



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

–EPÍTOME Informe IPE 2013/70–



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: 725-13-040-6

NIPO libro electrónico: 725-13-039-3

ISBN 13: 978-84-616-7779-5

ISBN 10: 84-616-7779-X

Depósito legal: M-32556-2013

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*

Dra. Núria Almendo Motos  
*Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III.  
Madrid*

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., Almendo Motos, N., 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. Diciembre de 2013.

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

## ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS .....	7
PRESENTACIÓN.....	8
ANTECEDENTES .....	9
Epidemiología de la deficiencia de hormona del crecimiento: incidencia y prevalencia .....	11
Fisiología de la hormona del crecimiento (GH) .....	12
Clínica del déficit de hormona del crecimiento .....	13
Diagnóstico de déficit de hormona del crecimiento.....	14
Tratamiento.....	15
Problemas de adherencia o de cumplimiento.....	16
Valoración de costes .....	17
SIPOPSIS DE LA METODOLOGÍA DEL ESTUDIO .....	18
Revisión bibliográfica.....	18
Modelización económica .....	18
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	20
Publicaciones sobre la adherencia al tratamiento con hormona del crecimiento .....	20
Aproximación a la evaluación económica .....	27
CONCLUSIONES .....	30
BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA .....	32

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Evolución de la talla de España 1858-2008.....	10
-----------	--	----

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1	Sinopsis de artículos sobre adherencia .....	22
Tabla 2	Distribución de la población .....	27
Tabla 3	Dispositivo empleado, costes anuales de tratamiento, de desperdicio y total .....	28

## 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 transportadora 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 transportadora de los factores de crecimiento tipo 3
IGHs	Factor de crecimiento similar a la insulina
IT	Incumplimiento terapéutico
LCR	Líquido cefalorraquídeo
mm	Milímetros
OMS	Organización Mundial de la Salud
P3	Percentil 3
PVL	Precio de Venta del Laboratorio
r-GH	Hormona de crecimiento humano recombinante
SNS	Sistema Nacional de Salud
VC	Velocidad de crecimiento

## PRESENTACIÓN

El presente documento es un epítome del Informe IPE 2013/70 de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III, publicado con el título «Adherencia al tratamiento con Hormona de Crecimiento Recombinante en niños deficitarios: Control terapéutico e impacto económico». Dado el carácter de resumen de esta publicación, se han omitido numerosos pormenores que el lector interesado puede encontrar en la edición del documento completo accediendo a la dirección web del ISCIII (Publicaciones) o directamente en:

<http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=13/11/2013-e161b95e28>



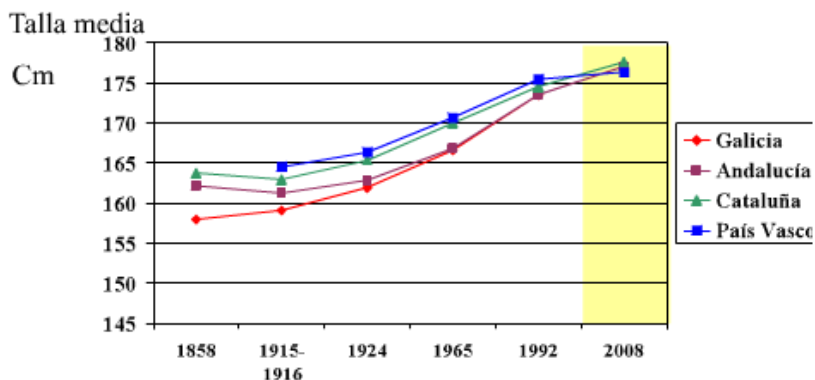
## ANTECEDENTES

El crecimiento es un proceso biológico complejo, resultado de la interacción entre múltiples factores endógenos (genéticos, hormonales, metabólicos, receptividad de los tejidos diana) y exógenos (nutrición, actividad física e influencias psicosociales), a través del cual, los seres vivos, al tiempo que incrementan sus dimensiones maduran fisiológicamente y adquieren su capacidad funcional propia (1).

La estatura es uno de los indicadores más sensibles del estado de salud del niño, de su nutrición y de sus antecedentes genéticos, pero aunque el crecimiento longitudinal es un proceso continuo, no es lineal y su velocidad varía durante las tres fases características: Lactancia, 35-40 cm en los primeros dos años de vida; Infancia, 5-7 cm anuales; Pubertad, caracterizada por un estirón puberal de 8 a 12 cm anuales según sexo (2).

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 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 se relaciona con la población de referencia que, a su vez, puede evolucionar debido a factores tales como las condiciones sanitarias y nutricionales, o intensos procesos migratorios, como ejemplifica el siguiente gráfico sobre la evolución de la talla de diferentes comunidades en España, desde 1858 a 2008.

## 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 Sigüero (Eds.): "Estudio Transversal Español". Pfizer. Barcelona 2008

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 se utilizan como referencia las curvas y tablas de crecimiento de la Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre de Bilbao (4) y se suele definir talla baja del niño la ubicada por debajo del percentil 3 (p3) o menos de 2,5 desviaciones estándar (DE) respecto a la curva de crecimiento de su edad, sexo, talla, etnia y potencial genético. A su vez la VC suele considerarse patológica cuando es inferior a  $-1DE$  (en torno al percentil 25) si se mantiene durante 2 a 3 años (1,2).

La talla diana del paciente, se estima como el promedio de la talla media de los padres + 6,5 cm en el caso de los varones y  $-6,5$  cm en el caso de las niñas (+ 5 cm DE). La predicción de talla, más valorable a partir de los 6 años de edad, se atiende a diversas variables según el método utilizado: Bayley -Pinneau, Wainer y Thissen o Tanner-Whitehouse (2,3). En una primera evaluación del crecimiento de un paciente, se deben considerar 3 elementos fundamentales: antropometría, para detectar trastornos disarmónicos; curva del crecimiento y talla familiar (2).

Se debe distinguir entre las tallas bajas “variantes de la normalidad”, que representan del 80 al 85 por 100 de los casos debidas a retrasos constitucionales del crecimiento y la pubertad, o tallas bajas familiares, y las tallas bajas patológicas de presentación pre o postnatal. En el presente epítome nos referimos estrictamente a la talla baja infantil por déficit de Hormona del Crecimiento, pero ha de significarse que esta hormona figura en la lista de prohibiciones 2013 del Código Mundial Antidopaje 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<sup>1</sup>.

Las causas más frecuentes de patología endocrina con grave retraso del crecimiento son las alteraciones del eje somatotropo, 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.

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

Es difícil obtener estimaciones precisas de incidencia y prevalencia de la GHD debido al difícil diagnóstico de la patología. Por otro lado, también 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 prevalencia mundial de GHD es mal conocida y la literatura ofrece prevalencias que van desde 1/3480 a 1/30000 niños (5,6). Diversos estudios nacionales ofrecen resultados más concretos y así: en Inglaterra y Gales, 1 por cada 3800 nacimientos, para el déficit de origen desconocido (10); en Bélgica, 1 de cada 5600 niños,

---

<sup>1</sup> 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.

correspondiendo el 41% a déficit de origen desconocido, 20% congénito y 35% adquirido (7); en Dinamarca, un 2,58 por 100.000 habitantes, con una prevalencia significativamente superior en hombres (8); en Estados Unidos, 1 por cada 3500 nacidos vivos (9,11).

En España sólo disponemos de los datos publicados por las Comunidades Autónomas de Cataluña y Valencia (12, 13). En Cataluña, la estimación por 100 000 personas de 0 a 20 años ofrece una incidencia de 54,43 y una prevalencia de 172,9 tratamientos, en creciente tendencia desde 1998 (12), mientras que en la Comunidad Valenciana la evaluación de Grau Rubio muestra que los pacientes tratados pasaron de 346 en 2003 a 520 en 2007 (13).

## 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. Diversos neurotransmisores y neuropéptidos 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. La secreción de la GH es pulsátil, alcanzándose los mayores picos durante la 3.<sup>a</sup> y 4.<sup>a</sup> fases de sueño, y viene influida por factores como el ciclo de la vigilia-sueño, el estrés, estado nutritivo, edad y sexo. 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. 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 (2,3).

En tal contexto se identifican las siguientes categorías etiológicas de la GHD:

1. Déficit idiopático: Se estima que hasta en el 80% de los casos, el déficit de GH es de causa desconocida. 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 (3).

2. Déficit Genético: Se han identificado tres formas distintas: El más frecuente es el de Tipo 1, de herencia autosómica recesiva, subdividido 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.
4. Alteraciones en el mecanismo de acción de la GH. Se relacionan esencialmente con defectos de la estructura de GH; defectos del receptor (Laron); defectos del postreceptor y resistencia periférica a los IGF.
5. Alteración de la secreción de GH. Sea por disfunción neurosecretora o por disminución reversible de la secreción de GH (3).

## **Clinica del déficit de hormona de crecimiento**

Junto con el retraso en el crecimiento, los pacientes con GHD 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 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 de déficit de hormona del crecimiento

Se sospecha deficiencia de la hormona cuando hay manifestaciones clínicas de talla baja y fenotipo típico, en presencia de un patrón de crecimiento alterado. La anamnesis indagará las tallas y desarrollo puberal de los padres y otros familiares y la presencia o no de enfermedades hereditarias; talla y peso al nacer, patologías del embarazo y parto, enfermedades postnatales, aparición de la dentición, alimentación, momento de inicio del hipocrecimiento. La exploración física será completa: peso y talla, medición de segmentos corporales, desarrollo puberal, estado de nutrición, y búsqueda de rasgos fenotípicos.

Las pruebas complementarias incluyen: analíticas completas de sangre y orina para descartar enfermedades crónicas; determinación de IGF-1 y IGFBP-3, junto con estudio de secreción de la GH; exploraciones radiológicas, el déficit de GH mostrará un retraso madurativo superior a 2 años respecto a la edad cronológica, o mediante RMN del área selar para detectar lesiones hipotalámicas hipofisarias; estudio hormonal y otros especiales, como cariotipo o biopsia yeyunal.

Las pruebas específicas pasan por realizar determinaciones de GH, basales y tras estimulación, aunque con frecuencia se observan valores bajos ( $< 5$  ng/ml) en niños normales. En este grupo de pruebas cabe citar: test dinámicos; test de propanolol-ejercicio; test de estímulo con insulina; secreción integrada de GH en 24 horas o la nocturna (1,3,15).

### Tratamiento

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

inicialmente el origen del fármaco era extractivo, de la hipófisis de cadáveres humanos, desde 1985 se dispone de GH recombinante, de secuencia idéntica a la humana. Aunque la GH está autorizada para varias indicaciones, el estudio que aquí se resume se atiende estrictamente al Déficit de hormona del crecimiento (GHD) en niños. En España los tratamientos son supervisados por el Comité Asesor para la Hormona del crecimiento de cada Comunidad Autónoma.

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.

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.

La GH se prescribe en miligramos (mg) o en unidades internacionales (UI) de acuerdo con el peso o el área de superficie corporal ( $3\text{UI}=1\text{mg}$ ) y se administra 6 a 7 veces a la semana mediante inyección subcutánea, preferentemente por la noche para una mejor aproximación a las fluctuaciones naturales de la GH, y cambiando la localización de la inyección para evitar placas de atrofia cutánea que dificulten la absorción de la hormona. Según las guías aplicadas la dosis varía entre EEUU (0,025 y 0,05 mg/kg/día), Japón (0,025 mg/kg/día) y la Unión Europea (0,025 a 0,035 mg/kg/día) (14,15). Con carácter general, se admite que el tratamiento no debe instaurarse antes de los 4 años de edad (6) y, desde la aprobación de la GH para tratamiento en adultos, puede prolongarse hasta la finalización del crecimiento, manteniendo una serie de controles semestrales, peptídicos y de maduración ósea (2, 16). El principal parámetro de monitorización es la VC y en caso de mala respuesta han de descartarse 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. Durante el primer año de tratamiento, los pacientes crecen entre 10 y 12 cm, después la VC disminuye pero se mantiene similar a la VC normal para la edad del niño. Ante respuestas insuficientes, conviene replantearse el diagnóstico y pensar en otras causas del retraso como pueden ser: **mal cumplimiento del tratamiento** o enfermedad intercurrente que estimule el catabolismo de la hormona (1).

Las indicaciones aprobadas en España para la GH son: Déficit clásico de GH; Síndrome de Turner; Insuficiencia renal crónica, en niños en periodo prepuberal; Síndrome de Prader-Willi; Crecimiento intrauterino retardado y Deficiencia de crecimiento debida a la alteración del gen SHOX y los tratamientos han de ser autorizados y supervisados por los respectivos comités autonómicos de hormona del Crecimiento.

La utilización racional de la hormona del crecimiento (17) requiere que el paciente reúna 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) que, excepto en caso de manifestación clínica de GHD en época neonatal (hipoglucemia) incluyen:

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.

## Problemas de adherencia o de cumplimiento

Diversos estudios sitúan los rangos de cumplimiento en general, en términos de tratamientos de larga duración, oscilan entre el 50% y el 54% (18,22,23,24).

Para facilitar la adherencia al tratamiento se requieren métodos de administración cómodos, fáciles de usar y bien aceptados por los



pacientes o cuidadores (21). En esta línea, los dispositivos de administración han experimentado una profunda evolución tecnológica desde las primitivas jeringuillas, pasando por las plumas precargadas y luego los dispositivos sin aguja, hasta los actuales dispositivos electrónicos que dosifican y registran fecha y dosis de cada administración. Sin embargo, son muy pocas las publicaciones que evalúan los factores que influyen para la selección del dispositivo y consiguiente el efecto relacionado con el cumplimiento del tratamiento, que se reconoce que es muy bajo en este grupo de pacientes (25,26).

## Valoración de costes

Junto con la adherencia al tratamiento por parte del paciente, un segundo factor influye sobre el coste del tratamiento. Se trata de la presentación y mecanismo del dispositivo de administración del medicamento.

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.

Recientemente vienen despertando notable interés los dispositivos electrónicos de administración dotados de recursos que aspiran a combinar la precisión y comodidad de la administración, con el ajuste de dosis y registro de las administradas, de modo que 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.

Debido a que la dosis se ajusta por peso del paciente, el contenido de los viales no se administra en su totalidad, sino que al final queda un residuo que si no basta para la siguiente administración, se desperdicia. Por tal motivo, en el diseño de los dispositivos de administración deben valorarse, al menos, las cualidades siguientes: a) que permitan minimizar el desperdicio de hormona y b) que faciliten al paciente el cumplimiento de su terapia.

## SINOPSIS DE LA METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Con objeto de valorar los impactos clínico y económico de la adherencia al tratamiento con GH hemos realizado una revisión sistemática de la literatura recensada en PubMed hasta julio de 2013, junto con una modelización económica según las formas de administración empleadas.

### REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

#### Estrategia de 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”, combinadas en una búsqueda avanzada. Asimismo se realizó búsqueda manual de literatura gris así como artículos de revisión general sobre el tema.

#### Criterios de selección

Se aplicaron los siguientes criterios de selección: Población diana, niños de 0 a 18 años de con GHD; investigación de factores que influyen en la adherencia al tratamiento, incluyendo tipo de dispositivo empleado; evaluación de los resultados finales tras la administración de GH.

### MODELIZACIÓN ECONÓMICA

#### Asunciones para el diseño

1. El modelo económico se diseñó sobre las siguientes asunciones: Distribución etaria de la población infantil tratada según los datos publicados por el “Consell Assessor sobre la utilització

terapèutica de l'hormona de creixement i substàncies relacionades” (12).

2. Diagnóstico por déficit idiopático de GH, excluyendo las restantes indicaciones aprobadas.
3. Distribución por sexos según Grimberg: masculino 54% y femenino 46% (9).
4. Distribución de peso por edad según las tablas publicadas por la Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre (4).
5. Valoración económica aplicada a un año de tratamiento y una población de 1000 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 que se produzcan durante el año.
7. El umbral de cumplimiento se fija en el 75% de la dosis prescrita. Si el residuo 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%, en todas las formas de administración.

### Procedimiento de cálculo

- a) Se hace una distribución de la dosis diaria (mg/día) que necesita cada niño y 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 365,25 días de un año y por el coste PVL (17,5 €/mg) del fármaco a evaluar.
- b) 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, y se determina su correspondiente coste.
- c) 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 Y DISCUSIÓN

### PUBLICACIONES SOBRE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO

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 encontrado 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.

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 GH y las estrategias que podrían ayudar a que se alcanzase un cumplimiento 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.

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, cómo es el dispositivo de administración, quien administra la hormona. Asimismo se evalúan factores ambientales y el estado emocional del paciente. Se identificaron como factores de no adherencia: edad del paciente, peor en la adolescencia; dolor en la administración; olvido de la dosis; efectos adversos; ausencias del hogar; presencia de enfermedad concomitante; necesidad de descansar del tratamiento (lo califican de “tomar vacaciones”); participar en algún evento de

importancia; infravaloración del tratamiento y los resultados obtenidos; mala relación médico-paciente; duración del tratamiento; accesibilidad y facilidad de uso del dispositivo de administración; aspectos de diseño del dispositivo y nivel cultural y socioeconómico.

La efectividad de un tratamiento debe de estar basada en la evidencia científica, sin embargo, durante la realización de este estudio nos enfrentamos con 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. 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), sin embargo existe una gran variabilidad 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.

En la [Tabla 1](#) se presentan sumariamente las características y conclusiones de los estudios revisados. Como puede apreciarse, los diseños de los estudios muestran clara heterogeneidad y atienden principalmente a la percepción subjetiva del paciente, pero sin medir todas las variables a considerar para evaluar la eficacia del tratamiento tal y como lo observamos en la tabla de crecimiento.

**Tabla 1. Sinopsis de artículos sobre adherencia**

Autores	N.º pacientes	Factores de Adherencia estudiados	Procedimiento de Evaluación	Área de Evaluación	Conclusiones
Gacs 1991 (29)	78	Nivel educativo de los padres	Historia Clínica Cuestionarios	Socioeconómica	Relación directa con adherencia y diagnóstico temprano. Menor adherencia en niñas Satisfacción y adherencia elevados. Resultados obtenidos por autodeclaración y sin establecer talla final.
Lieberman 1993 (30)	96	Nivel de satisfacción con tratamiento	Cuestionario 50 ítems	Entorno Psicológico del niño Percepción ante el problema médico Satisfacción con el tratamiento y resultados obtenidos	
Smith 1993 (31)	188	Comprensión del tratamiento prescrito con r-GH Evaluación de número de dosis omitidas	Cuestionario 22 ítems	Cognitiva	Notable confusión. Sólo el 40% de los pacs. comprendía tratamiento e instrucciones. Cumplimiento bueno, 48%; intermedio, 32%; malo, 18%.
Lopez-Sigüero 1995 (32)	90	Comprensión del tratamiento prescrito con r-GH Conocimientos acerca de la patología Aceptación de la terapia	Cuestionario 21 ítems	Entorno Psicológico del niño Cognitiva	Mejor conocimiento en niños que asistieron a un taller de instrucción, aunque todos con pobres resultados: ignorancia de la dosis a administrar (40%); del disolvente preciso (80%) o la duración del tratamiento (50%)
Oyarzabal 1998 (33)	473	Evaluación de número de dosis omitidas Tipo de dispositivo utilizado Comprensión del tratamiento prescrito con r-GH	Cuestionario 28 ítems	Cognitiva Innovación tecnológica	Adherencia excelente (0% omisiones) en 74%; bueno (<5% omisiones) en 20,1% y favorable/pobre (>5% omisiones) en 5,9%. Mejor adherencia en los pacientes que se autoinyectaban; recibieron entrenamiento específico; y usaban dispositivos más modernos (entonces pluma precargada). Sin asociación con estatus social, edad o sexo. Buen cumplimiento (< 3 omisiones/mes) similar entre usuarios de medios sin aguja ( 84,6%) y con ella (76,3%). Mal cumplimiento (50% omisiones) mayor en éstos (13,6%) que en aquellos (6%).
Desrosiers 2005 (27)	631	Tipo de dispositivo utilizado (electrónico, con aguja, sin aguja)	Cuestionario	Innovación tecnológica	Los factores que más influyen en la elección eran, por este orden: facilidad de uso, ausencia de aguja, protector de aguja, inserción automática de aguja, color y apariencia del dispositivo y silencio al inyectar.
Wickramasuriya 2006 (25)	125	Tipo de dispositivo utilizado Factores que influyen en la elección del dispositivo	Cuestionario	Innovación tecnológica	

Autores	N.º pacientes	Factores de Adherencia estudiados	Procedimiento de Evaluación	Área de Evaluación	Conclusiones
Haverkamp 2008 (34)		Tipo de dispositivo utilizado Comprensión del tratamiento prescrito con r-GH Relación médico - paciente	Revisión bibliográfica	Innovación tecnológica Cognitiva	Incumplimiento asociado con: adolescencia, duración del tratamiento, problemas emocionales y sociales; y dificultad de uso del dispositivo. Se subraya la necesidad de atención personalizada para la temprana rectificación de incumplimientos, así como de evaluación económica de la pérdida de adherencia.
Rosenfeld 2008 (18)	724	Comprensión del tratamiento prescrito con r-GH Entrenamiento y técnica de administración de la r - GH Motivación, aceptación y satisfacción con la terapia Tipo de dispositivo empleado	Cuestionario 134 ítems	Cognitiva Emocional / Psicológica Innovación tecnológica	Mal conocimiento de la enfermedad y objetivo del tratamiento, incumplimiento Atribuido a olvidos, efectos adversos; ausencias del domicilio o "necesidad de descanso". Insiste en la necesidad de estrechar la relación entre médico y paciente (padres).
Kapoor 2008 (65)	75	Duración del tratamiento Tipo de dispositivo empleado Nivel educativo de los padres y de la familia Duración de la consulta médica Tipo de profesional sanitario que proporciona el entrenamiento al paciente	Cuestionarios	Innovación tecnológica Socioeconómica Psicológica Educativo	Pacientes con edad media de 12,3 años. El 39% perdía más de una dosis /semana y el 23% más de dos. La duración del tratamiento se asocia a la peor adherencia.

Autores	N.º pacientes	Factores de Adherencia estudiados	Procedimiento de Evaluación	Área de Evaluación	Conclusiones
Norgren 2009 (28)		Comprensión del tratamiento prescrito con r-GH Aceptación de la terapia Aceptación del tipo de dispositivo empleado Aceptación de los resultados obtenidos Relación médico - paciente Motivación, aceptación y satisfacción con la terapia Entorno familiar Nivel educativo Entrenamiento y técnica de administración de la r - GH Edad	Revisión bibliográfica	Cognitiva Psicológica / Emocional Nivel socioeconómico	Encuentran que la adherencia muestra: Relación directa con el nivel socioeconómico y Relación inversa con: infraestimación de las consecuencias; incomodidad de la administración dificultad de manejo de los dispositivos insatisfacción con los resultados mala relación médico paciente falta de motivación del paciente falta de libertad para elegir dispositivo y duración del tratamiento superior a dos años.
Fuchs 2009 (21)	70	Tipo de dispositivo empleado (facilidad de uso) Aceptación del dispositivo empleado	Cuestionarios 21 ítems	Innovación tecnológica Psicológica	Mediana de edad, 14 años. Compara pluma precargada y aguja (32C). El 64% de los pacientes prefirió la pluma. La facilidad de uso es el factor de mayor interés Edad media, 13,6 años. Compara NorditropinflexPro, NovoNordisk, A.S, EasyPod y Genotormorm (Genotropin). Se considera que la pluma precargada es más rápida y fácil de usar.
Plutzner 2010 (26)	56	Tipo de dispositivo empleado (facilidad de uso) Aceptación del dispositivo empleado	Cuestionario 21 ítems	Innovación tecnológica	Medida de edad, 11 años. Adherencia medida por el registro del dispositivo (easypod). El 92% de los niños tuvo una media de sólo dos omisiones/mes.
Bozzola 2011 (36)	824	Tipo de dispositivo empleado (facilidad de uso) Aceptación del dispositivo empleado	Datos registrados en dispositivo electrónico Cuestionario 15 ítems	Innovación tecnológica	Entre dos dispositivos que esconden la aguja se prefiere FlexPro por facilidad de uso
Kappelgaard 2012 (68)	50	Tipo de dispositivo empleado (facilidad de uso) Aceptación del dispositivo empleado	Cuestionario 47 ítems	Innovación tecnológica	



La adherencia al tratamiento se puede ver comprometida por diversos factores como la baja motivación del paciente que no percibe unos resultados inmediatos (5) o la necesidad de inyecciones diarias percibidas como dolorosas y de difícil administración. Para lograr un buen comportamiento de adherencia es necesaria la planificación del tratamiento con adecuada educación del paciente o sus cuidadores, así como la administración del medicamento mediante dispositivos de uso fácil y cómodo (6).

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”.

Cada estudio investigó la relación de muy diferentes variables con la talla final, lo que se ha traducido en muy distintos resultados, a lo cual también ha contribuido que las pautas terapéuticas difieran entre estudios.

Por otra parte, 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 el cumplimiento terapéutico. Cabría considerar que el escaso rigor de estas comparaciones se relaciona 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 ninguno de los estudios revisados se investigó una asociación completa entre el dispositivo empleado y la talla final alcanzada en función de la adherencia demostrada al tratamiento.

En suma, la revisión identifica los siguientes factores clave que influyen de manera directa en la adherencia al tratamiento y los

componentes del mismo con los que se relacionan, lo que facilitaría el diseño de estrategias para mejorarlo. Así, cabe resumir:

Factores relacionados con el paciente:

- Edad. Los niños son una población especial y cuyo proceso de maduración es variable.
- Personalidad
- Entorno Sociocultural

Factores relacionados con el medicamento:

- Efectos Adversos
- Características farmacocinéticas y farmacodinámicas del principio activo.
- Forma farmacéutica, vía de administración y comodidad de administración.
- Complejidad del régimen terapéutico
- Coste (aspecto citado en la literatura pero que no es aplicable en el SNS)

Factores relacionados con la enfermedad:

- Cronicidad. Es común la mala adherencia en los tratamientos muy prolongados.
- Falta de inmediatez en los resultados

Factores relacionados con el profesional sanitario:

- Falta de tiempo para dedicar al paciente
- Deficiente comunicación médico-paciente
- Incorrecta enseñanza de la técnica de administración del medicamento
- Inadecuada explicación de la patología
- Inadecuada explicación de las consecuencias del incumplimiento terapéutico.

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.

## APROXIMACIÓN A LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

En la *Tabla 2* se presentan las características de la población sobre la que se diseña el modelo, que según se describió en la metodología, se refiere a una población de 1000 niños de 4 a 18 años con distribución por edad, sexo y peso acorde con los datos del “Informe d’activitats: Any 2009” y la Fundación Orbegozo (12,4).

**Tabla 2. Distribución de la población**

Edad	% del	Masculina	Femenina	Peso (kg)	
				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		

Conforme con tales datos, en la Tabla 3 se presentan diferentes dispositivos de administración aplicados en varias de las especialidades que se comercializan en España, con indicación del coste por año de tratamiento con la hormona que, consecuente con las medidas previstas en el Real Decreto-ley 16/2012, deriva de un PVL único de 17,5€/mg para todas las presentaciones. Asimismo se valora 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, 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.

**Tabla 3. Dispositivo empleado, costes anuales de tratamiento, de desperdicio y total**

<i>Dispositivo</i>	<i>Contenido por cartucho (mg)</i>	<i>Coste por año</i>	<i>Coste anual dosis desperdiciada</i>	<i>Total</i>
(Dispositivo electrónico) Saizen	8	4.446.000 €	0 €	4.446.000 €
Pluma (Nutropin)	10	4.446.000 €	108.000 €	4.554.000 €
Pluma (Humatrope)	6	4.446.000 €	258.000 €	4.704.000 €
Pluma (Genotonorm)	5,3	4.446.000 €	208.000 €	4.654.000 €
Pluma (Norditropin)	15	4.446.000 €	94.000 €	4.540.000 €
Pluma (Omnitrope)	5	4.446.000 €	217.000 €	4.663.000 €
Jeringa (Zomacton)	4	4.446.000 €	335.000 €	4.781.000 €

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.

Debe destacarse que 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 a lo sumo en el 67% (18; 36; 71). Según esto, cabría estimar que, con dispositivos del tipo Easypod®, se podría llegar a mejorar la adherencia en un 20% que, unido al ahorro en desperdicio de medicamento, podría situar el ahorro funcional entre el 22% y el 27% del coste de la GH prescrita.

## 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 estos, cabría manejar la información general de la bibliografía revisada según la cual, con el uso de este dispositivo, cabría situar las estimaciones máximas 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 cm 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.

## BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA <sup>2</sup>

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.Childgrowthfoundation.org/ghd.htm](http://www.Childgrowthfoundation.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.

---

<sup>2</sup> Se significa que la presente bibliografía corresponde a la publicación original del Informe IPE 2013/70, “Adherencia al tratamiento con Hormona de Crecimiento Recombinante en niños deficitarios: Control terapéutico e impacto económico” puesto que sobre tal documento se sustenta la presente publicación abreviada. Sin embargo, aunque sólo algunas de ellas se citan en el texto del presente epítome se han conservado con la misma numeración para facilitar la consulta del lector interesado.



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.
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., Ulled 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. Endocrinol.* 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).





