estímulos de clonidina, insulina, glucagón y levodopa^{8,33,52,61-69}.

Pregunta 9. ¿Cuáles son las indicaciones de uso de impregnación con testosterona o estrógenos?

Es deber del clínico tomar la decisión de formular impregnación con esteroides sexuales antes de las pruebas funcionales solicitadas ante la sospecha de DHC en niños pre-púberes >11 años y en niñas pre-púberes >10 años para prevenir el tratamiento innecesario con somatropina en niños con retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo.

Independientemente del sexo, se recomienda indicar 2 mg de β -estradiol (1 mg para peso corporal <20 kg) por vía oral durante las dos noches anteriores a la prueba. Los varones pueden prepararse con testosterona intramuscular (50-100 mg de una formulación de depósito administrada una semana antes de la prueba)²⁵.

Dado que la disponibilidad de esteroides sexuales no es constante en algunos países para la realización de la impregnación, se sugiere individualizar la decisión de realizar las pruebas dinámicas en esta forma.

Pregunta 10. ¿En qué población y con qué frecuencia está indicada la determinación de edad ósea?

Es necesario determinar la edad ósea a través de una radiografía anteroposterior de mano y muñeca

izquierda (carpograma) en niños >3 años en quienes se haya documentado alteración de la VdC^{43,46,70,71}; esta prueba no es recomendable en <2 años, en quienes la evaluación de la edad ósea es menos confiable. De igual forma se recomienda tener especial cuidado en niños con obesidad, en quienes la edad ósea es típicamente avanzada⁵⁴. No hay certeza sobre en qué momento se debe repetir o hacer seguimiento radiológico, pero se recomienda evaluar el beneficio de su realización dados los niveles de exposición a radiación ionizante a los que se puede ver sometido un niño en el caso de repetir de forma indiscriminada el estudio.

En general, se sugiere considerar la toma anual de un carpograma en pacientes que se encuentran en tratamiento con somatropina; en condiciones específicas como el desarrollo puberal podrá tomarse a intervalos menores de acuerdo al criterio del médico tratante.

Pregunta 11. ¿Cuál es la dosis de somatropina según las indicaciones aprobadas en Colombia?

En la Tabla 2 se relacionan las dosis de somatropina de acuerdo a las indicaciones aprobadas hasta el momento en Colombia. La literatura sugiere titular la dosis con base en los valores de IGF-1^{23,25,55}.

Pregunta 12. ¿Cuáles son las moléculas y especificaciones técnicas de la somatropina de mayor uso en Colombia?

En Colombia existen varias moléculas de somatropina con registro INVIMA, pero las más frecuentemente utilizadas se listan en el Anexo 1, junto con sus especificaciones técnicas.

Pregunta 13. ¿Qué curvas de crecimiento se sugiere utilizar para el seguimiento de niños con TB en Colombia?

Se sugiere seguir las recomendaciones de la GPC de crecimiento y desarrollo del MSPS de Colombia⁷⁴, en donde se hacen dos principales recomendaciones:

- Emplear el indicador talla para la edad por debajo de -2 DE para su edad y sexo en los patrones de referencia de crecimiento de la OMS para clasificar en TB para la edad (retraso en talla) a niños entre los 0 y 5 años de edad⁷⁴.
- Emplear el indicador talla para la edad por debajo de -2 DE para su edad y sexo en las curvas colombianas de crecimiento para clasificar en TB para la edad (retraso en talla) a niños entre los 5 y 10 años de edad⁷⁴.

Para el diagnóstico clínico y el seguimiento de pacientes con TB se propone comparar los parámetros auxológicos (talla, peso, índice de masa corporal y perímetro cefálico) con los generados a partir de población colombiana de 0 a 20 años de edad y publicados por Durán *et al.*⁷⁵ en el 2015, pues la dinámica de crecimiento y la talla final de-

Tabla 2. Dosis de hormona de crecimiento de acuerdo a las indicaciones aprobadas en Colombia.

Indicación terapéutica	Dosis µg/kg/día	Dosis mg/kg/día	Dosis UI/kg/día*	Referencia
Déficit de hormona de crecimiento	22-35	0,023-0,034	0,07-0,1	25
Síndrome de Turner	45-50	0,045-0,05	0,14-0,15	23
Síndrome de Prader-Willi **	35	0,017-0,035	0,05-0,1	24
Enfermedad renal crónica en <18 años	45-50	0,045-0,05	0,14-0,15	26
Recién nacido pequeño para la edad gestacional sin reatrapaje	35-70	0,035-0,07	0,1-0,2	13,72

* 1 mg de somatropina corresponde a 3UI de somatropina.

** Bakker *et al.*⁷³ sugieren 1 mg/m²/día de somatropina como dosis para pacientes con síndrome de Prader-Willi.

Fuente: Elaboración propia.

penden principalmente de la carga genética y tienen en cuenta el efecto sustancial de los factores ambientales propios de cada población.

En cuanto a la VdC, se debe considerar que mientras se generan curvas locales se deben utilizar los patrones de referencia del estudio de Kelly *et al.*⁷⁶ publicados en el 2014, los cuales demostraron superioridad estadística respecto a los planteados por Tanner & Whitehouse⁷⁷, que fueron desarrollados con la técnica estadística de centralización que puede sobredimensionar la VdC y tuvieron un evidente sesgo de selección de la población para el desarrollo de los mismos. El estudio de Kelly *et al.*⁷⁶, realizado con el método matemático Lambda-Mu-Sigma (LMS) para el ajuste de datos antropométricos, incluyó además población latina y contempló los perfiles de maduración lenta, promedio y rápida.

Pregunta 14. ¿Qué códigos de la 10.^a edición de la Clasificación internacional de enfermedades (CIE-10) se deben utilizar en Colombia para el registro unificado de las condiciones de salud relacionadas con TB en niños?

Para el registro unificado de las condiciones de salud relacionadas con TB en niños se sugiere utilizar los códigos CIE-10 que se presentan en la Tabla 3.

Se sugiere usar el código E230: hipopituitarismo en los pacientes en quienes se ha confirmado deficiencia de hormona de crecimiento. El código R629 se usará en el paciente con talla baja en estudio etiológico.

Pregunta 15. ¿Cuáles son los criterios de suspensión o retiro de la somatropina?

La decisión de interrumpir el tratamiento con somatropina debe tomarse en conjunto con el paciente y/o los cuidadores cuando se demuestre el cierre epifisiario²⁶; cuando el paciente se encuentra en rango genético de talla blanco y su VdC sea <2 cm de crecimiento total en un año¹³, y cuando haya problemas insuperables de adherencia al tratamiento¹³. También se debe interrumpir en pacientes con edad ósea >16 años cuando sean niños y >15 cuando sean niñas.

Haber llegado a una estatura dentro del rango de la talla familiar calculada según la fórmula de Tanner^{78,79} también se debe considerar como un

Tabla 3. Principales códigos CIE-10 relacionados con talla baja en niños.

Nombre de la patología o condición de salud		Código CIE-10
Baja estatura, no clasificada	Incluye: NEOM (no especificado de otra manera), talla baja constitucional, baja estatura tipo Laron, psicosocial.	E34.3
	Excluye: otros desórdenes endocrinos específicos (E34.8), síndromes de malformaciones congénitas asociadas principalmente con estatura baja (Q87.1), Inmunodeficiencia con enanismo de miembros de cortos (D82.2), acondroplasia (Q77.4), desarrollo retardado seguido de malnutrición proteínas y energía (E45), hipopituitarismo (E23.0), osteodistrofia renal (N25.0)	
Hipopituitarismo		E23.0
Pequeño para la edad gestacional		P05.1
Síndromes de malformaciones congénitas asociadas principalmente con estatura baja		Q87.1
Síndrome de Turner, no especificado		Q96.9
Falta del desarrollo fisiológico normal esperado, sin otra especificación		R62.9
Insuficiencia renal crónica, no especificada		N18.9

Fuente: Elaboración propia.

evento para interrumpir el tratamiento. En pacientes con ERC e hiperparatiroidismo secundario severo persistente (Hormona paratiroidea [PTH] > 500 pg/ml) la somatropina se debe suspender, pero se puede restablecer cuando los niveles vuelvan al rango objetivo deseado de PTH²⁶. Esta suspensión también debe darse cuando aparezca cualquier evento adverso serio (necrosis avascular de la cabeza del fémur o epifisiólisis de la cabeza femoral)²⁶ y/o reportado en la ficha técnica del medicamento (Ver Anexo 1). Por último, si el paciente, a pesar de un control nutricional y metabólico óptimo, no responde adecuadamente al tratamiento este debe aplazarse^{26,80}.

Pregunta 16. ¿ En Colombia se sugiere el uso de un Consentimiento Informado para iniciar tratamiento con somatropina?

Se sugiere que el consentimiento informado forme parte de la historia clínica del paciente como documento que evidencie el proceso de participación en la toma de decisiones informadas por parte del paciente y sus cuidadores, tanto para aceptar como para rechazar el inicio del tratamiento (Anexos 3 y 4).

Pregunta 17. ¿Cuáles son las consideraciones relacionadas con el uso de somatropina en pacientes con y sin DHC?

De acuerdo con la GPC de *Grimberg et al.*²⁵, se proponen las siguientes consideraciones respecto al uso de somatropina en pacientes con y sin DHC:

- El diagnóstico de DHC no requiere pruebas de provocación cuando se cumplen las siguientes tres condiciones: criterios auxológicos, algún defecto hipotálamo-hipofisario (malformación, neoplasia o irradiación) y deficiencia de al menos una hormona hipofisaria adicional²⁵.
- El DHC debido a hipopituitarismo congénito no requiere pruebas de provocación de somatropina en un recién nacido con hipoglucemia que no alcanza una concentración sérica de esta hormona por encima de 5 µg/L y tiene una deficiencia de al menos una hormona pituitaria adicional y/o la tríada clásica de imagen (hipófi-

sis posterior ectópica e hipoplasia hipofisaria con tallo anormal)²⁵.

- Dado el número sustancial de niños sanos con crecimiento normal y pruebas por debajo de los límites aceptados, se requiere una respuesta inadecuada a dos pruebas de provocación con estímulos diferentes para el diagnóstico de DHC²⁵.
- Dadas las grandes discrepancias entre los ensayos de somatropina, se recomienda que las instituciones soliciten que los laboratorios proporcionen ensayos armonizados de esta hormona utilizando el estándar (IRP IS 98/574, isoforma de 22k rhGH) según lo recomendado por las declaraciones de consenso de 2006 y 2011 y los estándares de conmutabilidad publicados^{25,81}.
- No es útil solicitar hormona de crecimiento basal para confirmar el diagnóstico de DHC en un entorno clínico²⁵, por lo que para este fin se usan pruebas dinámicas.
- En Colombia no es necesario practicar pruebas dinámicas para otras indicaciones aprobadas de uso de somatropina (diferentes a DHC), toda vez que se documentan con los estudios respectivos para cada diagnóstico (ST, SPW, ERC, PEG)^{23,24,26,82}.
- Es recomendable realizar una resonancia magnética nuclear con contraste de silla turca y región suprasellar una vez confirmado el diagnóstico de DHC y antes de iniciar tratamiento con somatropina³⁴, así como evaluar las demás hormonas pituitarias.
- Se deben reevaluar los ejes suprarrenal y tiroideo después del inicio de la terapia con somatropina en pacientes cuyo DHC se asocie con posibles deficiencias de hormonas hipofisarias múltiples (panhipopituitarismo)²⁵.
- Algunas condiciones tienen un riesgo intrínseco incrementado de malignidad (neurofibromatosis-1, síndrome de Down, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, síndrome de Noonan y anemia

de Diamond-Blackfan), por lo que no se recomienda la prescripción de somatropina en estos pacientes²⁵.

Pregunta 18. ¿Cuáles son las consideraciones relacionadas con el uso de somatropina en pacientes con ST?

De acuerdo con la GPC de Gravholt *et al.*²³ se proponen las siguientes consideraciones:

- Se recomienda realizar cariotipo a toda niña que haya llegado por TB sin causa aparente a consulta supraespecializada (endocrinología pediátrica o genética)²³.
- En mujeres con ST se debe iniciar el tratamiento con somatropina en forma temprana (alrededor de los 4 a 6 años de edad), cuando se evidencia disminución en la VdC por debajo del percentil 50 y sostenida en esa forma durante 6 meses; en ausencia de otra causa tratable de déficit del crecimiento; cuando existe alta probabilidad de TB por padres con baja estatura o TB adulta predicha, y cuando la paciente se encuentra en una edad poblacional de pubertad al momento del diagnóstico de ST²³.
- El tratamiento con somatropina se debe monitorizar en mujeres con ST midiendo la estatura cada 4-6 meses durante el primer año de tratamiento y cada 6 meses a partir de entonces²³.
- La seguridad de la terapia con somatropina debe ser vigilada midiendo la IGF-1 al menos una vez al año; si los valores están por encima de +3 DE de la media de la edad se justifica una disminución de la dosis de la hormona, pero para valores de entre +2 DE y +3 DE, el juicio clínico debe guiar la selección de la dosis²³.
- Se debe hacer una tamización para hipotiroidismo en el momento del diagnóstico y luego anualmente con mediciones de T4 libre y TSH a partir de la primera infancia y durante toda la vida²³.
- Es necesario solicitar medición anual de HbA1c de por vida con o sin glicemia en ayunas²³.

- Se recomienda realizar evaluación clínica para escoliosis cada 6 meses durante la terapia con somatropina hasta que se complete el crecimiento; si la evaluación se hace de otra forma, debe ser anual²³.
- Se sugiere no agregar de forma rutinaria suplementos de estrógenos de muy baja dosis en pacientes prepúberes para promover el crecimiento²³ y que la inducción puberal con estrógenos entre los 11 y los 12 años de edad ósea sea un efecto mimético del estirón puberal²³.

Pregunta 19. ¿Cuáles son las consideraciones relacionadas con el uso de somatropina en pacientes con SPW?

De acuerdo con la GPC de Deal *et al.*²⁴ se proponen las siguientes consideraciones:

- Los pacientes con SPW deben tener un diagnóstico confirmado genéticamente y una evaluación clínica multidisciplinaria antes de iniciar el tratamiento con somatropina. Si este se inicia, se deberá continuar mientras los beneficios superen los riesgos²⁴.
- En niños con SPW no se requiere prueba de estimulación de somatropina como parte del proceso de toma de decisiones terapéuticas²⁴.
- Los criterios de exclusión para el inicio del tratamiento con somatropina en pacientes con SPW son obesidad mórbida, diabetes no controlada, apnea obstructiva grave del sueño no tratada, cáncer activo y psicosis activa²⁴.
- La escoliosis no es una contraindicación absoluta, pero sí relativa para el tratamiento con somatropina en pacientes con SPW. Por tanto, debe llevarse un seguimiento estricto ya que la enfermedad puede empeorar durante el tratamiento²⁴.
- El tratamiento con somatropina debe realizarse en el contexto de las intervenciones dietéticas, medioambientales y de estilo de vida adecuadas para el cuidado de todos los pacientes con SPW²⁴.

- El deterioro cognitivo no debe ser una barrera para el tratamiento con somatropina en pacientes con SPW²⁴.
- Los niveles de IGF-1 en pacientes con SPW en tratamiento con somatropina pueden mantenerse dentro del límite superior del rango normal (máximo +2DE)²⁴, esto teniendo en cuenta que los niveles de IGF-1 inmunorreactiva no representan los niveles de IGF-1 bioactiva en niños con SPW tratados con la hormona. Por lo tanto, niveles elevados no son indicación de sobredosis⁷³.
- Los pacientes con SPW que reciben somatropina deben tener un cuidadoso seguimiento para detectar posibles efectos adversos del tratamiento cada 3 a 6 meses²⁴.

Pregunta 20. ¿Cuáles son las consideraciones relacionadas con el uso de somatropina en pacientes con ERC?

- Los pacientes con ERC y tratamiento con somatropina deben ser evaluados de forma interdisciplinaria por nefrología y endocrinología pediátrica, pues si bien el nefrólogo pediatra podría iniciar el tratamiento en pacientes adecuadamente seleccionados, el endocrinólogo pediatra debe ser el encargado del mismo, idealmente desde el inicio, y el responsable del seguimiento.

Por otro lado, de acuerdo con el consenso de Drube *et al.*²⁶ y con recomendaciones de un grupo de expertos locales, basadas en evidencia científica (datos por publicar) se proponen las siguientes consideraciones:

- Para el inicio del tratamiento con somatropina se deberá tener en cuenta edad, evaluación del estado puberal según la escala de Tanner, fondo de ojo, etiología de la enfermedad renal, trastornos sistémicos, estadio de la ERC, adecuación de la diálisis (para pacientes en diálisis), tiempo de trasplante y grado de función del injerto y la terapia con glucocorticoides (en niños post-trasplante), esto último dado que las dosis altas de

glucocorticoides pueden suprimir casi por completo el efecto de la hormona²⁶.

- La eficacia del tratamiento en los pacientes adecuadamente seleccionados será mayor si se inicia antes de la pubertad y previo a que el deterioro de talla sea marcado.
- Antes de iniciar la terapia con somatropina se deben controlar los factores asociados a la ERC que limitan el crecimiento, tales como la desnutrición proteico-calórica, la acidosis metabólica, los trastornos electrolíticos (hiponatremia), la deshidratación y la enfermedad mineral ósea, incluido el hiperparatiroidismo secundario²⁶.
- La evidencia sugiere que el tratamiento con somatropina aumenta la talla en pacientes con ERC, siendo mayor si se inicia antes de la diálisis, menor si se inicia durante la misma e intermedia si se inicia postrasplante. El tratamiento es seguro desde el punto de vista de la intervención y la enfermedad renal en sí misma.
- Al iniciar el tratamiento se debe realizar una valoración auxológica, de desarrollo puberal, maduración ósea, densidad mineral ósea, perfil lipídico, glucosa, HbA1c, insulina, IGF-1, creatinina sérica, tasa de filtración glomerular estimada, urea, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina total, bicarbonato, hormona paratiroidea y 25(OH)-vitamina D y albúmina²⁶.
- En los niños postrasplante renal se debe iniciar la terapia con somatropina un año después del trasplante si la recuperación del crecimiento no es espontánea y la inmunosupresión sin esteroides no es factible²⁶.
- La terapia con somatropina se debe considerar en pacientes con ERC en cualquier estadio, pues debido a la cistinosis nefropática presentan una falla de crecimiento persistente a pesar de un tratamiento adecuado para dicha condición²⁶.
- En un paciente con ERC avanzada y tratamiento con somatropina se debe realizar control trimestral/semestral para controlar la estatura, la

VdC, el desarrollo puberal, la función renal y los niveles de TSH, T3 libre, glicemia, calcio, fosfato, bicarbonato y hormona paratiroidea²⁶.

- Si la VdC en el primer año de tratamiento con somatropina es inferior a 2 cm por año sobre la línea de referencia, se debe evaluar la adherencia del paciente al tratamiento incluyendo la medición de los niveles séricos de IGF-1, dosis de somatropina ajustadas al peso y evaluación de los factores nutricionales y metabólicos²⁶.
- La somatropina se debe suspender en el momento del trasplante renal, en caso de una disminución inexplicable en la tasa de filtración glomerular estimada²⁶, en casos de aparición de proteinuria significativa no explicada por recurrencia de la enfermedad primaria en el injerto⁸³, en sospecha de malignidad, cuando se haya alcanzado la meta con base a talla media parental o percentil 50 para edad y cuando haya cierre epifisiario, desplazamiento de epífisis femoral e hipertensión intracraneana.

Pregunta 21. ¿Cuáles son las consideraciones relacionadas con el uso de somatropina en niños PEG?

Por definición, un recién nacido es PEG cuando nace con peso, longitud y/o perímetro cefálico por debajo de -2 DE para las semanas de gestación y el sexo con respecto a los estándares publicados en el estudio INTERGROWTH 21^{84,85}. En ese sentido, todos los pacientes que son o fueron PEG requieren un estudio exhaustivo de la probable etiología que les condujo a este desenlace en los primeros 2 años de vida. En caso de encontrar una causa específica, esta se debe tratar o remitir para tratamiento con el especialista pertinente⁸².

Los niños PEG que no tengan una recuperación del crecimiento o reatrapaje de talla a los 2 años de edad requieren nueva evaluación clínica para determinar la causa. En caso de no encontrarse o de sospechar una alteración hormonal, se recomienda valoración por endocrinología pediátrica para diagnóstico y/o tratamiento^{44,82}.

Son candidatos a tratamiento con somatropina los niños PEG sin reatrapaje de talla a los 2 años de edad en quienes no se establece una causa específica de falla en crecimiento y se descarta etiología sindrómica diferente a las indicaciones aprobadas consignadas en este texto^{44,82}.

De igual forma, en pacientes PEG se debe monitorizar la terapia con los parámetros clínicos y paraclínicos expuestos en este documento, y aunque no hay consenso acerca de los niveles de seguridad de IGF-1, se sugiere mantenerlos durante la terapia con somatropina en un límite entre 1,5 y 2 DE para la edad y el sexo⁸⁶.

Pregunta 22. ¿Qué pacientes con TB requieren valoración por especialista en genética?

Se requiere una evaluación por genética clínica cuando un paciente presenta TB asociada a retraso del neurodesarrollo o déficit cognitivo, alteración en las proporciones corporales, dismorfismo facial, malformaciones congénitas múltiples (entendidas como dos o más órganos o sistemas afectados) y/o características que son consistentes con una asociación sindrómica específica como síndrome Noonan, ST, SPW.). En estos pacientes el análisis citogenético o molecular puede ayudar a determinar la causa de la TB y/o la condición del paciente, e incluso puede establecer la necesidad de estudiar a los padres u otros familiares, todo esto con una adecuada consejería genética que permita la determinación de riesgos de recidiva y un diagnóstico prenatal oportuno en próximas generaciones^{38,87,88}.

Las pruebas genéticas y/o epigenéticas no son necesarias para todos los niños con TB, pero deben utilizarse en la evaluación diagnóstica de grupos específicos de niños cuyo fenotipo sugiere una alta probabilidad de una causa genética como los DHC aislados, la TB de presentación familiar, los síndromes específicos con deficiencias hipofisarias múltiples, la TB grave (<-3 DE de la población más de 3 DE por de bajo de su talla medio parental), la desproporción corporal y/o las displasias esqueléticas; también se deben practicar en los niños PEG sin recuperación adecuada del crecimiento⁵⁴.

Conclusión

La somatropina es un medicamento de uso frecuente en la práctica del endocrinólogo pediatra. Para su uso existen criterios y dosis específicas, así como pruebas diagnósticas y seguimiento, según sea la indicación con la que se prescribe. Responder a las preguntas que generan incertidumbre en la práctica clínica permite establecer unidad de criterio a nivel nacional que generará impacto en el registro estadístico, trabajos de investigación, seguimiento clínico, y uso racional de los recursos en el sistema de salud, con base en la mejor evidencia disponible y el acuerdo de expertos en el contexto del ejercicio profesional en Colombia.

Agradecimientos

Se agradece a todos los miembros de la Asociación Colegio Colombiano de Endocrinología Pediátrica y de la Sociedad Colombiana de Pediatría que integrarán a su práctica clínica los acuerdos declarados en el presente manuscrito en beneficio de la población infantil y sus familias.

Conflicto de interés

No hubo conflictos de ninguna naturaleza para el desarrollo del presente estudio. Todos los autores adjuntaron y firmaron el respectivo documento de conflicto de intereses.

Financiación

La construcción del presente documento fue posible gracias al trabajo de los autores. No se recibió financiación en dinero de ningún otro agente externo.

Responsabilidades éticas

Cada uno de los autores a través de sus aportes académicos, respondió a la consideración ética para unificar el criterio en la práctica clínica, con responsabilidad social, y el ánimo de mejorar las condiciones de salud hormonal de la niñez Colombiana.

Contribución de los autores

Certificamos haber contribuido con el material científico e intelectual, análisis de datos y redacción del manuscrito, haciéndonos responsables de su contenido. No hemos conferido ningún derecho o interés en el trabajo a tercera persona. Igualmente certificamos que todas las figuras e ilustraciones que acompañan el presente trabajo no han sido alteradas digitalmente y representan fielmente los hechos informados.

Referencias

1. Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, Miller BS, Choong CSY, Cohen P, et al. Growth hormone therapy in children; research and practice - A review. *Growth Horm IGF Res.* 2019;44:20-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2018.12.004>.
2. Pfaffle R, Land C, Schönau E, Holterhus PM, Ross JL, Piras de Oliveira C, et al. Growth Hormone Treatment for Short Stature in the USA, Germany and France: 15 Years of Surveillance in the Genetics and Neuroendocrinology of Short-Stature International Study (GeNeSIS). *Horm Res Paediatr.* 2018;90(3): 169-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000492397>.
3. Zayed AA, Beano AM, Haddadin FI, Radwan SS, Allauzy SA, Alkhayyat MM, et al. Prevalence of short stature, underweight, overweight, and obesity among school children in Jordan. *BMC Public Health.* 2016;16(1):1040. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3687-4>.
4. Ma J, Pei T, Dong F, Dong Y, Yang Z, Chen J, et al. Spatial and demographic disparities in short stature among school children aged 7-18 years: a nation-wide survey in China, 2014. *BMJ Open.* 2019 Jul;9(7):e026634. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026634>.
5. Colombia. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Consultas Datos de Productos. Disponible en: http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
6. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional ENSIN 2015. Bogotá D.C.: ICBF; 2015 [citado 2020 Abr 6]. Disponible en: <http://www.ensin.gov.co/>.
7. Pozo J, Argente J. Crecimiento: valoración auxológica. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Hierro F, editores. *Tratado Endocrinología pediátrica y la Adolescencia*. 2da ed. Madrid: Doyma. 2000. p. 177-201.
8. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4210-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0509>.
9. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1994;125(1):29-35. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(94\)70117](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(94)70117).
10. Stagi S, Scalini P, Farello G, Verrotti A. Possible effects of an early diagnosis and treatment in patients with growth hormone deficiency: the state of art. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):81. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0402-8>.
11. Vyas V, Kumar A, Jain V. Growth hormone deficiency in children: From suspecting to diagnosing. *Indian Pediatr.* 2017;54(11):955-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13312-017-1190-3>.
12. Díaz-Ortega MH, Peña-Torres E, Vanegas-Escamilla EP, Lammoglia JJ. Efectividad y seguridad de la somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la hormona del crecimiento. Reporte No 105. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2014 [citado 2020 Abr 7]. Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/07/847061/reporte-somatropina.pdf>.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE.) Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. Technology appraisal guidance [TA188] London: NICE; 2010 [citado 2020 Abr 7]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta188>.
14. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). Medicamentos a un clic. Somatropina. Bogotá D.C.: MinSalud; 2019 [citado 2020 Abr 7]. Disponible en: <http://www.medicamentosauunclic.gov.co/Consultas/frmBusquedas.aspx?idPpio=frmBusquedasIfrm.aspx?idPpio=1050>.
15. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 5857 de 2018 (diciembre 26): por la cual se actualiza integralmente el plan de beneficios en salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación, UPC. Bogotá D.C.: Diario Oficial 50818; enero 26 de 2019 [citado 2020 Abr 7]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%205857%20de%202018.pdf.
16. European Medicines Agency (EMA). Somatropin. Amsterdam: EMA; 2018 [citado 2020 Abr 7]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/somatropin>.
17. Allen DB. Cost-Conscious Growth-Promoting Treatment: When Discretion Is the Better Part of Value. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(3):145-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000493397>.
18. Allen DB. Growth Promotion Ethics and the Challenge to Resist Cosmetic Endocrinology. *Horm Res Paediatr.* 2017; 87(3):145-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000458526>.

19. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski M, Burman P, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):P1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0873>.
20. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). Sistema de Información de Precios de Medicamentos. Bogotá D.C.: MinSalud; 2019 [citado 2020 Abr 7]. Disponible en: <https://www.sispro.gov.co/central-prestadores-de-servicios/Pages/SISMED-Sistema-de-Informacion-de-Precios-de-Medicamentos.aspx>.
21. Romano-Gómez G, Ávila-Reina A. Análisis de impacto presupuestal de somatropina para el tratamiento de la restricción del crecimiento en niñas con síndrome de Turner en Colombia. Reporte No. 153. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2016 [citado 2020 Abr 7]. Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/07/846883/reporte-aip-153-somatropina-sindrome-de-turner-grg.pdf>.
22. México. Secretaría de Salud. Abordaje diagnóstico y seguimiento del paciente pediátrico con talla baja. México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2011 [citado 2020 Abr 8]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/510_GPC_Tallabaja/GER_TallaBaja.pdf.
23. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(3):G1-G70. Disponible en: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0430>.
24. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):E1072-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3888>.
25. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):361-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000452150>.
26. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wuhl E, Bacchetta J, Santos F, et al. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(9):577-89. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0161-4>.
27. Díaz-Ortega MH, Peña-Torres E, Vanegas-Escamilla EP, Javier-Lammogl J, Rojas W, Pautt T. Efectividad y seguridad de la somatropina para el tratamiento de la restricción del crecimiento en niñas con síndrome de Turner. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2014 [citado 2020 Abr 8]. Disponible en: <http://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/resource/?id=biblioref.referencesource.847060>.
28. Efectividad y seguridad de somatropina para el tratamiento del retardo de crecimiento en niños menores de 18 años con insuficiencia renal crónica. Reporte No. 7]. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2013 [citado 2020 Abr 8]. Disponible en: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/07/847421/somatropina_26112013.pdf.
29. Saz-Parkinson Z, Granados MS, Almedro-Motos N, Amate-Blanco JM. Adherencia al tratamiento con hormona de crecimiento recombinante en niños deficitarios: control terapéutico e impacto económico. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Instituto de Salud Carlos III; 2013 [citado 2020 Abr 8]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=19/02/2014-9ff9c6d29e>.
30. Edge R, la Fleur P, Adcock L. Human Growth Hormone Treatment for Children with Prader-Willi Syndrome?: A Review of Clinical Effectiveness, Cost- Effectiveness, and Guidelines. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2018.
31. Pozo-Román J. Crecimiento normal y talla baja. *Pediatría Integr.* 2015;19(6):411.e1-23.
32. Barstow C, Rerucha C. Evaluation of short and tall stature in children. *Am Fam Physician.* 2015;92(1):43-50
33. Pombo M, Audí L, Bueno M, Calzada R, Cassorla F, Diéguez A, et al. Tratado de endocrinología pediátrica. 4ta ed. Madrid: MacGraw-Hill; 2002.
34. España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Criterios para la utilización racional de hormona de crecimiento y el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGFI) humano en niños. [Citado 2020 Abr 8]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/HormonaCrecimiento/pdf/Criterios_HC_IGF1_Ninos_2019.pdf.
35. Chueca MJ, Berrade S, Oyarzábal M. Talla baja y enfermedades raras. *Anales Sis San Navarra.* 2008;31(Suppl 2):31-53.
36. Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJH. Short stature. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2007;68(suppl 2):1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000112052>.

37. Argente J. Challenges in the Management of Short Stature. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(1):2-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000442350>.
38. Argente J, Pérez-Jurado LA. Genetic causes of proportionate short stature. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(4):499-522. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.012>.
39. Allen DB, Cuttler L. Short stature in childhood - Challenges and choices. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1220-0. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1213178>.
40. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *J Pediatr.* 2014;164(Suppl 5):S1-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.02.027>.
41. Ranke MB, Wit JM. Growth hormone - past, present and future. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):285-300. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.22>.
42. 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;14(42):1-209. Disponible en: <https://doi.org/10.3310/hta14420>.
43. Greulich W, Pyle S. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford: Stanford University Press; 1959.
44. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: Management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):1253-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.111.6.1253>.
45. Yang A, Cho SY, Kwak MJ, Kim SJ, Park SW, Jin DK, et al. Impact of BMI on peak growth hormone responses to provocative tests and therapeutic outcome in children with growth hormone deficiency. *Sci Rep.* 2019;9(1):16181. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52644-1>.
46. Argentina. Sociedad Argentina de Pediatría S. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3ra ed. Buenos Aires: Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo; 2013.
47. Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, Bellone S, Loche S, Cappa M, et al. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(9):3323-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jcem.81.9.8784091>.
48. Chaler EA, Rivarola MA, Guerri B, Ciaccio M, Costanzo M, Travaglino P, et al. Differences in serum GH cut-off values for pharmacological tests of GH secretion depend on the serum GH method. Clinical validation from the growth velocity score during the first year of treatment. *Horm Res.* 2006;66(5):231-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000095005>.
49. Wagner IV, Paetzold C, Gausche R, Vogel M, Koerner A, Thiery J, et al. Clinical evidence-based cutoff limits for GH stimulation tests in children with a backup of results with reference to mass spectrometry. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(3):389-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0165>.
50. Borges Mde F, Teixeira FCC, Feltrin AK, Ribeiro KA, Nascentes , Resende EA, et al. Clonidine-stimulated growth hormone concentrations (cut-off values) measured by immunochemiluminescent assay (ICMA) in children and adolescents with short stature. *Clinics (Sao Paulo).* 2016;71(4):226-31. Disponible en: [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(04\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(04)09).
51. Chesover AD, Dattani MT. Evaluation of growth hormone stimulation testing in children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(5):708-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cen.13035>.
52. Felício JS, Janaú LC, Moraes MA, Zahalan NA, de Souza Resende F, de Lemos MN, et al. Diagnosis of Idiopathic GHD in Children Based on Response to rhGH Treatment: The Importance of GH Provocative Tests and IGF-1. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:638. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00638>.
53. Blum WF, Alherbish A, Alsagheir A, El Awwa A, Kaplan W, Koledova E, et al. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocr Connect.* 2018;7(6):R212-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0099>.
54. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):1-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000502231>.

55. Ranke MB, Wit JM. Reflections on the US Guidelines on Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):398-402. Disponible en <https://doi.org/10.1159/000452446>.
56. Bedogni G, Giannone G, Maghnie M, Giacomozzi C, Di Iorgi N, Pedicelli S, et al. Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) reference ranges for chemiluminescence assay in childhood and adolescence. Data from a population of in- and out-patients. *Growth Horm IGF Res.* 2012;22(3-4):134-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2012.04.005>.
57. Brabant G, Von Zur Mühlen A, Wüster C, Ranke MB, Kratzsch J, Kiess W, et al. Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: Results from a multicenter study. *Horm Res.* 2003;60(2):53-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000071871>.
58. America LC of. Esoterix. IGF1 Calculator. 2019 [citado 2020 Abr 9]. Disponible en: <https://www.esoterix.com/endocrinology-services/endocrinology-tools/calculator-igf1>.
59. Granada-Ybern ML, Audí-Parera L, Leis-Sestayo A, Alfayate-Guerra R, Aniel-Quiroga A, Álvarez-García E, et al. Factores a tener en cuenta en la interpretación de los resultados de la concentración sérica del factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1). *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5(2):51-8. Disponible en: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Sep.249>.
60. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Calculadora SDS IGF-1. [Citado 2020 Abr 9]. Disponible en: <https://www.seen.es/herramientasClinicas/calculadoraIGF1/calculadoras.aspx>.
61. Pombo M, Castro-Feijóo L. Hormona de crecimiento: dudas razonables después de más de tres décadas de experiencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2010;1(Suppl 1):41-7. Disponible en: <https://doi.org/10.3266/Pulso.ed.RevEspEP2010.vol1.SupplCongSEEP>.
62. Ranke MB. Growth Hormone Deficiency: Diagnostic Principles and Practice. In: Ranke MB, Mullis PE, editors. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*. 4ta ed. Basel: Karger; 2011 [citado Abr 9]. p. 102-37. Disponible en: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000327405>.
63. Chinoy A, Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(6):737-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.11.002>.
64. Klein RH, Alvarez-Jimenez R, Sukhai RN, Oostdijk W, Bakker B, Reeser HM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of orally administered clonidine: A model-based approach. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(5):300-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000350819>.
65. Seger DL, Loden JK. Naloxone reversal of clonidine toxicity: dose, dose, dose. *Clin Toxicol (Phila).* 2018;56(10):873-879. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1450986>.
66. Pallanti S, Bernardi S, Allen A, Chaplin W, Watner D, DeCaria CM, et al. Noradrenergic function in pathological gambling: blunted growth hormone response to clonidine. *J Psychopharmacol.* 2010;24(6):847-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0269881108099419>.
67. Hawkes CP, Grimberg A, Dzata VE, De Leon DD. Adding Glucagon-Stimulated GH Testing to the Diagnostic Fast Increases the Detection of GH-Sufficient Children. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(4):265-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000444678>.
68. Rhee N, Oh KY, Yang EM, Kim CJ. Growth hormone responses to provocative tests in children with short stature. *Chonnam Med J.* 2015;51(1):33-8. Disponible en: <https://doi.org/10.4068/cmj.2015.51.1.33>.
69. Lopera-Cañaveral MV, Campuzano-Maya G, González VB, Alfaro-Velásquez JM. Estudio del paciente con talla baja. *Medicina & Laboratorio.* 2009;15(11-12):511-31.
70. Creo AL, Schwenk WF. Bone age: A handy tool for pediatric providers. *Pediatrics.* 2017;40(6): e20171486. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1486>.
71. Pose-Lepe G, Villacrés F, Silva-Fuente-Alba C, Guilloff S. Correlación en la determinación de la edad ósea radiológica mediante el método de Greulich y Pyle versus la evaluación automatizada utilizando el software BoneXpert. *Rev Chil pediatría.* 2018;89(5):606-11. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/S0370-410620180050>.
72. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):804-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2017>.
73. Bakker NE, Van Doorn J, Renes JS, Donker GH, Hokken-Koelega AC. IGF-1 levels, complex formation, and IGF bioactivity in growth hormone-treated children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):3041-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1410>.

74. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). Guía de práctica clínica Basada en la evidencia para la promoción del crecimiento, la detección temprana y el enfoque inicial de alteraciones del crecimiento en niños menores de 10 años y la promoción del desarrollo, detección temprana y enfoque inicial de las alteraciones del desarrollo en niños menores de 5 años en Colombia. Bogotá D.C.: MinSalud; 2014 [citado 2020 Abr 9]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_563/GPC_crecimiento/gpc_crecimiento.aspx.
75. Durán P, Merker A, Briceño G, Colón E, Line D, Abad V, et al. Colombian reference growth curves for height, weight, body mass index and head circumference. *Acta Paediatr.* 2016;105(3):e116-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apa.13269>.
76. Kelly A, Winer KK, Kalkwarf H, Oberfield SE, Lappe J, Gilsanz V, et al. Age-based reference ranges for annual height velocity in US children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):2104-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4455>.
77. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child.* 1976;51(3):170-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/adc.51.3.170>.
78. Tanner J. Physical growth and development. In: Forfar JO, Arneil GC, editores. *Text book of Paediatrics*. Arneil: Churchill Livingstone; 1973. p. 224.
79. Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas-Rodríguez P. El niño de talla baja. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;1:236-54.
80. Ariza-Jiménez AB, Martínez-Aedo Ollero MJ, López-Siguero JP. Eficacia y seguridad del tratamiento sustitutivo en el déficit aislado de hormona del crecimiento. *An Pediatr.* 2019;90(5):285-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.05.0>.
81. Bidlingmaier M, Freda PU. Measurement of human growth hormone by immunoassays: current status, unsolved problems and clinical consequences. *Growth Horm IGF Res.* 2010;20(1):19-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2009.09.005>.
82. Finken MJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, et al. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocr Rev.* 2018;39(6):851-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00083>.
83. Mukhi D, Nishad R, Singh AK, Pasupulati AK. Growth hormone induces TGF- β 1 in glomerular podocytes: Implications in podocytopathy and proteinuria. *bioRxiv.* 2019;597344. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/597344>.
84. Villar J, Cheikh-Ismaïl L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: The Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014;384(9946):857-68. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60932-6).
85. Zeve D, Regelman MO, Holzman IR, Rapaport R. Small at Birth, but How Small? the Definition of SGA Revisited. *Horm Res Paediatr.* 2016; 86(5):357-360. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000449275>.
86. Chatelain P, Carrascosa A, Bona G, Ferrandez-Longas A, Sippell W. Growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *Horm Res.* 2007;68(6):300-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000107935>.
87. Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3080-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1506>.
88. Argente J, Tatton-Brown K, Lehwalder D, Pfäffle R. Genetics of Growth Disorders-Which Patients Require Genetic Testing? *Front Endocrinol.* 2019;10:602. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00602>.

Anexo 1. Ficha técnica del medicamento somatropina.

1. Presentaciones y formas farmacéuticas disponibles:

Nombre comercial	Presentación	Concentración	Dispositivo	Laboratorio	Forma farmacéutica
Genotropin®	5,3 mg	5,3 mg (16 UI)	Pen 0,1 mg por click	Pfizer	Polvo
Genotropin®	12 mg	12 mg (36 UI)	Pen 0,2 mg por click	Pfizer	Polvo
Saizen®	6 mg/mL	5,83 mg/mL (15 UI)	Easypod	Merck	Líquido
Saizen®	20 mg/2.5 mL	8 mg/mL (26,4 UI)	Easypod	Merck	Líquido
Norditropin®	5 mg / 1,5 mL	3,33 mg/mL → 10 UI. 5 mg → 15 UI	Pluma prellenada	Novo Nordisk	Líquido
Norditropin®	10 mg / 1,5 mL	6,7 mg/mL → 20 UI. 10 mg → 30 UI	Pluma prellenada	Novo Nordisk	Líquido
Norditropin®	15 mg/ 1,5 mL	10 mg/mL → 30 UI. 15 mg → 45 UI	Pluma prellenada	Novo Nordisk	Líquido
Omnitrope®	10 mg / 1,5 mL	6,7 mg/mL → 20 UI. 10 mg → 30 UI	Surepal 10	Sandoz GMBH	Líquido
Omnitrope®	15 mg / 1,5 mL	10 mg/mL → 30 UI. 15 mg → 45 UI	Surepal 15	Sandoz GMBH	Líquido

Fuente: Elaboración propia.

Para otras moléculas de somatropina disponibles en Colombia consultar el sitio web del INVIMA

2. Indicaciones terapéuticas:

La somatropina está aprobada en Colombia para el tratamiento de los siguientes trastornos de crecimiento en niños y adolescentes y su posología debe adaptarse a las necesidades de cada niño y al tipo de condición a tratar:

Nombre comercial	Deficiencia de hormona del crecimiento	Síndrome de Turner	Síndrome de Prader Willi	Insuficiencia Renal Crónica	Nacidos pequeños para la edad gestacional sin reatrapaje posterior a 4-5 años
Genotropin® (Pfizer)	X	X	X	X	X
Saizen® (Merck)	X	X	-	X	X
Norditropin® (Novo nordisk)	X	X	-	X	X
Omnitrope® (Sandoz)	X	X	X	X	X

Fuente: Elaboración propia.

3. Administración:

La administración de la somatropina puede ser subcutánea (brazo, abdomen, glúteos o muslos con rotación de los sitios de inyección para evitar lipoatrofia) y se debe suministrar entre las 7 y las 8 de la noche de 6 a 7 veces por semana.

4. Contraindicaciones:

Las contraindicaciones conocidas de la somatropina son:

- Hipersensibilidad a excipientes.
- Posoperatorio de cirugía mayor (corazón, abdomen, trauma múltiple)
- Insuficiencia respiratoria aguda debido a mayor riesgo de mortalidad
- Malignidad activa
- Pacientes pediátricos con epífisis cerradas.
- Retinopatía diabética no proliferativa activa.
- Pacientes con síndrome de Prader-Willi y obesidad grave, apnea del sueño, obstrucción de vías respiratorias o insuficiencia respiratoria grave.

5. Reacciones adversas:

Las reacciones adversas de la somatropina se clasifican en:

- *Frecuentes* (<10%): dentro de estas reacciones se encuentran edema, rash, artralgias, mialgias, cefalea, rinitis y parestesias.
- *Muy raras*: dentro de estas reacciones se encuentran deslizamiento epifisario o necrosis avascular de la cabeza femoral, hipotiroidismo, hiperglicemia, náuseas, escoliosis, recaída tumoral en pacientes con antecedentes de neoplasia, apnea en pacientes con síndrome de Prader-Willi, hematuria, pancreatitis, infecciones, hipertensión y anafilaxia.

6. Interacciones farmacológicas:

Las interacciones farmacológicas de la somatropina se dan con glucocorticoides, anticonvulsivantes, ciclosporinas, estrógenos orales, insulina e hipoglucemiantes orales.

7. Sobredosis y datos toxicológicos:

En casos de toxicidad severa, la somatropina debe discontinuarse hasta por 5 días, luego se reinicia a una dosis del 50%; si la toxicidad grave se repite o no desaparece en 5 días, se debe detener el tratamiento, pues a corto plazo produce hipoglucemia e hiperglucemia y a largo plazo puede producir acromegalia. De igual forma es probable que cause retención de líquidos.

8. Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción: la somatropina se une a un receptor dimérico en la membrana celular de las células diana, lo que produce una transducción de señales intracelulares. Algunos efectos farmacodinámicos están mediados por el nivel de IGF -1 producido en el hígado y a nivel local (crecimiento esquelético y síntesis de proteínas), mientras que otros son consecuencia de los efectos directos de la hormona (lipólisis). De esta manera, la somatropina estimula el crecimiento de los tejidos, el crecimiento lineal (altura) y el metabolismo de las proteínas, los carbohidratos, los lípidos y los minerales.

9. Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: la somatropina tiene una biodisponibilidad por vía subcutánea >70%. Una dosis subcutánea de 0,035 mg/kg origina valores plasmáticos de C_{max} y t_{max} en el rango de 13-35 ng/mL en 3 y 6 horas, respectivamente. La velocidad de absorción se afecta por el lugar de administración, el flujo sanguíneo subcutáneo, la actividad muscular, el volumen y concentración del medicamento inyectado, la profundidad de la inyección (inicio de acción más rápido por vía Intramuscular que subcutánea) y la temperatura corporal (el aumento de la temperatura produce vasodilatación y disminuye la viscosidad, lo que aumenta la solubilidad del fármaco; el efecto contrario se logra aplicando frío).

Distribución: el volumen de distribución de la somatropina puede ser superior a los 1.3 L/kg, reportándose en algunas presentaciones valores de 12 L.

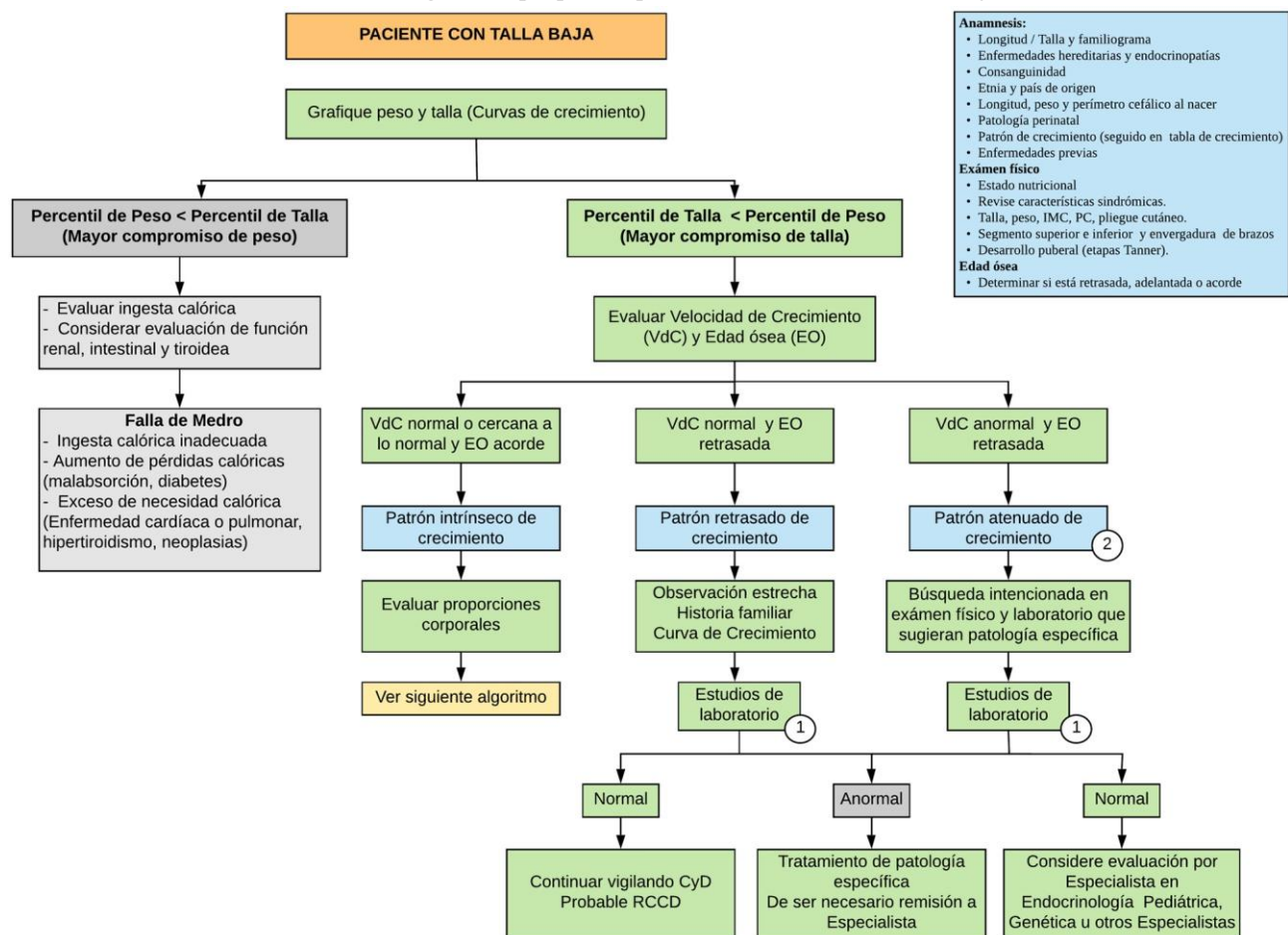
Metabolismo: la somatropina actúa mediante un metabolismo hepático.

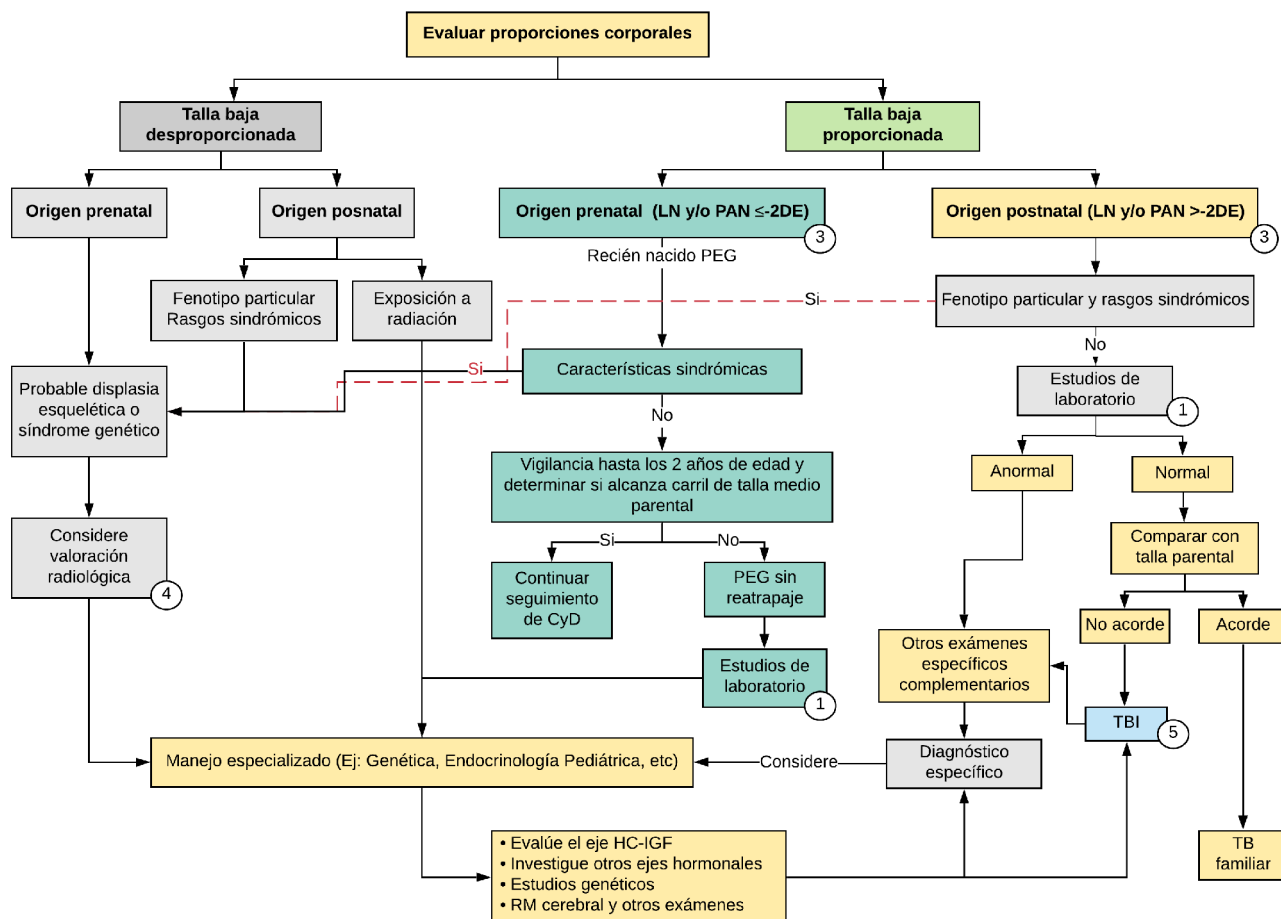
Eliminación: la eliminación de la somatropina se da por vía renal. Después de administración subcutánea, se alcanzan semividas de 2-3 horas, aunque la semivida ($t_{1/2}$) en plasma es corta, su $t_{1/2}$ biológica es considerablemente más larga y la administración una vez al día es suficiente.

10. Consideraciones de uso del medicamento:

- Antes de administrar somatropina se debe verificar que la solución inyectable sea transparente.
- El medicamento debe mantenerse refrigerado (2-8°C), pero sin congelar, y se debe proteger de la luz.
- La estabilidad de la molécula del medicamento varía según el laboratorio de referencia, para lo cual hay que revisar las especificaciones de la molécula según la casa comercial.

Anexo 2. Algoritmo propuesto para la clasificación de talla baja.





LN: longitud al nacer; PAN: peso al nacer; DE: Desviación estándar; PEG: Pequeño para la edad gestacional; TB: talla baja; TBI: bala baja idiopática; VdeC: velocidad de crecimiento; EO: edad ósea; HC: hormona de crecimiento; CyD: crecimiento y desarrollo; RCCD: retraso constitucional de crecimiento y desarrollo.

Anexos de la numeración contenida en el Algoritmo:

1. Estudios de laboratorio: cuadro hemático, ferritina, PCR, VSG, BUN, creatinina, transaminasas, fosfatasa alcalina, ionograma, gases venosos en <3 años, uroanálisis, TSH, T4 libre, IGF-1 y cariotipo en todas las niñas. IgA anticuerpos antitransglutaminasa si hay sospecha de enfermedad celíaca.
2. ALERTA: Siempre es un patrón de crecimiento patológico y hay que descartar una enfermedad.
3. Utilizando los parámetros de referencia de INTERGROWTH 21.
4. Se deben realizar estudios radiológicos y de acuerdo a semiología remitir a genética para

evaluar pertinencia en realización de estudios especializados ante la sospecha de displasias esqueléticas congénitas (*acondroplasia, hipocondroplasia, displasias epifisarias múltiples, rasopatías, entre otras*). Así mismo identificar niños con TB desproporcionada adquirida secundaria a malformaciones, radioterapia, tumores y otras enfermedades.

5. Dentro de las causas de talla baja de etiología desconocida, está la talla baja idiopática (TBI). En general, los pacientes con TBI tienen peso normal al nacer y suficiencia de HC. Si no hay un diagnóstico específico y la talla baja es grave o tiene un componente familiar, debe considerarse la remisión al genetista para la evaluación de la necesidad de un estudio de exoma.

Anexo 3. Consentimiento informado para el inicio de tratamiento con somatropina

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL USO DE SOMATROPINA
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**

Señor(a) padre (madre) de familia y/o acudiente:

Teniendo en cuenta, que, de acuerdo al diagnóstico médico, su hijo cuenta con una de las indicaciones aprobadas para el uso de hormona de crecimiento en Colombia, a continuación encontrará información sobre el medicamento ofrecido para tal fin. Esta información le permitirá despejar las dudas sobre el tratamiento y autorizarlo, lo que contribuirá al éxito del mismo.

¿Qué es la hormona de crecimiento?

La hormona de crecimiento es una sustancia que produce la glándula hipófisis y que se encarga de regular el crecimiento del cuerpo, lo que ayuda a aumentar la estatura y la masa muscular, y a disminuir la grasa corporal. Esta hormona también ayuda a controlar el metabolismo del cuerpo, que es el proceso por el cual las células convierten la comida en energía y producen otras sustancias que el cuerpo necesita. Cuando existe una condición médica que requiere la administración de la hormona de crecimiento se realiza la terapia de suplencia con la forma sintética de la hormona (también llamada *somatropina*), la cual no está cubierta por el Plan de Beneficios en Salud, pues se considera un medicamento de alto costo y la aprobación de su administración se realiza a través de la plataforma de MIPRES del Ministerio de Salud y Protección Social.

¿Cuáles son las indicaciones aprobadas en Colombia para su uso?

1. Deficiencia de la hormona del crecimiento
2. Síndrome de Turner
3. Síndrome de Prader-Willi
4. Enfermedad renal crónica en menores de 18 años
5. Niños nacidos pequeños para la edad gestacional sin reatrapaje

¿En qué casos no está aprobado el uso de hormona de crecimiento en Colombia?

1. Talla baja familiar
2. Talla baja idiopática (de causa no conocida)
3. Talla baja de otros orígenes sindrómicos (Noonan, Silver Rusell, Down, etc.)
4. Mutación del gen *SHOX*
5. Fibrosis quística
6. Hiperplasia adrenal congénita
7. Quemaduras severas
8. Artritis reumatoidea juvenil
9. Síndrome de intestino corto
10. Acondroplasia e hipocondroplasia

¿Cómo se administra la hormona de crecimiento?

El medicamento se administra en inyecciones subcutáneas (bajo la piel) una vez al día, a la hora de acostarse e idealmente en un horario no superior a las 8 de la noche, de 6 a 7 veces por semana. Puede aplicarse en el hogar, e incluso los niños mayores pueden aprender cómo inyectarse ellos mismos. Por tratarse de un medicamento biológico, este requiere refrigeración y se debe evitar la congelación del producto (tenga esto en cuenta para el transporte y almacenamiento). Esta información se ampliará en el respectivo entrenamiento para su aplicación.

El médico tratante decidirá la dosis, frecuencia y presentación del medicamento a administrar en función del diagnóstico, peso o superficie corporal de su hijo. La aplicación del medicamento requiere de un entrenamiento para el cual será contactado al momento de la primera entrega. Siga exactamente las instrucciones de administración indicadas.

¿Cuáles son los beneficios del tratamiento con hormona de crecimiento?

De acuerdo con la indicación médica por la que es prescrito el medicamento para su hijo, se esperan beneficios que serán ampliamente explicados por el médico tratante y que no solo implican la recuperación de la talla sino cambios en la composición corporal (normalización de masa muscular y ósea) y disminución del riesgo cardiovascular. En lo referente a la talla, cuanto antes se realice el tratamiento mayor será la probabilidad de que su hijo crezca hasta alcanzar una estatura adulta cercana a lo esperado según los objetivos terapéuticos establecidos. Durante el primer año de tratamiento se espera la mayor velocidad de crecimiento, la cual se reducirá un poco durante los siguientes 2 años. Después de esto la tasa de crecimiento disminuye lentamente.

Hay que tener presente que la acción y aplicación de la terapia con hormona del crecimiento es diaria y por ello se requiere estricta adherencia, no solo a la aplicación del medicamento sino a los ajustes requeridos en los factores determinantes del crecimiento como lo son la higiene de sueño, la actividad física y la alimentación saludable (libre de procesados). El no seguimiento de estas recomendaciones puede acarrear la no respuesta a la acción del medicamento, por lo que se requiere compromiso de todo el núcleo familiar para el éxito del tratamiento.

Un pequeño porcentaje de los pacientes tratados no responde al tratamiento, por lo que se debe evaluar el impacto en los controles periódicos, requiriéndose eventualmente el ajuste de la dosis o el retiro del medicamento cuando se considera que no ha habido respuesta al mismo.

¿Cuáles son los riesgos del tratamiento con hormona de crecimiento?

Los eventos adversos se clasifican medicamente en frecuentes (afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes), poco frecuentes (afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes), raros (afectan entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes), muy raros (afectan a 1 de cada 100.000 pacientes) y de frecuencia desconocida (la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles). De acuerdo con esta clasificación, los efectos adversos descritos con el uso de somatropina son los siguientes:

1. *Efectos adversos frecuentes:* enrojecimiento y picazón en el lugar de inyección. Si esto es especialmente molesto, debe comentarlo con el médico tratante.
2. *Efectos adversos poco frecuentes:* síndrome del túnel carpiano, caracterizado por sensación de “corrientazo” persistente, con sensación de quemazón, dolor y/o adormecimiento en la mano; dolor de cabeza (aislado); edema (hinchazón); dolor muscular; y dolor y trastornos en las articulaciones. Estos efectos adversos suelen aparecer al inicio del tratamiento y son transitorios (semejantes a los “dolores de crecimiento”).
3. *Efectos adversos muy raros:* deslizamiento epifisario de la cabeza femoral (un problema en la cadera que se produce si el cartílago del crecimiento de la cabeza del fémur se desplaza) y necrosis avascular de la cabeza femoral (un proceso patológico en el que las células que componen la cabeza del fémur mueren al no recibir suficiente aporte sanguíneo). Si su hijo presenta una cojera no explicada y dolor de cadera o de rodilla debe comentarlo con el médico tratante. También se puede presentar reducción de

los niveles de hormona tiroidea y, si es necesario, se le recetará el tratamiento adecuado, que en general es transitorio durante el uso de la terapia con hormona de crecimiento.

4. *Frecuencia desconocida*: dolor de cabeza, problemas de visión, malestar (náuseas) y ganas de vomitar, manifestaciones que pueden ser síntomas de aumento de presión intracraneana. También se puede presentar hiperglucemia (niveles elevados de glucosa en sangre), erupción cutánea, dificultad para respirar, párpados, cara o labios hinchados; síncope. Cualquiera de estos síntomas puede indicar una reacción alérgica, por lo que si se presentan se debe suspender el medicamento y consultar al médico tratante. Si los síntomas son severos lleve a su hijo al servicio de urgencias.

Aunque no existe evidencia del aumento de la incidencia de leucemia en pacientes tratados con hormona de crecimiento y que no tienen factores de predisposición, se han descrito algunos casos de leucemia en pacientes tratados con somatropina por déficit de hormona de crecimiento. De forma rara se ha descrito inflamación del páncreas

De igual forma, se han descrito casos de apnea del sueño y muerte súbita en pacientes con síndrome de Prader-Willi tratados con hormona de crecimiento, así como aparición o acentuación súbita de la alineación de la columna vertebral (escoliosis).

En los casos que la deficiencia de la hormona de crecimiento es secundaria a tratamientos para cáncer existe riesgo de reactivación y recaída de la tumoración; este riesgo depende de las características de la enfermedad de base o del tratamiento usado, como es el caso de los tumores intracraneales y el requerimiento previo de radioterapia. Los pacientes con sobredosificación crónica pueden adquirir rasgos acromegaloides (exceso de crecimiento de ciertas partes del cuerpo).

Por último, en raras ocasiones se ha descrito la aparición de ginecomastia (desarrollo del tejido mamario) en varones prepuberales tratados con hormona de crecimiento.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre su hijo es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este documento debe informar al médico tratante, ya que puede que se necesite reducir la dosis o suspender el medicamento.

¿Existen riesgos a largo plazo por el uso de hormona de crecimiento?

Los resultados de los estudios de seguimiento a largo plazo de pacientes que han usado hormona de crecimiento no evidencian un efecto carcinogénico generado por el uso de la hormona de crecimiento recombinante en pacientes sin cáncer previo. En la actualidad se encuentra en investigación el estudio de posibles efectos sobre el cáncer de hueso, vejiga y linfoma Hodgkin.

¿Es posible cambiar la marca del medicamento?

La somatropina es un medicamento biológico cuya estructura molecular es igual a la de la hormona que produce naturalmente el cuerpo humano, por lo que el riesgo de alguna reacción adversa es muy bajo. Al cambiar de marca del medicamento es esperable una respuesta del sistema inmunológico (anticuerpos) que puede afectar la efectividad del medicamento en una baja proporción; sin embargo, la evidencia disponible sobre posibles afectaciones en los resultados del tratamiento es escasa, por lo que debe tenerse en cuenta esta consideración antes de iniciar el cambio a otra marca del medicamento y analizar con el médico tratante los riesgos y beneficios de manera individualizada.

¿Qué pasa si no acepto que mi hijo reciba la hormona?

El inicio oportuno de tratamiento con la hormona de crecimiento aumenta las probabilidades de crecimiento adecuado. Las niñas con síndrome de Turner que no reciban el tratamiento expresarán una estatura mucho menor a lo esperado genéticamente, además de una menor acreción de la masa ósea. En general, si se decide no iniciar la terapia, su hijo puede presentar retraso en el crecimiento y baja talla para la edad, lo que podría tener implicaciones en su salud emocional y social. Además, hasta este momento hay estudios que sugieren la posibilidad de que este tratamiento disminuye el riesgo cardiovascular.

Nombre y apellido del paciente: _____

Tipo de documento: _____ Número de documento: _____

Fecha de nacimiento: _____

Edad: _____ años _____ meses _____

A través de su representante legal (padre o madre de familia)

Nombre y apellidos: _____ Tipo de documento: _____

Número de documento: _____

Indicar relación (padre, madre, tutor legal): _____

Declaro que he sido informado por el médico

Nombre y apellidos: _____

Tipo de documento: _____ Número de documento: _____

RM: _____ Especialista en: _____

Que, según el diagnóstico: _____, **se me ha indicado que mi hijo debe iniciar tratamiento farmacológico con hormona de crecimiento (somatropina), con las siguientes características:**

Nombre comercial: _____

Posología (indicar: vía, dosis (mcg/kg/día) y frecuencia): _____

Duración prevista del tratamiento: _____

De igual forma, se me ha informado acerca de la efectividad del tratamiento:

Es previsible el aumento de la talla final en las indicaciones aceptadas, pero **existe la posibilidad de no respuesta al tratamiento**. No hay datos disponibles sobre la altura final en el síndrome de Turner para población colombiana.

Descripción de riesgos personalizados y molestias probables (Información del médico respecto a las circunstancias particulares del paciente): _____

Declaración del paciente y o su cuidador:

Tras recibir esta información, como padre y/o su representante legal, **Declaro:**

- Haber recibido la información del médico acerca de los riesgos personalizados del tratamiento y haber leído el prospecto de la especialidad farmacéutica.
- Estar satisfecho con la información recibida y haber obtenido aclaración del facultativo sobre las dudas planteadas.
- Conocer la posibilidad de revocar el consentimiento dado en cualquier momento, sin expresión de causa y sin consecuencias en la atención futura.

- Aceptar ser incluido y asistir a las citas médicas del programa de hormona de crecimiento dentro de lo establecido para el control y seguimiento de los pacientes con uso de la misma como requisito para dar continuidad al suministro de los insumos y medicamento.

Recogida de datos:

Yo _____ identificado(a) con _____ número _____ de _____ autorizo al personal médico de la institución para **realizar prescripción de HORMONA DE CRECIMIENTO (SOMATROPINA) a mi hijo (a).**

De igual forma declaro, teniendo la capacidad legal para hacerlo, que:

- He sido informado sobre la naturaleza y propósito de los procedimientos descritos en este documento, así como lo relativo a las complicaciones más frecuentes derivadas de los mismos; además se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas ellas han sido contestadas satisfactoriamente.
- He sido informado de los métodos alternativos de tratamiento, en caso de que los hubiese, al igual que de las ventajas y desventajas de cada uno de ellos.
- He informado al médico de la condición actual y las enfermedades generales de mi hijo para la valoración de las posibles contraindicaciones.
- Tengo conocimiento que puedo retirar o revocar la autorización para el uso del medicamento si lo estimo oportuno, sin que ello repercuta en los cuidados médicos.
- Estoy enterado de los riesgos propios del tratamiento indicado.
- He sido informado de que no existen garantías absolutas que el resultado del tratamiento sea satisfactorio.

Yo, Dr.(a) _____, como médico tratante, después de explicar al representante legal del paciente el procedimiento y el contenido del presente documento, le he consultado si desea información complementaria o si tiene alguna inquietud sobre su tratamiento, a lo cual este manifestó _____

De igual manera se consulta al representante legal del paciente si autoriza realizar fotografías y grabar la intervención con fines académicos o científicos sin que se divulgue su nombre o el de sus familiares, a lo cual contestó: SI _____ NO _____

En constancia, se firma en _____, a los _____ días del mes de _____ de 20_____

Nombre del representante legal del paciente: _____

Cédula: _____

Firma: _____ **Huella:** _____

Médico (Firma y Sello): _____

Registro Médico: _____ **Huella:** _____

Anexo 4. Disentimiento informado para el inicio de tratamiento con somatropina

DISENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____, identificado (a) con _____ número _____ de _____, después de ser informado de la naturaleza y riesgos de la administración de la hormona de crecimiento (*somatropina*), las consecuencias de la no aplicación y la ausencia de alternativas para el tratamiento de mi enfermedad o la de mi hijo, a la luz del conocimiento científico actual, manifiesto de forma libre y consciente la **NEGACIÓN DEL CONSENTIMIENTO** para su realización, haciéndome responsable de las consecuencias que pueden derivarse de esta decisión, por los siguiente(s) motivo(s): _____

En constancia se firma en _____, a los _____ días del mes de _____ de 20 _____

Nombre del representante legal del paciente: _____

Cédula: _____

Firma: _____ **Huella:**

Médico (Firma y Sello): _____

Registro Médico: _____ **Huella**