

COSTO-EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO RECOMBINANTE HUMANA EN NIÑOS CON TALLA BAJA

Sanabria Isabella¹, Heredia Claudia², Quitián Hoover³, Posso Héctor⁴, Ramos Sonia⁵, Martínez Diana⁶, Galvis Clara Esperanza⁷

¹Residente de III Año, Hospital Militar Central, UMNG, Pediatría.

²Endocrinóloga Pediatra, Hospital Militar Central, UMNG, Asesora temática.

³Fármaco-economista, Hospital Militar Central.

⁴Epidemiólogo, Hospital Militar Central, Asesor Metodológico.

⁵Bacterióloga y Magister en Epidemiología, Hospital Militar Central.

⁶Pediatra, Hospital Militar Central.

⁷Directora General del Hospital Militar Central, UMNG, Jefe de Grupo.

Correspondencia: isa_10128@hotmail.com

Resumen

Introducción: La hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) es usada en pacientes con síndrome de Turner (ST), síndrome de Prader Willi (SPW), enfermedad renal crónica (ERC), pequeños para la edad gestacional (PEG) y deficiencia de hormona de crecimiento (GHD), para recuperar la talla baja en la población pediátrica afectada. Debido a su alto precio y a que su efectividad es variable, se requieren evaluaciones económicas de costo-efectividad que estimen tanto los costos como los beneficios potenciales del tratamiento.

Objetivo: Desarrollar un modelo de costo-efectividad del tratamiento con rhGH en niños entre 4 y 18 años en Colombia.

Materiales y Métodos: Estudio de costo-efectividad, basado en un modelo de árbol de decisiones desde la perspectiva del tercer pagador para el uso de tratamiento farmacológico con rhGH. Se valoraron los costos directos en pesos colombianos para el 2019, empleando los manuales tarifarios del Hospital Militar Central (HOMIL). La efectividad se definió como disminución de al menos 0.5 DS (desviación estándar) frente a DS de talla parental en niños de 4 a 18 años con talla baja, quienes recibieron tratamiento con rhGH en el HOMIL del 2013 al 2015. Se estimaron las razones de costo-efectividad promedio e incremental y se realizaron análisis de sensibilidad univariados. También se calcularon años de vida ajustados por calidad (AVAC) en una cohorte hipotética de 100 pacientes.

Resultados: Se encontró una efectividad del 74,7% para pacientes con GHD, con un costo de \$ 35.703.480 pesos colombianos por paciente. Se calcularon 2,3 años de AVAC con un costo de \$ 11.220.100 por paciente.

Conclusiones: El tratamiento con rhGH es costo efectivo en pacientes con GHD en Colombia. Cada año de vida ajustado por calidad, tuvo un costo inferior al Producto Interno Bruto per cápita de la nación para el año 2019.

Palabras clave: Hormona del crecimiento; costo efectividad, deficiencia de hormona del crecimiento, años de vida ajustados por calidad, producto interno bruto.

COST-EFFECTIVENESS OF RECOMBINANT HUMAN GROWTH HORMONE TREATMENT IN CHILDREN WITH SHORT STATURE

Abstract

Introduction: Recombinant human growth hormone is used in patients with Turner syndrome, Prader Willie syndrome, chronic kidney disease, small for gestational age and growth hormone deficiency. Its aim is to regain short stature to the affected pediatric population. Due to its high cost and because its effectiveness is variable, economic cost-effectiveness evaluations are required to estimate both, costs and the potential benefits of the treatment.

Objective: To develop a cost-effectiveness model for recombinant human growth hormone treatment, in children between 4-18 years old in Colombia.

Materials and methods: Cost-effectiveness study, based on a decision tree model from a third payer perspective for the use of recombinant human growth hormone. Direct costs for 2019 were valued, using Hospital Militar Central (HOMIL) rate manuals. Effectiveness was defined as a decrease of at least 0.5 standard deviations (SD) compared to parental height SD in children aged 4 to 18 years with short stature, who received treatment from 2013 to 2015. Average and incremental cost-effectiveness ratios were estimated and univariate sensitivity analyzes were performed. Quality adjusted life years (QALY) were also calculated in a hypothetical cohort of 100 patients.

Results: An effectiveness of 74,7% was found in growth hormone deficiency, with a cost of \$ 35.703.480 Colombian pesos per patient. 2.3 QALY's were calculated, with a cost of \$ 11.220.100 per patient.

Conclusions: Recombinant human growth hormone treatment is cost-effective in patients with growth hormone deficiency in Colombia. Each QALY cost is less than the nation's gross domestic product per capita for 2019.

Key words: Recombinant human growth hormone, cost-effectiveness, growth hormone deficiency, quality adjusted life years, nation's gross domestic product.

Introducción

El objetivo del uso de hormona de crecimiento recombinante humana en pacientes con déficit de hormona de crecimiento (GHD) y las otras cuatro indicaciones autorizadas por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) para Colombia (ST, SPW, ERC, PEG), es que el paciente alcance su senda normal de crecimiento (1). El tratamiento consiste en la aplicación de rhGH, mediante inyecciones subcutáneas diarias, al menos durante un año; y su efectividad depende tanto de la adherencia como de que no se presenten eventos adversos.

El costo anual de este medicamento por paciente de acuerdo con el Producto Interno Bruto (PIB) per cápita en Colombia es poco conocido y a éste debe adicionarse además el valor de otros recursos, como las intervenciones relacionadas al adecuado seguimiento. Debido a su alto costo y a que su efectividad puede variar considerablemente, se requieren evaluaciones económicas de costo efectividad, que estimen tanto los costos como los beneficios potenciales del tratamiento (2). El presente trabajo estima la razón de costo efectividad de la hormona de crecimiento, en pacientes con déficit, a partir de datos de seguimiento a dos años, en una institución de salud de IV nivel en Bogotá, Colombia.

Metodología

Se recolectó información retrospectiva de historias clínicas de pacientes con edades entre 4 y 18 años cumplidos, quienes iniciaron tratamiento con rhGH indicado por el servicio de endocrinología pediátrica del HMC, entre el 1 de enero de 2013 y 31 de diciembre de 2015 y a quienes se les realizó seguimiento durante dos años posterior a su inicio. Para cada paciente se

incluyeron datos de caracterización (género, edad, diagnóstico por el que se administró rhGH, comorbilidades, edad gestacional, peso al nacer, talla al nacer y talla de los padres) y datos de seguimiento (fecha, peso, talla, índice de masa corporal, desviaciones de las medidas auxológicas, variación de desviación estándar frente a su media parental, comorbilidades, adherencia al tratamiento (con un promedio de 24 registros por consulta para este desenlace), medicamentos utilizados y procedimientos médicos que el paciente requirió durante el tratamiento). Fueron excluidas las historias clínicas con datos relevantes incompletos, y pacientes que no asistieron a un mínimo de 2 controles al año con un intervalo de por lo menos 6 meses.

Se colectaron datos de facturación de los pacientes seleccionados incluyendo insumos, medicamentos, procedimientos médicos cobrados, el servicio que los administró, y costos, mediante la metodología de costeo por procedimiento. Los precios de los procedimientos se obtuvieron de costos para el HOMIL en el año 2019 (el precio de manual tarifario del ISS del 2001 más el 15% y el precio del manual tarifario del ISS 2001 más el 50%) y los precios de los medicamentos se tomaron del Sistema de Precios de Medicamentos (SISMED) al cierre del año 2019, agrupando por el código ATC.

La efectividad se definió como una disminución en la diferencia de al menos 0.5 DS, frente a la desviación estándar de la talla media parental (3, 4). Al contar con una base de datos con variables necesarias para establecer la efectividad, no se realizó un ejercicio de modelamiento que tuviera como objetivo estimar la efectividad del tratamiento. Aunque la presencia de eventos adversos es muy baja, se construyó un árbol de decisión con ramificaciones bifurcadas que permitió incorporar la posibilidad de que estos ocurrieran, junto con los costos asociados a los mismos. Los eventos adversos incluidos fueron deslizamiento epifisario, por ser el más grave encontrado en nuestra población de estudio ($n=1$), e hipotiroidismo por ser un efecto adverso importante, con un fácil diagnóstico y tratamiento (Gráfica 1). Con el modelo propuesto, fue posible atribuir los recursos necesarios ante la ocurrencia de eventos generadores de costo para estimar el precio total relacionado y la respectiva razón de costo efectividad. Debido a que la ocurrencia de eventos adversos en la población de estudio fue inferior al reporte en la literatura, su inclusión se realizó calculando las probabilidades descritas en la literatura y para sus costos, se acudió a las guías de manejo clínico institucional.

Se calcularon los años de vida ajustados por calidad (AVAC), como una medida de utilidad que hace referencia a los años con calidad ganados, dado por un valor relativo (5). Utilizar los AVAC permite aplicar la recomendación del IETS para considerar una tecnología costo útil. Sin embargo, no existen valoraciones de años de vida ajustados por calidad específicamente para la población colombiana. Para este trabajo, se emplearon los valores reportados en un estudio con población del Reino Unido (6) en el que se discriminó la valoración en AVAC para diferentes intervalos de desviación frente a la estatura promedio de la población. El cálculo de la ganancia en calidad de vida de cada niño se realizó por separado, suponiendo que cada unidad de desviación ganada tenía el mismo valor dentro de su intervalo, el cual corresponde a la ganancia en AVAC de llegar a ese intervalo, dividido por la distancia entre los extremos del intervalo. El valor final de la ganancia en calidad de vida, se obtuvo sumando la ganancia del primero año más la ganancia del segundo año multiplicada por la distancia entre la esperanza de vida al nacer y la edad al final del tratamiento.

Gráfica 1. Árbol de decisión



Para validar las conclusiones, se efectuaron análisis de sensibilidad univariados en los que se permite el cambio de una variable por vez entre los valores máximo y mínimo. En el caso de las variables relacionadas con las probabilidades, se incluyeron los valores extremos de la literatura clínica. Para el consumo de recursos, se tomaron el mínimo y el máximo valor requerido por un paciente dentro de la base de datos.

Resultados

Se observó una mayor frecuencia de pacientes usuarios de rhGH del sexo masculino (67.1%), con una edad media de inicio de tratamiento mayor (10.42 ± 3.30 años) en comparación con las niñas. El 64% de la población inició tratamiento en estadio prepuberal, con una distribución por género para pacientes del sexo femenino de 80% (n=20) y masculino 56,9% (n=29) (tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y antropométricas

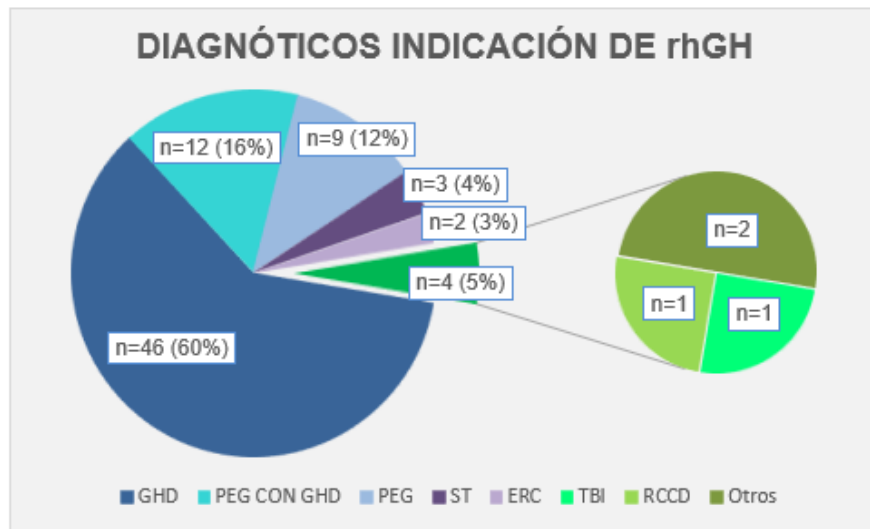
Características demográficas y antropométricas			
Características	Hombres (n=51)	Mujeres (n=25)	Total (n=76)
Género, n (% total)	51 (67.1)	25 (32.9)	76 (100)
Fuerza			
Ejército, n (% total)	30 (39.4)	12 (15.8)	42 (55.2)
FAC, n (% total)	11 (14.5)	9 (11.8)	20 (26.3)
ARC, n (% total)	6 (7.9)	3 (3.9)	9 (11.8)
HMC, n (% total)	4 (5.3)	1 (1.3)	5 (6.3)
Media de edad en años	10.42 ± 3.30	8.81 ± 2.87	9.89 ± 3.24
Media de talla en centímetros	127 ± 17.96	116.98 ± 17.35	123.62 ± 18.27
Media de talla en DS	-2.10 ± 0.70	-2.55 ± 1.03	-2.25 ± 0.84
Media de peso en kilogramos	27.41 ± 10.11	22.89 ± 8.94	25.91 ± 9.91

Características demográficas y antropométricas			
Características	Hombres (n=51)	Mujeres (n=25)	Total (n=76)
Media de peso en DS	-2.04 ± 1.06	-2.25 ± 1.58	-2.11 ± 1.25
Media de peso al nacer en gramos	2668.63 ± 653.05	2831.20 ± 463.18	2723.55 ± 590.73
Media de peso al nacer en DS	-0.81 ± 0.99	-0.79 ± 0.92	-0.80 ± 0.96
Media de longitud al nacer en centímetros	47.35 ± 4.14	47.76 ± 2.15	47.49 ± 3.58
Media de longitud al nacer en DS	-0.46 ± 1.35	-0.54 ± 1.43	-0.49 ± 1.37
Media de TMP en centímetros	169.26 ± 3.99	155.71 ± 5.28	164.93 ± 7.74
Media de TMP en DS	-1.00 ± 0.66	-1.18 ± 0.81	-1.05 ± 0.71

De las 76 historias clínicas que cumplieron con los criterios de inclusión, en el 95% se registró un diagnóstico compatible con las indicaciones para uso de rhGH dictadas por el INVIMA para Colombia, sin identificar si cumplían o no los criterios para cada diagnóstico. Únicamente el 59.2% (n=45) de ese total de historias clínicas, cumplieron los criterios auxológicos del Consenso de la Sociedad de Investigación de GH para el año 2000.

De los pacientes con diagnóstico compatible con indicaciones INVIMA en Colombia para el uso de rhGH, se encontró GHD como el principal diagnóstico (n=46, 60%), seguido por PEG con déficit de hormona de crecimiento (n=12, 16%) o sin déficit hormonal (n=9, 12%), ST y finalmente ERC. El 5% restante (n=4) tuvieron diagnósticos diferentes a los indicados por el INVIMA, dos con translocación 11:22 asociado a pubertad precoz y los otros dos con retardo constitucional del crecimiento y talla baja idiopática (gráfica 2).

Gráfica 2. Diagnósticos con indicación de rhGH



La dosis de rhGH empleada en los pacientes con diagnóstico de GHD fue de 44.17 ± 9.79 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, PEG 59.82 ± 12.89 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, ST 44.16 ± 4.00 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, ERC 47.00 ± 4.24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, PEG con GHD 44.96 ± 13.10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, y otros 48.43 ± 8.21 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, las cuales se mantuvieron entre los rangos establecidos para cada diagnóstico durante el seguimiento; excepto en los pacientes PEG, cuyas dosis medias estuvieron por encima del límite superior indicado para dicha condición (tabla 2).

Tabla 2. Dosis de rhGH según diagnóstico por consulta

DOSIS FORMULADA POR DIAGNÓSTICO Y POR CONSULTA

Diagnóstico	Consulta 2	Consulta 3	Consulta 4	Consulta 5	Consulta 6	Consulta 7	Consulta 8
n GHD	43	42	40	36	38	32	29
Dosis media (DS)	44,17 (9,79)	43,75 (9,42)	44,91 (10,06)	43,75 (8,33)	42,88 (8,05)	40,81 (8,11)	39,37 (6,08)
Rango dosis (min-máx)	36,40 (29,00 - 65,40)	33,52 (27,18 - 60,70)	30,70 (26,30 - 57,00)	32,03 (25,17 - 57,20)	28,43 (27,07 - 55,50)	29,93 (26,07 - 56,00)	22,90 (31,10 - 54,00)
n PEG	9	9	9	8	6	6	7
Dosis media (DS)	59,82 (12,89)	54,62 (13,16)	54,77 (13,01)	51,90 (12,44)	53,55 (9,13)	47,13 (9,21)	48,23 (7,84)
Rango dosis (min-máx)	35,80 (47,20 - 83,00)	47,02 (33,98 - 81,00)	45,01 (31,39 - 76,40)	36,40 (29,50 - 65,90)	26,30 (37,50 - 63,80)	20,20 (34,60 - 54,80)	21,21 (34,29 - 55,50)
n ST	3	2	2	2	2	2	2
Dosis media (DS)	44,16 (4,00)	44,00 (1,41)	40,76 (1,47)	41,29 (3,09)	39,26 (0,79)	44,69 (6,63)	43,30 (4,53)
Rango dosis (min-máx)	7,83 (39,77 - 47,60)	2,00 (43,00 - 45,00)	2,08 (39,72 - 41,80)	4,37 (39,10 - 43,47)	1,12 (38,70 - 39,82)	9,38 (40,00 - 49,40)	6,40 (40,10 - 46,50)
n ERC	2	1	1	1	1	1	1
Dosis media (DS)	47,00 (4,24)	50,6	43	42	43,7	40,5	46,7
Rango dosis (min-máx)	6 (44,00 - 50,00)						
n PEG con GHD	11	12	12	11	9	7	8
Dosis media (DS)	44,96 (13,10)	44,78 (12,35)	44,10 (9,37)	43,05 (8,90)	43,90 (9,84)	43,83 (11,63)	38,60 (8,84)
Rango dosis (min-máx)	35,04 (30,00 - 65,04)	34,40 (28,30 - 62,70)	27,40 (27,60 - 55,00)	24,40 (33,00 - 57,40)	24,80 (31,00 - 55,80)	30,40 (24,60 - 55,00)	23,50 (28,80 - 52,30)
n Otros	3	4	4	3	2	3	3
Dosis media (DS)	46,43 (8,21)	42,25 (6,70)	41,03 (8,54)	44,73 (11,52)	41,20 (11,46)	40,23 (8,27)	42,10 (10,75)
Rango dosis (min-máx)	15,00 (37,00 - 52,00)	14,70 (34,80 - 49,50)	17,80 (31,70 - 49,50)	22,00 (35,70 - 57,70)	16,20 (33,10 - 49,30)	16,20 (33,10 - 49,30)	20,30 (34,00 - 54,30)

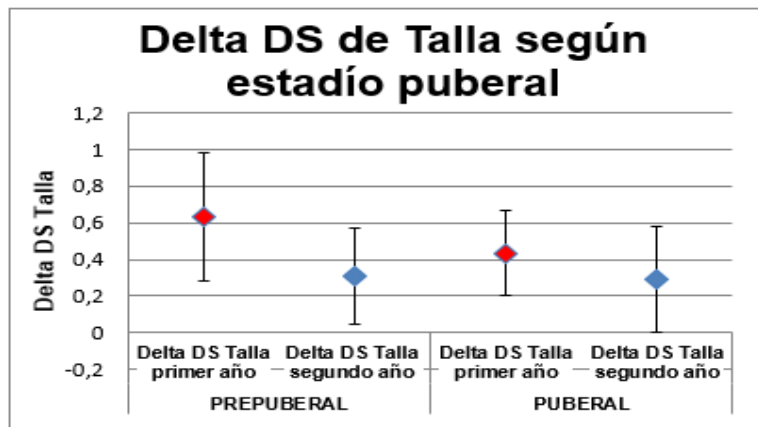
Durante los dos años de tratamiento, se identificaron suspensiones de la terapia hormonal por diversas causas, con un total de 4% (n=3) de pacientes al completar en primer año y 8% (n=6) durante el segundo año. Las principales causas de discontinuación del tratamiento no fueron informadas en la historia clínica con un 55,5% (n=5), seguidas por falla terapéutica en un 33,3% (n=3) y presencia de efectos adversos en un 11,1% (n=1); esta última a causa de deslizamiento epifisiario.

De los efectos adversos descritos en la literatura asociados al tratamiento con rhGH, se presentó en mayor frecuencia resistencia a la insulina en el 25% (n=8), seguido de artralgias en 6.25% (n=2), mialgias 3.12% (n=1) y deslizamiento epifisiario en 3.12% (n=1). Igualmente, dentro de aquellos efectos adversos no descritos asociados directamente al tratamiento, se evidenció cefalea 15.62% (n=5), ginecomastia 18.75 % (n=6) y en menor frecuencia con 1 paciente por diagnóstico bocio, tiroides palpable, alteración visual, hiporexia, dislipidemia, mareo, náuseas, tos diurna y déficit de vitamina D (28.12%, n=9).

En cuanto a la adherencia terapéutica, se evidenció buena adherencia en el 31.58% de las consultas, con un promedio de 24 registros por consulta para este desenlace. Se registró mala adherencia en el 4.39%, la mayoría debida a causas administrativas (42.1%, n=8), seguido de mal uso de la hormona del crecimiento por parte del paciente (26.3%, n=5), problemas con la entrega del medicamento por parte de la farmacia (10.5%, n=2) y asociadas a eventos adversos reportados por el paciente en el 5,3% (n=1).

El cambio de DS de la talla al año de tratamiento con rhGH fue evidentemente mayor con una media de 0.58 ± 0.31 , comparada con una media de 0.31 ± 0.27 en el segundo año ($p < 0.05$). Al diferenciar el grupo de pacientes según estadio puberal al inicio de tratamiento, se encontró mejor respuesta terapéutica ($p < 0.05$), para aquellos pacientes que iniciaron suplencia hormonal en estadio prepuberal durante el primer año, con un cambio de DS de talla entre 0.63 ± 0.35 en comparación con aquellos de inicio puberal (0.44 ± 0.23). Durante el segundo año de tratamiento, se observó similitud en cuanto a respuesta terapéutica, tanto en el grupo de inicio prepuberal como de inicio puberal, con un cambio de 0.31 ± 0.26 y 0.29 ± 0.28 respectivamente ($p > 0,05$) (gráfica 3).

Gráfica 3. Delta de la DS para la talla durante 2 años de tratamiento según estadio puberal de inicio

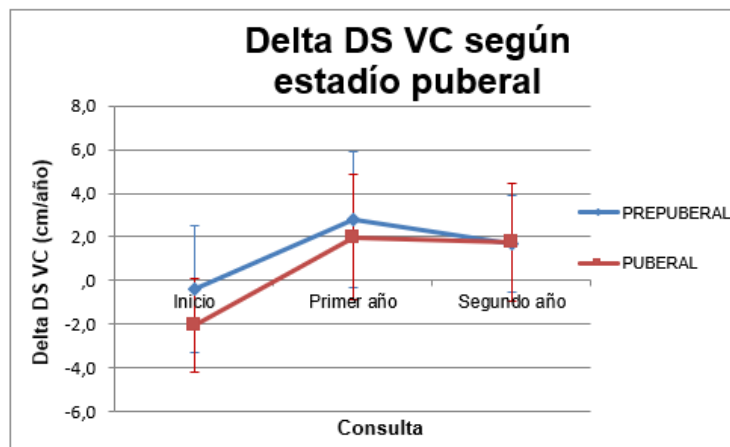


Al evaluar el cambio de la velocidad de crecimiento en DS según estadio puberal de inicio, se describe una media de inicio de -0.37 ± 2.92 para el grupo de inicio prepuberal y 2.03 ± 2.16 para el grupo de inicio puberal. Aunque hay una mejor respuesta al tratamiento durante el primer año de inicio prepuberal versus aquellos puberales, con un cambio promedio de la DS de

la VC de 2.81 ± 1.64 DS y 1.98 ± 2.27 respectivamente, no fue una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$).

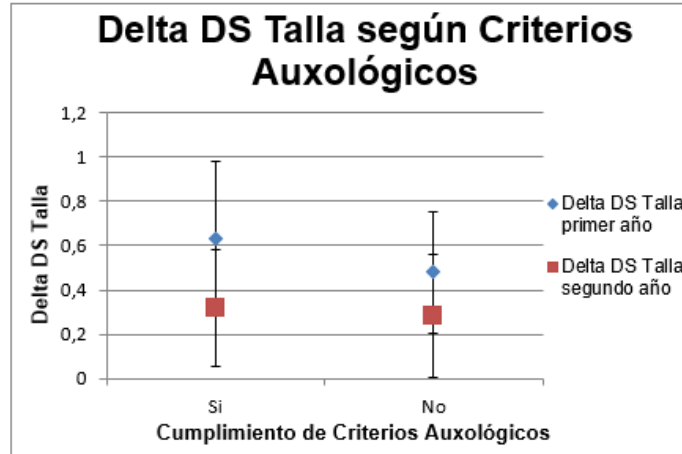
En el segundo año de tratamiento, la respuesta fue muy similar en ambos grupos, con un cambio promedio de DS de VC de 1.70 ± 1.80 para el grupo de inicio prepupal y 1.77 ± 1.68 DS para el grupo de inicio pupal ($p > 0,05$) (gráfica 4).

Gráfica 4. Delta de DS para VC durante 2 años de tratamiento según estadio pupal de inicio



Cuando se dividió el grupo según el cumplimiento de criterios auxológicos de inicio de tratamiento con rhGH, se describió un cambio promedio de DS de talla para el primer año de 0.63 ± 0.35 para los que cumplieron criterios, y 0.48 ± 0.27 para los que no. En el segundo año, se observó un cambio promedio de 0.32 ± 0.26 para el grupo que cumplió criterios auxológicos y de 0.28 ± 0.28 para el grupo que no los cumplió; no se observaron cambios estadísticamente significativos entre grupos en los periodos señalados (gráfica 5).

Gráfica 5. Delta de la DS para la talla durante 2 años de tratamiento según cumplimiento de criterios auxológicos



Cuando realizamos la valoración del costo total anual promedio del tratamiento con hormona de crecimiento, éste ascendió a los COP 26.588.382 (Tabla 3) y para una cohorte hipotética de cien pacientes, 74 pacientes alcanzarían su meta de crecimiento, con lo que en promedio se invierten COP 35.703.408 para que un paciente retorne a su senda de crecimiento normal.

Tabla 3. Costos directos de atención médica en el diagnóstico de DGH

Elemento de costo	Cantidad	Unidad de medida	Cantidad total en evento dentro del horizonte	Precio unitario	Costo en horizonte temporal
Déficit de hormona de crecimiento					\$ 26.588.382
Hormona					\$ 23.278.265
Hormona	0,8494	Miligramos	620,062	\$ 37.542	\$ 23.278.265

Elemento de costo	Cantidad	Unidad de medida	Cantidad total en evento dentro del horizonte	Precio unitario	Costo en horizonte temporal
Seguimiento					\$ 3.310.117
VALORACIÓN MÉDICA	1	Unidad	6	\$50.600,00	\$ 303.600
HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES (TSH)	1	Unidad	6	\$ 42.300	\$ 53.800
TIROXINA T4 LIBRE	1	Unidad	6	\$ 2.186	\$ 193.117
SOMATOMEDINA C [FACTOR I DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA O IGF-1]	1	Unidad	6	\$ 80.300	\$ 481.800
IGF1BP3	1	Unidad	4	\$ 80.300	\$ 321.200
HEMOGLOBINA GLICOSILADA AUTOMATIZADA	1	Unidad	2	\$ 29.400	\$ 58.800
GLUCOSA EN SUERO, LCR, OTROS FLUIDOS	1	Unidad	2	\$ 7.600	\$ 15.200
INSULINA CADA	1	Unidad	2	\$ 48.100	\$

Elemento de costo	Cantidad	Unidad de medida	Cantidad total en evento dentro del horizonte	Precio unitario	Costo en horizonte temporal
MUESTRA					96.200
RESONANCIA MAGNETICA DE BASE DE CRANEO O SILLA TURCA	1	Unidad	2	\$754.600,00	\$ 1.509.200
RADIOGRAFIA PARA DETECTAR EDAD OSEA [CARPOGRAMA]	1	Unidad	2	\$ 38.600	\$ 77.200

Se encontró efectividad del tratamiento en el 74,47% de los pacientes, con una diferencia superior a 0.5 DS, frente a la desviación estándar de la talla media parental, con un costo por paciente de 35.703.480,4 pesos colombianos con tarifas de 2019, aplicable solo a pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados para una cohorte simulada de cien pacientes.

Indicación	Costo total	Efectividad	Razón costo efectividad
Déficit hormona de crecimiento	\$ 2.658.838.186	74,47%	\$ 35.703.480,4

En una cohorte hipotética de cien pacientes, se estiman 2,3 años de vida ajustados por calidad por cada paciente, lo que significa un costo por AVAC cercano a los once millones de pesos, valor que al ser inferior al PIB per cápita de la nación en 2019, permite concluir que la tecnología es costo útil en pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento (Tabla 5).

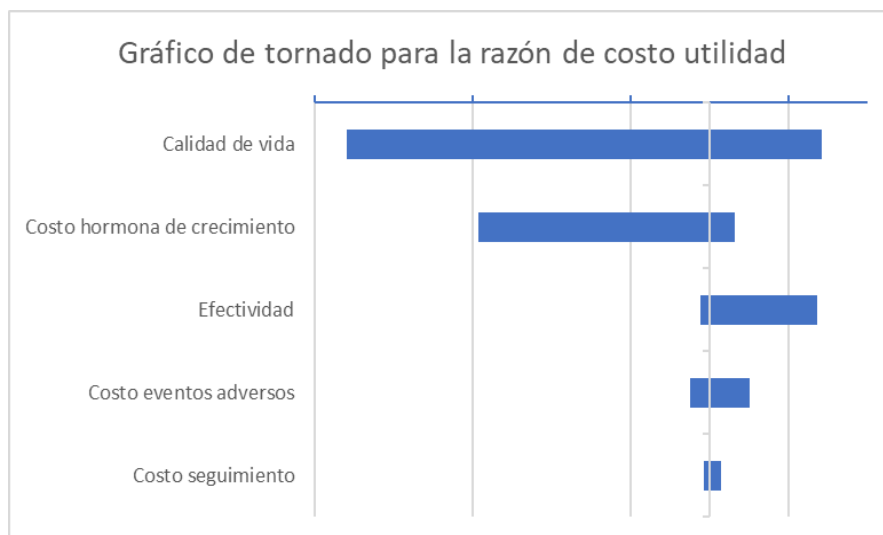
Tabla 5. Resultados para cien pacientes

Resultados para cien pacientes					
			Costo	AVAC	Razón de costo utilidad
Déficit	hormona	de	\$		\$
crecimiento			2.658.838.186	237	11.220.100

Análisis de sensibilidad

Según las simulaciones, las variables que más impactaron sobre la razón de costo utilidad son en su orden: la valoración de la calidad de vida asociada a la desviación frente a la estatura promedio, el costo de la hormona de crecimiento, la efectividad de esta, el costo de los eventos adversos y el costo del seguimiento. El valor más alto registrado en la razón de costo efectividad, dentro de todas las simulaciones fue cercano a los catorce millones de pesos, cifra inferior al Producto Interno Bruto per cápita, lo que significa que las conclusiones son robustas ante los posibles cambios en las variables.

Gráfica 6. Gráfico de tornado para la razón de costo utilidad



El costo del tratamiento en patologías como ST, SPW, ERC, PEG, además de los eventos adversos incluidos (hipotiroidismo y deslizamiento epifisiario) fue calculado; no obstante, debido al número escaso de pacientes con estos diagnósticos en el estudio, no fue posible determinar la validez de los resultados para estas indicaciones, como tampoco la efectividad y en consecuencia no se estimó la razón de costo utilidad para estas poblaciones.

Finalmente, el 5% de los pacientes a quienes se les administró hormona de crecimiento no cumplen la indicación establecida por INVIMA, que generó un consumo de recursos no requerido de alrededor de veintiséis millones de pesos, lo que sugiere la necesidad de incorporar métodos, procesos o programas que permitan realizar adecuadamente la asignación de la terapia y evitar así el consumo no justificado de recursos.

Limitaciones del estudio

La hormona de crecimiento cuenta con suficiente evidencia en la literatura sobre seguridad y eficacia, mediante estudios clínicos suficientemente amplios en tiempo y observaciones, así como con las técnicas estadísticas adecuadas para establecer la relación causal, sin embargo, en este estudio se pretende validar estos resultados por fuera de las condiciones ideales de los ensayos clínicos aleatorizados, es decir, verificar si tales resultados se mantendrían al emplearlos en la práctica clínica habitual. Para ese propósito el número de pacientes fue suficiente, aunque no para poder hacer análisis más profundos, por ejemplo, para explicar las

diferencias en los desenlaces entre pacientes o establecer cuál de las condiciones individuales pudo afectar más los resultados.

En cuanto a la medición de la calidad de vida, no se encuentra evidencia de este tipo de mediciones en Colombia. Al emplear datos de otras poblaciones, existe el riesgo de contar con una valoración que no refleje adecuadamente el cambio en la calidad de vida que perciben los colombianos. En el caso particular de la rhGH, la calidad de vida está asociada principalmente a la estatura de las personas. En este estudio se emplearon las mediciones realizadas con población del Reino Unido las cuáles tienen la misma dirección que se esperaría tener en mediciones para Colombia, a mayor estatura, mayor calidad de vida (6); sin embargo no es posible establecer si la magnitud del cambio percibido en la calidad de vida es similar al que reportarían los colombianos. No obstante, el análisis de sensibilidad, en el que se emplearon valores extremos para la calidad de vida, suponiendo que la magnitud fuera la más pequeña de las reportadas en el estudio de Reino Unido, las conclusiones se mantendrían. En consecuencia, salvo que se considere que la cultura del Reino Unido valora la estatura en una forma que excede por mucho a lo que lo hacen los colombianos, los resultados y las conclusiones de este estudio continúan siendo válidos para Colombia.

Discusión

El uso de la hormona de crecimiento en el grupo de patologías aceptadas nacional e internacionalmente ha demostrado efectividad acercando a los pacientes tratados a su carril de talla familiar, mejorando el bienestar psicológico, social y cognitivo. Además, los beneficios superan notablemente cualquier daño potencial en pacientes que tienen una indicación clara de suplencia. Existen cada vez más estudios en déficit de hormona de crecimiento, que demuestran que la talla baja puede ser un factor de riesgo para una inadecuada adaptación psicosocial, pudiéndose evidenciar clínicamente como inmadurez, infantilización, baja autoestima, matoneo, entre otros. Varios consensos internacionales de sociedades científicas como el del año 2008 (7), concluye que, en pacientes con diagnóstico y tratamiento por baja talla, definitivamente el tratamiento con rhGH mejora la calidad de vida, evitando diferentes grados de discapacidad social.

Sabemos que, si bien el déficit de GH es una enfermedad poco frecuente en la población general con prevalencias que van desde 1/3480 hasta de 1/30000 (8), para Colombia la

prevalencia de talla baja debida al déficit de hormona de crecimiento es de 1.19 por cada 100.000 habitantes; valores muy por debajo respecto a estadísticas mundiales por el gran subregistro existente en nuestro país (9).

En la población estudiada, el déficit de GH fue la patología más frecuente seguida de PEG, hallazgos que se asemejan a los resultados del estudio realizado por Ranke et al (3), donde la deficiencia de hormona de crecimiento fue de 62,56% y PEG de 14.72%. No obstante, aunque la mayoría de los pacientes tuvieron un diagnóstico compatible con las indicaciones para uso de rhGH dictadas por el INVIMA, no todos cumplieron con los criterios auxológicos y en consecuencia criterios para inicio de suplencia hormonal. Por esto, se hace necesaria la implementación de protocolos institucionales con indicaciones y parámetros claros para considerar el inicio de tratamiento con rhGH, ya que está claramente descrito su beneficio en pacientes que realmente cursen con diagnóstico de talla baja.

En cuanto al género, el número de hombres duplicó al de mujeres en relación 2:1, concordante con los resultados presentados por Polak y Konrad et al en 2018 (10), donde en un seguimiento a 10 años en seis países europeos, dos tercios de pacientes con diagnóstico de GHD fueron hombres; incluso existen reportes de relaciones aún mayores (4:1) (11). Otros estudios como el de Grimberg et al (2008) y Hughes et al (2010) (12, 13), sugieren que las variables biológicas entre hombres y mujeres explican esta diferencia numérica en el diagnóstico, entre ellas se encuentran niveles más bajos de proteína ligadora de GH, menor concentración de grasa corporal y menores niveles de IGF-I e IGFBP-3 en varones respecto a mujeres.

La edad promedio de inicio de tratamiento en nuestra población fue mucho mayor respecto a lo expuesto por Güemes et al (2013) (14), quien describe mejor respuesta y velocidades de crecimiento si el tratamiento se inicia antes de los 8 años. Adicionalmente, encontró una edad promedio de inicio de $5,90 \pm 2,29$ años para PEG y afirma que los mayores beneficios de recibir terapia con rhGH se obtienen entre los 2 y 5 años, dado que en este periodo se encuentra mayor ganancia estatural. Por lo tanto, se sugiere que el tratamiento con GH empiece tan pronto se identifique el diagnóstico de déficit, dado que la evidencia demuestra que la edad de inicio de tratamiento está relacionada de manera inversa con la respuesta a la terapia. A menor edad se permiten tratamientos más largos, logrando reatrapajes cercanos al objetivo de talla familiar antes de la pubertad (15, 16, 17).

Por otra parte, es fundamental establecer estrategias para identificar de manera temprana variaciones en la dosificación, dado que se podrían asociar a un aumento del riesgo para la aparición de efectos adversos. En la mayoría de las consultas de nuestra muestra, se registró una prescripción de dosis adecuada para el diagnóstico de talla baja, excepto para los pacientes con diagnóstico de PEG, cuyas dosis se mantuvieron sobre el límite superior de la recomendación, sin observar efectos adversos significativos, pero que se debe revalorar, porque es bien conocido que a mayor dosis de rhGH, se puede presentar mayor cantidad de efectos adversos por el tratamiento (18).

Aunque los riesgos derivados del tratamiento con rhGH son escasos e infrecuentes, logramos identificar dos hallazgos importantes. El primero relacionado con la frecuencia, pues éstos aumentaron durante el segundo año de tratamiento probablemente relacionados con la utilización de dosis más altas en dicho periodo, como fue expuesto por Stochholm y Swerdlow en 2017(19, 20). Por esta razón, se hace énfasis en la necesidad de un seguimiento continuo y estrecho (cada 3 - 4 meses) en pacientes que reciban suplencia hormonal, especialmente tras el primer año de inicio de la terapia, con el fin de identificar oportunamente la aparición de efectos adversos. En segundo lugar, se identificó una importante incidencia de resistencia a la insulina, explicada por la disminución de la interacción del receptor IGF-1 con la insulina tras inicio de rhGH (21); por lo que se recomienda realizar periódicamente evaluación del perfil metabólico, para identificar prontamente posibles alteraciones y así realizar ajustes en la terapia si se requiere, además de que será incluido en un próximo estudio, incluido dentro del modelo de costo-efectividad.

Adicionalmente, observamos durante los dos años de terapia una alta incidencia de cefalea. Teniendo en cuenta que la hipertensión endocraneana es un efecto adverso descrito por el uso de rhGH, es pertinente evaluar durante el seguimiento la aparición de síntomas como cefalea, vómito, alteraciones visuales y la presencia de papiledema; sin embargo, se desconoce si estos síntomas estuvieron o no asociados a dicha condición ya que no fueron evaluados y relacionados en su momento con la terapia. Revisiones sistemáticas recomiendan iniciar la terapia de reemplazo hormonal a dosis bajas con aumento progresivo según las diferentes indicaciones, para prevenir el aumento de la presión intracraneana (22).

La pobre adherencia al tratamiento encontrada en nuestro estudio fue inferior a los datos de la revisión sistemática realizada por Graham et al, quienes evidenciaron una prevalencia de mala

adherencia entre el 7% y el 71% (23). Esta medición tuvo muchas limitaciones, principalmente por la poca disponibilidad de datos en los registros de las historias clínicas, así como la imposibilidad para determinar objetivamente la adecuada aplicación de la hormona de crecimiento. Por estos motivos, se debe implementar un interrogatorio más exhaustivo durante las consultas, con el fin de identificar falencias de forma oportuna y educar tanto al paciente como a su cuidador, sobre el conocimiento de la enfermedad, el tratamiento y el autocuidado.

La respuesta durante el primer año de tratamiento con rhGH según datos registrados por Straetemans et al (24), fue un cambio de DS de talla respecto a la TMP entre 0,57 y 0,97 para pacientes con déficit de hormona de crecimiento y pequeños para la edad gestacional, los cuales son equiparables con los principales diagnósticos y respuesta terapéutica en la población estudiada del presente documento. Datos similares fueron hallados en el estudio fase VI GeNeSIS realizado por Deal et al (25), en niños canadienses donde describen un cambio de desviación estándar de talla entre 0,50 y 0,60 para pacientes con GHD, ST y PEG.

Encontramos que el cambio de DS de la talla en pacientes que iniciaron tratamiento en estadio prepuberal, tanto en el primer como en el segundo año, fue muy similar a los datos encontrados por Ranke et al (3), quienes identifican un delta de desviación estándar para la talla entre 0,69 y 0,74 en el primer año y entre 0,14 y 0,33 para el segundo año en pacientes con GHD, ST y PEG.

Nuestros resultados, no mostraron impacto estadístico al comparar los cambios de DS de la VC durante el primer y segundo año de suplencia hormonal, pero si se observa una diferencia entre el inicio del tratamiento, primer y segundo año; incluso dicha respuesta mejoró si se iniciaba la terapia en estadio prepuberal. En la literatura, niños con GHD tratados con somatropina comparados con no tratamiento, presentan una VC (cm/año) de 8.4 ± 1.4 vs. 5.7 ± 1.8 , creciendo promedio 2.7 cm/año más rápido que aquellos no tratados (26). Güemes et al, obtuvo un incremento de la VC de $3,22 \pm 0,63$ en el primer año en niños prepuberales. Lo anterior, se podría validar si en un próximo estudio se integraran más participantes en un periodo de observación más amplio.

Estos resultados, en combinación con el consumo de recursos, permiten concluir que el tratamiento con rhGH, en pacientes diagnosticados con GHD, es costo útil dentro del sistema de salud colombiano. De acuerdo con las disposiciones del Ministerio de Salud y Protección

Social, que una tecnología se considere costo – útil indica que los beneficios son suficientes para justificar su costo total asociado, dentro de la capacidad de generación de recursos del país, es decir, que tiene concepto favorable para ser financiado por el sistema de aseguramiento en salud.

El costo–utilidad de la hormona de crecimiento y su inclusión dentro de los planes de beneficios de los sistemas de aseguramiento es muy importante dado su alto costo. Durante los dos años de tratamiento, el consumo de recursos asciende aproximadamente a veintiséis millones de pesos, cifra que resulta muy alta si se tiene en cuenta que, según el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), una familia colombiana recibe en promedio un millón novecientos mil pesos de ingreso mensual y es prácticamente ese mismo el valor de sus gastos, lo que no les permitiría costearlo. Esta posibilidad de financiamiento por parte de los hogares es aún menor si se analiza por ciudades, debido a que algunas regiones reportan ingresos por menos de la mitad de los tres millones ochocientos mil pesos que se observa en la capital (27).

El aporte de este estudio se encuentra en despejar las dudas sobre si la hormona de crecimiento es costo útil en el país y en la valoración de las recomendaciones en torno a la necesidad de acompañar la cobertura del medicamento con programas que supervisen tanto la formulación, como la administración en las mejores condiciones. El medicamento se encuentra cubierto a través de la autorización del sistema de aseguramiento y el plan de beneficios, pero hasta el momento, la información relevante para la toma de decisión de cobertura era el reporte de efectividad y el informe de impacto presupuestal, ambos elaborados por el IETS (1, 28). El primero de ellos, se realizó con datos de las publicaciones que evaluaron la efectividad del medicamento en estudios en los que se controlaron todas las variables que podían afectar el desenlace. El segundo, se refiere al estimado del gasto total que representaría el cubrimiento, dada la prevalencia de las condiciones de salud para la que se encuentra indicada. La incertidumbre estaba en torno a si en un ambiente de uso real, es decir, sin poder controlar por muchas de las variables que afectan los resultados del medicamento, por ejemplo, la adherencia y las acciones de los pacientes frente al tratamiento, se observarían resultados que justificaran el gasto. Al estar basado en datos de historias clínicas con un seguimiento suficiente para observar los desenlaces, las conclusiones son válidas para el contexto colombiano.

En cuanto a las implicaciones en materia de política en salud, ya que el medicamento se encuentra cubierto por los planes de beneficio de aseguramiento, el principal aporte de este estudio es el señalamiento de la necesidad de acompañar la cobertura con programas para la detección temprana y el adecuado uso de la tecnología. Con un costo por paciente elevado, para realizar un manejo responsable de los recursos, es indispensable que las instituciones aseguren que el medicamento sea administrado únicamente a quienes sí se beneficiarán del mismo, al tiempo que se disminuyan las barreras al acceso, se realice el adecuado seguimiento y se eduque al paciente y sus familiares con el objetivo de que el uso de la hormona cumpla con los requisitos para su efectividad. En caso de no contar con este tipo de programas, existe el riesgo de que los recursos gastados no se vean compensados por los potenciales beneficios de la tecnología.

Frente a la validez de los resultados para otras indicaciones, debido a que no se contó con un número suficiente de pacientes para hacer la evaluación, no fue posible obtener la efectividad y en consecuencia no se estimó la razón de costo utilidad. Sin embargo, en el caso de déficit de hormona de crecimiento, la efectividad en la población estudiada no resultó estadísticamente inferior a la reportada en la literatura y esto sumado a que, en los pocos pacientes de otras indicaciones, tampoco se evidenció una disminución considerable de la efectividad, podría considerarse que las conclusiones serían similares y que habrían sido las mismas para todas las indicaciones.

Los resultados muestran que el tratamiento con rhGH sí resulta costo efectivo para Colombia, debido a que cada año de vida ajustado por calidad obtenido mediante esta tecnología, tiene un costo aproximado de once millones de pesos colombianos para el 2019; valor inferior al Producto Interno Bruto per cápita de la nación en ese año. En el análisis de la base de datos, se encontró que existe una probabilidad importante de que la hormona sea administrada sin que se cumplan con los criterios auxológicos y que esos pacientes muestran incrementos en la talla inferiores a los de quienes sí cumplen con dichos criterios. Estos resultados sugieren que, aunque el tratamiento con rhGH es costo efectivo, por su alto costo, existe un importante potencial de ahorro en el establecimiento de programas de detección y seguimiento al interior de las instituciones prestadoras de servicios de salud, que eviten que la tecnología sea empleada de forma inadecuada.

Control de sesgos

En los estudios de costo-efectividad, es frecuente encontrar sesgos de publicación, los cuales fueron controlados con la presentación de resultados y la ejecución por pares. El estudio consideró información a partir de extracción de datos reales con información de costos reales, que se validaron con el equipo de expertos de acuerdo con la práctica clínica del contexto en el que se realizó.

Al no ser posible, por las limitaciones éticas el poder contar con un grupo control de pacientes con déficit de hormona de crecimiento a los que no se les haya realizado intervención alguna, se debe suponer que únicamente a través del tratamiento es posible que un paciente alcance su carril de crecimiento normal, para poder interpretar los resultados como atribuibles al uso de rhGH.

Por tratarse de una evaluación basada en datos recolectados de la práctica clínica, se obtiene una medición que describe adecuadamente el comportamiento de la efectividad, dadas las características propias de la población colombiana, pero la cantidad de datos solo permitió contar con información suficiente para la indicación con la mayor prevalencia en Colombia, el déficit de hormona de crecimiento.

En la evaluación, los resultados clínicos se obtuvieron de los datos de seguimiento de los pacientes y para cada uno se evaluó si se cumplía con los criterios auxológicos para la administración de rhGH y para los costos se emplearon los registros administrativos de la institución, recomendaciones de la práctica clínica y precios representativos nacionales. Por otra parte, la calidad de vida asociada al incremento en la talla fue tomada de la literatura internacional porque no existen mediciones de este tipo para Colombia. Con esta información, se obtuvo la relación entre el consumo de recursos y los beneficios obtenidos en materia de alcance del carril de crecimiento normal.

Conclusiones

El tratamiento con rhGH es costo efectivo para Colombia, ya que cada año de vida ajustado por calidad, tuvo un costo inferior al Producto Interno Bruto per cápita de la nación para el año

2019; además cuenta con un concepto favorable para ser financiado por el sistema de aseguramiento en salud, en pacientes con GHD.

Sin embargo, por su alto costo, es indispensable asegurar que sea administrado únicamente a quienes cumplen con los criterios auxológicos, que se realice un adecuado seguimiento y se eduque tanto al paciente como a sus familiares, con el objetivo de cumplir con los requisitos para su efectividad.

Frente a la validez de los resultados para otras indicaciones, debido a que no se contó con un número suficiente de pacientes para hacer la evaluación, no fue posible obtener la efectividad y en consecuencia no se estimó la razón de costo utilidad. No obstante, podría considerarse que las conclusiones serían similares y que habrían sido las mismas para ST, PEG y SPW.

Finalmente y en virtud de lo anteriormente mencionado, para poder establecer otros posibles desenlaces del tratamiento con rhGH, se requieren estudios adicionales de seguimiento con un grupo de pacientes más numeroso y un lapso de tiempo mayor.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Autores.

Bibliografía

- (1) Ranke MB, Bierich JR. Treatment of growth hormone deficiency. *J. Clin Endocrinol Metab*, 1986; 15:495-510.
- (2) Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
- (3) Ranke MB, Lindberg A and on behalf of the KIGS International Board. Observed and Predicted Growth Responses in Prepubertal Children with Growth Disorders: Guidance of Growth Hormone Treatment by Empirical Variables. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1229-1237
- (4) Casas JA, Repullo JL, Pereira JC. Medidas de calidad de vida relacionada con la salud. Conceptos básicos, construcción y adaptación cultural. *Med Cli* 2001; 116(20): 789-796.
- (5) Bang P, Bjerknes R, Dahlgren J, Dunkel L, Gustafsson J, Juul A, Kriström B, Tapanainen P, Aberg V. A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. *Horm Res Paediatr*. 2011;75(5):335-45.
- (6) Torsten Christensen, Carrie Fidler, Anthony Bentley & Christian Djurhuus (2010) The cost-effectiveness of somatropin treatment for short children born small for gestational age (SGA) and children with growth hormone deficiency (GHD) in Sweden, *Journal of Medical Economics*, 13:1, 168-178, DOI: 10.3111/13696991003652248
- (7) *J Clin Endocrinol Metab*. November 2008, 93(11):4210–4217.
- (8) Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F, Bourguignon JP, Heinrichs C, et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(1):67–72.
- (9) Mateus HE, Pérez AM, Mesa ML, Escobar G, Gálvez JM, Montaña JI, et al. A first description of the Colombian national registry for rare diseases. *BMC Res Notes* [Internet]. 2017 [cited 2018 Dec 17];10(1):514. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5659024/pdf/13104_2017_Article_2840.pdf.
- (10) Polak M, Konrad D, Tønnes Pedersen B, Puras G, Šnajderov M. Still too little, too late? Ten years of growth hormone therapy baseline data from the NordiNet® International Outcome Study. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 17];31(5):521–32.
- (11) Díaz MH, Peña E, Vanegas E, Lammoglia J, Rojas W. Efectividad y seguridad de la somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la hormona del crecimiento. Rep No 105 Inst Evaluación Tecnológica en Salud - IETS [Internet]. 2014 [cited 2018 Dec 17]; Available from: http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin/Reportes/Reporte_Somatropina.pdf.
- (12) Grimberg A, Stewart E, Wajnrajch MP. Gender of pediatric recombinant human growth hormone recipients in the United States and globally. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 [cited 2018 Dec 17];93(6):2050–6.

- (13) Hughes IP, Choong CS, Cotterill A, Harris M, Davies PSW. Gender bias in children receiving growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 [cited 2018 Dec 17];95(3):1191–8.
- (14) Güemes Hidalgo M, Fernández De Larrea Baz N, Muñoz Calvo MT, Argente J. Respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento durante 3 años en niños pequeños para la edad gestacional: parámetros clínicos, hormonales y metabólicos. *An Pediatr*. 2013;78(5):288–96.
- (15) Albanese A, Stanhope R. Gh treatment induces sustained catch-up growth in children with intrauterine growth retardation: 7-year results. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 1997 [cited 2018 Dec 17];48(4):173–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9378463>
- (16) Coutant R, Carel JC, Letrait M, Bouvattier C, Chatelain P, Coste J, et al. Short stature associated with intrauterine growth retardation: Final height of untreated and growth hormone-treated children. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1998 [cited 2018 Dec 17];83(4):1070–4. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/83/4/1070/2865108>
- (17) Zucchini S, Cacciari E, Balsamo A, Cicognani A, Tassinari D, Barbieri E, et al. Final height of short subjects of low birth weight with and without growth hormone treatment. *Arch Dis Child* [Internet]. 2001 [cited 2018 Dec 17];84(4):340–3. Available from: www.archdischild.com
- (18) Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr*. 2004 Jan;144(1):47–55.
- (19) Stochholm K, Johannsson G. Reviewing the safety of GH replacement therapy. *Growth Horm IGF Res*. 2017; 25: 149-157.
- (20) Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, Butler G, Carel JC, et al. Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. *J ClinEndocrinolMetab*. 2017; 102:1661-1672.
- (21) Kim S-H, Park M-J. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2017 [cited 2018 Dec 17];22(3):145–52. Available from: <https://doi.org/10.6065/apem>
- (22) Malozowski S, Tanner LA, Wysowski DK, Fleming GA, Stadel B V. Benign intracranial hypertension in children with growth hormone deficiency treated with growth hormone. *J Pediatr* [Internet]. 1995 Jun 1 [cited 2018 Dec 17];126(6):996– 9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7776116>
- (23) Graham S, Weinman J, Auyeung V. Identifying Potentially Modifiable Factors Associated with Treatment Non-Adherence in Paediatric Growth Hormone Deficiency: A Systematic Review. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 17];90(4):1–7. Available from: www.karger.com/hrp
- (24) Straetmans S, Thomas M, Craen M, Rooman R, De Schepper J. Poor growth response during the first year of growth hormone treatment in short prepubertal children with growth hormone deficiency and born small for gestational age: a comparison of different criteria. *Int J Pediatr*

Endocrinol [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 17];2018(1):9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13633-018-0064-3>

- (25) Cheri Deal, Susan Kirsch, Jean-Pierre Chanoine SL, Elizabeth Cummings, Elizabeth T. Rosolowsky, Seth D. Marks NJ, Christopher J. Child. Growth hormone treatment of Canadian children: results from the GeNeSIS phase IV prospective observational study. *C Open* [Internet]. 2018;6(3):E372–83. Available from: www.cmajopen.ca/content/6/3/E372/
- (26) 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 (Rockv)* [Internet]. 2010;14(42). Available from: www.hta.ac.uk
- (27) Boletín Técnico Producto Interno Bruto (PIB) IV Trimestre de 2019. Colombia. DANE, Cuentas nacionales. COM-030-PD-001-r-004 V8.
- (28) Romano Gómez, Giancarlo. Ávila Reina, Adriana. Análisis de impacto presupuestal de somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la hormona del crecimiento en Colombia. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2015.