

2020



# Estándar de Práctica Clínica (EPK) para el uso adecuado de somatropina en niños

PRESIDENCIA DE SALUD E INNOVACIÓN  
INSTITUTO GLOBAL DE EXCELENCIA CLÍNICA

KERALTY |





## ESTÁNDAR DE PRÁCTICA CLÍNICA KERALT PARA EL USO ADECUADO DE SOMATROPINA EN NIÑOS

### EQUIPO TEMÁTICO

**Estefanía Pinzón Serrano**

MD. Endocrinóloga Pediatra  
EPS Sanitas

**Ángelo Mauricio López Miranda**

MD. Pediatra  
Jefe de Pediatría  
EPS Sanitas

**Dora Cilia Romero Acosta**

MD. Epidemióloga  
Mágister en Salud Pública  
Gestora - EPS Sanitas

**Andrea Carolina Castro Tobón**

MD. Epidemióloga  
Master en Business Intelligence  
Gestora - EPS Sanitas

### EQUIPO METODOLÓGICO

**Instituto Global de Excelencia Clínica Keralty**

**Liliana Isabel Barrero Garzón**

MD. Esp. Epidemiología Clínica  
Centro de Medicina Basada en Evidencia

**Nancy Yomayusa González**

MD. Internista-Nefróloga  
Presidencia Global de Salud e Innovación

**Fredy Mendivelso Duarte**

MD. Epidemiólogo. MSc. MPH. FETP  
Centro de Medicina Basada en Evidencia

**Adriana Ávila Reina**

Economista de la Salud  
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud

**Eduardo Low Padilla**

DDS. MSc. Farmacoepidemiología  
Esp. Farmacología

Esp. Farmacoeconomía

Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud

**Luis Alfonso Laverde Gaona**

MD. Esp. Epidemiología  
MSc. Farmacología  
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud

**Olga Victoria Gómez Gómez**

MD. Esp. Medicina Familiar. Epidemiología  
Centro de Gobernanza Clínica

**Ana María Castillo Gutierrez**

MD. Esp. Medicina Familiar  
Centro de Cuidado y Métricas Centradas en la Persona

**Juan Ramón Acevedo Peña**

MD, MSc. Esp. Medicina Interna  
Centro de Seguridad para las personas

### COLABORADORES KERALT

**Giovanna Andrea Manrique Torres**

Química Farmacéutica  
Directora de Compras de Medicamentos  
Vicepresidencia Compras - Keralty

**Jhonny Alfonso Hoyos**

Gerente de Compras de Medicamentos  
Vicepresidencia Compras  
Keralty

**Johanna Vargas Rodríguez**

Médica Patóloga Clínica  
Directora Médica  
Laboratorio Clínico

**Sofía Arrieta Mendoza**

Química Farmacéutica  
Subgerencia de Medicamentos  
EPS Sanitas

**Carlos Eduardo Pinzón Flórez**

Subgerente de medicamentos  
Vicepresidencia de Salud  
EPS Sanitas

**Juan Javier López Rivera**

MD. Genetista  
Laboratorio de Citogenética  
Colsanitas

### AVALA

**Comisión Global de Pediatría Keralty**

**Presidencia Global de Salud e Innovación Keralty**

**Vicepresidencia de Operaciones y Gestión Sanitaria Keralty**

*Todos los miembros del equipo declararon sus conflictos de intereses antes de iniciar el desarrollo del presente trabajo.*



## ESTÁNDAR DE PRÁCTICA CLÍNICA KERALTV PARA EL USO ADECUADO DE SOMATROPINA EN NIÑOS

### ¿Qué es la somatropina?

La somatropina es la forma sintética de la hormona de crecimiento (HC) humana que se produce en la parte anterior de la glándula hipófisis. Aumenta el crecimiento mediante una acción directa sobre las placas de crecimiento y mediante la producción de factores de crecimiento similares a la insulina (especialmente IGF-1), principalmente en el hígado. La HC también tiene efectos importantes sobre el metabolismo de las proteínas, los lípidos y los carbohidratos, no solo durante la infancia, sino durante la vida adulta (1).

Cuando exista una condición médica que requiera la administración de la HC, se realiza la terapia de suplencia con somatropina, de acuerdo con las indicaciones aprobadas en cada país.

### ¿Cuáles son las indicaciones terapéuticas de la somatropina?

La somatropina se recomienda como la opción de tratamiento para niños con problemas de crecimiento asociados con cualquiera de las siguientes condiciones:

1

DHC

**Deficiencia de hormona del crecimiento**

Es un trastorno poco frecuente y heterogéneo, en términos de etiología, patogénesis y edad de diagnóstico. Se caracteriza por la ausencia parcial o total de la HC y su prevalencia en la infancia varía entre 1/3.480 y 1/30.000 niños. Es la causa endocrina más común de talla baja (TB). La DHC puede ser congénita o adquirida y en la mayoría de los casos es idiopática. Puede presentarse de forma aislada o asociado a otras insuficiencias hipofisarias. El diagnóstico se basa en *evaluación auxológica del paciente + evaluación bioquímica del eje HC-IGF-1 + imágenes del eje hipotálamo-hipófisis (1-3)*.

2

ST

**Síndrome Turner**

Es un desorden en mujeres definido por la ausencia completa o parcial del segundo cromosoma X en presencia de una o más manifestaciones clínicas como falla ovárica y talla baja. Aunque no existe DHC si puede haber falta de sensibilidad a la HC debido a la haploinsuficiencia del gen que contiene el homeobox de talla baja. La prevalencia varía entre 1/1.500 y 1/2.500 niñas. Las pacientes no tratadas con HC son aproximadamente 20 cm más bajas que las mujeres normales dentro de sus respectivas poblaciones (1,4,5).

3

SPW

### Síndrome Prader Willi

Es un desorden genético causado por una anomalía en el cromosoma 15. Se caracteriza por hipogonadismo, talla baja, hipotonía, dismorfismo, hipoventilación, obesidad y problemas en el comportamiento. La prevalencia varía entre 1/15.000 y 1/25.000 nacidos vivos. Generalmente no se requieren pruebas de provocación de HC por la alteración en la secreción de HC en la mayoría de los niños (1,6).

4

ERC

### Enfermedad renal crónica en <18 años

La ERC se produce cuando existen anomalías en la función o estructura renal por más de 3 meses y puede ser causada por trastornos congénitos, glomerulares e infecciones. La falla de crecimiento asociada con ERC generalmente comienza cuando la tasa de filtración glomerular cae al 50% de lo normal y se asocia con restricción del crecimiento intrauterino, malnutrición, enfermedad mineral-ósea, acidosis metabólica, pérdida de electrolitos y alteraciones en los ejes somatotropo y gonadotropo. En la ERC avanzada se produce un estado de insensibilidad de la HC que se caracteriza por el déficit de IGF-1. La incidencia de ERC en niños varía entre 2.4 y 15.8 casos por millón de habitantes <15 años de edad (1,7,8).

5

PEG

### Nacidos pequeños para la edad gestacional sin reatrapaje

Un niño nacido PEG es aquel cuyo peso y/o talla al nacer es al menos 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media para su edad gestacional. Tienen mayor riesgo de hipertensión, diabetes, talla baja y menor coeficiente intelectual. La incidencia varía entre 2,3 y 10%. Aproximadamente el 10% de los niños nacidos PEG no alcanza el rango de altura normal. Aquellos niños que no logran un reatrapaje de su crecimiento entre los 2 años y los 4 años de edad son candidatos para el tratamiento con hormona del crecimiento (1,9).

6

SHOX

### Deficiencia del gen que contiene homeobox de baja estatura

\*Excepto en Colombia

El gen que contiene homeobox de talla baja (SHOX) se encuentra en los extremos distales de los cromosomas X y Y, y desempeña un papel en el crecimiento de los huesos largos. El deterioro del crecimiento ocurre si una copia del gen SHOX se inactiva por mutación o delección (haploinsuficiencia), lo que puede causar baja estatura en personas con afecciones como el ST, el Síndrome de Leri-Weil y discondrosteosis. El diagnóstico (auxológico, radiológico y genético) es necesario para poder ofrecer el tratamiento con HC. La prevalencia varía entre 1/2.000 y 1/4.000 personas en población general (1,10).

\*

**NOTA**

**En Colombia**, el uso de somatropina está aprobada para todas las indicaciones excepto el déficit del gen SHOX (11,12).

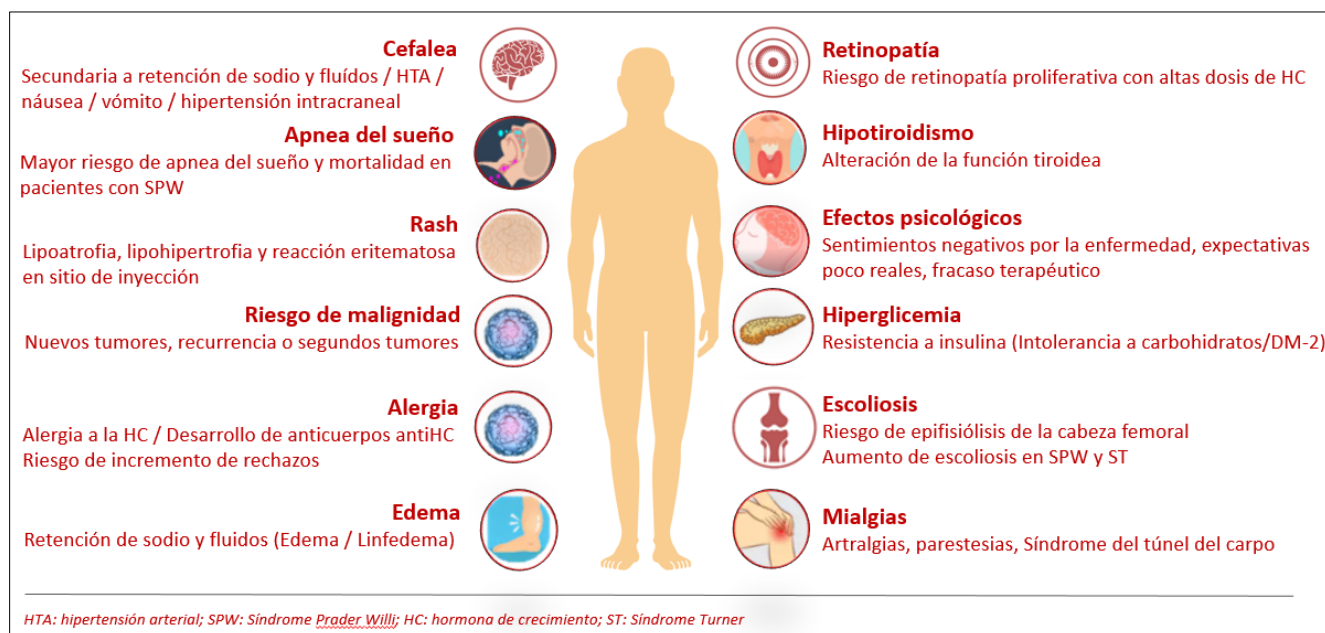
### ¿Cuáles son las contraindicaciones de uso de la somatropina?

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.
- En pacientes con epífisis cerradas.
- En caso de falta de voluntad del paciente o de su familia.
- En pacientes con hiperparatiroidismo secundario grave (hormona paratiroidea > 500 pg/ml).
- En pacientes con retinopatía diabética proliferativa o no proliferativa grave.
- En pacientes con enfermedad crítica aguda.

- En pacientes en postoperatorio de cirugía mayor (corazón, abdomen, trauma múltiple).
- Durante el primer año después del trasplante renal.
- En pacientes con neoplasia activa.
- En pacientes con insuficiencia respiratoria aguda debido al mayor riesgo de mortalidad.
- En pacientes con Síndrome Prader-Willi con obesidad grave, apnea del sueño, obstrucción de vías respiratorias o insuficiencia respiratoria grave (6,8).

### ¿Cuáles son los efectos secundarios más frecuentes del uso de somatropina?

**Figura 1. Efectos secundarios más frecuentes asociados al uso de somatropina en niños**



Adaptado de [https://www.freepik.es/vector-gratis/iconos-organos-humanos-figura-masculina-infographics-conjunto-ilustracion-vectorial\\_1159240.htm](https://www.freepik.es/vector-gratis/iconos-organos-humanos-figura-masculina-infographics-conjunto-ilustracion-vectorial_1159240.htm). Contenidos de Román P. Indicaciones de la HC y posibles indicaciones futuras. *Pediatr Integral* 2003;VII(7):512-525.

## ¿Cuáles son las dosis de somatropina usualmente recomendadas en cada una de las indicaciones aprobadas?

Indicación terapéutica	Dosis en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$	Dosis en $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$	Dosis promedio en UI/Kg*	Ref.
DHC	22-35	0,023-0,034	0,07 – 0,1	(13)
ST	45-50	0,045-0,05	0,14 – 0,15	(5)
SPW	35	0,017-0,035	0,05 – 0,1	(6,14)
ERC <18 años	45-50	0,045-0,05	0,14 – 0,15	(8)
PEG sin reatrapaje	35-70	0,035-0,07	0,1 – 0,2	(1,15)
SHOX**	45-50	0,045-0,05	0,14 – 0,15	(1)

\*1 mg de Somatropina corresponde a 3UI de somatropina. \*\*SHOX: No aprobado en Colombia.

### NOTA

La somatropina se debe administrar en la **noche** (6 a 7 veces por semana), mediante inyección **subcutánea** (SC) en la parte posterior de la parte superior del brazo, abdomen, glúteos o muslos con rotación regular de los sitios de inyección para **evitar la lipotrofia**.

## ¿Cuáles usos de la somatropina no están incluidos en el marco regulatorio de los países en donde tiene presencia Keralty?

- VIH
- Síndrome de intestino corto
- Quemaduras severas
- Fibrosis quística

- Acondroplasia e hipocondroplasia
- Artritis reumatoidea juvenil
- Hiperplasia suprarrenal
- Talla baja idiopática

### NOTA

- La prescripción de somatropina para estos usos en Colombia es off-label y no está en lista UNIRS.
- Para cada uno de los demás países, el uso de HC obedecerá a las políticas regulatorias locales.

## ¿Cuáles son los criterios de remisión en pacientes con talla baja, desde Pediatría a Especialista en Endocrinología?

El Médico Pediatra deberá remitir al paciente al Endocrinólogo Pediatra cuando:

- Se documente una VC\* < Percentil 25 (o <4,5 cm/año en edad escolar) en quien no se detecta una causa específica de la TB\*.
- Se esté frente a un niño nacido PEG, sin recuperación de talla a los 2 años de edad y cuya VC se encuentra < Percentil 25.
- El paciente presente TB con peso alto para la talla en rango de obesidad y sospecha de hipotiroidismo o exceso de glucocorticoides o deficiencia de HC.
- Se detecte discordancia entre la edad y la madurez sexual según Tanner (16).

- Se detecte edad ósea retrasada o sospecha clínica de hipotiroidismo en niños con TB posnatal.
- Se sospeche o identifique alguna de las siguientes patologías: DHC, disfunción en la secreción de HC secundaria a radioterapia, ERC en diálisis o hemodiálisis y pos trasplante renal, ST, dismorfismo o TB desproporcionada y sospecha de anomalía cromosómica (16).

\*VC: velocidad de crecimiento; TB: talla baja

## ¿Qué consideraciones se deben tener para iniciar el tratamiento con somatropina en niños?

- Ofrecer al paciente y su familia **orientación anticipada** con respecto a los posibles efectos secundarios de la somatropina (ej: *hipertensión intracraneal, epifisiólisis de la cabeza femoral, progresión de la escoliosis, ginecomastia, etc*) (Ver Figura 1).

- Una vez el paciente o sus cuidadores están seguros de iniciar el tratamiento hormonal y se comprometen a cumplirlo, se debe diligenciar y firmar el **Consentimiento Informado** y adjuntarlo a la Historia Clínica del paciente como evidencia de la decisión (Ver Anexo 1). Así mismo, en caso de negativa, el paciente y sus cuidadores podrán firmar la *Manifestación de no aceptación del inicio de tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos* (Ver Anexo 1).

## ¿Cuáles son las variables mínimas que se deben diligenciar en la historia clínica de los pacientes con talla baja en Keralty?

- Con el objetivo de mejorar los registros en la historia clínica y optimizar el seguimiento clínico de los pacientes de talla baja es fundamental registrar las variables descritas en el Anexo 2.

## ¿Qué códigos CIE-10 utilizar para el registro unificado de las condiciones de salud relacionadas con talla baja en niños?

Conforme a las recomendaciones de los expertos de la Asociación Colegio Colombiano de Endocrinología Pediátrica (ACCEP) (17), se sugiere utilizar los códigos CIE-10 que se presentan a continuación para unificar el registro de las condiciones de salud relacionadas con talla baja en niños en la historia clínica y facilitar la realización de estudios poblacionales en las empresas del grupo Keralty ([Ver Anexo 2](#)).

Indicaciones aprobadas en Colombia para el uso de somatropina

Nombre de la patología o condición de salud	CIE - 10
<b>Talla baja, no clasificada en otra parte</b>	<b>E34.3</b>
<b>Incluye:</b> talla baja NEOM (No especificado de otra manera), talla baja constitucional, talla baja tipo Laron, talla baja psicosocial. <b>Excluye:</b> progeria (E34.8), Síndrome de Silver Russell (Q87.1), baja estatura con extremidades cortas, con inmunodeficiencia (D82.2), talla baja: acondroplásica (Q77.4), hipocondroplásica (Q77.4), en síndromes dismórficos específicos, nutricional (E45), hipofisaria (E23.0), renal (N25.0)	
<b>Falta del desarrollo fisiológico normal esperado, sin otra especificación</b>	<b>R62.9</b>
<b>Hipopituitarismo - [Deficiencia de hormona de crecimiento]</b>	<b>E23.0</b>
<b>Recién nacido pequeño para la edad gestacional</b>	<b>P05.1</b>
<b>Síndromes malformativos congénitos asociados principalmente con talla baja – [Síndrome Prader Willi*]</b>	<b>Q87.1</b>
<b>Síndrome Turner*, no especificado</b>	<b>Q96.9</b>
<b>Enfermedad renal crónica**, no especificada</b>	<b>N18.9</b>

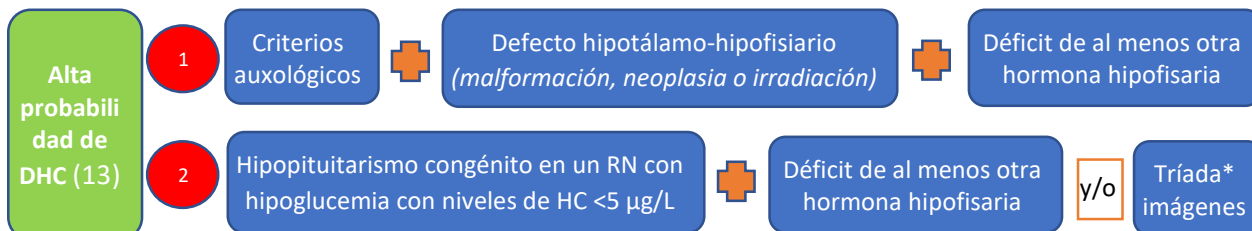
Fuente: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>

\*Síndrome Prader Willi y Síndrome Turner: son enfermedades huérfanas

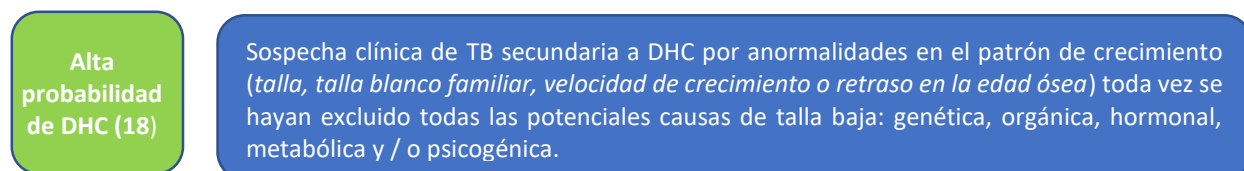
\*\*Enfermedad renal crónica en <18 años: incluida en el Plan de Beneficios en Salud - Colombia

## ¿Cómo indicar somatropina en niños con Deficiencia de Hormona de Crecimiento (DHC)?

- Antes de iniciar tratamiento con somatropina se debe **confirmar el DHC**, a través de pruebas dinámicas de estímulo.



\*Tríada clásica de imagen: hipófisis posterior ectópica e hipoplasia hipofisaria con tallo anormal.



### NOTA 1

Dado el número sustancial de niños sanos con crecimiento normal y pruebas de provocación de HC por debajo de los límites aceptados (<10 µg/L), se requiere una respuesta inadecuada a **dos pruebas de provocación diferentes** para el diagnóstico de DHC.  
**!!No tiene valor diagnóstico una determinación basal de HC aislada para el diagnóstico de DHC!!** (13).

### NOTA 2

La literatura más reciente reporta puntos de corte de pruebas dinámicas para DHC alrededor de 7 µg/L (12-14), en contravía a los estudios clásicos con puntos de corte >10 µg/L. Por lo tanto, la interpretación de los resultados de las pruebas de provocación debe realizarse por el Endocrinólogo Pediatra y no como único criterio para instaurar tratamiento dado el balance entre los riesgos y beneficios del uso de la somatropina.

### NOTA 3

Se debe recordar la posibilidad de resultados falsos positivos en las pruebas dinámicas en condiciones como: desnutrición, Síndrome Cushing, estado prepuberal, entre otros. Por lo cual, el criterio en la forma de realizar la prueba e interpretación de resultados es competencia exclusiva del Médico tratante.

- Después de iniciar el tratamiento, se debe hacer **seguimiento** con la medición sérica de IGF-1, para monitorizar la adherencia del paciente y la producción de IGF-1 en respuesta a los cambios de dosis de somatropina (13).

- La literatura más reciente recomienda una **reducción en la dosis** de somatropina si los niveles séricos de IGF-1 se elevan por encima del rango normal definido por el laboratorio para la edad o etapa puberal del paciente (13).

## ¿Cómo indicar somatropina en niños con Síndrome Turner (ST)?

- Se debe sospechar ST en toda niña con talla baja sin causa aparente y se debe solicitar cariotipo para confirmar el diagnóstico.
- Una vez confirmado el diagnóstico se debe iniciar el tratamiento con HC lo más pronto posible (*preferiblemente antes de los 12 años de edad*) en ausencia de otra causa tratable de déficit del crecimiento.
- Después de iniciar el tratamiento, se debe **medir** la estatura cada 4 meses durante el primer año de tratamiento y cada 6 meses a partir de entonces.
- Se debe medir la IGF-1 al menos una vez al año.

- Tamizar para hipotiroidismo en el momento del diagnóstico y luego anualmente, con T4 libre y TSH a partir de la primera infancia y durante toda la vida.
- Solicitar medición anual de HbA1c con o sin glicemia en ayunas, a partir de los 10 años de edad.
- Monitorizar anualmente función hepática con AST, ALT, GGT y FA, a partir de los 10 años de edad.
- Realizar evaluación clínica para escoliosis cada 6 meses durante la terapia con HC o anualmente hasta que se complete el crecimiento (5).

## ¿Cómo indicar somatropina en niños con Síndrome Prader Willi (SPW)?

- Antes de iniciar tratamiento con somatropina, se debe contar con el diagnóstico confirmado genéticamente.
- Estos pacientes **NO** requieren pruebas de estimulación de HC.
- **NO** iniciar somatropina en pacientes con SPW con obesidad mórbida, diabetes no controlada, apnea obstructiva grave no tratada, cáncer y psicosis activa.
- Iniciar la somatropina de manera integral con estrategias nutricionales y demás hábitos y estilos de vida saludable, de manera incluyente a pesar del compromiso cognitivo de algunos pacientes.

- Se debe hacer **seguimiento** sérico estricto de IGF-1, garantizando que los niveles se mantengan dentro del límite superior del rango normal (máximo +2DE) para personas sanas de la misma edad.
- Se debe hacer **seguimiento** cada 3 a 6 meses para detectar posibles efectos adversos del tratamiento.
- La **escoliosis** puede empeorar durante el tratamiento, por lo que su seguimiento debe ser estricto (6).

## ¿Cómo indicar somatropina en niños con Enfermedad Renal Crónica (ERC)?

### Antes de iniciar la somatropina se debe (8):

- **Medir** regularmente la talla (*o la longitud en <2 años*) según la edad y el estadio de la ERC.
- **Calcular** la VC\* en un mínimo de 6 meses
- **Comparar** la VC\* y la talla con las tablas de crecimiento de OMS o con tablas locales.

- **Evaluar** el potencial de crecimiento con el cálculo de la talla blanco genética en función de la altura de los padres y la edad ósea según carpograma.
- No usar métodos de predicción de talla adulta en niños con ERC.

### Tener en cuenta:

- La edad
- Trastornos sistémicos
- La adecuación de la diálisis (para pacientes en diálisis)
- Grado de función del injerto en trasplante
- Terapia con glucocorticoides (en niños post-trasplante).

- Etiología de la ERC

- Estadío de la ERC

### Controlar los factores asociados que limitan el crecimiento:

- Desnutrición proteico-calórica
- Acidosis metabólica
- Trastornos electrolíticos (hiponatremia)
- Deshidratación
- Enfermedad mineral ósea
- Hiperparatiroidismo secundario.

### Evaluar:

- Creatinina sérica
- Tasa de filtración glomerular estimada
- Fosfatasa alcalina
- Hormona paratiroidea

- Urea

- Calcio

- Fósforo

- Bicarbonato

- Albúmina

### Evaluar:

- 25(OH)-vitamina D
- Glucosa en ayunas
- Examen fundoscópico
- Carpograma de mano no dominante
- Estado puberal según Tanner.

- TSH y T4 libre

- HbA1c

- IGF-1

### Al iniciar la somatropina se debe (8):

- Propiciar el manejo interdisciplinario por Nefrología y Endocrinología pediátrica.
- **Iniciar** somatropina a pacientes <18 años con ERC en estadios 3 a 5 o en diálisis de más de 6 meses de edad, una vez se hayan controlado otros factores de riesgo potencialmente tratables para el retraso del crecimiento y siempre que el niño tenga potencial de crecimiento.

- **Iniciar** somatropina en niños con trasplante renal y falla de crecimiento persistente, **un año después** del trasplante si la captura no es espontánea y la inmunosupresión sin esteroides no es factible.
- **Iniciar** somatropina en niños con ERC en cualquier estadio, debida a cistinosis nefropática que presentan una falla de crecimiento persistente.

### El seguimiento de pacientes con ERC y manejo con somatropina (8):

- Se debe realizar cada 3-6 meses, o antes si se requiere, para controlar la estatura, la VC\*, el desarrollo puberal, la edad ósea, la función renal, los niveles de TSH, T4 libre, glicemia, calcio, fosfato, bicarbonato y hormona paratiroidea.
- Debe incluir la evaluación de la adherencia del paciente incluyendo la medición sérica de IGF-1, y si la VC\* es <2 cm en el primer año de tratamiento sobre la línea de base, se debe ajustar la dosis de HC según el peso y evaluar factores nutricionales y metabólicos.

\*VC: velocidad de crecimiento; TB: talla baja

- Se debe **suspender la HC** en el momento del trasplante renal, o en caso de una disminución inexplicable en la tasa de filtración glomerular estimada.

### ¿Cómo indicar somatropina en niños nacidos PEG sin recuperación del crecimiento?

- Se debe considerar el inicio de tratamiento con somatropina en niños nacidos PEG que no completen el reatrapaje de crecimiento entre los 2 y 4 años de edad, particularmente si la VC\* está por debajo del Percentil 25 para la edad.
- Antes de iniciar el tratamiento con somatropina se debe evaluar: TSH, T4 libre, IGF-1, glicemia, insulina y perfil lipídico.
- Se debe solicitar al menos una vez al año glicemia, HbA1c, TSH, T4 libre e IGF-1, excepto en casos de resistencia a la insulina o una HbA1c de 6% al inicio del tratamiento (9).
- Se debe hacer seguimiento clínico y de laboratorio cada 3 a 6 meses para determinar ajuste de dosis.
- Se debe continuar el tratamiento con HC si durante el primer año se observa una respuesta positiva del crecimiento (VC > + 0,5DE).
- Se debe reducir la dosis de HC si la IGF-1 está por encima de +2DE.
- Se debe interrumpir el tratamiento en la adolescencia si la VC es <2 cm/año y la edad ósea es >14 años para las niñas y >15 años para los niños, lo cual corresponde al cierre de las placas de crecimiento epifisiario.

## ¿Cuándo se debe suspender la somatropina?

- La decisión de interrumpir el tratamiento se debe tomar en conjunto con el paciente y su familia. El médico debe explicar con palabras sencillas los motivos que soportan la decisión clínica y registrarlos en la historia clínica.
- Los principales motivos de suspensión de la somatropina son:

- Cuando se evidencia el cierre epifisiario.
- Cuando no se logra mejoría de 1 DE en talla en el primer año de tratamiento por considerarse no respuesta.
- Cuando se acerca a la talla blanco y la VC es < 2 cm de crecimiento total en 1 año.
- Cuando no hay adherencia al tratamiento.
- Cuando se alcanza la altura final o la talla familiar.
- Cuando no hay respuesta adecuada al tratamiento a pesar del control nutricional y metabólico (8).

- En pacientes con edad ósea de 15 años en varones y 14 en niñas.
- En pacientes con hiperparatiroidismo secundario severo persistente (Hormona paratiroidea [PtH] > 500 pg/ml). La HC se puede restablecer cuando los niveles vuelvan al rango objetivo deseado de PtH.
- Cuando aparezca cualquier evento adverso (hipertensión intracraneal, epifisiólisis de la cabeza femoral, etc.)
- En pacientes con maduración ósea acelerada.
- En caso de iniciar trasplante renal y durante el primer año posterior al mismo.(8).



## ANEXOS

### Anexo 1. FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL INICIO DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE \_\_\_\_\_.

#### Señor(a) padre y/o madre de familia, tutor y/o representante legal:

Teniendo en cuenta que el menor a quien usted representa legalmente ha sido diagnosticado con una patología para cuyo tratamiento está aprobado en Colombia el uso de la hormona de crecimiento (*somatropina*), a continuación, encontrará la información necesaria y pertinente sobre el medicamento y procedimiento ofrecidos, con el fin de que pueda aclarar sus dudas y manifestar de manera libre, voluntaria e informada su respectivo consentimiento.

#### ¿Qué es la hormona de crecimiento?

Es una hormona que produce la glándula hipófisis y se encarga de regular el crecimiento del cuerpo, ayudando a aumentar la estatura y la masa muscular y a disminuir la grasa corporal, así mismo, controla el metabolismo del cuerpo, que es el proceso a través del cual las células convierten los alimentos 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*).

Esta hormona no está cubierta por el Plan de Beneficios en Salud, excepto para enfermedad renal crónica. 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 para los usos aprobados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).

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

1. Deficiencia de la hormona del crecimiento.
2. Síndrome *Turner*.
3. Síndrome *Prader-Willi*.
4. Enfermedad renal crónica en pacientes menores de 18 años.
5. Nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) sin recuperación del crecimiento (o 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?

1. Se administra en inyecciones subcutáneas (bajo la piel), con frecuencia de una vez al día, entre 6 y 7 veces por semana, a la hora de acostarse, idealmente en un horario no superior a las 8 de la noche.
2. Puede suministrarse en el hogar, incluso los menores adultos (entre 14 y 18 años) pueden aprender cómo aplicarse la inyección.
3. Por tratarse de un medicamento biológico, requiere refrigeración, pero, debe evitarse la congelación del producto. Tenga esto en cuenta para el transporte y almacenamiento del mismo. Esta información se ampliará en el respectivo entrenamiento para su aplicación.
4. Su médico decidirá la dosis, frecuencia y presentación del medicamento a administrar en función del diagnóstico, peso o superficie corporal de su hijo.
5. La aplicación del medicamento requiere de un entrenamiento para el cual será contactado al momento de la primera entrega.
6. Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento indicadas por su médico o personal de salud encargado.

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

De acuerdo con la indicación médica en atención a la cual es prescrito el medicamento para el menor a su cargo, se esperan beneficios que serán ampliamente explicados por su médico tratante, los cuales 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 el niño(a) 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, reduciéndose este un poco durante los siguientes 2 años. Posteriormente, 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: higiene de sueño, actividad física y alimentación saludable (libre de procesados). La inobservancia de estas recomendaciones puede acarrear falta de respuesta a la acción del medicamento, por lo que se requiere compromiso de todo el núcleo familiar para el éxito del tratamiento. Se ha descrito que 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 considere que no ha habido respuesta al mismo.

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

Para su conocimiento, los eventos adversos se clasifican médicamente de la siguiente forma:

- Frecuentes: que afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
- Poco frecuentes: que afectan a entre 1 a 10 de cada 1.000 pacientes
- Raros: que afectan a entre 1 a 10 de cada 10.000 pacientes
- Muy raros: que afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes
- Frecuencia desconocida: la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles

De acuerdo con esta clasificación podemos mencionar los siguientes efectos descritos con el uso de *somatropina*:

#### Efectos adversos frecuentes:

1. Enrojecimiento y picazón en el lugar donde se aplique la inyección. Si esto es especialmente molesto, debe comentarlo con su médico.



### Efectos adversos poco frecuentes:

1. Síndrome del túnel carpiano caracterizado por sensación de “corrientazo” persistente, con sensación de quemazón, dolor y/o adormecimiento en la mano.
2. Dolor de cabeza (aislado).
3. Edema (hinchazón), dolor muscular, dolor y trastornos en las articulaciones. Estos efectos adversos suelen aparecer al inicio del tratamiento y son transitorios (semejantes a los “dolores de crecimiento”).

### Efectos adversos muy raros:

1. 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 (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, póngase en contacto con su médico.
2. Reducción de los niveles de hormona tiroidea. En el protocolo de seguimiento médico se encuentra incluido el monitoreo periódico de la función tiroidea. Si es necesario se le recetará el tratamiento adecuado, que en general es transitorio durante el uso de la terapia con hormona de crecimiento.

### Frecuencia desconocida:

1. Dolor de cabeza, problemas de visión, malestar y náuseas (ganas de vomitar). Estos pueden ser síntomas de aumento de presión intracraneana.
2. Hiperglucemia (niveles elevados de glucosa en sangre).
3. Erupción cutánea, dificultad para respirar, párpados, cara o labios hinchados; colapso completo. Cualquiera de estos síntomas puede indicar una reacción alérgica. En este caso suspenda el medicamento y consulte a su médico tratante. Si los síntomas son severos consulte al servicio de urgencias.
4. Se han descrito algunos casos de leucemia en pacientes tratados con *somatropina* por déficit de hormona de crecimiento. Sin embargo, no existe evidencia del incremento de la incidencia de leucemia en pacientes tratados con hormona de crecimiento y que no tienen factores de predisposición.
5. De forma rara se ha descrito inflamación del páncreas en pacientes tratados con hormona de crecimiento.
6. Se han descrito casos de apnea del sueño y muerte súbita en pacientes con síndrome *Prader-Willi* tratados con hormona de crecimiento, así como aparición o súbita acentuación de la alineación de la columna vertebral (escoliosis).
7. En los casos que la deficiencia de hormona de crecimiento es secundaria a tratamientos para cáncer, existe riesgo de reactivación y recaída de la tumoración, dependiendo este riesgo de las características de la enfermedad de base o del tratamiento usado, como es el caso de los tumores intracraneanos y el requerimiento previo de radioterapia.
8. Los pacientes con sobredosificación crónica pueden adquirir rasgos acromegaloides (exceso de crecimiento de ciertas partes del cuerpo).
9. Se ha descrito en raras ocasiones la aparición de ginecomastia prepuberal (desarrollo del tejido mamario) en varones prepuberales tratados con hormona de crecimiento.

*Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este documento, informe a su médico, 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 apoyan un efecto carcinogénico generado por el uso de la hormona de crecimiento recombinante en pacientes sin cáncer previo y se encuentra en investigación el estudio de la asociación de posibles efectos sobre el cáncer de hueso, vejiga y *Linfoma Hodgkin*.

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



### ¿Si el beneficiario del tratamiento cambia de EPS, es posible que cambie la marca del medicamento?

Sí, es posible que al cambiar de EPS, se prescriba el medicamento con una marca distinta. 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. Sin embargo, al cambiar la marca del medicamento, es previsible una respuesta del sistema inmunológico (anticuerpos) que puede afectar la efectividad del medicamento en una baja proporción. 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 se acepta realizar el tratamiento con la hormona?

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

#### Datos del paciente:

Nombre: \_\_\_\_\_  
Tipo de documento: \_\_\_\_\_ Número de documento \_\_\_\_\_  
Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_  
Edad: años \_\_\_\_\_ meses \_\_\_\_\_.

#### Datos de la madre, padre o representante legal del paciente:

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_  
Tipo de documento: \_\_\_\_\_, número de documento \_\_\_\_\_  
Parentesco o relación con el paciente: \_\_\_\_\_

#### Datos del médico tratante del paciente:

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_  
Tipo de documento: \_\_\_\_\_ Número de documento: \_\_\_\_\_  
RM: \_\_\_\_\_ Especialista en: \_\_\_\_\_

#### Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Medicamento: *somatropina*

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

Tratamiento con hormona de crecimiento.

Duración prevista del tratamiento:

#### Descripción de riesgos personalizados y molestias probables

(Información del médico respecto a las circunstancias particulares del paciente):

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



**Declaración de consentimiento informado.**

Yo \_\_\_\_\_ identificado(a) con número \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, en mi calidad de representante legal del menor \_\_\_\_\_, identificado con tarjeta de identidad No. \_\_\_\_\_, autorizo a la ENTIDAD PROMOTORA DE SALUD SANITAS S.A.S., para **suministrarle la HORMONA DE CRECIMIENTO (SOMATROPINA).**

De igual forma declaro, teniendo la capacidad legal para hacerlo, que se me ha informado en un lenguaje claro y sencillo por parte de los profesionales de la salud de la institución 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, se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas ellas han sido contestadas satisfactoriamente, así mismo, he sido informado sobre los métodos alternativos de tratamiento, en caso de que existan o la ausencia de alternativas diferentes para el tratamiento de la enfermedad del menor, y, las ventajas y desventajas de cada uno de ellos, además, he indicado al médico las enfermedades generales del menor a mi cargo y su condición actual, con el fin de que se valoren las posibles contraindicaciones.

Manifiesto que tengo conocimiento sobre la facultad de retirar o revocar la autorización para el uso del medicamento si lo estimo oportuno. Estoy enterado de los riesgos propios del tratamiento indicado y se me ha informado que no existen garantías absolutas de que el resultado del tratamiento sea satisfactorio.

Como consecuencia de lo anterior, declaro que:

- He recibido la información del médico acerca de los riesgos personalizados del tratamiento y haber leído el prospecto de la especialidad farmacéutica.
- Estoy satisfecho con la información recibida y he obtenido las aclaraciones necesarias sobre las dudas planteadas.
- Conozco la posibilidad de revocar el consentimiento dado, en cualquier momento, sin expresión de causa y sin consecuencias para la atención del menor a mi cargo.
- Acepto que mi representado y yo seamos incluidos y asistamos a las citas médicas del programa de hormona de crecimiento, dentro de las indicaciones establecidas 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.

Así mismo, autorizo realizar fotografías, grabar la intervención y avances del tratamiento y utilizar dicho material con fines académicos o científicos, sin que se divulgue mi nombre o el de mi representado: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_.

**Declaración del médico tratante.**

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

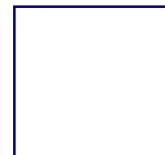
Así mismo, se manifestaron al paciente y/o su representante los canales y líneas de atención donde pueden solicitar información adicional en caso de que posteriormente se requiera.

En constancia se firma en \_\_\_\_\_, a los \_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_.

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre del representante legal del paciente: \_\_\_\_\_

Cédula: \_\_\_\_\_





**Médico (Firma y Sello):** \_\_\_\_\_  
**Registro Médico:** \_\_\_\_\_

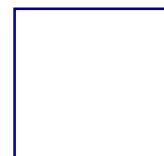


**MANIFESTACIÓN DE NO ACEPTACIÓN DEL INICIO DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.**

Yo \_\_\_\_\_, identificado (a) con \_\_\_\_\_ número \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, en calidad de representante legal del menor \_\_\_\_\_, identificado con tarjeta de identidad No. \_\_\_\_\_, 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 diferentes para el tratamiento de la enfermedad del menor a mi cargo, a la luz del conocimiento científico actual, manifiesto de forma libre, voluntaria, informada y consciente la **NEGACIÓN DEL CONSENTIMIENTO** para la administración de la hormona del crecimiento a mi hijo (a) y/o representado, 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 \_\_\_\_\_

**Firma:** \_\_\_\_\_  
**Nombre del representante legal del paciente:** \_\_\_\_\_  
**Cédula:** \_\_\_\_\_



**Firma:** \_\_\_\_\_  
**Médico (Firma y Sello):** \_\_\_\_\_  
**Registro Médico:** \_\_\_\_\_



## ANEXO 2. INSTRUCTIVO PARA EL CORRECTO DILIGENCIAMIENTO DE LA HISTORIA CLÍNICA PARA LA VALORACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON TALLA BAJA

Con el objetivo de mejorar los registros en la historia clínica y optimizar el seguimiento clínico de los pacientes de talla baja, agradecemos su colaboración para el registro de las siguientes variables en la historia clínica de primera vez y de seguimiento.

TIPO DE VALORACIÓN	VARIABLE	HISTORIA CLÍNICA DE AVICENA
<b>VALORACIÓN INICIAL</b>	Peso al nacer (g)	En ausencia del dato en otra parte de la historia clínica, registre el peso al nacer del paciente en gramos, en el campo de enfermedad actual
	Longitud al nacer (cm)	En ausencia del dato en otra parte de la historia clínica, registre la longitud al nacer del paciente en centímetros, en el campo de enfermedad actual
	Edad gestacional (semanas)	En ausencia del dato en otra parte de la historia clínica, registre la edad gestacional en semanas, en el campo de enfermedad actual
	Diagnóstico	<p>Escriba alguno de los siguientes diagnósticos en la sección Análisis y seleccione en la sección "Diagnóstico" el que más se ajuste:</p> <p style="text-align: center;">* <b>Diagnósticos de trabajo</b></p> <p><b>R629:</b> <i>Falta del desarrollo fisiológico normal esperado, sin otra especificación:</i> Utilizarlo en la consulta de Pediatría General, Medicina General, Medicina Familiar, Ruta de Talla Baja y Endocrinología Pediátrica cuando se tiene un paciente con talla baja sin diagnóstico etiológico y sin uso de hormona de crecimiento.</p> <p><b>E343:</b> <i>Talla baja, no clasificada en otra parte:</i> Utilizarlo en la consulta de Endocrinología Pediátrica para aquellos niños con diagnóstico de talla baja idiopática, retraso constitucional del crecimiento, deficiencia de IGF-1.</p> <p style="text-align: center;">* <b>Indicaciones INVIMA de somatropina</b></p> <p><b>E230:</b> <i>Hipopituitarismo:</i> Usarlo en pacientes con Deficiencia de Hormona de Crecimiento (HC) documentada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiencia completa de HC</li> <li>- Panhipopituitarismo</li> </ul> <p><b>P051:</b> <i>Recién nacido pequeño para la edad gestacional:</i> en pacientes sin reatrapaje no asociado a causa sindrómica.</p> <p><b>Q871:</b> <i>Síndromes malformativos congénitos asociados principalmente con talla baja:</i> Utilizarlo en pacientes con Síndrome Prader Willi</p> <p><b>Q969:</b> <i>Síndrome Turner:</i> en pacientes con diagnóstico documentado.</p> <p><b>N189:</b> <i>Enfermedad renal crónica, no especificada:</i> utilizarlo en pacientes &lt;18 años con enfermedad renal crónica que requieren hormona de crecimiento.</p>
Talla (m)	Diligencie el campo en Examen físico >> Talla	

	Peso (kg)	Diligencie el campo en Examen físico >> Peso
	Talla Madre (en cm)	Digite en la enfermedad actual el dato de la Talla de la madre con número entero con un decimal
	Menarca Madre (en años)	Digite en la enfermedad actual el dato de Menarca de la madre con número entero
	Talla Padre (en cm)	Digite en la enfermedad actual el dato de la Talla del padre con número entero con un decimal
	Estirón Puberal Padre (en años)	Digite en la enfermedad actual el dato de la edad del Estirón Puberal del Padre con número entero
	Talla blanco familiar (en cm)	Digite en la enfermedad actual el dato de la Talla blanco familiar con número entero sin decimal. Calcule a través del Promedio de la talla de los padres; a dicho resultado se le sumará 6.5 cm en varones y se le restará 6.5 cm en niñas.
<b>SEGUIMIENTO A TODO PACIENTE CON TALLA BAJA</b>	Talla (cm)	Diligencie el campo en Examen físico >> Talla
	VC* cm/año	Calcule la diferencia entre la talla actual menos talla de la consulta previa, en cm y divida entre Intervalo de consulta (la diferencia entre la Fecha actual menos fecha previa dividido entre 365). Digite el dato en la enfermedad actual
	Peso (kg)	Diligencie el campo en Examen físico >> Peso
	Edad Ósea	Digite el número entero de la edad ósea con un decimal en la enfermedad actual. Consigne el dato mínimo una vez al año.
	Tanner gonadal	Registre la clasificación de Tanner gonadal (de 1 a 5) en el campo de Examen Físico, según corresponda
<b>SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON INDICACIÓN DE SOMATROPINA</b>	Hemograma tipo IV	Registre la interpretación de los resultados del hemograma
	T4 libre	Registre el resultado de T4 libre en la enfermedad actual
	Somatomedina C (IGF-1)	Digite en enfermedad actual el dato de IGF-1 hasta 3 veces al año. Consigne un número entero con dos decimales
	HbA1C (en %)	Digite en enfermedad actual el dato de HbA1C una o dos veces al año. Consigne un número entero con un decimal
	Dosis HC ug/kg/día	Realice el cálculo a través de Dosis día total de HC dividido el peso actual en kg, todo multiplicado por 1000. Consigne el dato en enfermedad actual con un número entero sin decimal (aproximar)
	Dosis día total de HC mg/día	Consigne la Dosis total en miligramos al día. Digite el número entero con un decimal



## REFERENCIAS

1. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. Technology appraisal guidance [TA188] Published date: 26 May 2010. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta188>.
2. Stagi S, Scalini P, Farell 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 Sep;43(1):81. doi: 10.1186/s13052-017-0402-8.
3. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS. Efectividad y seguridad de la somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la hormona del crecimiento. Colombia 2014.
4. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS. Efectividad y seguridad de la somatropina para el tratamiento de la restricción del crecimiento en niñas con síndrome de Turner. Colombia 2014.
5. 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 Sep;177(3):G1-G70. doi: 10.1530/EJE-17-0430.
6. Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun;98(6):E1072-87. doi: 10.1210/jc.2012-3888.
7. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS. Efectividad y seguridad de somatropina para el tratamiento del retardo de crecimiento en niños menores de 18 años con insuficiencia renal crónica. Colombia 2013.
8. 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 Jun;doi: 10.1038/s41581-019-0161-4.
9. Boguszewski M, Mericq V, Bergada I, Damiani D, Belgorosky A, Gunczler P, et al. Consenso Latinoamericano: niños pequeños para la edad gestacional. *Rev Venez Endocrinol y Metab*. 2012;10(2):72-87.
10. Barrera A, González I. Tratamiento con GH en alteraciones del gen SHOX. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2016;7(Suppl): 9-23. Disponible en: <http://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E18/P1-E18-S819-A338.pdf>
11. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia M. Medicamentos a un clic [Internet]. 2019. Disponible en: <http://www.medicamentosauclinc.gov.co/Consultas/frmBusquedas.aspx?idPpio=frmBusquedasIfrm.aspx?idPpio=1050>
12. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia M. Resolución No.5857 de 2018. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%205857%20de%202018.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%205857%20de%202018.pdf)
13. 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):361-397. doi: 10.1159/000452150.
14. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr*. 2017 Oct;6(4):274-285. doi: 10.21037/tp.2017.09.04.
15. 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 Mar;92(3):804-2017.
16. Abordaje diagnóstico y seguimiento del paciente pediátrico con talla baja. México: Secretaría de Salud, 2011. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-510-11/ER.pdf>
17. Pinzón Serrano E, González López V, Toro Ramos M, Argente Oliver J, Barrero Garzón L I, et al. Recomendaciones para el uso de la hormona de crecimiento humana recombinante en pacientes pediátricos de talla baja en Colombia. *Rev. Colomb. Nefrol*. [Internet]. 28 de febrero de 2020;7(1). Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/375>
18. Ranke MB, Wit JM. Growth hormone - past, present and future. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May;14(5):285-300. doi: 10.1038/nrendo.2018.22. Pág:7.