Informe Público de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IPE 2013/70 Madrid, octubre de 2013

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE EN NIÑOS DEFICITARIOS: CONTROL TERAPÉUTICO E IMPACTO ECONÓMICO

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD
Instituto de Salud Carlos III
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Economía y Competitividad
Avda. Monforte de Lemos, 5 – Pabellón 4
28029 - MADRID (ESPAÑA)
Tels.: 91 822 78 40 - 91 822 78 00
Fax: 91 387 78 41

Catálogo general de publicaciones oficiales:
http://publicaciones.administracion.es

Para obtener este informe de forma gratuita en internet (formato pdf):
http://publicaciones.isciii.es/



http://creativecommons.org./licenses/by-nc-sa/2.1/es/

EDITA: AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
Instituto de Salud Carlos III

NIPO en línea: 725-13-025-X
NIPO libro electrónico: 725-13-026-5
Depósito Legal:

Imprime: BOE. Madrid

Este documento es un Informe Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III, desarrollado parcialmente en el marco del convenio de investigación suscrito entre Merck Química S.L. y el Instituto de Salud Carlos III.

Dirección AETS:

Dr. Antonio Sarría Santamera

Autores:

Dra. Zuleika Saz-Parkinson
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Madrid
Dra. María del Sol Granados Alonso
Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid
Dr. José María Amate Blanco
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Edición y difusión:

Dr. Antonio Hernández Torres

Para citar este informe

Saz-Parkinson, Z., Granados, M.S., Amate Blanco, J.M. "Adherencia al tratamiento con Hormona de Crecimiento Recombinante en niños deficitarios: Control terapéutico e impacto económico". Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III.
Madrid. Octubre de 2013.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS 9

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE 10

INAHTA STRUCTURED ABSTRACT 12

ANTECEDENTES 14

- Valoración del crecimiento normal 14
- Fisiología del crecimiento 15
- Factores del crecimiento 16
- Predicción de talla adulta 17
- Concepto de talla baja 18
- Clasificación de talla baja 18
- Déficit de hormona de crecimiento 20
  - Epidemiología 21
  - Fisiología de la hormona del crecimiento 22
  - Etiología del déficit de la hormona del crecimiento 23
  - Clínica del déficit de la hormona del crecimiento 25
  - Diagnóstico del déficit de la hormona del crecimiento 25
  - Tratamiento 26
  - Problemas de adherencia y/o cumplimiento 28

OBJETIVOS E HIPÓTESIS 30

- Justificación 30

METODOLOGÍA 32

RESULTADOS 36

DISCUSIÓN 49

CONCLUSIONES 53

BIBLIOGRAFÍA 55

ANEXOS 59

- Anexo A. Lista de figuras 59
- Anexo B. Lista de gráficos 60
- Anexo C. Lista de imágenes 64
- Anexo D. Lista de tablas 66

ESQUEMA 75

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1 Representativo de etapas de la velocidad de crecimiento. 59
Figura 2 Representación del crecimiento por etapas 59
Figura 3 Gráfico de comparación del crecimiento de un niño con crecimiento normal 60

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Evolución de la talla de España 1858-2008.....	60
Gráfico 2	Comparación de talla media en España y otros países en varones	61
Gráfico 3	Comparación de talla media en España y otros países en mujeres	61
Gráfico 4	Estudio de crecimiento longitudinal y transversal de Orbegozo Bilbao.....	61
Gráfico 5	Gráficas comparativas de niños que padecen en GHD	62
Gráfico 6	Comparación de edad de aparición de la GHD.....	62
Gráfico 7	Distribución por sexo de GHD, Grimberg (9)	63
Gráfico 8	Evolución anual del número de casos tratados con GH en Cataluña ..	63
Gráfico 9	Representación gráfica de la distribución de casos para tratamiento con r-GH	63

LISTA DE IMÁGENES

Imagen 1 Edad ósea en mujeres de 0 meses, 5 años y 17 años 64
Imagen 2 Edad ósea en varones de 0 meses, 5 años y 17 años..... 65

LISTA DE TABLAS

Tabla 1	Clasificación de talla baja	66
Tabla 2	Algoritmo para el diagnóstico de talla baja	66
Tabla 3	Pacientes en tratamiento con GH año 2009	67
Tabla 4	Déficit de hormona de crecimiento por edad	67
Tabla 5	Incidencia y prevalencia de niños con GHD en Cataluña	67
Tabla 6	Incidencia y prevalencia de los casos de GHD en Cataluña en función del diagnóstico	67
Tabla 7	Aspectos importantes a considerar en la adherencia al tratamiento con hormona de crecimiento y área de evaluación por autor	68
Tabla 8	Comparación de variables a considerar par la evaluación de resultados posterior a la terapia con GH por autores	70

LISTA DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	DEFINICIÓN
Cm	Centímetros
DE	Desviación Estándar
GABA	Ácido gamma aminobutírico
GH	Hormona de Crecimiento
GHD	Déficit de hormona de crecimiento
GHRH	Hormona Liberadora de la hormona del crecimiento
IGF-BP	Proteína trasportadora de los factores de crecimiento
IGF-1	Factor de crecimiento de tipo insulínico -1
IGF-2	Factor de crecimiento de tipo insulínico -2
IGFBP-3	Proteína trasportadora de los factores de crecimiento tipo 3
IGHs	Factor de crecimiento similar a la insulina
IT	Incumplimiento terapéutico
LCR	Líquido cefalorraquídeo
Mm	Milímetros
NCHS	National Center for Health Statistics
O2	Oxígeno
OMS	Organización Mundial de la Salud
P3	Percentil 3
PTH	Hormona de paratidoidea
PVL	Precio de Venta del Laboratorio
r-GH	Hormona de crecimiento humano recombinante
SNC	Sistema Nervioso Central
SNS	Sistema Nacional de Salud
T3	Triyodotironina
T4	Tiroxina
TSH	Hormona estimulante del tiroides
VC	Velocidad de crecimiento

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE EN NIÑOS DEFICITARIOS: CONTROL TERAPÉUTICO E IMPACTO ECONÓMICO

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

El tratamiento de niños con deficiencia de hormona de crecimiento (GH) ha evolucionado considerablemente desde que empezó a utilizarse la de cadáveres humanos (1958), hasta la llegada de la hormona humana recombinante (1985). Este avance biotecnológico permitió ampliar su uso al disponer de las cantidades necesarias, así como por la mayor seguridad biológica de ésta y los refinamientos significativos en su dosificación y frecuencia de administración, con notables resultados en la talla final de estos niños. Sin embargo, tanto la existencia de fenotipos no respondedores como, más comúnmente, la falta de cumplimiento terapéutico, pueden constituir importantes limitaciones de eficacia con la consiguiente repercusión económica para los sistemas sanitarios, que puede paliarse mediante innovaciones en los dispositivos de administración.

METODOLOGÍA

Búsqueda bibliográfica en PubMed con los filtros: artículos en inglés y español hasta 31/07/2013, humanos, edad pediátrica. Una vez seleccionados los artículos relacionados con el objeto del estudio se determinan y clasifican las variables importantes a considerar para la aproximación al análisis económico en este tipo de tratamiento. Diseño de un modelo de análisis económico sobre criterio de minimización de coste.

RESULTADOS

Existen en el mercado dos maneras principales de administrar GH en niños: un dispositivo electrónico y plumas (desechables o reutilizables). Las variables que parecen críticas al establecer un tratamiento de este tipo son: tamaño de población a tratar, distribución de peso por edad y sexo, periodo de tratamiento, pauta terapéutica (mg hormona/kg de peso del niño/día), adherencia al tratamiento, volumen de los viales de GH en el mercado, desperdicio según el método empleado en la administración y precio de la GH.

CONCLUSIONES

La adherencia al tratamiento es uno de los aspectos prácticos más importantes a tener en cuenta en tratamientos como éste, de larga duración y administración compleja. La administración por medios electrónicos permite una sensible mejoría en

el aprovechamiento de la GH, reduciendo los residuos que se puedan desperdiciar bajo otras formas de administración. La administración mediante dispositivo electrónico permite un aprovechamiento total del contenido del medicamento. A su vez, registra una información sobre cumplimiento terapéutico que permite: a) facilitar el ajuste óptimo por el especialista de la pauta de tratamiento, y b) identificar a los pacientes de fenotipo no respondedor.

PALABRAS CLAVE

Hormona del crecimiento, adherencia, talla baja, déficit de hormona de crecimiento, desperdicio, análisis económico.

INAHTA STRUCTURED ABSTRACT

Title: ADHERENCE TO RECOMBINANT GROWTH HORMONE (GH) TREATMENT IN CHILDREN WITH GH DEFICIT: BETTER MANAGEMENT AND ECONOMIC IMPACT.

Authors: María del Sol Granados; Zuleika Saz-Parkinson; José M. Amate. **Agency:** AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) (Agency for Health Technology Assessment). **Contact**: Amate Blanco, JM. **Date**: October 2013. **Pages**: 75. **References**: 71. **Price**: Free (on-line). **Language**: Spanish. **English abstract**: Yes. **MeSH keywords**: Growth hormone, adherence, short stature, growth hormone deficit, waste, economic analysis.

Purpose: The treatment for children with growth hormone deficit has notably evolved since its first uses from human cadavers (1958), until the arrival of recombinant human growth hormone (1985). This biotechnological advance has allowed an expansion in its uses due to a greater availability, as well as a greater biological safety of this hormone and significant refinements regarding its dosage and administration frequency, with significant results in the final growth of these children. However, the existence of non-responder phenotypes, as well as the more common lack of therapeutic compliance, can pose severe limitations regarding effectiveness, with the corresponding economic impact for Health Systems, which may be mitigated by innovations in administration devices.

Methodology: Bibliographic search in PubMed with the following limits: articles in English and Spanish published until 31/07/2013, in humans, paediatric age. Once the articles related to the aim of this study were selected, the variables found to be important to take into account for an approach to an economic analysis in this type of treatment were classified. The economic analysis carried out was based on a cost-minimization model.

Cost/economic analysis: Yes. **Expert opinion:** No.

Content of report/Main findings: There are currently two main methods on the market to administer GH in children: an electronic device and pens (disposable or reusable). For the economic analysis the variables which appear to be most important in establishing this type of treatment are: size of the population to be treated, distribution by weight, age, and sex, treatment period, therapeutic regimen (mg hormone/kg weight of child/day), adherence to treatment, volume of GH vials on the market, amount wasted according to method of administration used and price of hormone. Adherence to treatment is one of the most important practical aspects to consider in this type of treatment, long term and complex administration. Administration by electronic devices allows a notable improvement in the better usage of GH, reducing the amount that may be wasted with other forms of administration.

Recommendations/Conclusions: Administration of growth hormone using an Electronic device allows complete use of the total vial content. At the same time, it registers information regarding therapeutic compliance which allows: a) aiding in the optimal adjustment of treatment regimen by specialist; b) identification of patients with a non-responder phenotype.

Peer review process: No.

ANTECEDENTES

VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO NORMAL

El crecimiento es un proceso biológico complejo, producto de la interacción entre múltiples factores endógenos (genéticos, hormonales, metabólicos, receptividad de los tejidos diana) y factores exógenos (nutrición, actividad física e influencias psicosociales), a través del cual, los seres vivos, al propio tiempo que incrementan sus dimensiones maduran fisiológicamente y adquieren progresivamente la plena capacidad funcional. El proceso del crecimiento se lleva a cabo a través de la nutrición y no se produce de manera uniforme. La mejoría de las condiciones sociales, económicas, sanitarias y culturales de los países desarrollados ha permitido una adecuada alimentación de mayor cantidad de personas, lo cual amplía la posibilidad de no solo aumentar evolutivamente la talla adulta de poblaciones privilegiadas, sino también de alcanzarla antes, con un progresivo adelanto de la edad puberal (ver anexo b, gráficos 1, 2, 3) (1).

La estatura es un factor de aceptación social que facilita la modelación de la autoestima del individuo. La imagen física que proporciona una estatura adecuada contribuye a mejorar nuestro autoconcepto, generando sentimientos de bienestar. La talla baja muchas veces puede llevar a una mala integración social de la persona, provocando además sentimientos de inferioridad. Los niños no tratados corren mayor riesgo de ser más tímidos y de presentar problemas en las relaciones interpersonales, y algunos pueden presentar ansiedad y bajo desempeño escolar (2).

La estatura es uno de los indicadores más sensibles del estado de salud del niño, de su nutrición y de sus antecedentes genéticos. Por este motivo, una desviación significativa de la normalidad puede ser la primera manifestación de una patología subyacente congénita o adquirida, por lo que se necesita disponer de una correcta comprensión del proceso de crecimiento y de los diferentes trastornos que pueden alterarlo (2).

La estatura media de la población ha aumentado considerablemente gracias a la mejora de la dieta y las condiciones sanitarias, así como por los avances médicos de las últimas décadas (ver gráfico 1). Muchas personas con talla baja se benefician actualmente de las nuevas terapias hormonales, por lo que alcanzar una estatura adecuada se ha convertido en una realidad a la que antes muchas personas con talla baja no podían acceder. (1)

Cabe mencionar que junto con la talla de un niño, es importante evaluar su velocidad de crecimiento (Ver anexo a, figuras 1 y 2). Este parámetro es más sensible, ya que permite detectar cambios en el canal del crecimiento, que habitualmente preceden a los cambios en la talla absoluta. La velocidad de crecimiento debe establecerse sobre periodos no menores a 6 meses para ser fiable (2), debiéndose prestar especial atención a las desviaciones significativas del canal de crecimiento. (2)

El crecimiento longitudinal es un proceso continuo, pero no lineal. Se distinguen tres fases de crecimiento postnatal, cada una con características diferentes: (Ver anexo a, figura 3).

a. Lactancia: caracterizada por un crecimiento rápido durante los dos primeros años de vida con un aumento de alrededor 35 a 40 cm.
b. Infancia: caracterizada por una velocidad de crecimiento relativamente constante de alrededor de 5 a 7 cm por año.
c. Pubertad: Caracterizada por un estirón puberal de entre 8 a 12 cm al año dependiendo del sexo del adolescente.

En una primera evaluación del crecimiento de un paciente, se deben considerar 3 elementos fundamentales: antropometría, curva del crecimiento y talla familiar. (2)

El instrumento más frecuentemente utilizado para efectuar la antropometría es el antropómetro que debe ser de material firme, de preferencia localizado en una ubicación fija, y debe tener una escala que incluya cm y mm. El instrumento ideal es el estadiómetro para medir a niños de más de 3 años de edad en bipedestación y el infantómetro para medir a niños menores en decúbito supino. En los pacientes que consultan por talla baja, es ideal poder efectuar varias determinaciones (al menos tres) durante cada sesión de medición, y por un mismo observador, lo que permite obtener un dato más preciso sobre la talla real del paciente. La antropometría debe incluir las proporciones corporales, ya que diversos trastornos del crecimiento se caracterizan por crecimiento disarmónico. Se incluyen la medición del perímetro craneal, el segmento proximal, el segmento distal y la envergadura de los brazos. El segmento distal es la distancia entre la sínfisis pubiana y el suelo; el segmento proximal, la diferencia entre la talla y el segmento distal. La envergadura se mide con los brazos en extensión completa y abducción de 90º. La talla baja se clasifica en armónica o disarmónica, según las características de las proporciones corporales. Se debe efectuar, además, un cuidadoso examen segmentario buscando signos de genopatía o de displasia ósea. Se debe evaluar el grado de desarrollo puberal para determinar si se trata de una pubertad retrasada, que produce talla baja en relación con sus iguales para edad y sexo. Junto con este examen físico, debe indagarse la existencia de antecedentes, síntomas y signos indicativos de enfermedades crónicas, como cardiopatías, fibrosis quística, alteraciones renales o respiratorias, tumores, malabsorción por enfermedad celiaca o trastornos inflamatorios intestinales, enfermedades metabólicas, desnutrición, privación psicosocial, algunas de las cuales pueden ser oligosintomáticas y expresarse solo por talla baja. Además se deben detallar los hábitos de vida del paciente, incluyendo características de su ingesta alimenticia, actividad deportiva, horas de descanso y consumo de medicamentos y drogas, como el alcohol, tabaco o marihuana (niños mayores, adolescentes). (2)

FISIOLOGÍA DEL CRECIMIENTO

El crecimiento es un proceso biológico en el cual, además del aumento de masa corporal, se produce progresivamente una maduración morfológica y funcional del individuo. Por tanto es un fenómeno cuantitativo, en lo que respecta al aumento en el número y tamaño celular y sustancias extracelulares, pero también cualitativo, pues supone una especialización progresiva de todos los sistemas del organismo. (3)

FACTORES DEL CRECIMIENTO

Se pueden clasificar en cuatro tipos (3)

- Factores determinantes
- Factores permisivos
- Factores reguladores
- Factores realizadores

a) *Factores determinantes:* Son los genéticos, los responsables del potencial máximo de crecimiento, determinado por la talla de los progenitores y por el ritmo de crecimiento a lo largo de las sucesivas etapas de la vida. La talla viene determinada de forma poligénica y de ahí que las cromosomopatías se asocien casi siempre a hipocrecimiento, muchas veces de presentación prenatal. En los cromosomas sexuales se encuentran genes importantes para la determinación del crecimiento y el desarrollo, lo que explica las diferencias en la maduración y talla final entre ambos sexos. Así la niña madura antes que el varón pero la talla final que alcanza es más baja. Los genes que regulan la talla en los cromosomas sexuales se han localizado en el brazo corto del cromosoma X y en el brazo largo del Y.

b) *Factores permisivos:* Son aquellos que hacen posible que se realice el crecimiento determinado genéticamente. Entre estos se distinguen dos tipos: (3)

   a. *Factores nutritivo-metabólicos:* Para un crecimiento normal hace falta que el aporte de nutrientes y oxígeno al organismo sea suficiente, y que las funciones de absorción-digestión y metabolismo del organismo sean adecuadas. Se sabe que las diferencias de talla entre las personas de distintos países, y la aceleración secular de la velocidad de crecimiento, se deben en gran parte a la mejora en la alimentación de la población. La desnutrición de origen "socio-económico" sigue siendo la causa principal en un alto porcentaje de casos de hipocrecimiento. (3) Por el contrario, en la obesidad se observa transitoriamente una aceleración de la velocidad de crecimiento, con una talla por encima de la media y un aumento del factor insulínico de crecimiento (IGF-I), situándose no obstante la talla final en lo esperado genéticamente. (3)

   b. *Factores ambientales:* Se incluyen las circunstancias ambientales en las que se desenvuelve el sujeto, tales como el estatus socioeconómico, el estilo de vida, el clima, el medio rural o urbano y en especial el ambiente familiar, número de hijos, relaciones afectivas, etc. La carencia afectiva no debe olvidarse en el momento de evaluar las posibles causas de una talla baja, y más teniendo en cuenta que puede conducir a hipocrecimiento severo. (2)

c) *Factores reguladores:* Coordinan los factores determinantes y los factores permisivos para que el crecimiento se lleve a cabo. Se distinguen 2 grupos (3)

   a. *Factores hormonales:* Las hormonas más implicadas en el crecimiento son, además de la hormona del crecimiento (GH), las IGFs, las hormonas tiroideas, el cortisol, los esteroides sexuales, ya sean de origen gonadal o suprarrenal, la vitamina D y sus metabolitos y la insulina, además de todos los factores hipotalámicos que regulan la síntesis y secreción de las anteriores. Las hormonas tiroideas, especialmente en su forma activa, T3,

desempeñan un importante papel sobre la síntesis y secreción de GH y median la acción de la IGF-I sobre el condrocito. A nivel del cartílago de crecimiento tienen efecto sobre la mineralización y, por tanto, sobre la maduración ósea, aunque no influyen sobre la proliferación celular. Su acción fundamental radica en su importancia para el desarrollo neurológico. Los andrógenos incrementan la secreción de GH durante la pubertad, y a nivel del cartílago del crecimiento estimulan la proliferación celular y la síntesis de matriz extracelular. También estimulan el crecimiento del músculo y el hueso. La mayor talla de los sujetos varones se atribuye en parte a la acción de estas hormonas, y el incremento de la velocidad de crecimiento de la pubertad se debe al aumento de su producción gonadal. También se debe a los andrógenos de origen suprarrenal el discreto estirón de crecimiento que se produce en ambos sexos alrededor de los 7-8 años, la adrenarquia. Los estrógenos estimulan la síntesis de GH a nivel hipotalámico-hipofisiario. A nivel del cartílago de crecimiento, a bajas dosis, estimulan la síntesis de matriz extracelular y su mineralización, pero a altas dosis producen la calcificación del mismo, empeorando la talla final. La insulina tiene una estructura muy semejante a los factores de crecimiento del tipo IGFs. Desempeña su papel fundamental, en lo que respecta al crecimiento, en el periodo prenatal. Posteriormente, su importancia radica en facilitar el aprovechamiento celular de los nutrientes. El cortisol, en niveles fisiológicos, favorece el crecimiento, pero a niveles altos lo inhibe al disminuir la síntesis de GH, de IGFs y de colágeno y promover el catabolismo proteico. La vitamina D, la hormona paratiroidea (PTH) y la osteocalcina tienen un importante papel en el metabolismo óseo. (3)

b. *Factores autocrinos y paracrinos:* Son factores peptídicos que actúan como estimuladores e inhibidores sobre la proliferación y crecimiento celular a nivel local. Si la acción se realiza sobre la misma célula que los ha sintetizado, se habla de control autocrino y si se realiza sobre las células próximas se habla de control paracrino. En ambos casos, el mecanismo de acción se debe a la interacción con receptores de membrana celular, que inducen cambios físico-químicos de la célula. En este grupo se incluye a las IGFs o somatomedinas, cuya síntesis depende de la edad, la GH y el estado de nutrición. (3)

d) *Factores realizadores:* Vienen representados por los órganos "diana" sobre los que actúan el resto de los factores de crecimiento. De ellos, el fundamental es el hueso, y dentro de él, el cartílago de crecimiento. (3)

PREDICCIÓN DE TALLA ADULTA

Permite orientar la actitud terapéutica ante un paciente con talla baja y controlar la respuesta al tratamiento. Es posible establecer la talla diana del paciente, que se define como el promedio de la talla media de los padres + 6,5 cm en el caso de los varones y se restan 6,5 cm en el caso de las niñas (± 5 cm DE). Con estos tres elementos fundamentales –antropometría, curva del crecimiento y tallas familiares– es posible orientar el estudio del paciente con talla baja. (2)

La predicción de talla, según el percentil de crecimiento en el que se encuentra el paciente, es útil en niños con talla normal y sin mucha discordancia entre la edad ósea y la cronológica. Es más valorable a partir de los 6 años de edad. (3)

El método de Bayley-Pinneau utiliza tablas que indican el porcentaje de talla definitiva alcanzado según la edad ósea (3) (Ver en anexo c, imágenes 1 y 2). Se puede utilizar en mayores de 6 años. Roche, Wainer y Thissen utilizan los coeficientes de correlación de distintas edades entre longitud, peso, talla media de los padres y edad ósea (3). Tanner-Whitehouse tiene en cuenta la edad actual, edad ósea, edad cronológica y talla definitiva. (3)

CONCEPTO DE TALLA BAJA

El parámetro talla, durante el proceso de crecimiento global del individuo, es una variable continua, con valores en torno a una media siguiendo una distribución normal. Por tal circunstancia, es imposible disponer de una línea divisoria inamovible y exacta entre talla normal y talla baja. Podemos definir talla baja cuando el niño se ubica por debajo del percentil 3 (p3) o menos de 2,5 desviaciones estándar (DE) (1) respecto a la curva de crecimiento de su edad, sexo, talla, etnia y potencial genético (estableciendo la talla de los padres, los hermanos y de ser posible de los abuelos (2). En general, existen curvas nacionales para muchos países, pero pueden utilizarse patrones internacionales, como las curvas del National Center for Health Statistics, cuando no existen curvas nacionales. En España se utilizan como referencia las curvas y tablas de crecimiento de la Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre de Bilbao. (4) Estas curvas de crecimiento se crearon tras un proyecto que se inició en 1978 y cuyo objetivo era obtener estándares para poder hacer el seguimiento individual de un sujeto concreto y valorar si su patrón o ritmo del crecimiento está dentro o fuera de los límites de variación "normal", pudiendo así disponer de patrones o curvas de referencia que permiten comprobar los principales parámetros antropométricos con los de otras poblaciones. (4) (Ver anexo b, gráfico 4). En general, merecen ser estudiados aquellos pacientes cuya talla se encuentra bajo el percentil 3, o cuya velocidad de crecimiento se ha deteriorado de forma significativa, incluso antes de situarse en las 2,5 DE por debajo de la media.

Para progresar en el concepto de talla baja, se debe considerar el dato de velocidad de crecimiento (VC) anual del paciente en concreto, comparándola a su vez con los estándares adecuados. Suele considerarse posiblemente patológica una VC inferior a –1DE (en torno al percentil 25) si se mantiene por espacio de 2 a 3 años. Aunque la normalidad en términos de VC esté comprendida entre ±2, un niño que mantenga de forma indefinida velocidades inferiores a –1 DE, finalizará presumiblemente con una talla baja. (1).

CLASIFICACIÓN DE LA TALLA BAJA

Se debe distinguir entre las tallas bajas "variantes de la normalidad", que representan del 80 al 85 por 100 de los casos (retrasos constitucionales del crecimiento y la pubertad, y tallas bajas familiares) y las tallas bajas patológicas de presentación pre o postnatal. (2) (Ver anexo d, tabla 1).

Variantes normales

Las dos causas más frecuentes de talla baja son las variantes normales de crecimiento. Estas comprenden la talla baja familiar y el retraso constitucional del desarrollo. En el primer caso, existen antecedentes familiares de talla baja. La disminución de la velocidad de crecimiento suele advertirse durante los 2 o 3 primeros años de vida y refleja el cambio desde el canal de crecimiento intrauterino al canal de crecimiento infantil. No hay alteraciones analíticas demostrables de factores de crecimiento. Suele haber antecedentes familiares de pubertad retrasada y con frecuencia de tallas bajas. A la exploración llama la atención una talla baja para la edad (puede estar debajo del P3), aparición tardía de signos puberales y una velocidad de crecimiento adecuada (>4 cm al año). La edad ósea está retrasada habitualmente en torno a un año o a veces más (3).Y en el retraso constitucional de talla baja se observa una detención del crecimiento y de la maduración ósea. Sin embargo la característica de este retraso es la concordancia entre la edad estatural, la edad ósea y el desarrollo genital.

La talla baja familiar se presenta con frecuencia asociada a los retrasos constitucionales. Se define por una talla baja en uno o ambos progenitores, con talla y peso normales al nacimiento, una velocidad de crecimiento adecuada y una pubertad normal y una edad ósea compatible con la edad cronológica. Si los factores de crecimiento son normales, la talla final será baja pero dentro del rango de la talla genética. (3)

En algunos casos el hipocrecimiento está ligado a factores étnicos, con lo cual entraría dentro de las variantes de la normalidad. (3)

Tallas bajas patológicas

Una primera clasificación consiste en distinguir entre aquellos niños con talla baja y proporciones normales de los segmentos corporales, y aquellos con talla baja y desproporción. También es necesario valorar si el hipocrecimiento es de origen pre o postnatal. (3) (Ver anexo d, tabla 2)

Trastornos primarios de crecimiento

Los trastornos primarios del crecimiento engloban una variedad de patologías que afectan al crecimiento desde una etapa muy temprana de la vida, por lo que suelen manifestarse clínicamente alrededor del nacimiento (origen prenatal). Se incluyen aquí diversas displasias óseas, como la acondroplasia y la osteogénesis imperfecta, que se manifiestan por talla baja disarmónica. El diagnóstico es habitualmente clínico y se confirma a través del estudio radiológico. Existe una larga lista de displasias óseas, enfermedades metabólicas y enfermedades genéticas que pueden afectar el crecimiento. El retraso intrauterino constituye un trastorno primario del crecimiento que puede afectar al 5-10% de los nacidos vivos, dependiendo del país considerado. (2) Respecto a los de origen postnatal, clasificamos los hipocrecimientos de origen psicosocial, de origen nutricional, de enfermedades crónicas, de enfermedades esqueléticas, enfermedades endocrinológicas y también iatrogenia. (2)

Retraso del crecimiento secundario

Numerosas enfermedades sistémicas pueden retrasar el crecimiento. La mayoría de ellas constituyen cuadros clínicos de cierta gravedad que suelen ser crónicos.

Entre ellos, se pueden mencionar cuadros digestivos, como el síndrome de mala absorción por enfermedad celiaca o trastornos inflamatorios intestinales del tipo de la ileítis regional. Otros cuadros que afectan la función renal, como la acidosis tubular renal o la insuficiencia renal. Trastornos hematológicos, como anemias graves y leucemias, o procesos tumorales, especialmente aquellos localizados en el sistema nervioso central (SNC), también pueden afectar al crecimiento. (3)

Alteraciones endocrinas

Las causas más frecuentes de patología endocrina con grave retraso del crecimiento son: las alteraciones del eje somatotropo, que son un conjunto de patologías que se expresan con una reducción en la velocidad de crecimiento y de la talla final. La gravedad del cuadro depende de su etiología y de la magnitud de la deficiencia hormonal. Debe sospecharse un síndrome de déficit de GH congénito ante un paciente que deteriora su canal de crecimiento, especialmente después de los 6 meses de vida, con episodios de hipoglucemias durante la etapa de lactante, talla baja armónica, retraso de la edad ósea, frente prominente, puente nasal bajo y micropene en el varón. Cuando la deficiencia es adquirida, el signo más importante es la desaceleración del crecimiento. El hipotiroidismo es una patología relativamente frecuente en la adolescencia, generalmente secundaria a una tiroiditis autoinmunitaria. Esta patología puede retrasar el crecimiento y la edad ósea, aunque en algunos casos puede ser poco sintomática. Ante la sospecha de hipotiroidismo se miden T4 y TSH séricas, autoanticuerpos antitiroideos y, en caso necesario, se realiza ecografía tiroidea. Se inicia tratamiento de reposición hormonal si se demuestra dicha patología. El hipocortisolismo es un cuadro poco frecuente en pediatría; generalmente es secundario a la administración crónica de corticoides exógenos y su pronóstico depende de la patología de base y la duración del tratamiento. Si no existen antecedentes de tratamiento con corticoides en un paciente que no crece, con obesidad centrípeta, estrías rosadas, acné, hirsutismo, hipertensión, cara de luna llena, alteraciones menstruales o psicológicas, equimosis e hiperpigmentación, puede sospecharse un hipercortisolismo endógeno, causado por una alteración hipofisaria o suprarrenal. (2)

El tratamiento del hipocrecimiento puede tener éxito solo si se hace un diagnóstico precoz de la patología específica que lo causa. Ante niños con una talla baja familiar o retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, el pediatra general puede hacer un pronóstico de la talla final y controlar el crecimiento periódicamente. Se recomienda una alimentación adecuada y hábitos de vida saludables. Los pacientes con desaceleración significativa del crecimiento deben ser derivados al especialista para su estudio completo, con el fin de determinar el diagnóstico y la terapia adecuada para cada caso. (2)

DÉFICIT DE HORMONA DEL CRECIMIENTO (GHD)

La importancia de realizar un diagnóstico correcto, en niños con talla baja, de déficit de crecimiento viene dada por la necesidad de realizar dicho diagnóstico lo más pronto posible, con el fin de iniciar un tratamiento sustitutivo precoz.

El GHD se puede definir como una combinación de anomalías auxológicas, clínicas, bioquímicas y metabólicas causadas por la falta o insuficiencia de GH. El

GHD puede ser total o parcial. Los déficits son los más frecuentes en la práctica clínica y suelen presentarse de manera aislada, sin acompañarse de ninguna clínica, lo cual hace que el diagnóstico sea muy complejo. Una vez diagnosticado, el tratamiento ha de comenzar lo antes posible por tres razones (1):

1. Evitar el deterioro y alejamiento progresivo de los estándares de referencia con repercusión no solo sobre la talla sino también sobre la situación psicológica y la autoestima.
2. Evitar repercusiones metabólicas negativas conocidas, como pueden ser una pobre mineralización ósea, una acumulación excesiva de tejido adiposo a expensas de la masa magra o un incremento de los lípidos plasmáticos, y otras por conocer mejor, como el aumento de fenómenos de apoptosis, diferenciación celular, etc.
3. Conseguir la mejor talla posible al inicio de la pubertad.

Si no se trata a los niños afectados por las siguientes 5 indicaciones: GHD, síndrome de Turner, Insuficiencia renal crónica, síndrome de Prader Willi y talla baja idiopática, éstos podrían llegar a ser adultos de media 12-36 cm más bajos que el resto (5, 6). Entre los niños que no reciben tratamiento con GH, los varones alcanzan una talla de entre 134-146 cm y las mujeres de 128-134 cm (5, 6).

Epidemiología de la deficiencia de hormona del crecimiento: incidencia y prevalencia

Es difícil obtener estimaciones precisas de incidencia y prevalencia del GHD debido al difícil diagnóstico de la patología. Por otro lado, es difícil estimar a cuántos de los niños que pertenecen al 3% de las tallas más bajas, se les debería recetar realmente la hormona de crecimiento por GHD.

La "UK Child Growth Foundation" estimó que, en Inglaterra y Gales, el déficit de la hormona del crecimiento de origen desconocido es de 1 por cada 3.800 nacimientos, pero es difícil obtener datos fiables (5). Los datos de un estudio en Bélgica indican un panorama general de una prevalencia de déficit de la hormona del crecimiento de 1 de cada 5.600 niños (5). Según se ha publicado en un estudio realizado en Bélgica, se estima que en un 41% de los pacientes con déficit de hormona del crecimiento, el origen es desconocido, el origen es congénito en un 20% y adquirido en un 35% de los casos (7).

La prevalencia de GHD, en el momento actual a nivel mundial, publicada en la literatura, oscila entre 1/3.480 a 1/30.000 niños. (7)

Un estudio danés basado en 1823 pacientes que iniciaron tratamiento en el periodo de 1980-1999, calculó la tasa de incidencia de GHD de aparición en la niñez, por cada 100.000 habitantes, en un 2,58 (con un intervalo de confianza del 95% del 2,3 a 2,88 para hombres y 1,70 (intervalo de confianza del 95% de 1,48 a 1,96) para mujeres, siendo las diferencias entre ambos sexos estadísticamente significativas ($p < 0.001$). (5) (Ver anexo b, gráficos 5 al 7). Otras fuentes sugieren que este trastorno es de dos a tres veces más común en hombres que en mujeres (9, 10).

Estudios en Estados Unidos (11) estiman una incidencia de niños con GHD de 1 por cada 3500 nacidos vivos. Únicamente el 20% de estos niños tienen GHD orgánica. Las causas orgánicas incluyen tumores del sistema nervioso central, radiación, infecciones y traumas craneoencefálicos. El 80% restante, no presentan una causa identificable, por lo que se les diagnostica como GHD idiopática (11).

En España no hay datos específicos sobre los pacientes diagnosticados de talla baja por déficit de hormona del crecimiento. Únicamente los Comités Asesores para la autorización de esta hormona por comunidad autónoma cuentan con estos datos, puesto que en España, la hormona del crecimiento se autoriza como medicamento de Diagnóstico Hospitalario con cargo al Sistema Nacional de Salud. Los Comités Expertos se crearon en las distintas Comunidades Autónomas y en el INSALUD para supervisar, vigilar y controlar la utilización de GH (13). Dentro de nuestra revisión únicamente encontramos datos relacionados con la Comunidad Autónoma de Valencia y la de Cataluña (12, 13). (Ver anexo d, tablas 3-6)

En el informe de actividades del Comité Asesor sobre la utilización terapéutica de la hormona de crecimiento y sustancias relacionadas de Cataluña (12) a fecha 1 de enero 2010 siguen en tratamiento con GH un total de 2864 pacientes. Entre estos hay 2660 niños y 204 adultos. Se han autorizado un total de 899 casos nuevos durante el año 2009 lo que representa una incidencia de 54,43 tratamientos para 100 000 niños de entre 0 y 20 años y una prevalencia de 172,9 tratamientos para 100 000 niños entre 0 y 20 años. La incidencia de tratamiento en niños se ha incrementado de 44,43 al 58,43 así como la prevalencia que ha pasado de 149,93 en 2008 a 172,9 en 2009. (12) (Ver anexo b, gráfico 8 y 9)

Grau Rubio (13) y sus colaboradores realizaron un estudio, utilizando los datos de la Consellería de Sanidad, para evaluar el consumo de la hormona del crecimiento en la Comunidad Valenciana, durante el periodo de 2003 a 2007. El número de pacientes tratados durante este periodo ha pasado de 346 pacientes en 2003 a 520 en 2007.

Fisiología de la hormona del crecimiento (GH)

La hormona del crecimiento o somatotropa es un polipéptido constituido por 191 aminoácidos con un peso molecular de 22 000 KDa producido en el lóbulo anterior de la hipófisis. El gen que regula la secreción hipofisaria de GH se localiza en el brazo largo del cromosoma 17 y para su expresión es necesaria la presencia de un factor de transcripción de origen hipofisiario, la proteína Pit -1, que también controla la activación del gen de la prolactina y de la fracción beta de la TSH, de modo que su déficit produciría un fallo hipofisiario múltiple. La producción y liberación de GH desde el lóbulo anterior de la hipófisis, está regulada por dos neurohormonas de origen hipofisiario: la GHRH producida en el núcleo arcuato hipotalámico que estimula la liberación de hormona de crecimiento y la somatostatina que se produce en el núcleo paraventricular y que tiene como función la inhibición de la liberación de la hormona. Desde la eminencia media y a través del sistema portal, llegan a la neurohipófisis y actúan sobre las células somatotropas. Se conocen otros neurotransmisores y neuropéptidos que modulan la secreción de GH, bien actuando directamente sobre la hipófisis o de forma indirecta a través del GHRH y la somatostatina. De este modo, se sabe que los sistemas colinérgicos, el GABA y los dopaminérgicos estimulan la producción de GHRH. (2)

La GH se secreta de forma pulsátil; durante el día se alcanzan picos pequeños, siendo durante la 3.ª y 4.ª fase de sueño cuando se produce la mayor parte de la secreción. Los picos más altos y de mayor amplitud se producen en la pubertad. Determinados factores como el ciclo de la vigilia-sueño, el estrés, estado nutritivo, edad, sexo, influyen en esta secreción pulsátil de la GH. Una vez liberada, la GH circula unida a una proteína transportadora, de alta afinidad. La GH está presente en el plasma ya durante la etapa fetal y sus niveles aumentan significativamente durante la pubertad. (3)

La GH actúa de dos formas, por un lado directamente sobre el cartílago de crecimiento y por otro, a través de factores peptídicos de crecimiento (IGFs). En los condrocitos estimula la multiplicación celular e induce la síntesis de IGFs. Se conocen dos factores de crecimiento IGF-I e IGF-2 y hasta seis proteínas transportadoras (IGF-BP), siendo las más estudiadas la IGF-BP1 y la IGF-BP3. Se trata de péptidos de 230-290 aminoácidos muy ricos en cisteína. La IGF1 se produce en la mayoría de los tejidos (siendo el hígado el lugar de mayor producción) y se encuentra en plasma, orina, linfa y líquido cefalorraquídeo (LCR). Los factores de crecimiento circulan unidos a sus proteínas transportadoras y solo una pequeña parte (0,1 por 100) se encuentra de forma libre. Las concentraciones de IGF-1 aumentan con la edad, alcanzando un pico máximo en la pubertad y descendiendo ligeramente después. Estos niveles están regulados por la propia GH y por el estado de nutrición, siendo elevados en obesidad y bajos en desnutrición. Actúa a través de receptores en los condrocitos, estimulando la proliferación celular y la síntesis de la matriz. (3)

Durante la infancia, la principal acción de la GH es la estimulación del crecimiento. Actúa también sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas y de los lípidos. En el metabolismo proteico, actúa como anabolizante, aumentando la síntesis de los ácidos nucleicos y de las proteínas. Su acción sobre los hidratos de carbono es diabetógena, creando una disminución de la sensibilidad a la insulina. En el metabolismo lipídico estimula la lipólisis. Actúa también a nivel celular sobre todo en el tejido muscular, aumentando el número y tamaño de las células (3).

Como se ha indicado, el presente estudio se centra sobre la aplicación terapéutica de la GH en niños con déficit de la misma, pero ha de significarse que esta hormona figura en la lista de prohibiciones 2013 del Código Mundial Antidopaje[1] por lo que, aunque remota, no cabe ignorar la posibilidad de desviación ilícita del medicamento rectamente prescrito a un paciente, hacia usuarios no cualificados, del ámbito del *fitness* u otras actividades físicas semejantes.

Etiología del déficit de GH

Cuando se produce una alteración en la síntesis, en la secreción o en la acción periférica y los mediadores (IGF) de la hormona de crecimiento, la consecuencia será un hipocrecimiento. Según el nivel donde se produzca la alteración, hay distintos grupos de deficiencia de GH (3):

1. Déficit idiopático:

En la mayoría de las ocasiones el déficit de GH es de causa desconocida. La incidencia verdadera no se conoce, pero podría representar hasta un 80 por 100 de todos los déficits de GH (3). Muchos de éstos casos responden a la administración del factor hipotalámico liberador de GH (GHRF) sugiriendo que se trata de déficit de hormona de crecimiento secundarios a una falta de GHRF hipotalámico. Es más frecuente en varones y en ocasiones se asocia a un defecto de otras hormonas hipofisarias. Las manifestaciones endocrinológicas consisten en un panhipopituitarismo o bien un déficit hormonal aislado, siendo el déficit de GH el más frecuente, seguido del déficit de gonadotropinas (3).

[1] Resolución de 10 de diciembre de 2012, de la Presidencia del Consejo Superior de Deportes, por la que se aprueba la lista de sustancias y métodos prohibidos en el deporte. BOE núm. 306, de 21 de diciembre de 2012.

2. Déficit Genético:

Dentro de los defectos de GH de origen desconocido, en su forma aislada se han reconocido, sobre bases hereditarias, tres formas distintas: El más frecuente es el de Tipo 1, de herencia autosómica recesiva. Éste se subdivide en tipo 1A (déficit total de GH) y se acompaña, tras la administración de GH, con títulos elevados de anticuerpos anti GH que impiden la acción de la GH exógena, y tipo 1B con un déficit parcial de GH con respuesta a la administración exógena de GH. En el déficit de GH tipo II el patrón de herencia es autosómico dominante. El tipo III es de herencia recesiva ligada al cromosoma X. La deficiencia de la hormona es solo parcial y responden al tratamiento con GH (2).

3. Déficit secundario a lesiones hipotálamo-hipofisarias:

Cada vez se identifican más casos de este grupo. Actualmente suponen de un 25 a un 35 por 100 de todos los déficits de GH. Pueden ser:

a. Congénitas
   i. Malformaciones del SNC
   ii. Infecciones connatales
   iii. Síndromes malformativos
b. Adquiridas
   i. Tumores: El más frecuente es el craneofaringioma que interviene en la función hipotálamo hipofisaria y su defecto hormonal más frecuente es el déficit de la hormona del crecimiento. (3)
   ii. Histiocitosis: la infiltración del área hipotálamo-hipofisaria por las células presentadoras de antígeno generalmente se manifiesta por un retraso en el crecimiento por déficit de GH. (3)
   iii. Infecciones del sistema nervioso Central, como la meningitis y encefalitis, pueden dejar como secuela una alteración de la función hipotálamo-hipofisaria. (3)
   iv. Radioterapia craneal o corporal total: Se utiliza en el tratamiento de las leucemias y de tumores como el glioma óptico, meduloblastoma, retinoblastoma: constituyen una causa importante de GHD. En el caso de niños con tumores cerebrales que reciben radioterapia, la frecuencia de GHD como secuela es de 100% a los 5 años (2). El riesgo es directamente proporcional a la cantidad de radiación e inversamente proporcional a la edad del niño. La GHD es de origen hipotalámico y sus manifestaciones se producen tras un intervalo de 6 a 24 meses. (3)
   v. Traumatismos craneoencefálicos: El origen del GHD es hipotalámico pudiendo aparecer varios años después de haber sufrido el trauma. (3)

4. Alteraciones en el mecanismo de acción de la GH: (3)
   a. Defectos de la estructura de GH
   b. Defectos del receptor : Laron
   c. Defectos del Postreceptor
   d. Resistencia periférica de IGF

5. Alteración de la secreción de GH.(3)
   a. Disfunción neurosecretora de GH
   b. Disminución reversible de la secreción de GH

Clínica del déficit de la hormona del crecimiento

La manifestación clínica más evidente y que lleva al paciente a consultar a un especialista es el retraso en el crecimiento. Generalmente estos niños presentan una talla que suele estar por debajo de 2 DE. La velocidad de crecimiento también esta disminuida, aunque la talla al nacimiento es normal en la mayoría de los casos debido a que la GH no es esencial para el crecimiento intrauterino. (2)

Los pacientes con déficit primario de hormona del crecimiento presentan unas características fenotípicas genuinas; así es frecuente encontrar a la exploración obesidad de predominio troncular con extremidades delgadas; las facies muestran un aspecto peculiar con frente abombada, raíz nasal hundida, macizo facial pequeño ("cara de muñeca"). Las manos y los pies son pequeños, las uñas tienen un crecimiento lento, la piel es fina y la voz aguda y chillona. Refieren un retraso en la dentición y en el cierre de la fontanela. La maduración ósea está muy retrasada. Generalmente no tienen retraso mental. Otros síntomas son dependientes de la edad del paciente: así en neonatos son frecuentes los episodios de hipoglucemia y hasta un 50 por 100 presenta ictericia. En varones se observa micropene y criptorquidia y en niñas hipoplasia de clítoris y de labios menores. En niños mayores es habitual el retraso en el desarrollo puberal. En aquellos casos de GHD secundarias a lesiones orgánicas hipotálamo-hipofisarias la clínica es similar a la anterior con diferencia de que son niños con un crecimiento normal durante un tiempo y que comienzan a presentar alteraciones en la relación con la lesión estructural, y en segundo lugar aparecen síntomas derivados de déficit de otras hormonas hipofisarias. La debilidad, la astenia, el estreñimiento, la intolerancia al frío y la bradicardia son síntomas por hipofunción tiroidea. (3)

Diagnóstico del déficit de la hormona del crecimiento

a. Se sospecha de deficiencia de la hormona cuando hay manifestaciones clínicas de talla baja y fenotipo típico, en presencia de un patrón de crecimiento alterado. Las pruebas específicas de determinación de GH, en condiciones basales o tras estímulo permitirán detectar la alteración. (1-3)
b. Anamnesis: Se debe preguntar sobre las tallas y desarrollo puberal de los padres y otros familiares y la presencia o no de enfermedades hereditarias. Recoger la fecha de nacimiento, talla y peso al nacer, patologías del embarazo y parto, enfermedades postnatales, aparición de la dentición, alimentación, momento de inicio del hipocrecimiento. (1-3)
c. Exploración Física: Exploración completa de peso y talla, medición de segmentos corporales, desarrollo puberal, estado de nutrición, y búsqueda de rasgos fenotípicos. (1-3)
d. Pruebas complementarias:
    - Hemograma y bioquímica en sangre y orina, urocultivo, estudio de heces, anticuerpos antiglidina, etc. (para descartar enfermedades crónicas). (1-3)
    - IGF-1: Si se sospecha GHD es necesario medir IGF-1 y IGFBP-3 y realizar un estudio de secreción de la GH. Valores por debajo de las 2 DE tanto de IGF-1 como de IGFBP-3 sugieren una fuerte alteración del eje de la GH si otras causas han sido excluidas (malnutrición, hepatopatía, hipotiroidismo). (1-3)
    - Exploraciones radiológicas: La radiografía de muñeca izquierda permite valorar la edad ósea. En las situaciones de déficit de GH existirá un retraso

madurativo superior a 2 años respecto a la edad cronológica (Ver anexo imagen 1 y 2). La radiografía lateral de cráneo es útil para apreciar el volumen de la silla turca y la presencia de calcificaciones. También puede realizarse la resonancia magnética nuclear del área selar que constituye la técnica más sensible para detectar lesiones hipotalámicas hipofisarias. (1-3)

- Estudio hormonal: hormonas tiroideas, gonadotropinas y esteroides sexuales si se sospecha de patología de pubertad, metabolismo fosfocálcico, hormonas suprarrenales, etc. Estudios de GH y otros factores de crecimiento. (1-3)
- Estudios especiales: Cariotipo, biopsia yeyunal, etc. (2)

e. Pruebas específicas: Realizar determinaciones basales y tras estimulación de GH. La determinación basal de GH no es muy útil excepto cuando sea alta, es decir, superior a 10 ng/ml, lo que descarta el origen hipofisiario del hipocrecimiento. En niños normales se encuentran con frecuencia valores bajos (< 5 ng/ml) (3):

   a. Test dinámicos: se debe extraer la muestra en ayunas y en condiciones de reposo, realizando después el estímulo adecuado: puede tratarse de estímulos fisiológicos como el ejercicio y el sueño o bien farmacológicos con insulina, arginina, glucagón, clonidina, L-Dopa. Se considera un déficit total de GH si la respuesta a 2 pruebas farmacológicas es inferior a 5 ng/ml.

   b. Test de propanolol-ejercicio: consiste en la administración de 10 mg de propanolol en niños con peso inferior a 20 kg y 20 mg en los de más peso. Tras dos horas de la administración realizan ejercicio durante 20 minutos. Se hacen dos determinaciones de GH, en condiciones basales y tras el estímulo. Test de estímulo con insulina: se administra 0,1U/kg de insulina de acción rápida por vía IV, se determina la GH a los 30, 60, 90 y 120 minutos.

   c. Secreción integrada de GH en 24 horas o la nocturna: Esta prueba proporciona una idea más exacta de la secreción de GH. Para su realización, se toman muestras cada 20 o 30 minutos y se valora el número de picos, que en condiciones normales es de 6 a 8, la amplitud de los mismos y la secreción integrada de GH que en sujetos normales debe ser superior a 3,5 ng/ml. Esta prueba permite diagnosticar a pacientes con déficit neurosecretor de GH.

   d. IGF-1 plasmático y la IGFBP-3 es muy útil como primera orientación, y aunque por sí sola no tiene un valor diagnóstico, cuando un paciente presenta valores normales o elevados es improbable que el paciente presente un GHD. (1-3)

Tratamiento

En el déficit aislado, idiopático o hereditario de GH el tratamiento se basa en la administración de la hormona de crecimiento.

Hormona de crecimiento (GH), dosis y vías de administración

La hormona del crecimiento (GH) es una droga biosintética obtenida por ingeniería genética y que tiene una secuencia idéntica a la hormona de crecimiento humana (191 aminoácidos). Esta hormona se encuentra disponible desde 1985, poco después de eliminarse el uso de la hormona del crecimiento obtenida de la hipófisis de cadáveres humanos (1956), debido a su asociación con la transmisión de la

enfermedad de Creutzfeld-Jacob (11). En sus inicios la GH estaba exclusivamente indicada para el tratamiento de Déficit de hormona del crecimiento (GHD) en niños. Posteriormente, se iniciaron investigaciones para el uso de GH para otras condiciones asociadas con el retardo en el crecimiento y se expandió su uso a otras condiciones clínicas. En Estados Unidos se ha aprobado la GH para el tratamiento de insuficiencia renal en niños (1997), talla baja relacionada con el síndrome de Turner (1998), talla baja para edad gestacional sin ganancia de crecimiento (2001) y para el síndrome de Noonan (2007). La hormona del crecimiento se aprobó para el déficit de GH en adultos en 1997. (11)

En España, la GH es prescrita por un endocrinólogo pediatra y autorizada por el Comité Asesor para la Hormona del crecimiento de cada Comunidad Autónoma.

La GH se prescribe en miligramos (MG) o en unidades internacionales (UI) de acuerdo con el peso o el área de superficie corporal (3UI = 1mg) y se auto-administra (o es administrada por los padres) en el domicilio, como una inyección subcutánea generalmente de 6 a 7 veces a la semana. El lugar de la inyección debe cambiarse para evitar placas de atrofia cutánea que pueden influir negativamente en la absorción de la hormona. Para lograr una mayor aproximación a las fluctuaciones naturales de la GH, las inyecciones se administran usualmente por las noches (entre las 21-22 horas). La dosis utilizada varía según las guías autorizadas en cada país. En Estados Unidos la dosis recomendada es de 0,025 y 0,05 mg/kg/día; la dosis en Europa (y España) es de 0,025 a 0,035 mg/kg/día; y en Japón la dosis común diaria es de 0,025 mg/kg/día o inferior (14, 15). La opinión de los expertos es que el tratamiento con GH no debe comenzar generalmente antes de los 4 años de edad (6). El tratamiento hasta hace muy poco se mantenía hasta el final de crecimiento, tras la pubertad, justo hasta que la velocidad de crecimiento fuera inferior a 3 cm/año y la edad ósea superior a 15 años en el varón y 13 años en las mujeres, pero con la aprobación de la GH para tratamiento en adultos puede prolongarse hasta la finalización del crecimiento. Durante el tratamiento con la GH es necesario hacer una serie de controles peptídicos que se repetirán cada 6 meses (2, 16).

La velocidad de crecimiento es el parámetro más importante para monitorizar. En caso de mala respuesta hay que descartar mal cumplimiento o diagnóstico incorrecto (1). El IGF-1 y la IGF-BP3 deben monitorizarse anualmente para valorar el cumplimiento terapéutico y por criterios de seguridad a largo plazo, debiéndose mantener sus niveles en el rango de la normalidad (inferior a + 2 DE según edad y sexo) (1). Los factores predictivos de buena respuesta son el retardo de la edad ósea al inicio del tratamiento y la VC en el primer año del mismo.

La respuesta al tratamiento es mayor en niños pequeños que en adolescentes, en los déficits completos que en las formas parciales y en sujetos obesos que en delgados. Si la indicación del tratamiento sustitutivo es correcta, la velocidad de crecimiento aumenta respecto a la previa al tratamiento. Durante el primer año de tratamiento, la respuesta suele ser llamativa y los pacientes crecen entre 10 y 12 cm, después disminuye pero se mantiene similar a la velocidad de crecimiento normal para la edad del niño. Cada 6 meses se valora la respuesta mediante el cálculo de la velocidad de crecimiento y la maduración ósea. Cuando la respuesta es insuficiente o bien disminuye de manera inesperada, conviene replantearse el diagnóstico y pensar en otras causas del retraso como pueden ser: *mal cumplimiento del tratamiento* o la presencia de enfermedad intercurrente que estimula el catabolismo de la hormona (1).

Criterios para la utilización racional de la hormona del crecimiento (17)

Indicaciones aprobadas

1. Déficit clásico de hormona de crecimiento
2. Síndrome de Turner
3. Insuficiencia renal crónica, en niños en periodo prepuberal
4. Síndrome de Prader-Willi
5. Crecimiento intrauterino retardado
6. Deficiencia de crecimiento debida a la alteración del gen SHOX

El paciente debe reunir todos los criterios auxológicos y analíticos cumplimentando el protocolo de utilización de GH y las gráficas de crecimiento según los estándares auxológicos integrados españoles (2008).

Criterios auxológicos

1. Talla baja: inferior a-2 DE o por debajo de 1 DE de la talla media parental, y en su caso, predicción de talla adulta inferior a la talla genética en más de 1DE.
2. Velocidad de crecimiento disminuida: por debajo del percentil 10 para su correspondiente edad ósea, mantenida durante un mínimo de 6 meses.
3. Retraso de maduración ósea: En más de un año en relación a la edad cronológica, salvo en el excepcional caso de asociación a pubertad precoz central secundaria a radioterapia.
4. Recién nacido: En caso de manifestación clínica de GHD en época neonatal (hipoglucemia), no es necesario cumplir criterios auxológicos.

Problemas de adherencia o de cumplimiento

Para alcanzar los resultados deseables en tratamientos de larga duración, como lo es el tratamiento para la deficiencia de hormona del crecimiento en edad pediátrica, se requiere un adecuado cumplimiento en la terapéutica. La principal causa de falla en el tratamiento con hormona del crecimiento se debe a la falta de cumplimiento o adherencia y a la no persistencia en el régimen prescrito.

Quizás en este momento conviene hacer las siguientes definiciones:

Cumplimiento: Se define como la medida en la que el comportamiento del paciente coincide con la prescripción clínica o con el consejo médico, o más concretamente en la medida en la que los pacientes toman la medicación conforme al régimen prescrito por el personal sanitario (18). También se puede definir como la medida en que el paciente sigue las órdenes médicas establecidas en un marco determinado (número de días de suministro del medicamento en un periodo de observación). La Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados Sanitarios (ISPOR) ha definido cumplimiento terapéutico como el grado en que un paciente actúa de acuerdo con la dosis, la pauta posológica y el plazo prescrito.

Adherencia: En el año 2003, la Organización Mundial de la Salud(OMS) (22), definió el término adherencia como “El grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de la medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación

de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario".

Sin embargo, los resultados clínicos de un tratamiento se ven afectados no solo por cómo toman los pacientes su medicación sino durante cuánto tiempo lo hacen, es por ello por lo que se utiliza también el término persistencia.

Persistencia: Se define como la medida de cuánto tiempo continúa utilizando la terapia prescrita el paciente. Ésta también se cuantifica como el porcentaje de los pacientes que continúan utilizando la terapia prescrita después de un periodo específico basado en la receta y las recargas. (18)

La principal diferencia entre adherencia y cumplimiento, es que la adherencia requiere el consentimiento del paciente con las recomendaciones recibidas y expresa una colaboración activa entre el profesional sanitario y el paciente en la toma de decisiones que afectan a su propia salud. Por el contrario, el término cumplimiento implica una conducta de sumisión y obediencia a una orden, propia de una relación paternalista entre los profesionales de salud y el paciente. Esta falta de participación del paciente en la definición podría justificar el desuso del término cumplimiento a favor del de adherencia, pero en la práctica médica ambos términos se utilizan de manera indistinta. Por esta razón, en los últimos años, se ha comenzado a utilizar el término persistencia para definir el tiempo durante el cual el paciente continúa con el tratamiento, es decir, la cantidad de tiempo que transcurre desde el inicio hasta la interrupción del tratamiento. Los beneficios de un tratamiento continuo de larga duración para la administración de la terapia de la GH para niños con desórdenes en el crecimiento se han estudiado en profundidad. La disposición de la r-GH ha beneficiado en la ganancia de centímetros en niños cuando el diagnóstico se hace de manera temprana y apropiada y llegan a alcanzar la altura de un adulto en rangos normales (± 2DE). Algunos estudios han mostrado que muchos niños con déficit de la hormona del crecimiento no alcanzan la altura deseada de adulto o su altura genética (± 0.5 DE). Aunque el fallo en la mayoría de los casos es atribuido a un diagnóstico tardío o erróneo de GHD, en gran número de pacientes el crecimiento subóptimo se atribuye a problemas en el cumplimiento y la persistencia. (18)

Los rangos de cumplimiento en general, en términos de tratamientos de larga duración, oscilan entre el 50% y el 54% (18). Estos datos se han obtenido del NCGS (National Cooperative Growth Study), que comenzó en 1985 reclutando alrededor de 20 000 niños para registrar los resultados obtenidos con la terapia con GH. Todos los niños que entraron a formar parte de esta base de datos mostraron una disminución en la persistencia para cada grupo de edad. Entre los niños que iniciaron terapia de GH en 1997 únicamente el 44% se mantiene en la base de datos de NCGS después de cuatro años. Entre aquellos que iniciaron el tratamiento en 2001, el rango de persistencia de 4 años se redujo aún más al 20%. Las razones para la interrupción de la terapia con GH fueron las siguientes: cierre de las epífisis, altura alcanzada entre el rango normal y satisfacción de los pacientes con la altura alcanzada, por lo que se puede especular que al final un cuarto de los pacientes que iniciaron la terapia con GH la interrumpieron antes de completar el crecimiento. Estimaciones recientes por los especialistas de farmacia indican que hay una disminución constante en la persistencia entre los primeros 11 meses de tratamiento con GH, y el cumplimiento en edad pediátrica se encuentra de media en un 67%. (18)

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

OBJETIVOS

1. Identificar los factores clave que tengan una fuerte influencia para la adherencia al tratamiento con hormona del crecimiento en edad pediátrica, en pacientes con el diagnóstico de déficit de hormona del crecimiento.
2. Realizar una aproximación a la evaluación económica del tratamiento con hormona del crecimiento en niños diagnosticados con déficit de hormona de crecimiento teniendo en cuenta las variables que influyen en dicho tratamiento.
3. Determinar el impacto clínico y de gestión derivado de la autoadministración de hormona de crecimiento (HC) en población pediátrica española con déficit de hormona de crecimiento mediante un dispositivo electrónico que registra los parámetros de administración y adherencia terapéutica.

HIPÓTESIS

La mejora en el control de la adherencia al tratamiento con GH en pacientes pediátricos podría resultar beneficiosa en términos sanitarios y económicos.

Justificación

La posibilidad de administrar la hormona biosintética del crecimiento a determinados colectivos con talla baja no solo ha mejorado las condiciones físicas de estas personas, sino su calidad de vida y el sentimiento de bienestar psicológico. Con frecuencia tanto el entorno social como la familia del niño con talla baja tienden a utilizar patrones educativos poco adecuados. La talla baja es un problema multidimensional que exige una atención interdisciplinar de tipo médico, psicológico, educativo y social para su correcto tratamiento. En el déficit de GH se producen frecuentes problemas emocionales, neuropsicológicos, escolares y familiares que aconsejan la orientación e intervención psicológica como elemento imprescindible para optimizar la atención y el tratamiento de la talla baja y los trastornos del crecimiento (20).

La administración precoz de hormona del crecimiento en los déficits hipofisarios no sólo mejora las características físicas del individuo, sino que mejora la actividad sináptica en redes y circuitos neurales, especialmente en la corteza cerebral, facilitando así la mejoría en las funciones cognitivas y adaptativas del sujeto, especialmente durante la edad escolar.

Los pacientes con déficit de hormona del crecimiento, especialmente los tratados en edades tempranas, responden bien a éste y pueden alcanzar una estatura normal durante la niñez y normal o casi normal en la edad adulta, pero “los medicamentos no funcionarán si no los toman” (22, 23). Como el déficit de GH es un trastorno que no amenaza la vida, las condiciones de adherencia al tratamiento son problemáticas. El reemplazo hormonal, una vez confirmado el diagnóstico, se recomienda para un

periodo largo, lo cual exacerba los problemas de adherencia. Se ha podido observar que el tiempo de duración de un tratamiento está inversamente relacionado con la adherencia al mismo en enfermedades crónicas. Además, la adherencia al tratamiento se puede ver, en ocasiones, comprometida por la baja motivación que ofrece el médico, no explicando adecuadamente los beneficios del tratamiento ni el hecho de que los resultados del mismo no son inmediatos (7). La necesidad de inyecciones subcutáneas, de aplicación diaria, puede agravar la adherencia al tratamiento porque las terapias inyectables son percibidas como dolorosas y de difícil administración. Para lograr un buen comportamiento de adherencia es necesaria la planificación de un tratamiento eficaz y eficiente. Por esta razón es muy importante que los dispositivos utilizados para la administración sean de uso fácil (8).

La OMS califica la falta de adherencia como un problema de gran magnitud y promulga la puesta en marcha de estrategias adecuadas para solucionarlo, ya que ésta ocasiona importantes consecuencias clínicas y económicas. La baja adherencia atenúa óptimos beneficios clínicos y por lo tanto reduce la eficacia general de los sistemas de salud.

A la hora de analizar las consecuencias clínicas y económicas de la falta de adherencia es necesario tener presente: la dificultad para medirla, la diferente metodología utilizada y la inexistencia de un estándar de referencia ("patrón oro"), por lo que la comparación se deberá realizar con cautela (24). Con respecto a las consecuencias clínicas, existe una asociación clara y directa entre la falta de cumplimiento y la obtención de peores resultados en salud. La diferencia entre eficacia y efectividad en los tratamientos se hace más presente en situaciones de incumplimiento terapéutico (IT). El impacto clínico de la falta de adherencia depende de la interrelación entre tres factores: el tipo de incumplimiento, la enfermedad tratada y las propiedades del fármaco a prescribir. En cuanto al tipo de IT se pueden presentar dos situaciones: que no se llegue a iniciar el tratamiento o bien que se interrumpa una vez iniciado, lo cual tendrá unas consecuencias que dependen de la patología en cuestión.

Por otro lado, la evaluación de las consecuencias económicas del IT se encuentra obstaculizada por problemas de tipo metodológico, es decir, por la dificultad de establecer un consenso sobre su definición y valoración. Lo que si está claro es que la falta de adherencia al tratamiento repercute directamente en un incremento de los costes. (24)

Durante más de tres décadas, investigadores y médicos han tratado de entender y mejorar la adherencia de los pacientes a sus regímenes de tratamiento en caso de enfermedades crónicas, incluyendo los tratamientos profilácticos o para el manejo de la enfermedad.

Esta investigación pretende estudiar la adherencia al tratamiento con la hormona del crecimiento en pacientes pediátricos, los factores que influyen sobre ésta y cómo se podría mejorar.

METODOLOGÍA

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Estrategia de la búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó en PuBMed (US National Library of Medicine) con las siguientes límites: artículos en inglés y español hasta el 31 de Julio del 2013, en humanos, edad pediátrica (0-18 años). Se utilizaron las siguientes palabras clave: "Growth Hormone", deficiency, treatment, adherence, compliance, "treatment adherence", "treatment compliance", y se combinaron las palabras anteriores en una búsqueda avanzada.

Se revisaron las listas de referencia de los artículos y se establecieron contactos con expertos en busca de ensayos clínicos publicados o no publicados.

Criterios de selección

En la búsqueda se incluyeron artículos de revisión general de Déficit de la Hormona del Crecimiento en niños con talla baja; tratamiento con hormona del crecimiento; cumplimiento y persistencia en pacientes que reciben la hormona; factores que influyen en el cumplimiento del tratamiento; ensayos controlados multicéntricos que incluyan cumplimiento al tratamiento con hormona del crecimiento en edad pediátrica (0-18 años); ensayos clínicos controlados sobre talla final obtenida posterior al tratamiento.

Métodos de la revisión

En nuestra estrategia de búsqueda combinando las palabras anteriormente mencionadas, solo se seleccionaron los artículos que aportaban información relevante para la realización de este trabajo de investigación.

Los títulos, los resúmenes y las palabras clave de todos los registros fueron examinados por dos revisores (ZS y MG) y se excluyeron aquellas referencias que no cumplían los criterios de selección mencionados anteriormente. Dado que con la combinación de palabras clave indicada los resultados obtenidos fueron limitados y varias de nuestras interrogantes quedaban sin responder complementamos la búsqueda en MedLine mediante una búsqueda manual.

Las razones para la exclusión fueron: Estudios que no fueron realizados en humanos o fueron realizados en adultos, estudios en los que los participantes no tenían talla baja por déficit de la hormona del crecimiento, estudios en los que no se administró hormona de crecimiento (GH), estudios en los que el crecimiento no era uno de los resultados medidos.

Otras referencias

Se revisaron datos de otras fuentes bibliográficas para la realización de la introducción de este trabajo. Se revisaron fuentes bibliográficas de libros, publicaciones

de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), y acudimos al Congreso Nacional de Pediatría 2011 con el fin de actualizarnos en el tema.

Selección de los artículos

Se seleccionaron todas aquellas publicaciones que cumplían con los siguientes criterios:

1. Población diana: Niños de entre 0-18 años de edad con déficit de hormona de crecimiento. (Déficit idiopático de hormona de crecimiento).
2. Factores que influyen en el cumplimiento, adherencia y/o persistencia al tratamiento con la hormona recombinante, incluyendo tipo de dispositivo empleado Y/O.
3. Evaluación de los resultados finales posterior a la administración de GH: centímetros ganados, velocidad de crecimiento o cambios en la altura con puntuación de desviación estándar

Recopilación y análisis de datos

Dos revisores evaluaron si los artículos cumplían los criterios de inclusión. Un revisor obtuvo los datos y éstos fueron verificados por un segundo revisor. Los resultados primarios eran: la estatura final obtenida en los niños posteriores al tratamiento con hormona del crecimiento recombinante y la adherencia al mismo. Los resultados secundarios incluyeron las variables consideradas importantes a la hora de realizar una aproximación económica.

Extracción y procesamiento de datos

Los datos que se extrajeron de cada artículo seleccionado correspondían a un formulario generado por los propios revisores para la obtención de los datos para el cumplimiento de los objetivos.

1. Información General: Autores, referencia, país, año de publicación y, en su caso, diseño de estudio.
2. Intervención: Dosis, vía de administración, esquema de administración, tipos de dispositivos para la administración de la hormona.
3. Participantes: Número total, número de los grupos en comparación, edad, sexo, criterios de inclusión y de exclusión.
4. Variables: De los artículos seleccionados identificamos :
    a. Los factores que influyen en la adherencia al tratamiento con hormona del crecimiento.
    b. Los datos de los artículos publicados para la realización de nuestro modelo económico: Estatura del niño al inicio del tratamiento y los resultados obtenidos posterior a éste enfocándonos principalmente en: los centímetros ganados, velocidad de crecimiento, cambios en la altura medida por puntuación de desviación estándar, talla adulta final o cercana a la final.

Síntesis de los datos

Realizamos una revisión cualitativa de los artículos seleccionados y posteriormente hicimos una síntesis descriptiva de los resultados obtenidos, identificando las variables de interés para dar solución a nuestros objetivos planteados.

MODELO ECONÓMICO

Asunciones del modelo

1. La distribución por edades de la población infantil tratada aplica los datos publicados por el "Consell Assessor sobre la utilització terapèutica de l'hormona de creixement i substàncies relacionades" en la tabla 9 de su informe de actividades del año 2009, emitido en marzo de 2010 (Ver anexo d, tabla 4) (12). En este modelo se consideran únicamente los niños entre 4 y 18 años, asumiendo que para los grupos de edad, de la tabla anteriormente mencionada, de 4-6 años y de 16-20 años, la proporción de niños en cada edad específica es la misma (Ejemplo: de 4-6 años hay 102 niños con déficit de GH idiopática, lo cual equivale a 34 niños de 4 años, 34 niños de 5 años y 34 niños de 6 años).
2. Se consideran únicamente los diagnósticos por déficit idiopático de GH, excluyendo las restantes indicaciones para las que se hayan aprobado las especialidades farmacéuticas con este principio activo.
3. La distribución por sexos adoptada por los datos proporcionados por Grimberg (54% varones y 46% mujeres). (9)
4. La distribución de peso por edad se ha tomado de las tablas publicadas por la Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre. (4)
5. El periodo de tratamiento sobre el que se aplica la valoración económica se fija en un año, y la población se fija en 1.000 niños en edad pediátrica de 4-18 años.
6. Los cálculos se efectúan sobre una pauta terapéutica uniforme durante el año de 0,035 mg/kg de peso y día, con independencia de las variaciones de peso y modificaciones que se puedan introducir en las pautas a lo largo del mismo, tras las revisiones médicas regulares de seguimiento del paciente.
7. A los efectos de cumplimiento en la administración de dosis se fija un umbral del 75% de la dosis prescrita, por lo que si la cantidad restante en el vial permite superar esta cifra, se estimará que la administración ha sido total; por el contrario, si no la alcanza, se estimará que no se ha producido tal administración.
8. Se asume un cumplimiento del 100%, que en un futuro podría ajustarse una vez comprobado el cumplimiento real de cada paciente.

CÁLCULOS

1. Se hace una distribución de la dosis diaria (mg/día) que necesita cada niño/niña en función de su peso para determinar el porcentaje de la población total que necesita cada dosis.

2. Se calcula el coste de la dosis anual, multiplicando la dosis (mg/día) por el porcentaje de la población total a tratar que necesita esa dosis y por los días (365,25) que hay en un año (que es la duración de tratamiento establecida) y por el coste (PVL, precio industrial máximo de los medicamentos) del fármaco a evaluar.
3. Debido a que la dosis diaria que necesita cada niño se establece en función de su peso, se calculan los mg de hormona de crecimiento que se desperdician por cada vial dependiendo del contenido del vial que se utilice y la dosificación de cada paciente asumiendo que si después de la última administración completa queda en el vial un residuo inferior al 75% no bastará para la siguiente dosis y se desperdiciará, mientras que si este residuo es superior al 75% se administrará considerándolo como una dosis completa.
4. Por otro lado se calcula el coste de las dosis desperdiciadas, multiplicado los mg de hormona desperdiciada (calculada según lo indicado en el apartado anterior) por el coste de la hormona de crecimiento que se esté utilizando de acuerdo al PVL, 17,5 €/mg en este caso.
5. El coste total para un tratamiento de 12 meses de duración, por lo tanto, es la suma del coste de los viales completos utilizados para un niño/niña de cierta edad y peso, y el coste de los mg desperdiciados.

RESULTADOS

TIPOS DE DISPOSITIVOS PARA LA INYECCIÓN DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

La Sociedad Europea de Endocrinología pediátrica y la Sociedad de Investigación de la hormona del crecimiento recomiendan que la terapia sustitutiva con GH se realice a largo plazo, iniciándola en el momento del diagnóstico. Debido a que la utilización de la hormona es prioritariamente en niños; a que se trata de un tratamiento crónico; a que a menudo los beneficios del tratamiento no son inmediatos y a que existe la necesidad de inyecciones subcutáneas diarias, la administración de GH se enfrenta al reto de conseguir un adecuado cumplimiento terapéutico. Por estos motivos, para asegurar la adherencia al tratamiento se requieren métodos cómodos, que sean fáciles de aprender a usar, fáciles de usar y que sean bien aceptados por los pacientes o familiares, ya que suelen ser éstos quienes lo administran, al ser los niños los pacientes que reciben el tratamiento (21).

El desarrollo de los dispositivos de autoadministración de medicamentos han permitido que el manejo terapéutico diario sea mucho más fácil y de esta manera se mejora su cumplimiento. A finales de 1980 se empezaron a utilizar las plumas para la administración de la hormona y a finales de 1990 ya estaban disponibles los dispositivos sin aguja. Posteriormente se ha dado un importante salto en la innovación de la tecnología. En el año 2007 se lanzó al mercado un dispositivo automatizado para la administración de la hormona de fácil uso para los niños, en el que se registran fecha y dosis de cada inyección y que permite llevar un control sobre el cumplimiento de la terapia o, en su caso, la identificación del paciente de fenotipo no respondedor. Existen muy pocas publicaciones y estudios referentes a la evaluación de los factores que influyen para la selección del dispositivo y por consiguiente el efecto relacionado con el cumplimiento del tratamiento, que se reconoce que es muy bajo en este grupo de pacientes. (25)

Los dispositivos de administración para la hormona de crecimiento han evolucionado, a través de los años desde agujas y jeringas convencionales, que se asocian directamente a la falta de adherencia, a dispositivos más amigables como plumas precargadas y dispositivos electrónicos. (26)

En el mercado existen los siguientes dispositivos para la administración de la r-GH:

1. SISTEMA DE INYECCIÓN TIPO PLUMA: Su apariencia se asemeja a una pluma. En su interior se encuentra un cartucho de hormona del crecimiento. Las ventajas de este sistema son las dosis predeterminadas y dispositivos que pueden ser atractivos para los niños.
2. DISPOSITIVOS DE AUTOINYECCIÓN: Estos dispositivos encierran completamente la jeringa y la aguja, de tal forma que no son visibles. Con el simple uso del botón, la aguja se introduce a través de la piel y la hormona del crecimiento se inyecta. Este procedimiento es rápido y no produce dolor.

3. SISTEMA DE INYECCIÓN HYPOGUARD: Este dispositivo utiliza una jeringa de insulina que se mantiene de forma encubierta. Son muy útiles para aquellos padres que tienen dificultades a la hora de aplicar la inyección a sus hijos menores.
4. SISTEMA DE INYECCIÓN SIN AGUJA: En este dispositivo, la GH se infiltra a través de la piel mediante un inyector de aire de alta presión. Por lo tanto, este sistema no utiliza una aguja. En algunas ocasiones esto puede producir un ligero dolor o dejar una pequeña marca en la piel.
5. DISPOSITIVO ELECTRÓNICO: Este dispositivo, junto a alarmas de recordatorio y otros elementos personalizables, cuenta con un software que permite el ajuste automático de la dosis diaria mediante un algoritmo de cálculo por el que consigue ajustar la carga de cada cartucho a la dosis prescrita por el médico con una variación mínima. La información de la dosis aparece en la pantalla digital, mostrando: la cantidad inyectada; la cantidad restante en el cartucho que contiene la GH y el número de dosis administradas. En consecuencia, ofrece un gasto cero de desperdicio y permite monitorizar el cumplimiento efectivo del tratamiento pautado, con la consiguiente distinción niños no respondedores y no adherentes, evitando gastos superfluos al sistema sanitario e incomodidad y riesgos innecesarios a los pacientes no respondedores,
6. SISTEMA CONVENCIONAL DE JERINGA Y AGUJA: En sus inicios, la r-GH era administrada con jeringa y aguja insulínica. Las agujas tienen longitudes y calibres diferentes. La aguja corta, que tiene una longitud de 8 mm y un diámetro de 31G, es la que se recomienda para niños y adolescentes. Esta forma de administrar la hormona se relaciona de manera subjetiva con dolor y, si la técnica no es la adecuada, puede haber una pequeña cantidad de sangre en el sitio de inyección.

Figura 3: Tipos de dispositivos

Producto	Dispositivo	Vial	Tamaños viales
Genotonorm	Pluma	Doble cámara	5,3 mg; 12 mg
Genotonorm	Jeringa precargada	Monodosis	0,2-2 mg
Humatrope	Jeringa precargada	Polvo y disolvente	6mg; 12 mg; 24 mg
Norditropin SimpleXx	Pluma	Solución inyectable	5mg; 10 mg; 15 mg
Omnitrope	Jeringa y pluma	Solución inyectable	3,3 mg; 5 mg; 6,7 mg
Nutropina	Jeringa y pluma	Solución inyectable	10 mg
Zomacton	Jeringa	Polvo y disolvente	4 mg
Saizen *	Dispositivo electrónico	Polvo y disolvente	1,33 mg; 8 mg

** En el presente estudio se ha asumido que la administración de Saizen se efectuaba mediante el dispositivo electrónico Easypod ®.*

Respecto a la adherencia al tratamiento en los pacientes pediátricos, en las publicaciones que se encontraron, el cumplimiento se evalúa de manera indirecta mediante cuestionarios dirigidos. Muy pocos estudios han examinado los regímenes de tratamiento con la GH y los métodos empleados para medir la adherencia muestran considerables variaciones. En general, en los artículos incluidos en nuestro proyecto para identificar las variables a considerar como dependientes para la evaluación de la adherencia al tratamiento con r-GH, se evaluaron los siguientes aspectos: fecha de inicio de tratamiento; quien enseñó su administración, número de unidades en el frasco, frecuencia de administración de la dosis, número de olvidos, importancia del tratamiento,

como es el dispositivo de administración, quien administra la hormona. También se evalúan factores ambientales y el estado emocional del paciente. Se identificaron como factores de no-adherencia: edad del paciente, presencia de dolor, olvido de la dosis, efectos adversos, estar fuera de casa, presencia de enfermedad concomitante, necesidad de tomar "vacaciones de las dosis", participar en algún evento de importancia, infraestimación del tratamiento y resultados obtenidos, mala relación médico-paciente, duración del tratamiento, accesibilidad y facilidad de uso del dispositivo de administración, aspectos de diseño del dispositivo, influencia socioeconómica. La falta de adherencia conlleva al fallo en los resultados finales del tratamiento.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA NO-ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Durante esta revisión bibliográfica hemos identificado los factores clave que influyen de manera directa en la adherencia al tratamiento. A continuación se expone de manera general cada una de ellas. Posteriormente a su identificación, nos hemos planteado estrategias para mejorar la falta de cumplimiento con la terapia:

1. Factores relacionados con el paciente: La edad (los niños son una población especial), su entorno social y cultural, el nivel de educación tanto del niño como de los padres, la personalidad y autoestima del niño y su grado de responsabilidad para enfrentarse a su problema médico. Estos factores condicionan el resultado del tratamiento. Algunos pacientes no cumplen el tratamiento debido a la creencia de que no han sido tratados correctamente o de que el medicamento no es efectivo, o por comprender con dificultad las explicaciones médicas relacionadas con el tratamiento médico. Otras veces la causa es un simple olvido, o las dificultades a la hora de conseguir la medicación.
2. Factores relacionados con el fármaco:
    a. Efectos adversos: La interrupción del tratamiento debido a la aparición de efectos adversos es una de las causas más comunes de incumplimiento. Éstas pueden ser las causas del abandono de la pauta terapéutica o pueden aparecer por falta de seguimiento de las recomendaciones médicas.
    b. Características del principio activo: Su farmacocinética, farmacodinámica, forma farmacéutica y vía de administración. Es frecuente que se abandone el tratamiento si no se observa el resultado esperado a corto plazo.
    c. Complejidad del régimen terapéutico. Por ello, la simplificación del tratamiento aumenta la adherencia del paciente (Innovación tecnológica) y de esta manera la probabilidad de los resultados positivos.
    d. Coste.
5. Factores relacionados con la enfermedad: En general las enfermedades crónicas, tienen más probabilidad de tener problemas con la adherencia.
6. Factores relacionados con el profesional: La falta de tiempo en la consulta médica, mala comunicación médico-paciente, una explicación poco informativa acerca de la patología y de sus consecuencias en caso de abandono de la terapia, técnica de enseñanza poco adecuada para la administración del medicamento.

Tabla A: Factores que influyen en la falta de adherencia terapéutica

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL INCUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO	
Paciente	*Edad (Los niños son una población especial)* *Entorno Cultural y Social* *Nivel de educación* *Personalidad*
Fármaco	*Efectos Adversos* *Características farmacocinéticas y farmacodinámicas del principio activo.* *Forma farmacéutica, vía de administración y comodidad de administración.* *Complejidad del régimen terapéutico* *Coste*
Enfermedad	*Crónica*
Profesional Sanitario	*Falta de tiempo* *Incorrecta comunicación médico - paciente* *Incorrecta enseñanza de la técnica de administración / toma del medicamento* *Inadecuada explicación de la patología* *Inadecuada explicación de las consecuencias del IT.*

ESTUDIOS QUE TRATAN DE MEDIR EL CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

Son pocos los estudios clínicos que miden la adherencia al tratamiento con GH en edad pediátrica. En nuestra estrategia de búsqueda únicamente una revisión científica relaciona la adherencia al tratamiento con los centímetros ganados y el tipo de dispositivo utilizado. (27)

Pocos investigadores han estudiado las razones de falta de adherencia al tratamiento con hormona del crecimiento y las estrategias que podrían ayudar a que se alcance un cumplimiento con la terapia del 100%. Quizás en parte se deba a que resulta complicado llevar a cabo estudios de adherencia al tratamiento porque las formas directas de medir los niveles del medicamento o sus metabolitos en sangre es costosa y molesta para los pacientes. Por este motivo la mayoría de los estudios utiliza medidas indirectas para su evaluación, aplicando cuestionarios dirigidos a los niños o padres.

A continuación se hace una breve descripción de los artículos, según su año de publicación, que se encuentran en la literatura médica relacionados con el tema de este informe, para ver cómo ha ido evolucionando la investigación en la adherencia al tratamiento con GH.

Gacz y Hasszu (29) estudiaron, entre 1973 y 1988, los efectos del nivel educativo de los padres sobre el cumplimiento con la terapia con GH en 78 pacientes con GHD. El tratamiento se administró de 2 a 3 veces por semana y los pacientes acudían a una revisión cada 3 meses. Los investigadores observaron que a mayor nivel educativo de los padres, mayor cumplimiento con la terapia por parte de los niños. Además se observó que el diagnóstico se hacía más precozmente en estos niños ($p<0,001$). En este estudio se concluye que los factores socioeconómicos de la familia son muy

importantes en el diagnóstico temprano del niño con GHD y, en consecuencia, en la talla final obtenida. También se observó que el grupo formado por las niñas era menos cumplidor que el de los niños, reflejando quizás la importancia que otorgan los padres a la estatura de sus hijos dependiendo del sexo de éstos.

Lieberman (30) estudió a 96 pacientes pediátricos (59 niños y 37 niñas), 15 de ellos con GHD y todos ellos en terapia diaria con GH desde 12 a 66 meses. Su objetivo principal era la evaluación del grado de satisfacción con la terapia prescrita. Para evaluarla se les entregó un cuestionario de 53 ítems. Las áreas evaluadas eran: el estado emocional del niño, su auto percepción física, la percepción que tenían acerca del tratamiento prescrito y su problema médico, la relación que tenían con sus compañeros de clase y con su familia, su satisfacción con la accesibilidad a la terapéutica, su satisfacción con la relación médico-paciente y con los resultados obtenidos. A pesar de que no se estableció la talla final, el grado de satisfacción y el cumplimiento con la terapia en esta muestra era alto.

Otro trabajo, Smith, (31) que también ha tratado de estudiar los factores que afectan la adherencia al tratamiento, desarrolló un cuestionario de 22 ítems donde se evaluó a 188 pacientes con al menos 1 año de tratamiento con r-GH. Por un lado, evaluaron el nivel de comprensión que tenían los pacientes de su terapéutica prescrita. Para ello se diseñaron preguntas para saber si éstos conocían la cantidad en miligramos que se administraban diariamente. Menos del 20% de estos pacientes eran capaces de identificar la cantidad de miligramos que contiene cada vial de r-GH. Únicamente el 40,4% de los pacientes demostraron alcanzar una comprensión adecuada de su tratamiento; el 29,3% demostraron una comprensión limitada y el resto (30,3%) no tenía una idea clara de lo que estaban recibiendo. También se observó que entre los pacientes existía un alto nivel de confusión acerca de la dosis requerida para la inyección diaria. Por otro lado, observaron que se cometían varios errores para disolver y mezclar la hormona y éste es el factor que más influía en la falta de adherencia. Se evaluó el cumplimiento terapéutico diseñando preguntas para averiguar el número de dosis perdidas y las dificultades a las que se enfrentaban los pacientes durante la inyección. El 48% de los pacientes se clasificaron como buenos cumplidores (perdieron menos de 5 dosis desde su última visita al médico), el 32% se clasificó como cumplidores intermedios (perdieron menos de 10 dosis desde la última visita) y el 18% eran no cumplidores (con más de 30 dosis perdidas) ($p \leq 0{,}001$).

López-Siguero (32) realizó un estudió observacional durante 1.5 años analizando el ambiente psicosocial de 90 niños mayores de 8 años del hospital de Málaga en terapia con GH, para tratar de explicar los factores que influyen en los resultados finales obtenidos tras el tratamiento con GH, observando así que el nivel de conocimiento que tienen los pacientes acerca de su enfermedad y el entendimiento de las consecuencias que tienen la ausencia de una buena adherencia al mismo es un factor importante para determinar el grado de cumplimiento y aceptación de la terapia. De los 88 cuestionarios válidos, 28 niños habían asistido a un taller que se organizó para explicarles los problemas de crecimiento y específicamente el tratamiento con GH. El objetivo del cuestionario era evaluar la aceptación y los conocimientos del niño acerca de su terapia considerando 3 aspectos: 6 preguntas de naturaleza general, 8 preguntas relacionadas con los conocimientos del niño sobre su terapia con GH y 7 preguntas enfocadas a su grado de aceptación. Se compararon los resultados obtenidos entre los dos grupos de niños, los que habían asistido al taller y los que no, observándose que los niños que habían asistido mostraban mayor

aceptación y cumplimiento con la terapia ($p \leq 0{,}001$). En general se observó que los niños presentaban una falta de conocimientos con respecto a la administración de la hormona. Aproximadamente el 40% de estos niños desconocen la cantidad de miligramos que tienen que administrarse, el 85% no saben cuántos miligramos tiene cada vial, el 68% no presta atención al nombre comercial de la hormona que se les administra, y el 80% no sabe cuánto disolvente tienen que añadir a la mezcla. Finalmente, el 50% de los pacientes no tenía idea de cuándo completarían el tratamiento prescrito. Los resultados obtenidos fueron muy similares a los observados en el estudio de Smith.

El estudio multicéntrico de Oyarzábal et al (33), también evalúa los factores que afectan la adherencia al tratamiento. Para ello, aplicó un cuestionario de 28 ítems basados en los de Smith y adaptándolo a los objetivos del estudio. Este cuestionario se aplicó a 473 pacientes pediátricos españoles (edad media de 12,6 años, 246 niños) que habían estado recibiendo terapia con GH por una media de 3 años. El cuestionario recoge datos acerca del cumplimiento, el calendario de las dosis, el tipo de dispositivo utilizado, y el tipo de entrenamiento recibido. El cumplimiento se clasificó en cuatro categorías de acuerdo al porcentaje de dosis perdidas y se clasificó como "excelente" si tenían 0% de omisiones, "buena" <5%, "favorable del 5-10% y pobre >10%. El nivel de cumplimiento fue excelente en el 74%, bueno en el 20,1%, favorable en el 3,4% y pobre en el 2,5%. El cumplimiento era mejor en los pacientes que se auto-administran la inyección ($p<0{,}001$), en aquellos que han recibido entrenamiento por el personal hospitalario ($p<0{,}01$) y en aquellos que utilizan plumas precargadas ($p<0{,}05$). El estatus socioeconómico, la edad y el género no estaban asociados con el cumplimiento terapéutico. En cuanto al tipo de dispositivo empleado, no se observaron diferencias significativas. Sin embargo, aquellos pacientes que utilizaron jeringas convencionales tenían peor cumplimiento que aquellos que utilizaron cualquiera de los otros dispositivos, mientras que aquellos que utilizaron una pluma automática tenían mejor cumplimiento que el resto de los dispositivos evaluados ($p<0{,}05$).

El objetivo del artículo publicado por Wickramasuriya et al (25), era evaluar los factores que determinan las razones por las cuales los pacientes eligen el dispositivo para la administración de la hormona de GH y los atributos que pueden influir en el cumplimiento con la terapia. Se evaluaron 125 pacientes con talla baja patológica. A estos pacientes se les ofreció la oportunidad de elegir libremente el dispositivo para la administración de la hormona: 65 niños con una media de edad de 9,05 años seleccionaron el dispositivo con aguja, 57 niños con una media de edad de 9,3 años eligieron el dispositivo libre de aguja, y solo 3 eligieron la jeringa convencional. No hubo diferencias significativas entre las edades de los niños que eligieron un dispositivo sin aguja y los que eligieron uno con aguja. Se observó que entre los pacientes varones, el aspecto del dispositivo era un factor importante para su elección, ya que los dispositivos de color azul eran más populares entre ellos (59,4%). Sin embargo el color azul oscuro era más popular entre las niñas (eligiéndolo un 40,8% de ellas). Y si se considera solo la elección del dispositivo de color azul claro, el 66% de los niños lo eligieron. ($p=0{,}056$). Los siguientes factores, de mayor a menor frecuencia, eran los que más influían a la hora de elegir un dispositivo: facilidad de uso, dispositivo libre de aguja, el color del dispositivo, que el dispositivo no hiciera ruido durante la administración de la hormona, que el dispositivo tuviera o no un protector para la aguja, la inserción automática de la aguja, así como el tamaño y la apariencia general del dispositivo.

Haverkamp (34) describió que la poca adherencia, por parte de los niños, al tratamiento con hormona del crecimiento se debe a los siguientes factores: edad (los adolescentes presentan una menor adherencia que los pacientes más jóvenes y esto es debido a las ideas de autonomía que experimentan en esta edad, y de su necesidad de sentirse independientes de los padres, cronicidad de la enfermedad, problemas emocionales y psicológicos, problemas sociales del día a día, y los inconvenientes en la técnica para la administración de la hormona, así como la facilidad de uso del dispositivo, duración del tratamiento, falta de entendimiento acerca de la enfermedad y consecuencias de la falta de adherencia. Por tanto, lo más importante para afrontar este reto es el consejo médico y la educación tanto para el paciente como para la familia. Haverkamp reconoce que la poca adherencia al tratamiento puede mejorarse si se detecta a tiempo por el profesional, para así intentar motivar al niño a que siga su régimen prescrito. Por tanto, es muy importante proporcionar una atención individualizada a cada paciente para así tratar de mejorar su comportamiento con respecto a la terapia recibida. Adicionalmente, en este estudio se menciona la necesidad de estudios económicos para cuantificar el coste de la falta de adherencia al tratamiento con GH y poder así demostrar los beneficios financieros que la buena adherencia representaría.

Rosenfeld y Bakker (18) también identifican los factores que influyen en el cumplimiento terapéutico con GH, obteniendo resultados similares al anterior estudio en lo que respecta a que el grupo de pacientes adolescentes era el grupo que mayoritariamente mostró poca adherencia al tratamiento (entre 44 y 77%), y esta falta de adherencia la relacionaban con una falta de responsabilidad a su tratamiento prescrito. Rosenfeld (4) realizó un estudio cuyo principal objetivo era comprender mejor las creencias culturales e intelectuales acerca del déficit de la hormona del crecimiento para poder identificar problemas específicos para el manejo de la enfermedad. La mayoría de los pacientes refieren carecer de información suficiente acerca de la patología y las consecuencias que derivan de un mal cumplimiento al tratamiento. La principal razón que manifiestan para el abandono de las dosis es que es un tratamiento incómodo, la periodicidad de las citas es muy lejana, siendo ésta cada 3 a 4 meses, y que los pacientes relacionan la terapia con dolor y esto desencadena un mal cumplimiento. Estos resultados sugieren que los especialistas endocrinólogos y el equipo de enfermería deben desarrollar mejores herramientas y recursos para vigilar el cumplimiento e identificar barreras que intervengan en la persistencia y cumplimiento del tratamiento.(4) Se realizó un estudio para evaluar la adherencia y el cumplimiento terapéutico en grupos poblacionales distintos en marzo 2006. El estudio incluyó a 882 pacientes diagnosticados de GHD, Síndrome de Turner y talla baja idiopática que habían recibido terapia durante al menos 2 años. Los pacientes se clasificaron en tres grupos. El grupo 1 corresponde a pacientes pediátricos de 4 a 12 años, el grupo 2 a pacientes adolescentes de 13 a 17 años y el grupo 3 a adultos mayores de 18 años. En cada grupo se identificaron 3 subgrupos. El subgrupo a: eran pacientes altamente cumplidores; subgrupo b: pacientes ocasionalmente cumplidores y subgrupo c: pacientes no cumplidores y escépticos. Para evaluar el cumplimiento se les entregó un cuestionario para detectar cuáles eran las razones de la falta de adherencia. El estudio reunía preguntas enfocadas a determinar el número de dosis de GH perdidas durante el peor mes (mes con el número máximo de pérdidas). Se les pedía que indicaran: las razones de las pérdidas de las dosis, su experiencia durante la etapa de screening, pre-diagnóstico y de procedimientos diagnósticos. También se les preguntó acerca de la calidad del entrenamiento recibido y la

preparación de la hormona para su administración e inyección, la duración de las visitas al médico y la calidad de la relación médico-paciente, el grado de participación y dominio de todo lo referente a su tratamiento, sus creencias acerca de los beneficios de la terapia de GH y la importancia del cumplimiento, la satisfacción con los resultados iniciales, los costes del tratamiento y su cobertura, la duración de la terapia y sus características demográficas (edad, educación e ingresos mensuales).

Los motivos principales, que se extraen de las respuestas a los cuestionarios, de pérdida de dosis se deben a: el olvido de tomarla, el olvido de renovar la prescripción o hacer la recarga, experimentación de efectos adversos, imposibilidad para pagar el tratamiento (no sería el caso en el SNS), ausencia del paciente de su domicilio, coincidencia de algún evento importante y sentir la necesidad de "vacaciones" o de tomarse un descanso en el tratamiento.

Este estudio concluye que el médico debe enfatizar a sus pacientes la importancia que tiene la adherencia al tratamiento y que de ésta dependen los resultados obtenidos en la talla final del niño. El profesional debe asegurase de que tanto los niños como los padres entienden esto y además, debe darles consejo y buen entrenamiento en la técnica para la administración de la hormona.

Kapoor (35) realizó un estudio transversal para medir la concordancia entre el tiempo de la terapia y las dosis omitidas. Se recogió información de 75 pacientes pediátricos con GHD que recibían la hormona del crecimiento desde hace un año con una media de edad de 12,3 años y una dosis de 0,08 mg/kg/día. Se enviaron los cuestionarios a los médicos de familia que hacían la prescripción para GH. Este cuestionario solicitaba información acerca las dosis totales prescritas de GH (número de viales y cartuchos) especificadas en cada receta durante 3 periodos específicos de 12 meses cada uno, utilizando los datos registrados en la historia clínica de las prescripciones en los últimos 12 meses. Se enviaron los cuestionarios a 66 médicos y 58 respondieron. Los dispositivos empleados incluidos en este estudio eran: dispositivos automáticos de inyección (n=38), plumas manuales (n=33), y dispositivos libres de aguja (n=4).

La concordancia se evaluaba objetivamente comparando el uso total de GH que se registraba en la historia clínica con la cantidad prescrita por el médico en un periodo de 12 meses. El 39% del total de los pacientes perdieron más de una dosis a la semana y el 23% perdieron más de dos dosis a la semana. Este estudio concluye que una baja concordancia se asocia a tratamientos largos (mayores a un año) y a una reducción en la velocidad de crecimiento.

Norgren y sus colaboradores (28) observaron que los principales factores asociados a la falta de adherencia son: La infraestimación de las consecuencias de la pérdida de dosis, la incomodidad a la hora de aplicarse la inyección y la dificultad en el uso de los dispositivos de administración, la insatisfacción con los resultados obtenidos con el tratamiento, la mala relación médico-paciente, la falta de libertad del paciente para elegir el dispositivo de administración del fármaco, la motivación del paciente, el entrenamiento inadecuado para la técnica de auto inyección y que la duración de los tratamientos fuera mayor a 2 años. Los factores que se relacionaron de forma positiva con la adherencia fueron los socioeconómicos, en donde se observó que los hijos cuyos padres tenían mayores ingresos presentaron mejor adherencia. (28).

El estudio de Fuchs et al (21), compara la aceptabilidad y facilidad de uso entre la pluma de NorditropinFlex Pro (pluma pre-cargada) y NovoFine (agujas de 32G).

Para evaluar la aceptación del dispositivo los pacientes (70 pacientes en tratamiento con GH durante más de un año, con una edad mediana de 14 años, siendo el 67% varones y sin diferencias demográficas significativas) rellenaron un cuestionario de 21 ítems. De los pacientes entrevistados, el 64% mostró preferencia por la pluma pre-cargada. El uso de la pluma demostró ser fiable cuando se administró la dosis prescrita. Esto significa que la facilidad de utilizar esta pluma inyectable puede incrementar el número de pacientes que la utilizan, debido a las ventajas que este dispositivo presenta frente a otros, y esto puede influir de manera beneficiosa sobre la mejora en el tratamiento con la hormona. Los resultados de este estudio muestran que la facilidad de uso es un factor importante para la elección del dispositivo de administración de la GH.

El artículo de Pfutzner et al (26) tiene como objetivo evaluar la facilidad de uso de los dispositivos de administración de la hormona de GH, lo intuitivo de su empleo, y la preferencia por las plumas pre-cargadas para mejorar el cumplimiento con la terapia con GH. En el estudio participaron 56 pacientes (62,5% eran niños, la media de edad era de 13.6 años y 44 de ellos tenían GHD) y se evaluaron los distintos dispositivos del mercado (Norditropin FlexPro, NovoNordisk, A/S, Easypod y Genotropin). En el estudio se mide el tiempo empleado para la administración de la hormona en dos grupos de población, uno que ha sido entrenado y otro que no ha recibido entrenamiento. En ambos grupos el tiempo empleado para la administración de la hormona resultó ser mejor cuando se utilizaba la pluma pre-cargada (FlexPro) que cuando se usaba cualquiera de los otros dispositivos. Se consideró que ésta es mucho más fácil de utilizar, tiene mayor precisión para la dosis, su uso es más intuitivo que el resto de los dispositivos evaluados y el uso de ésta podría mejorar la adherencia al tratamiento con GH.

Bozzola (36) realizó un estudio multicéntrico observacional que duró 3 meses, en donde se incluyeron 824 niños con una media de edad de 11 años. Su objetivo era, por un lado evaluar la adherencia al tratamiento utilizando el dispositivo electrónico para la administración de r-GH y por otro, la aceptación del dispositivo por parte de los pacientes. Se hicieron dos grupos: uno había ya recibido tratamiento con la hormona (223 niños) y el otro no había utilizado ningún tratamiento previamente (601 niños). La adherencia se midió con los datos registrados en el dispositivo electrónico. La aceptación del dispositivo se evaluó con un cuestionario, enfocando las preguntas hacia el número de veces que habían omitido las dosis durante un mes, la facilidad de uso del dispositivo, la comodidad para su empleo y su opinión acerca de seguirlo utilizando en el futuro. El 92% de estos niños tuvieron buena adherencia al tratamiento, omitiendo de media solo 2 dosis al mes.

Por último, Kappelgaard (68) realizó un estudio multinacional, no controlado, con 50 pacientes pediátricos comparando la facilidad de uso y preferencia de los pacientes entre 2 dispositivos, el FlexPro Penmate o el NordiFlex PenMate. Ambos sistemas esconden la aguja a la hora de realizar la inyección lo cual parece reducir la percepción del dolor (69, 70). La diferencia es que el FlexPro parece ser más simple de utilizar y tiene un sistema de inyección que avisa cuando se ha inyectado la dosis correcta. Cada participante recibió una sesión de una hora para explicarles el uso de ambos dispositivos y luego se les pidió que rellenaran un cuestionario de 47 preguntas referidas a la utilización y funcionalidad de los dispositivos, la facilidad de uso, preferencia de los dispositivos, evaluación sobre el potencial impacto en el futuro tratamiento y finalmente la opinión del moderador acerca de la manera en que cada

sistema había sido utilizado por cada participante. El 80% de los pacientes prefirieron el FlexPro, principalmente porque el aprendizaje para su uso era mayor, al igual que la facilidad de montar y desmontar la aguja e inyectar la dosis.

Ver anexo d, tabla 7: Cuadro comparativo de las variables a considerar y área de evaluación por autor.

RESULTADOS OBTENIDOS EN CRECIMIENTO TRAS TERAPIA CON HORMONA DEL CRECIMIENTO

Resultados primarios que se utilizan para evaluar la efectividad de la hormona del crecimiento

1. Talla: Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo (cm).
2. Talla por puntuación de desviación estándar (HtSDS): Talla relativa a las normas de otros niños de la misma edad.
3. Talla final (cm o SDS): altura obtenida a la terminación del crecimiento (en cm o en relación con las normas de los adultos).
4. Velocidad de crecimiento (VC): Cambio en la talla en un periodo de tiempo determinado (cm/año).
5. Velocidad de crecimiento con puntuación de desviación Estándar: VC dada a los niños de la misma edad.
6. Edad ósea: Una medida de la madurez esquelética.
7. Psicología: Medida que indica si el tratamiento tuvo efectos psicológicos. Evaluar cómo la calidad de vida (QoL) de estos niños se ve afectada por su patología.

Para determinar la efectividad de la hormona del crecimiento ésta debe de estar basada en la evidencia científica, sin embargo, durante la realización de este estudio nos enfrentamos ante la limitante de que en los artículos publicados no se miden todas las variables a considerar para evaluar la eficacia del tratamiento tal y como lo observamos en la tabla de crecimiento (anexo d, tabla 8). Los resultados obtenidos presentan variaciones debido a que las poblaciones a tratar son diferentes, las dosis empleadas también muestran diferencias. De media podemos concluir que los pacientes tratados con la hormona del crecimiento pueden llegar a alcanzar la talla media poblacional, incrementando su estatura de 40 a 50 cm (38). Como podemos observar en la tabla 8, existe una gran variabilidad por autor, de los resultados obtenidos en crecimiento posterior a la utilización de r-GH. Por este motivo, no ha sido posible realizar el cálculo económico de coste por centímetro ganado.

Ver anexo d, tabla 8: Tabla comparativa de efectividad de uso de hormona del crecimiento r-GH , por autor.

Resultados del modelo económico

Variables a considerar para la aproximación del Modelo económico

Las variables que consideramos que es necesario tener en cuenta para la aproximación económica son las siguientes:

- Tamaño de la población a tratar (pacientes diagnosticados con déficit de hormona del crecimiento).
- Periodo de tratamiento (12 meses)
- Edad (5-17 años)
- Distribución por edad de la población infantil tratada
- Distribución por sexo (54% varones)
- Distribución de peso por edad
- Dosis terapéutica
- Volumen de los viales en el mercado
- Precio de los viales (17,5 €/mg)
- Determinar % de cumplimiento (en nuestro modelo 100%)

Aproximación a la evaluación económica

En la tabla B observamos la distribución por edad, sexo y peso. En la primera columna se especifica la edad de nuestra población que es de 4 a 18 años; en la siguiente columna se especifica la población, según la edad, afectada de GHD sobre el total, tomando como referencia los datos publicados por el "Informe d'activitats: Any 2009" (12) ; en la siguiente columna observamos que el porcentaje mayoritariamente afectado es de los varones (9) (los cálculos se hacen por cada 1000 niños) y en la última columna observamos el peso correspondiente por edad obteniéndolo del percentil 3 de las tablas y curvas de crecimiento de Orbegozo (4). A simple vista podemos observar que la población sobre el total de niños afectados por GHD se encuentra ubicada en el grupo etario de entre 10 a 12 años de edad con un 13,8%, seguido de los de 7 a 9 años con un 8,56% y minoritariamente de 16 a 17 años con 0,44%.

En la tabla C hemos añadido la forma de presentación de la hormona del crecimiento, el tamaño del cartucho, y su coste por miligramo que equivale a 17,5 €/mg para cada una de las presentaciones. Hay siete compañías farmacéuticas que han innovado en el campo para la administración de la hormona.

Tabla B: Distribución de la población por edad, sexo y peso

		Masculina	Femenina	Peso (kg)	
	POBLACIÓN	54%	46%		
Edad	Proporción sobre total	1000 niños 4-18 años		Masculina	Femenina
4 años	5,06%	27	23	13,00	8,88
5 años	5,06%	27	23	13,55	9,25
6 años	5,06%	27	23	14,14	10,27
7 años	8,09%	44	37	14,75	11,86
8 años	8,09%	44	37	15,64	13,92
9 años	8,09%	44	37	16,99	16,36
10 años	12,46%	67	57	18,94	19,07
11 años	12,46%	67	57	21,51	21,96
12 años	12,46%	67	57	24,69	24,94
13 años	7,30%	39	34	28,37	27,90
14 años	7,30%	39	34	32,40	30,76
15 años	7,30%	39	34	36,52	33,41
16 años	0,42%	2	2	40,43	35,77
17 años	0,42%	2	2	43,75	37,73
18 años	0,42%	2	2	46,03	39,21
	100.00%	540	460		

Tabla C: Presentaciones de las especialidades de hormona de crecimiento

Producto	*Tamaño del cartucho (mg)*	*Coste por mg*
DISPOSITIVO ELECTRÓNICO		
Saizen con Easypod (Merck Serono)	8	17,5 €
PLUMA PRECARGADA		
NutropinAq con NutropinAq Pen (Ipsen)	10	17,5 €
Humatrope con Humatrope Pen (Lilly)	6	17,5 €
Genotropin with Genotropin Pen (Pfizer)	5.3	17,5 €
Omnitrope with Omnitrope Pen L (Sandoz)	5	17,5 €
Norditropin/SimpleXx with NordiPen (Novo Nordisk)	15	17,5 €
JERINGA		
Zomacton (Ferring)	4	17,5 €

En la tabla D podemos observar el coste por periodo de tratamiento con la hormona que, consecuente con las medidas previstas en el Real Decreto-ley 16/2012, se ha establecido para todas las presentaciones en un PVL de 17,5 €/mg y el coste del desperdicio, que varía según el dispositivo utilizado. El coste promedio del tratamiento

con todos los dispositivos es de 4.446.000 €. Si a esto le sumamos el desperdicio, que supone una media de 174.000 € (variando el desperdicio de un 2,38% a un 7,00% del coste total de la hormona, lo cual puede verse en el Gráfico A), el coste total medio del uso de las plumas supone 4.620.000 €. Todos los costes son por cada mil niños con déficit de GH tratados durante un año.

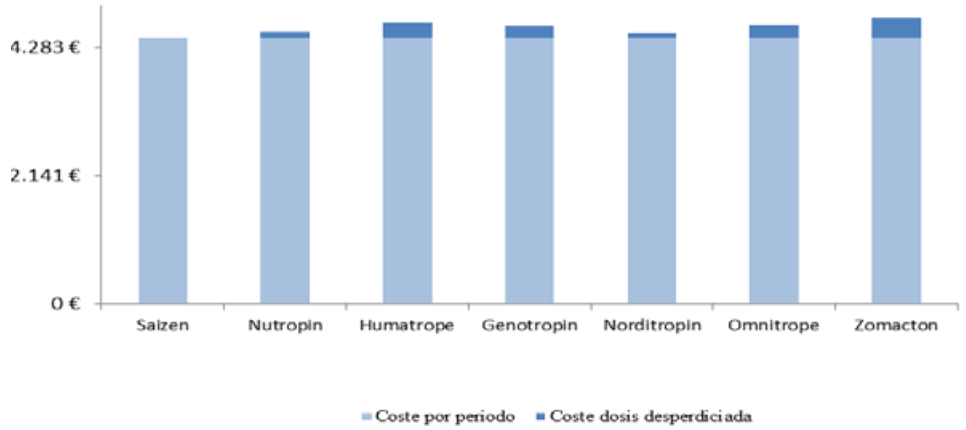
Con estos datos podemos concluir que, como decisores sanitarios no basta con considerar de forma aislada el gasto por periodo de tratamiento, sino que, hay que considerar los desperdicios por cada vial de tratamiento y considerar el gasto que éste implica y hacer un análisis global del producto.

El dispositivo electrónico, debido a las características descritas, ofrece un gasto cero de desperdicio por ajuste de dosis y permite monitorizar el cumplimiento efectivo del tratamiento pautado, lo que permite distinguir entre aquellos niños no respondedores y aquellos no adherentes y poder así evitar gastos innecesarios al sistema sanitario e incomodidad y riesgos innecesarios a los pacientes no respondedores, mejorando en conjunto los resultados sanitarios.

Tabla D: Dispositivo empleado, coste por periodo, coste por desperdicio y total

Dispositivo	*Coste por periodo*	*Coste dosis desperdiciada*	*Total*
(Dispositivo electrónico) Saizen	4.446.000 €	0 €	4.446.00 €
Pluma (Nutropin)	4.446.000 €	108.000 €	4.554.000 €
Pluma (Humatrope)	4.446.000 €	258.000 €	4.704.000 €
Pluma (Genotropin)	4.446.000 €	208.000 €	4.654.000 €
Pluma (Norditropin)	4.446.000 €	94.000 €	4.540.000 €
Pluma (Omnitrope)	4.446.000 €	217.000 €	4.663.000 €
Jeringa (Zomacton)	4.446.000 €	335.000 €	4.781.000 €

Gráfico A: Comparativo de coste por vial y coste por desperdicio por vial entre dispositivo empleado



DISCUSIÓN

La talla baja es un motivo frecuente en la consulta médica diaria. En Estados Unidos supone entre el 1-5% de los pacientes remitidos a hospitales pediátricos (1). Los padres de los niños "pequeños" acuden al médico preocupados porque su hijo/hija es el más pequeño de la clase y aquí comienza el reto del médico para identificar la probable etiología. El médico tendrá que explicar a los padres que para realizar el diagnóstico de la talla baja como patología no existe una definición unánime, sino que es arbitraria. El parámetro talla, durante el proceso de crecimiento global del individuo, es una variable continua, con valores en torno a una media, siguiendo una distribución normal. Por tal circunstancia, es imposible disponer de una línea divisoria inamovible y exacta entre talla normal y talla baja. Por lo que se deberá centrar en el análisis de la talla de un niño determinado. Se deberá de realizar la comparación con los estándares adecuados para él, como son: sexo, edad y población a la que pertenece y la relación con el potencial genético familiar; y si a pesar de ello se encuentra por debajo de –2,5 DE de los individuos de su edad, sexo y etnia, entonces se podrá clasificar como talla baja patológica. Existen aspectos importantes a considerar durante el proceso diagnóstico de talla baja como por ejemplo; la mejora en las condiciones sanitarias y nutricionales, así como el constante fenómeno de migración entre los países a causa del cual se ha observado que la talla por área geográfica se ha ido modificando a través de los años. Por este motivo no se recomienda utilizar tablas universales en niños mayores de 5 años sino tablas de crecimiento específicas nacionales para identificar de manera adecuada la media de la población estudiada. En España las gráficas más utilizadas actualmente por los pediatras son las longitudinales de Orbegozo (4). Cuando el niño se encuentre por debajo de la media establecida, la evaluación médica en cada caso deberá ser cuidadosa. Se deberá establecer la velocidad de crecimiento, realizar la historia clínica completa, la exploración física exhaustiva y finalmente solicitar pruebas de laboratorio y diagnósticas específicas para dar el diagnóstico final y consecuentemente instaurar el tratamiento adecuado.

En el tratamiento de talla baja patológica se utiliza la hormona de crecimiento humana recombinante desde 1985. En Europa está autorizada para seis indicaciones: déficit clásico de hormona del crecimiento, síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica, síndrome de Prader-Willi, crecimiento intrauterino retardado y la deficiencia de crecimiento debida a alteración del gen SHOX. En España, los criterios de utilización de la hormona son evaluados y autorizados por los Comités Asesores de la Hormona del crecimiento.

El presente estudio se centra en el Déficit de Hormona del crecimiento idiopático (GHD) como causa de talla baja patológica, por tratarse de la indicación más prevalente entre las autorizadas, pese a su baja incidencia. La escasez de datos fiables sobre la incidencia y prevalencia de la patología en España, plantea importantes limitaciones y así, la realización de las evaluaciones económicas pertinentes requiere transferir los datos de otros países a la población española.

Los únicos estudios que nos podrían aproximar a conocer el número de pacientes con GHD en España, son los generados por los Comités de Hormona de Crecimiento de las Comunidades Autónomas de Valencia y Cataluña. Sin embargo, aun ajustando por las poblaciones de ambas Comunidades, las diferencias en los resultados no permiten un cálculo aceptablemente preciso a nivel nacional.

Pese al papel determinante del cumplimiento del tratamiento sobre la eficacia del mismo, se han encontrado pocos estudios que estudien los factores con influencia directa sobre el proceso y más aún, no hemos encontramos artículos en los que se relacione la adherencia con los centímetros ganados, la talla final alcanzada, la velocidad de crecimiento, o el tipo de dispositivo empleado, aunque sobre este último aspecto haya algunas aproximaciones secundarias.

Con nuestra estrategia de búsqueda inicial, únicamente recuperamos 15 artículos que cumplieran criterios de inclusión y que hubieran estudiado las causas que se asocian de manera significativa con la adherencia al tratamiento con GH en edad pediátrica; sin embargo la mayoría de estos estudios se basan en cuestionarios dirigidos hacia los pacientes o sus padres. La ausencia de otro tipo de contrastación, unida a la diferencia de enfoques y cuestionarios entre estudios, concluye en unos resultados poco concretos en los que a veces puede superponerse el concepto de adherencia con los de satisfacción, facilidad de administración y "afán de complacer al médico".

El estudio de las variables que puedan contribuir a mejorar la adherencia a la terapia se ha intensificado algo más desde la introducción de nuevos dispositivos para la administración de la hormona. Así se ha identificado la influencia del mayor nivel educativo de los padres que les permite alcanzar mayor conciencia de las consecuencias de la falta de cumplimiento de la terapia y en consecuencia obtener mejores resultados en la estatura final de los pacientes. Como se ha descrito en los resultados, otros autores consideran que el entorno psicológico del niño es un factor influyente importante para determinar la adherencia al tratamiento, observando así que el grupo etario que más dosis omite es el de los adolescentes,quizá debido a que se encuentran en una etapa de transición temiendo ser rechazados por sus compañeros al saber que estos se aplican una inyección diaria, además de que no les gusta ser controlados por sus padres, y ésta puede ser una manera de manifestar su rebeldía.

En estos casos aumenta la importancia de la relación médico-paciente, involucrando a los actores implicados haciéndoles conscientes de las consecuencias que conlleva la falta de cumplimiento de la terapia en términos clínicos, así como mejorando el conocimiento de las expectativas de los pacientes y su grado de satisfacción con la terapia crónica. Esta misma relación médico-paciente también contribuye a mejorar la comprensión por parte del paciente de la terapia prescrita, lo que también contribuye a mejorar su adherencia al tratamiento.

En conjunto y aunque con distinto grado de preferencia, todos los autores coinciden en que una buena relación médico-paciente donde el profesional se tome el tiempo necesario para dar una explicación completa acerca de la patología (GHD) y las consecuencias de ésta a los niños afectados y a sus padres, una buena motivación del paciente, un buen entrenamiento acerca de la técnica de la administración de la hormona por parte del personal sanitario, un buen ambiente familiar y un nivel socioeconómico elevado, contribuyen a obtener una alta adherencia al tratamiento con r-GH.

Por otra parte y como se ha apuntado más arriba, en los últimos años se ha prestado particular atención a la tecnología para la administración de la hormona, considerando que el tipo de dispositivo empleado para la administración de la hormona constituye un importante factor de adherencia al tratamiento. Sin embargo, en ninguno de los estudios revisados se realizó una asociación completa entre el dispositivo empleado y la talla final alcanzada en función de la adherencia demostrada al tratamiento.

Cada estudio evaluó diferentes variables relacionadas con la talla final mostrando distintos resultados, a lo cual también ha contribuido que las pautas terapéuticas variaron entre cada estudio. Como se ha adelantado, los estudios que comparan dispositivos, tampoco son completos al incluir tan sólo a algunos de ellos y utilizando variables de resultado que no solían referirse propiamente a la adherencia, sino a factores circundantes como: rapidez de la administración, facilidad de manejo o preferencia, que están sólo indirectamente relacionadas con la misma.Cabría relacionar el escaso rigor de estas comparaciones tanto con la progresiva aparición de cada dispositivo a lo largo del tiempo, como por el hecho de que los estudios vienen promovidos por las compañías fabricantes, por lo que es previsible un sesgo hacia las variables distintivas de su producto y los comparadores más ventajosos.

En sus inicios el dispositivo de administración disponible consistía en la jeringa y aguja convencionales; posteriormente, para facilitar su uso y forma de administración se introdujeron en el mercado jeringas pre-cargadas, plumas manuales de inyección, autoinyectores, inyectores libres de aguja, e inyectores con agujas ocultas. Finalmente, se ha desarrollado un dispositivo electrónico con distintos atributos positivos que nos podrían ayudar a la mejora en la adherencia al tratamiento ya que se ha observado que es preciso, disminuye la sensación de dolor durante la aplicación de la inyección, es seguro, y es fácil de usar. Este dispositivo está diseñado para llevar el control de las dosis administradas y por consiguiente conocer la cantidad de hormona restante en el cartucho. El médico y personal sanitario podrá evaluar de manera objetiva si los pacientes son adherentes al tratamiento o si son no respondedores, lo que replantearía la dosis administrada y el diagnóstico establecido. De esta manera se pueden evitar costes al SNS y efectos adversos a los pacientes que no puedan esperar beneficio clínico.

Los resultados de nuestra aproximación económica nos permiten calcular que el dispositivo electrónico tiene un coste de tratamiento por cada mil niños durante un año de 4.446.000 €, sin desperdicio alguno, comparado con las (Plumas y Jeringas) que implican un gasto por 1.000 niños entre 4.540.000 € y 4.781.000 €, y tienen un coste de desperdicio entre 94.000 € y 335.000 €. Así, según nuestro modelo, el coste del medicamento desperdiciado a causa de los dispositivos de administración oscilaría entre el 2,11% y el 7,53% del coste farmacéutico de la hormona prescrita.

Debe destacarse que, como se ha indicado en el apartado de Métodos, debido a que se carecía de los datos de adherencia específicos para cada dispositivo, nuestro modelo económico ha asumido a los efectos de cálculo una adherencia del 100% para todos ellos. Sin embargo somos conscientes que esta adherencia hipotética está muy lejos de las reales que, según las estimaciones más recientes citadas por Rosenfeld, se situarían en el 67% (18; 36; 71). Según esto, cabría estimar que, con dispositivos del tipo Easypod, se podría mejorar fácilmente la adherencia en un 20% que, unido al ahorro en desperdicio de medicamento, situaría el ahorro funcional entre el 22% y el 27% del coste de la GH prescrita.

Ante la insuficiencia de datos fiables publicados en la literatura médica, sería enriquecedor hacer una evaluación económica por Comunidad Autónoma, teniendo en consideración los datos específicos de niños tratados con la hormona y su respuesta a la misma. Una manera de complementar esta investigación podría ser que se les entregara a los Comités Asesores de la hormona del crecimiento el porcentaje de adherencia al tratamiento que han presentado cada uno de estos niños y evaluar los resultados obtenidos. En función de esto, se podría valorar de manera objetiva la pertinencia del tratamiento y, de esta manera, mejorar la gestión clínica con reduccón de costes para el SNS e incomodidades y riesgos innecesarios debido a mala respuesta terapéutica o incumplimiento terapéutico.

Por otro lado, consideramos que sería muy conveniente que los nuevos dispositivos que se desarrollen para la administración de hormona en estos tratamientos, incorporasen mecanismos capaces de registrar los datos de talla del paciente. De este modo se podrían conocer fácilmente los cm ganados en función de la cantidad de hormona efectivamente administrada.

CONCLUSIONES

La falta de adherencia terapéutica es un proceso complejo que está influido por múltiples factores interrelacionados y asociados tanto con el paciente, como con el fármaco y el profesional sanitario; y cuyas consecuencias se manifiestan en la doble vertiente: resultados en salud y costes sanitarios. No existe una estrategia general ideal para facilitar el cumplimiento terapéutico, por lo que en cada tipo de tratamiento han de adoptarse las intervenciones acordes con los factores determinantes de la pérdida de adherencia.

Las estrategias propuestas para mejorar la adherencia al tratamiento con hormona del crecimiento de niños con déficit de la misma, se desarrollan en las siguientes esferas de intervención: relación médico-paciente en que el profesional se pueda tomar el tiempo necesario para dar una explicación completa acerca de la patología (GHD) y las consecuencias de ésta a los niños afectados y a sus padres; motivación del paciente; entrenamiento acerca de la técnica de la administración de la hormona; y buen ambiente familiar que, junto con el nivel cultural de los padres, se ha identificado unánimemente como un factor determinante.

En el orden técnico vienen adquiriendo creciente importancia los dispositivos de administración del medicamento con los que se pretende que ésta sea más fácil y confortable, si bien a este respecto la literatura consultada no ofrece tanto resultados nítidos en términos de adherencia como en variables indirectamente relacionadas con ésta, como pueden ser las preferencias del paciente o la facilidad de manejo.

Junto a las dificultades para conocer la adherencia efectiva de cada paciente en particular, se presentan las de identificar su capacidad de respuesta, mediante análisis complejos y costosos. En consecuencia se suscita la incertidumbre de si las deficiencias en la respuesta se deben a falta de adherencia al tratamiento o a fenotipo no respondedor del paciente.

El impacto económico de la falta de adherencia o de respuesta, se acentúa en este caso con el alto coste del medicamento, que se incrementa por las cantidades residuales del mismo que se desperdician en gran parte de las presentaciones, al tener que ajustarse las dosis al peso del paciente.

El modelo económico presentado en el presente estudio ha permitido cuantificar el ahorro debido al aprovechamiento del fármaco en las diferentes presentaciones, que es máximo en el caso de la administración mediante Easypod ®, situándose entre el 2,11% y el 7,53% respecto a las restantes.

Este ahorro podría cuantificarse al alza si dispusiéramos de datos concretos sobre la adherencia al tratamiento con cada uno de los diferentes dispositivos. Ante la carencia de éstos, cabría manejar la información general de la bibliografía revisada según la cual, con el uso de este dispositivo, cabría situar las estimaciones de ahorro entre el 22% y el 27%.

Adicionalmente, un sistema de administración que permita conocer fácilmente y con exactitud las dosis administradas, despejaría dichas incertidumbres y facilitaría la

adopción de: medidas correctoras si hubiera pérdida de adherencia, o de suspensión del tratamiento en caso de pacientes no respondedores, en razón de la futilidad terapéutica.

Asimismo se considera que sería muy conveniente que los nuevos dispositivos que se desarrollen para la administración de hormona en estos tratamientos, incorporasen mecanismos capaces de registrar los datos de talla del paciente. De este modo se podrían conocer fácilmente los centímetros ganados en función de la cantidad de hormona efectivamente administrada.

La presente revisión confirma la necesidad de abordar sistemáticamente el estudio de la adherencia para las diversas presentaciones que se ofrecen en el mercado, que hasta ahora no permite cuantificaciones precisas sino estimaciones indirectas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez, M. J. Valoración y diagnóstico de talla baja. Congreso de la Asociación Española de Pediatría. AEP 2011-60. Del 16 al 18 de junio 2011, Valladolid.
2. F. Cassorla, X.G. Clasificación y Valoración de la talla baja. In: Pombo, M., Audi, L., Bergada, C., Bueno, M., Calzada, R., Diéguez, C. et al. Tratado de Endocrinología Pediátrica Pombo. Tercera ed. España: McGrawHill-Interamericana; 2002. p. 275-82.
3. García, R., Portellano, P., Mateos, R., Asensio, I., Díaz, J. Avances en el Déficit de Hormona de Crecimiento. Aspectos clínicos, evolutivos y psicológicos. Madrid, España: 1998.
4. Sobradillo, B., Aguirre, A., Aresti, U., Bilbao, A., Fernández-Ramos, C., Lizárraga, A. et al. Curvas y Tablas de Crecimiento (Estudios Longitudinal y Transversal). España: Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre; 2010.
5. Takeda, A., Cooper, K., Bird, A., Baxter, L., Frampton, G.K., Gospodarevskaya, E. et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. Health Technol. Assess. 2010;14(42):1-iv.
6. Bryant, J., Cave, C., Mihaylova, B., Chase, D., McIntyre, L., Gerard, K. et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. Health Technol. Assess. 2002;6(18):1-168.
7. Thomas, M., Massa, G., Craen, M., De Zegher, F., Bourguignon, J. P., 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.
8. Stochholm, K., Graveholt, C. H., Laursen, T., Jorgensen, J. O. et al. Incidence of GH deficiency: a nationwide study. Eur. J. Endocrinol 2006; 155: 61-71
9. Grimberg, A., Stewart, E., Wajnrajch, M. P. Gender of pediatric recombinant human growth hormone recipients in the United States and globally. J. Clin. Endocrinol. Metab 2008;93(6):2050-6.
10. UK Child Growth Foundation. Growth hormone deficiency. Disponible en : www. Childgrowth foundation. org/ghd.htm
11. Hardin, D. S. Treatment of short stature and growth hormone deficiency in children with somatotropin (rDNA origin). Biologics. 2008;2(4):655-61.
12. Direcció General de Recursos Sanitaris Departament de Sanitat i Seguretat Social. Consell Assessor sobre la Utilització Terapèutica de l'Hormona de Creixement i Substàncies Relacionades. 1-19. 1-3-2010. Ref Type: Report.
13. Grau Rubio, M. A, Albelda, P.C., Díaz M.R., García Herrera, J. L. [Utilization of growth hormone in Valencia Region, Spain, during the period 2003-2007]. Rev. Esp. Salud Pública 2008;82(6):711-7.
14. Cohen, P., Bright, G. M., Rogol, A.D., Kappelgaard, A. M., Rosenfeld, R. G. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. J. Clin. Endocrinol. Metab 2002;87(1):90-8.
15. Cohen, P., Rogol, A. D., Deal, C. L., Saenger, P., Reiter, E. O., Ross, J. L. et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. J. Clin. Endocrinol. Metab 2008;93(11):4210-7.
16. Cutfield, W. S., Lundgren, F. Insulin-like growth factor I and growth responses during the first year of growth hormone treatment in KIGS patients with idiopathic growth hormone deficiency, acquired growth hormone deficiency, turner syndrome and born small for gestational age. Horm. Res. 2009;71 Suppl 1:39-45.
17. Criterios para la utilización racional de la hormona del crecimiento en niños. Aprobados el 30 de Mayo de 2008. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios Comité Asesor para la hormona del crecimiento. Ministerio de Sanidad y Consumo.
18. Rosenfeld, R. G., Bakker, B. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. Endocr. Pract. 2008;14(2):143-54.

19. Rhee, S. S., Pearce, E. N. Update: Systemic Diseases and the Cardiovascular System (II). The endocrine system and the heart: a review. Rev. Esp. Cardiol. 2011;64(3):220-31.

20. Koltowska-Haggstrom, M., Hennessy, S., Mattsson, A. F., Monson, J. P., Kind, P. Quality of life assessment of growth hormone deficiency in adults (QoL-AGHDA): comparison of normative reference data for the general population of England and Wales with results for adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency. Horm. Res. 2005;64(1):46-54.

21. Fuchs, G. S., Mikkelsen, S., Knudsen, T. K., Kappelgaard, A. M. Ease of use and acceptability of a new pen device for the administration of growth hormone therapy in pediatric patients: an open-label, uncontrolled usability test. Clin. Ther. 2009;31(12):2906-14.

22. World Health Organization 2003. Adherence to long- term therapies. Evidence for action. 1-199. 2003. Ref Type: Report.

23. Ingersoll, K. S., Cohen, J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. J. Behav. Med. 2008;31(3):213-24.

24. Dilla, T., Valladares, A., Lizan, L., Sacristán, J. A. [Treatment adherence and persistence: causes, consequences and improvement strategies]. Aten. Primaria 2009;41(6):342-8.

25. Wickramasuriya, B. P., Casey, A., Akhtar, S., Zia, R., Ehtisham, S., Barrett, T. G. et al. Factors determining patient choice of device for GH therapy. Horm. Res. 2006;65(1):18-22.

26. Pfutzner, A., Hartmann, K., Winter, F., Fuchs, G. S., Kappelgaard, A. M., Rohrer, T. R. Intuitiveness, ease of use, and preference of a prefilled growth hormone injection pen: a noninterventional, randomized, open-label, crossover, comparative usability study of three delivery devices in growth hormone-treated pediatric patients. Clin. Ther. 2010;32(11):1918-34.

27. Desrosiers, P., O'Brien, F., Blethen, S. Patient outcomes in the GHMonitor: the effect of delivery device on compliance and growth. Pediatr. Endocrinol. Rev. 2005;2 Suppl 3:327-31

28. Norgren, S. Adherence remains a challenge for patients receiving growth hormone therapy. Pediatr. Endocrinol. Rev. 2009;6 Suppl 4:545-8.

29. Gacs, G., Hosszu, E. The effect of socio-economic conditions on the time of diagnosis and compliance during treatment in growth hormone deficiency. Acta Paediatr. Hung. 1991;31(2):215-21.

30. Leiberman, E., Pilpel, D., Carel, C. A., Levi, E., Zadik, Z. Coping and satisfaction with growth hormone treatment among short-stature children. Horm. Res. 1993;40(4):128-35.

31. Smith, S. L, Hindmarsh, P. C, Brook, C. G. Compliance with growth hormone treatment--are they getting it? Arch. Dis. Child 1995;73(3):277.

32. López Siguero, J. P., Martínez Aedo, M. J., López, M., Martínez, V. A. Treatment with growth hormone. What do children know and how do they accept it? Horm. Res. 1995;44 Suppl 3:18-25.

33. Oyarzabal, M., Aliaga, M., Chueca, M., Echarte, G., Ulied A. Multicentre survey on compliance with growth hormone therapy: what can be improved? Acta Paediatr. 1998;87(4):387-91.

34. Haverkamp, F., Johansson, L., Dumas, H., Langham, S., Tauber, M., Veimo, D. et al. Observations of nonadherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. Clin. Ther. 2008;30(2):307-16.

35. Kapoor, R. R., Burke, S. A., Sparrow, S. E., Hughes, I. A., Dunger, D. B., Ong, K. K. et al. Monitoring of concordance in growth hormone therapy. Arch. Dis. Child 2008;93(2):147-8.

36. Bozzola, M., Colle, M., Halldin-Stenlid, M., Larroque, S., Zignani, M. Treatment adherence with the easypod growth hormone electronic auto-injector and patient acceptance: survey results from 824 children and their parents. BMC. Endocr. Disord. 2011;11:4.

37. Rosenbloom, A. L., Knuth, C., Shulman, D. Growth hormone by daily injection in patients previously treated for growth hormone deficiency. South. Med. J. 1990;83(6):653-5.

38. Blethen, S. L., Baptista, J., Kuntze, J., Foley, T., LaFranchi, S., Johanson, A. Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech Growth Study Group. J. Clin. Endocrinol. Metab 1997;82(2):418-20.

39. Rappaport, R., Mugnier, E., Limoni, C., Crosnier, H., Czernichow, P., Leger, J. et al. A 5-year prospective study of growth hormone (GH)-deficient children treated with GH before the age of 3 years. French Serono Study Group. J. Clin. Endocrinol. Metab 1997;82(2):452-6.

40. Cassiari, E., Cicognani, A., Pirazzoli, P., Zucchini, S., Salardi, S., Balsamo, A., et al. Final height of patients treated for isolated GH deficiency, examination of 83 patients. Europ. J. Endocinol. 1997:137, 53-60.

41. Grumbach, M. M., Bin-Abbas, B. S., Kaplan, S. L. The growth hormone cascade: progress and long-term results of growth hormone treatment in growth hormone deficiency. Horm. Res. 1998;49 Suppl 2:41-57.

42. Iyoda, K., Moriwake, T., Seino, Y., Niimi, H. The clinical usefulness of liquid human growth hormone (hGH) (Norditropin SimpleXx in the treatment of GH deficiency. Horm. Res. 1999;51 Suppl 3:113-5.

43. Muller, J., Skakkebaek, N. E., Jacobsen, B. B., Keller, E., Heinrich, U., Hartmann. K. et al. Norditropin SimpleXx: a liquid human growth hormone formulation, a pen system and an auto-insertion device. Horm. Res. 1999;51 Suppl 3:109-12.

44. Saenger, P. A lifetime of growth hormone deficiency: a US pediatric perspective. J. Pediatr. Endocrinol. Metab 2000;13 Suppl 6:1337-42.

45. Reiter, E. O., Attie, K.M., Moshang, T. Jr., Silverman, B. L., Kemp, S. F., Neuwirth, R.B et al. A multicenter study of the efficacy and safety of sustained release GH in the treatment of naive pediatric patients with GH deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab 2001;86(10):4700-6.

46. Silverman,B. L., Blethen, S. L., Reiter, E. O., Attie, K. M., Neuwirth, R. B., Ford, K. M. A long-acting human growth hormone (Nutropin Depot): efficacy and safety following two years of treatment in children with growth hormone deficiency. J. Pediatr. Endocrinol. Metab 2002;15 Suppl 2:715-22.

47. Cohen, P., Bright, G. M., Rogol, A. D., Kappelgaard, A. M., Rosenfeld, R. G. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. J. Clin. Endocrinol. Metab 2002;87(1):90-8.

48. Saggese, G., Baroncelli, G. I., Vanacore, T., Fiore, L., Ruggieri, S., Federico, G. Indications and strategies for continuing GH treatment during transition from late adolescence to early adulthood in patients with GH deficiency: the impact on bone mass. J. Endocrinol. Invest 2004;27(6):596-602.

49. Reiter, E. O., Price, D. A., Wilton, P., Albertsson-Wikland, K., Ranke, M. B. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. J. Clin. Endocrinol. Metab 2006;91(6):2047-54.

50. Westphal, O., Lindberg, A. Final height in Swedish children with idiopathic growth hormone deficiency enrolled in KIGS treated optimally with growth hormone. Acta Paediatr. 2008;97(12):1698-706.

51. Plotnick, L., Rapaport, R., Desrosiers, P., Fuqua, J. S. Update from the GHMonitorSM observational registry in children treated with recombinant human growth hormone (Saizen). Pediatr. Endocrinol. Rev. 2009;6 Suppl 2:278-82.

52. Ross, J., Lee, P. A., Gut, R., Germak, J. Factors influencing the one- and two-year growth response in children treated with growth hormone: analysis from an observational study. Int. J. Pediatr. Endocrinol. 2010;2010:494656.

53. Pitukcheewanont, P., Desrosiers, P., Steelman, J., Rapaport, R., Fuqua, J. S., Kreher, N. C. et al. Issues and trends in pediatric growth hormone therapy--an update from the GHMonitor observational registry. Pediatr. Endocrinol. Rev. 2008;5 Suppl 2:702-7.

54. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. J. Clin. Endocrinol. Metab 2008;93(2):352-7.

55. Donoso Sanz, M. A., Díaz, C. S., Oyaguez, M. I., Casado Gómez, M. A. Budget impact of growth hormone treatment during the transition phase between childhood and adulthood. Farm. Hosp. 2011

56. Lanes, R. Growth velocity, final height and bone mineral metabolism of short children treated long term with growth hormone. Curr. Pharm. Biotechnol. 2000;1(1):33-46.

57. Lanes, R. Long-term outcome of growth hormone therapy in children and adolescents. Treat. Endocrinol. 2004;3(1):53-66.

58. Lee, K. W., Cohen, P. Individualizing growth hormone dosing in children. Horm. Res. 2001;56 Suppl 1:29-34.

59. Lee, K.W., Cohen, P. Individualized growth hormone therapy in children: advances beyond weight-based dosing. J. Pediatr. Endocrinol. Metab 2003;16 Suppl 3:625-30.

60. Castro-Feijoo, L., Peino, R., Lage, M., Quinteiro, C., Loidi, L., Barreiro, J. et al. Therapeutic optimization of growth hormone deficiency in children and adolescents. J. Pediatr. Endocrinol. Metab 2004;17 Suppl 3:401-10.

61. Grimberg, A., Cohen, P. Optimizing growth hormone therapy in children. Horm. Res. 1997;48 Suppl 5:11-5.

62. Mulligan, J., Voss, L. D., McCaughey, E. S., Bailey, B. .J, Betts, P. R. Growth monitoring: testing the new guidelines. Arch. Dis. Child 1998;79(4):318-22.

63. Phillip, M., Chalew, S. A., Stene, M. A., Kowarski, A. A. The value of urinary growth hormone determination for assessment of growth hormone deficiency and compliance with growth hormone therapy. Am. J. Dis. Child 1993;147(5):553-7.

64. Russo, L., Moore, W. V. A comparison of subcutaneous and intramuscular administration of human growth hormone in the therapy of growth hormone deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab 1982;55(5):1003-6.

65. Skinner, A. M., Clayton, P. E, Addison, G. M., Price, D. A. Nocturnal urinary growth hormone excretion in growth hormone-deficient children on and off growth hormone treatment. Horm. Res. 1995;44(4):147-51.

66. Wetterau, L., Cohen, P. New paradigms for growth hormone therapy in children. Horm. Res. 2000;53 Suppl 3:31-6.

67. Gilsanz, V., Ratib, O. Hand Bone Age: A Digital Atlas of Skeletal Maturity. Los Angeles, CA: Springer; 2005.

68. Kappelgaard, A. M., Mikkelsen, S., Bagger, C., Fuchs, G. S. Children and adolescent acceptability of a new device system to administer human growth hormone-a pilot study. J Pediatr Endocrinol. 2012; 25 (3-4): 285-294.

69. Main, K. M., Jorgensen, J. T,. Hertel, N. T., Jensen, S., Jakobsen, L., et al. Automatic needle insertion diminishes pain during growth hormone injection. Acta Paediatr 1995; 84: 331-334.

70. Diglas, J., Feinböck, C,. Irsigler, K., Windler, F., Egger, T., et al. Reduced pain perception with Pen Mate TM an automatic needle insertion device for use with an insulin pen. Pract. –Diab. Int. 1999; 16: 39-41.

71. Jones, J., Clayton, P., Nathan, M., An observational, retrospective, multi-centre, UK and Ireland survey measuring patient adherence to GH injections using the easypod™ injection device. Póster P2-d2-636 presented at 49th ESPE Annual Meeting (Prague, september 22-25-2010).

ANEXOS

ANEXO A. FIGURAS

Figura 1: Representativo de etapas de la velocidad de crecimiento

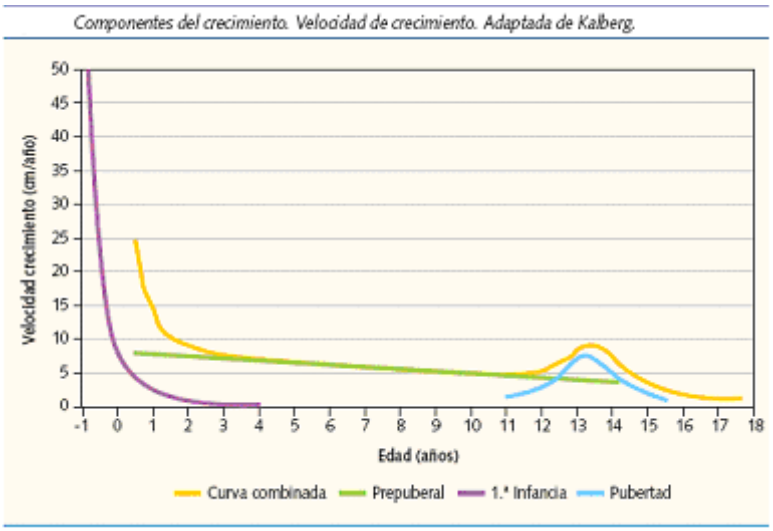


Figura 2: Representación del crecimiento por etapas

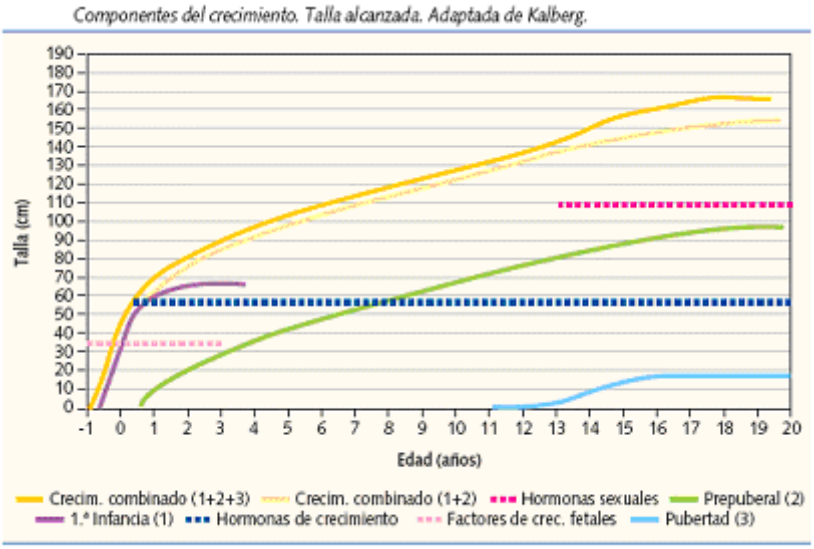
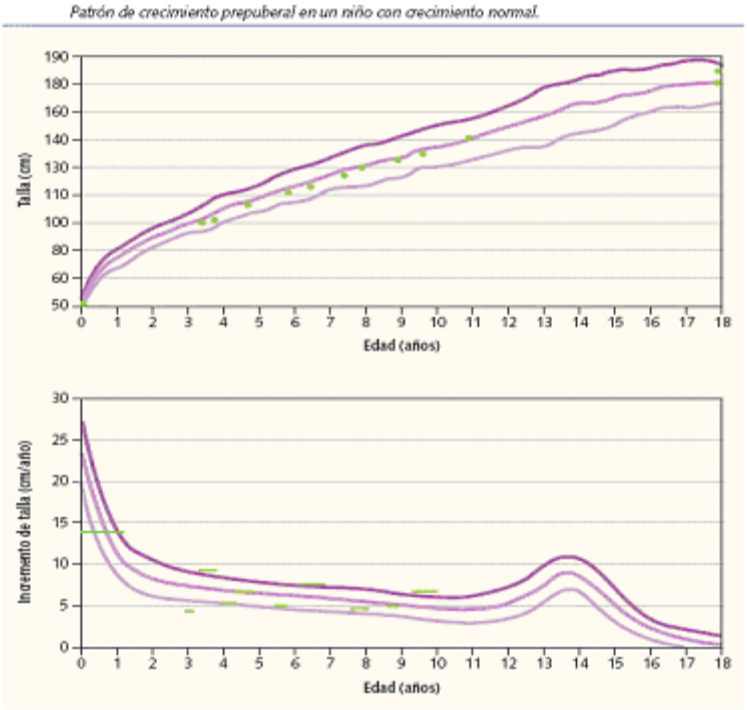
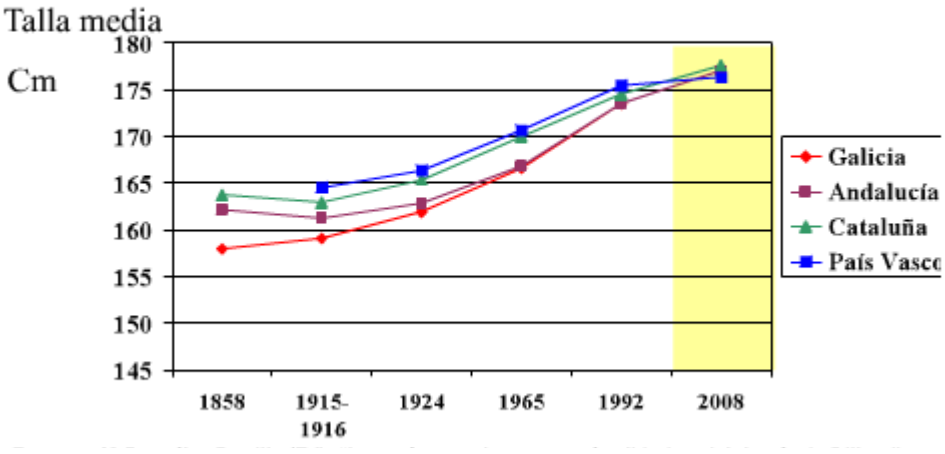


Figura 3: Gráfico de comparación del crecimiento de un niño con crecimiento normal



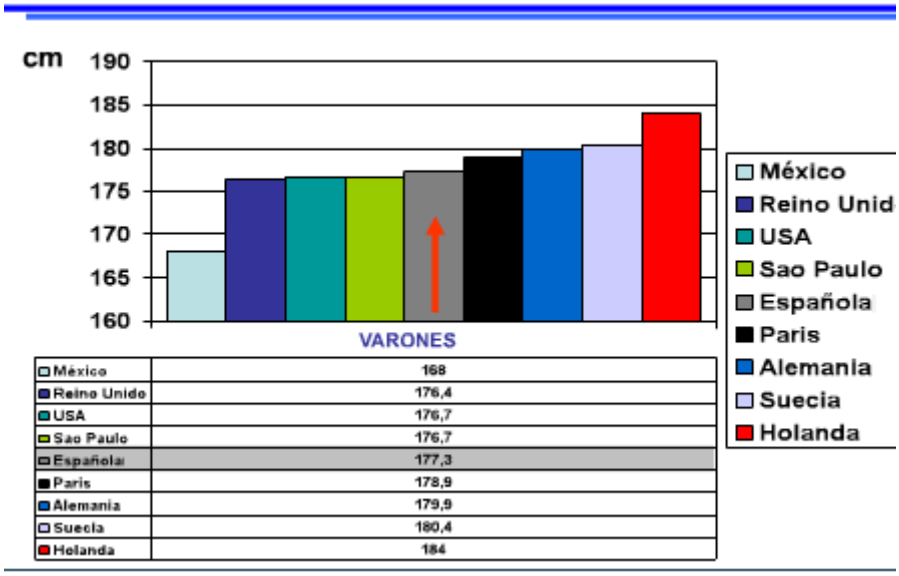
ANEXO B. GRÁFICOS

Gráfico 1: Evolución de la talla de España 1858-2008



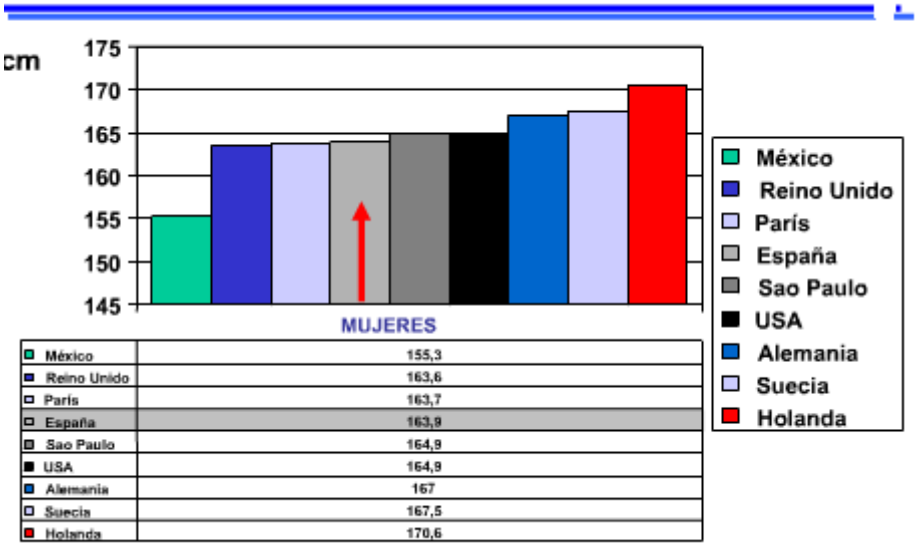
Fuentes: M. González Portilla (Ed.) "Los orígenes de una metrópoli industrial: La ría de Bilbao": Fundación BBVA. Bilbao 2001. A. Carrascosa, J.M. Fernández, J.P. López Siguero (Eds.): "Estudio Transversal Español". Pfizer. Barcelona 2008.

Gráfico 2: Comparación de talla media en España y otros países en varones



México	168
Reino Unido	176,4
USA	176,7
Sao Paulo	176,7
Española	177,3
Paris	178,9
Alemania	179,9
Suecia	180,4
Holanda	184

Gráfico 3: Comparación de talla media en España y otros países en mujeres



México	155,3
Reino Unido	163,6
Paris	163,7
España	163,9
Sao Paulo	164,9
USA	164,9
Alemania	167
Suecia	167,5
Holanda	170,6

Gráfico 4: Estudio de crecimiento longitudinal y transversal de Orbegozo Bilbao

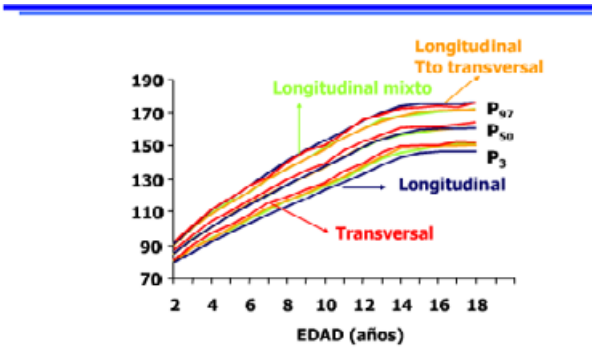
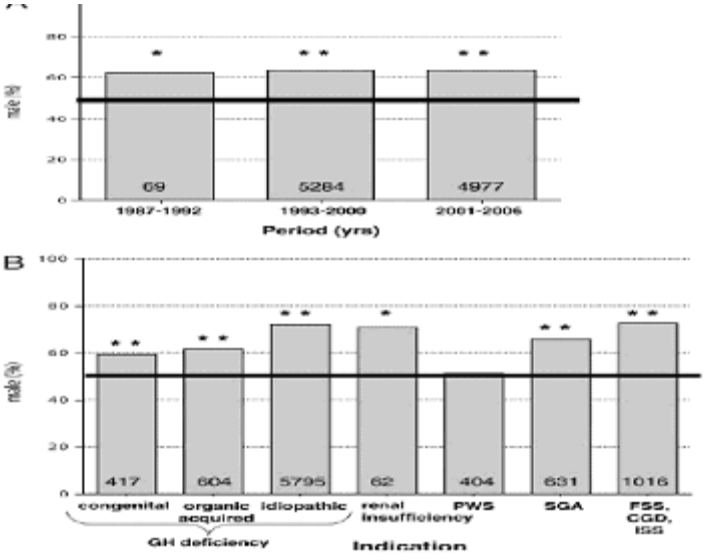
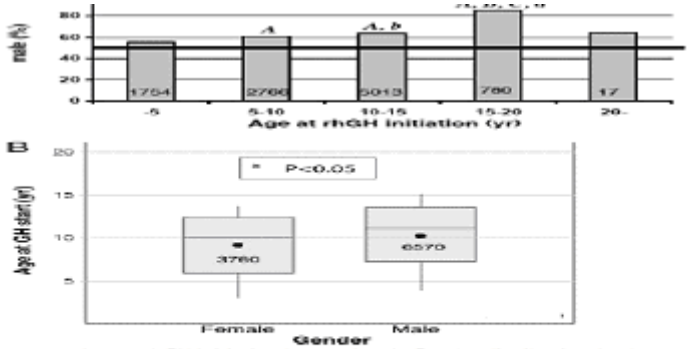


Gráfico 5: Gráficas comparativas de niños que padecen GHD



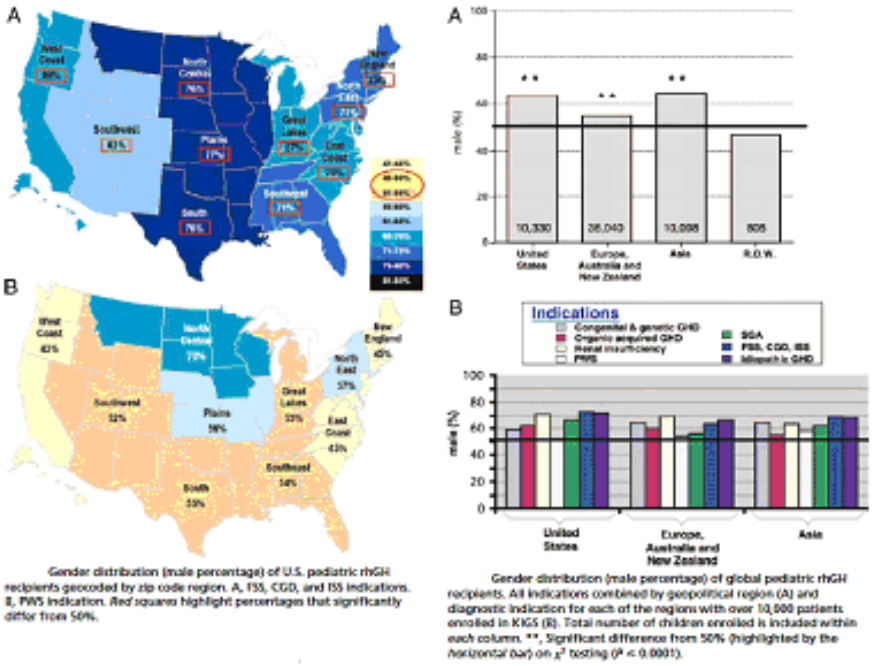
Gender distribution (male percentage) of U.S. pediatric rhGH recipients. A, All indications combined by time period as defined by the sequence of FDA-approved indications. B, All time periods combined by diagnostic indication. For *both panels*, the total number of children is included within *each column*. Fifty percent is highlighted by the *horizontal bar*. Difference from 50%, by χ^2 testing, is indicated. **P* < 0.05.

Gráfico 6: Comparación de edad de aparición de la GHD



. Age at rhGH initiation by gender. A, Gender distribution (male percentage) of U.S. pediatric rhGH recipients per 5-yr strata of age. B, Box plots of the mean, median, and range of age at initiation of rhGH therapy for girls and boys. For *both panels*, the total number of children is included within *each column or box*. In *panel A*, significant differences are indicated with *lowercase letters* for *P* < 0.05 and *uppercase letters* for *P* < 0.0005: *a*, compared with less than 5 yr; *b*, compared with 5–10 yr; *c*, compared with 10–15 yr; and *d*, compared with 20+ yr. After applying the Bonferroni adjustment to account for multiplicity of testing, comparisons indicated by capital letters remained statistically significant at *P* < 0.05.

Gráfico 7: Distribución por sexo de GHD, Grimberg (9)



Gender distribution (male percentage) of U.S. pediatric rhGH recipients geocoded by zip code region. A, ISS, CGD, and ISS indications. B, PWS indication. *Red squares* highlight percentages that significantly differ from 50%.

Gender distribution (male percentage) of global pediatric rhGH recipients. All indications combined by geopolitical region (A) and diagnostic indication for each of the regions with over 10,000 patients enrolled in KIGS (B). Total number of children enrolled is included within each column. **, Significant difference from 50% (highlighted by the horizontal bar) on χ^2 testing ($P < 0.0001$).

Gráfico 8: Evolución anual del número de casos tratados con GH en Cataluña

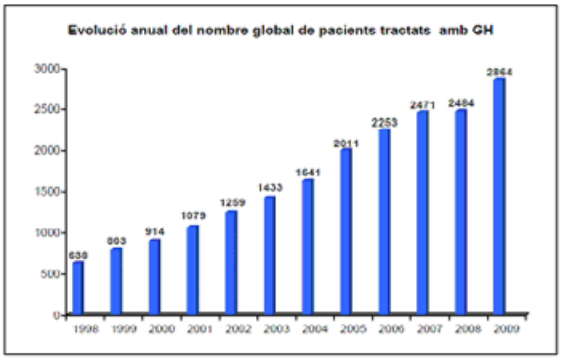
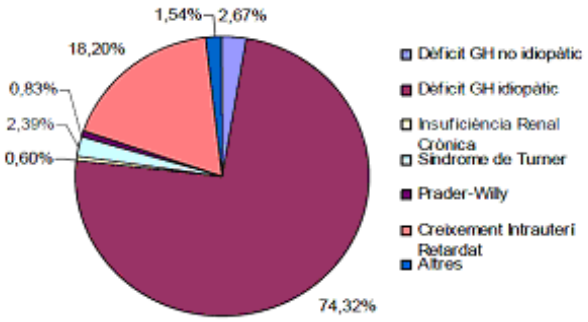


Gráfico 9: Representación gráfica de la distribución de casos para tratamiento con r-GH. Reporte del año 2009

Distribució de casos. Nens. 2009



ANEXO C. IMÁGENES

IMAGEN 1: Edad ósea en Mujeres de 0 meses, 5 años y 17 años







IMAGEN 2: Edad ósea en Varones de 0 meses, 5 años y 17 años







ANEXO D. TABLAS

Tabla 1: Clasificación de talla baja

Patológica

Armónica

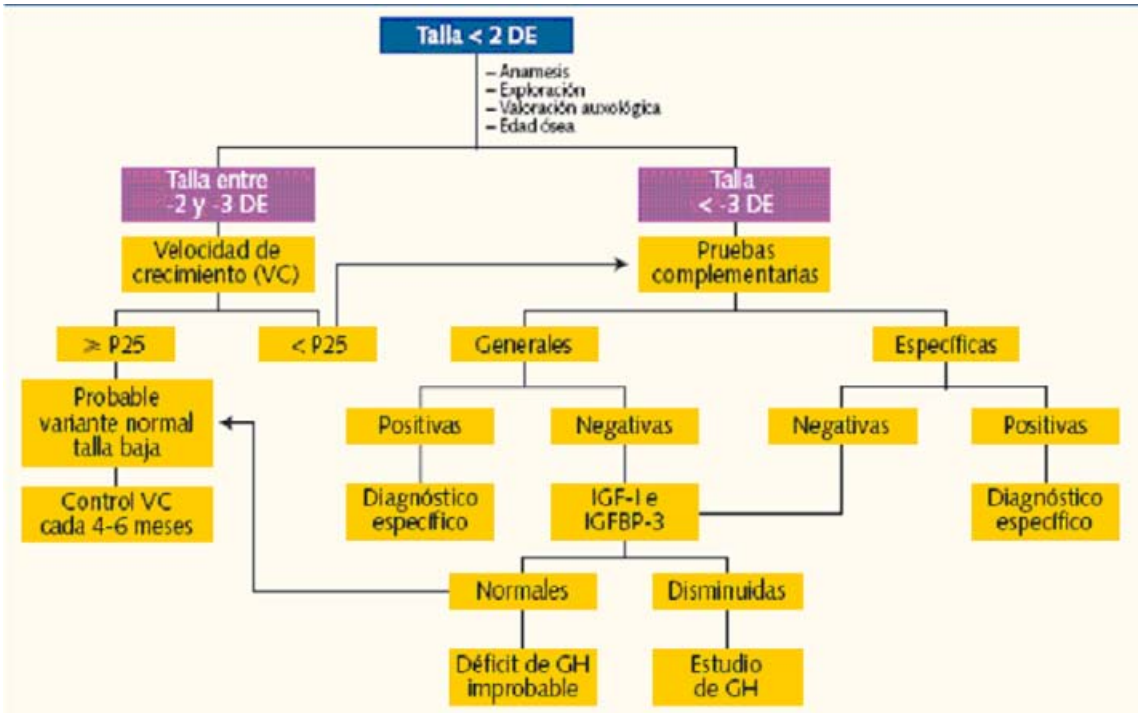
Inicio postnatal
- Malnutrición
- Enfermedades sistémicas crónicas
  - Gastrointestinales
  - Cardiopulmonares
  - Renales
  - Hematológicas
  - Infecciones
- Iatrogenia
- Carencias afectivas
- Enfermedades endocrinológicas
- Idiopática

Inicio prenatal
- Retraso crecimiento intrauterino (RCIU)
  - Sin estigmas sindrómicos
  - Con mínimos estigmas sindrómicos
    - Infecciones prenatales
    - Drogas
  - Síndromes dismórficos específicos
  - Cromosomopatías

Disarmónica
- Displasias óseas
- Enfermedades óseas metabólicas (raquitismo)
- Trastornos congénitos/adquiridos en la columna vertebral

No patológica: variantes normales de talla baja
- Talla baja familiar (TBF)
- Retraso constitucional del crecimiento y la pubertad (RCP)
  Con o sin antecedentes familiares
- Asociación de TBF y RCCP

Tabla 2: Algoritmo para el diagnóstico de talla baja



DE: desviación estándar; GH: hormona del crecimiento; VC: velocidad de crecimiento.

Tabla 3: Pacientes en tratamiento con GH año 2009

Nens							
Pacients en tractament	Dèficit de GH no idiopàtic[1]	Dèficit de GH idiopàtic	Insuficiència Renal Crònica	Síndrome de Turner	Prader Willi	Creixement Intrauterí Retardat	Altres[2]
	71	1977	16	49	22	484	41

[1] *Déficits de GH per causa congénita o adquirida*
[2] *S'inclouen els pacients amb déficit d'IGF-I i alteració del gen SHOX*

Tabla 4: Déficit de hormona de crecimiento por edad

NENS							
Tram d'edats	**Dèficit de GH no idiopàtic**	**Dèficit de GH idiopàtic**	**I.R.C.**	**S.Turner**	**P.Willy**	**C.I.R.**	**Total**
Edat inici ≤ 3 anys	5	31	4	-	2	4	**46**
Edat inici entre 4-6	1	102	-	1	1	60	**165**
Edat inici entre 7-9	2	163	-	2	1	40	**208**
Edat inici entre 10-12*	3	251*	-	1	-	27	**282**
Edat inici entre 13-15*	4	147*	-	2	1	13	**167**
Edat inici 16-20 anys	-	14	-	-	-	-	**14**

** Els phavien iniciat un retard en el seu creixement en una edat inferior als 7 anys i es va descartar un redard constitucional en el creixeacients amb déficit de GH idiopàtic que van a iniciar tractament amb GH en la franja d'edat compresa entre els 10 i els 15 anys ment i en la maduració.*

Tabla 5: Incidencia y Prevalencia de niños con GHD en Cataluña

Nens i adolescents entre 0 i 20 anys		
Nous casos	Incidència* nens/any (per 100.000 nens)	Prevalença* (per 100.000 nens)
899	58,43	172,9

** Dades poblacionals del padró continu de 2009. Font: IDESCAT. Població total: 7.475.420. Entre 0-20 anys: 1.530.306. Majors de 20 anys: 5.937.034.*

Tabla 6: Incidencia y Prevalencia de los casos de GHD en Cataluña en función del diagnóstico

Nens (per orientació diagnostica)			
Nous casos		Incidència nens/any (per 100.000 nens.)	Prevalença (per 100.000 nens.)
Dèficit no idiopàtic de GH	15	0,97	4,61
Dèficit idiopàtic de GH	709	46,02	128,51
I.R.C	4	0,26	1,04
S.Turner	6	0,39	3,18
P.Willi	5	0,32	1,43
C.I.R.	144	9,36	31,46

Tabla 7. Aspectos importantes a considerar en la adherencia al tratamiento con hormona de crecimiento, y área de evaluación por autor

Autores	*Año de Publicación*	***Número de muestra estudiado***	**Variable(s)para medir Adherencia y/o Cumplimiento**	**Forma de Evaluación**	**Áreas de Evaluación**
Gacs et al (29)	1991	78 pacientes	Nivel educativo de los Padres	Historia Clínica Cuestionarios	Socioeconómica Entorno Psicológico del niño
Lieberman et al (30)	1993	96 pacientes	Nivel de Satisfacción con tratamiento	Cuestionario de 50 ítems	Percepción ante el problema médico Satisfacción con el tratamiento y resultados obtenidos
Smith et al (31)	1993	188 pacientes	Entendimiento al tratamiento prescrito con r-GH Evaluación de número de dosis omitidas	Cuestionario de 22 ítems	Cognitiva
Lopez-Siguero, et al (32)	1995	90 pacientes	Entendimiento al tratamiento prescrito con r-GH Conocimientos acerca de la patología Aceptación de la terapia	Cuestionario de 21 ítems	Entorno Psicológico del niño Cognitiva
Oyarzabal et al (33)	1998	473 pacientes	Evaluación de número de dosis omitidas Tipo de dispositivo utilizado Entendimiento del tratamiento prescrito con r-GH	Cuestionario de 28 ítems	Cognitiva Innovación tecnológica
Desrosiers et al (27)	2005	631 pacientes	Tipo de dispositivo utilizado (Electrónico, con aguja, sin aguja)	Cuestionario	Innovación tecnológica
Wickramasuriya et al (25)	2006	125 pacientes	Tipo de dispositivo utilizado Factores que influyen en la elección del dispositivo	Cuestionario	Innovación tecnológica
Haverkamp et al (34)	2008		Tipo de dispositivo utilizado Entendimiento del tratamiento prescrito con r-GH Relación médico - paciente	Revisión bibliográfica	Innovación tecnológica Cognitiva
Rosenfeld et al (18)	2008	724 pacientes	Entendimiento del tratamiento prescrito con r-GH Entrenamiento y técnica de administración de la r - GH Relación médico - paciente Motivación, aceptación y satisfacción con la terapia Tipo de dispositivo empleado	Cuestionario 134 ítems	Cognitiva Emocional / Psicológica Innovación tecnológica

Autores	*Año de Publicación*	***Número de muestra estudiado***	**Variable(s)para medir Adherencia y/o Cumplimiento**	**Forma de Evaluación**	**Áreas de Evaluación**
Kapoor et al (35)	2008	75 pacientes	Duración del tratamiento	Cuestionarios	
			Tipo de dispositivo empleado		Innovación tecnológica
			Nivel educativo de los padres y de la familia		Socioeconómica
			Duración de la consulta médica		Psicológica
			Tipo de profesional sanitario que proporciona el entrenamiento al paciente		Educativo
			Entendimiento del tratamiento prescrito con r-GH		Cognitiva
			Aceptación de la terapia		Psicológica / Emocional
Norgren et al (28)	2009		Aceptación del tipo de dispositivo empleado	Revisión bibliográfica	
			Aceptación de los resultados obtenidos		
			Relación médico - paciente		
			Motivación, aceptación y satisfacción con la terapia		
			Entorno familiar		
			Nivel educativo		Nivel socioeconómico
			Entrenamiento y técnica de administración de la r - GH		
			Edad		
Fuchs et al (21)	2009	70 pacientes	Tipo de dispositivo empleado (Facilidad de uso)	Cuestionarios de 21 ítems	Innovación tecnológica
			Aceptación del dispositivo empleado		Psicológica
Pfutzner et al (26)	2010	56 pacientes	Tipo de dispositivo empleado (Facilidad de uso)	Cuestionario de 21 ítems	Innovación tecnológica
			Aceptación del dispositivo empleado		
Bozzola et al (36)	2011	824 pacientes	Tipo de dispositivo empleado (Facilidad de uso)	Datos registrados en dispositivo electrónico	Innovación tecnológica
			Aceptación del dispositivo empleado	Cuestionario de 15 ítems	
Kappelgaard et al (68)	2012	50 pacientes	Tipo de dispositivo empleado (Facilidad de uso) Aceptación del dispositivo empleado	Cuestionario de 47 ítems	Innovación tecnológica

Tabla 8: Comparación de variables a considerar para la evaluación de resultados posterior a la terapia con GH por autores

Autores	*N*	*Dosis*	*Dispositivo empleado*	*Edad en años*	*Seguimiento*	*Altura con puntuación de DE*	*Total cm2 ganados*	*Altura de adulto en DE*	*Altura final*	*Velocidad de crecimiento cm/año*
	16									
Rosenbloom et al 1988 (37)	11 niños	0,3mg/kg/sem	Inyección SC	9,5 ± 3,4	2 años				7,7 + 1,2(cm ganado 1er año)	9,1 + 2,6 : 1er año
	5 niñas									8,2+1,8 :2do año
	121									
Blethen et al , 1997 (38)	72 Niños	0,3mg/kg/sem	Inyección SC	11,3 ± 2,1	6,4 ± 1,7 años		46,6 ± 11.8	(-)0,7 ± 1,3	171,6 ± 8,2	
	49 Niñas			10.1 ± 2.8	5,7 ± 2,0		41,6 ± 16.5	(-)0,7 + 1,1	158,5 ± 7,1	
	49									
Rappaport et al, 1997 (39)	27 Niños	0,2mg/kg/sem	Inyección SC. Saizen, serono		Grupo A*2- 5 años	De 1,1 ± 0,6 a 0,35 ± 1,0				* Grupo A < 2DE
	22 Niñas				Grupo B**5 años	De -3,6 + 1,0 a- 0,9 ± 1,2(12 meses),-1,1 (24 meses)-1,1 (36 meses);-0,9(48 meses),-0,8(60 meses)				** Retardo en el crecimiento
	83									
Cacciari et al 1997 (40)	51 Niños	0,5mg/kg/sem	Inyeccion SC	12,7 ± 1,7	2 - 7 años	(-)2,2 a (-)1,3				
	32 Niñas									
Grumbach et al 1998 (41)	Pre-púberes	0,175mg/kg sem	Inyección SC					En media - 1DE de la población estándar		
	Niños					Incrementaron - 2DE				
	Niñas	0,035 mg/kg/sem				Incrementaron -3DE				

Autores	*N*	*Dosis*	*Dispositivo empleado*	*Edad en años*	*Seguimiento*	*Altura con puntuación de DE*	*Total cm2 ganados*	*Altura de adulto en DE*	*Altura final*	*Velocidad de crecimiento cm/año*
	51									
Iyoda et al 1999 (42)	15 (Grupo A: Pacientes sin tto previo)	0,16 mg/kg/sem	Inyección SC	7,5	6 meses	De (-)2,6 ± 0,6 a (-) 2,1 ± 0,5				De ± 4,0 ± 2,4 a 9,2 ± 2,9
	36 (Grupo B: Cambio de polvo a r-GH liquido)			8,7		De (-)2.0 + 0.6 a (-) 1.9 + 0.9				De + 7,0 ± 2,4 a 6,7 ± 1,9
Saenger et al 2000 (44)	Niños	0,3/mg/kg/sem	Inyección SC			(-)0,7 ±1,3			1,71 ± 8,2	
	Niñas					(-)0,7 ± 1,1			1,58 + 7,1	
	74					Inicial: (-)2,9 ± 1,0				inicial= 4,5± 2,3
Reiter et al 2001 (45)	50 Niños	0,37mg/kg/sem	Inyección SC	7,4 años	12 meses	0,5 ± 0,4				8,4 ± 2,1 (0-6 meses) 7,8 ± 1,8(6-12meses)
	24 Niñas									
	GHD = 36									
	56									
Silverman et al 2002 (46)	11 Niños	1,5 mg/kg/ una vez al mes (0,37mg/kg/sem)	Inyeccion SC	5,7 ± 2,9	0 - 12 meses	(-)2,3				8,3 +-1,5
	11 Niñas				12-24 meses	(-)1,9				7,2 ± 2,0
	26 Niños	0,75mg/kg dos veces al mes ((0,37mg/kg/sem)		7,4 ± 2,6	0 - 12 meses	(-)2,6				8,2 ± 2,0
	8 Niñas				12-24 meses	(-)2,2				6,9 ± 1,5

Autores	*N*	*Dosis*	*Dispositivo empleado*	*Edad en años*	*Seguimiento*	*Altura con puntuación de DE*	*Total cm2 ganados*	*Altura de adulto en DE*	*Altura final*	*Velocidad de crecimiento cm/año*
	104									
Cohen et al 2002(47)	33	Baja =0,175mg/kg/sem	Inyeccion SC	7,8 + 2,9	2 años	2,6 + 0,9	1,4 + 0.6			
	37	Media = 0,35mg/kg/sem		7,8 + 3,0		2,1 + 0,9	1,9 + 1,0			
	34	Alta = 0,7mg/kg/sem		7,7 + 2,7		1,1 + 0,9	2,2 + 0,8			
	70 Niños					1,4 + 0,1	21 ± 5			
	34 Niñas						21 ± 5			
	631									
Desroseirs et al 2005 (45)	222 Niños		Dispositivo sin aguja	10,6	2 años					0 -6 M: 9,2 (n=214)
	104 Niñas									6 - 12 M: 9,1 (n=151)
										12 - 24 M: 8,2 (n=18)
	204 Niños		Dispositivo con aguja	10,1						0-6 M: 9,1 (n=216)
	101 Niñas									6-12M. 8,7 (n=189)
										12-24M: 8,1 (n=107)

Autores	*N*	*Dosis*	*Dispositivo empleado*	*Edad en años*	*Seguimiento*	*Altura con puntuación de DE*	*Total cm2 ganados*	*Altura de adulto en DE*	*Altura final*	*Velocidad de crecimiento cm/año*
	747									
Reiter et al 2006 (49)	351 Niños Caucasicos	0,22mg/kg/sem	Inyeccion SC (Genotropin)	18,2	7,5 años	1,6 (ganancia)		(-)0,8		
	200 Niñas Caucasicas	0,20 mg/kg/sem		16,6	6,9 años	1,6 (ganancia)		(-)1,0		
	128 Niños Japoneses	0,15 mg/kg/sem		18,3	6,7 años	0,7 (ganancia		(-)1,6		
	68 Niñas Japonesas	0,16 mg/kg/sem		16,8	7,0 años	0,6 (ganancia)		(-)2,1		
	75									
Kapoor et al 2008 (35)	45 niños	0,4mg/kg/sem	Inyección SC	12,3	1,9 años					7,8
	30 niñas									
	401									
Westphal et al 2008 (50)	294 Niños	0,24mg/kg/sem		18,57	8,43 años	(-)0,93			172,55	
	107 Niñas	0,24mg/kg/sem		17,4	8,51 años	(-)0,80			159,76	
	57 Niños (GH Severa)	0,022mg/kg/sem	Inyección SC (Genotropin)	19,37	10,7 años	(-) 0,36			1er año: 8,5cm;	
	24 Niñas (GH Severa)	0,021mg/kg/sem		18,39	11,77 años	(-)0,21			163,92	
	237 Niños (GH parcial)	0,025mg/kg/sem		18,38	7,88 años	(-)1,07			171,58	
	83 Nañas (GH parcial)	0,025mg/kg/sem		17,11	7,57 años	(-)0,97			158,56	

Autores	*N*	*Dosis*	*Dispositivo empleado*	*Edad en años*	*Seguimiento*	*Altura con puntuación de DE*	*Total cm2 ganados*	*Altura de adulto en DE*	*Altura final*	*Velocidad de crecimiento cm/año*
	1716	0,21-0,75mg/kg/sem	Pluma precargada Jeringuillas	112						1 año : 8,5 (n=575) 2 año: 7,6 (n=243) 3er año: 7,6 (n= 52) 4to año: 9,4 (n=5) 5to año: 8,1 (n=5)
Plotnick et al 2009 (51)	1183 Niños 533 Niñas 980 GHD									
	5797					Inicial: (-)2,2 + 0,89				
Ross et al 2010 (52)	2918 Niños 952 Niñas	0,32mg/kg/sem	Inyección SC	10,8 ± 3,54	2 años	(-)2,1 ± 0,85 (-)2,4 ±0,94		De 0,6 a (-)1 DE		

ESQUEMA

Estrategias individualizadas para la mejora de la adherencia al tratamiento con rGH

