

ORIGINAL

Adherencia al tratamiento con somatotropina administrada con dispositivo electrónico



María Auxiliadora Arrabal Vela^{a,*}, Carlota Prado García Gijón^a,
María Pascual Martín^a, Isabel Benet Giménez^b, Vera Áreas del Águila^b,
José Ramón Muñoz-Rodríguez^c y Enrique Palomo Atance^a

^a Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Ciudad Real, Ciudad Real, España

^b Servicio Farmacia Hospitalaria, Hospital General Universitario Ciudad Real, Ciudad Real, España

^c Unidad de Investigación Traslacional, Hospital General Universitario Ciudad Real, Ciudad Real, España

Recibido el 27 de noviembre de 2017; aceptado el 13 de febrero de 2018

Disponible en Internet el 19 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Hormona del
crecimiento;
Somatotropina;
Adherencia;
Dispositivo

Resumen

Introducción: La adherencia al tratamiento con somatotropina se relaciona con el aumento de la velocidad de crecimiento y la mejora de la talla adulta. El objeto de este estudio es conocer la adherencia de pacientes en tratamiento con dispositivo electrónico y determinar la relación con diferentes variables (edad, sexo, duración del tratamiento, diagnóstico, talla y velocidad de crecimiento).

Material y métodos: Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo de menores de 14 años de la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital General Universitario de Ciudad Real, en tratamiento con somatotropina administrada con el dispositivo electrónico EasyPod[®]. Se realiza seguimiento de la adherencia durante 12 meses. Se define adherencia según la fórmula: (días administrados a la dosis prescrita/días prescritos) × 100. El análisis de los datos se realizó con el software SPSS.

Resultados: Se recogió a 30 pacientes: predominio varones (57%), edad media 6,09 años, menores de 5 años el 51%. Las causas más frecuentes de tratamiento: pequeño para la edad gestacional (55%) y déficit de hormona de crecimiento (38%). Tiempo medio de tratamiento 4,3 años (3,6-5). Se evidenció una adherencia media del 92,3% (87,7-96,9), observándose una correlación significativa con la edad (R de Pearson = -0,384; p = 0,03) y la duración del tratamiento (R de Pearson = -0,537; p = 0,003).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: auxi.vela@hotmail.com (M.A. Arrabal Vela).

Conclusiones: La adherencia en nuestros pacientes con dispositivo electrónico es alta (92,3%), relacionándose inversamente con la edad y la duración del tratamiento. El uso de dispositivos electrónicos permite un seguimiento del cumplimiento terapéutico, lo que repercute en la optimización del tratamiento.

© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Human growth hormone;
Somatotropin;
Adherence;
Device

Adherence to somatotropin treatment administered with an electronic device

Abstract

Introduction: Adherence to somatotropin treatment is associated with increased growth velocity and improved adult height. The purpose of this study is to determine the adherence of patients undergoing treatment with an electronic device and its relationship with different variables (age, gender, duration of treatment, diagnosis, height, and growth rate).

Material and methods: Descriptive, longitudinal and retrospective study of children less than 14 years of age undergoing treatment with somatotropin administered with the Easypod® electronic device in the Paediatric Endocrinology Outpatient Clinic of the General University Hospital of Ciudad Real, Spain. Adherence was monitored for 12 months and was defined according to the equation: (days administered at the prescribed dose / prescribed days) × 100. The data analysis was performed using SPSS software.

Results: Data were collected from 30 patients, with a predominance of males (57%), a mean age of 6.09 years, with 51% of children less than 5 years old. The most common reasons for the treatment were: small for gestational age (55%) and growth hormone deficiency (38%). The mean duration of treatment was 4.3 years (3.6-5). A mean adherence of 92.3% (87.7-96.9) was observed, and there was a significant correlation with age (Pearson R = -0.384, P=.03), and duration of treatment (Pearson R = -0.537; P=.003).

Conclusions: The adherence in our patients with electronic device is high (92.3%), and is inversely associated with age and duration. The use of electronic devices allows monitoring of therapeutic compliance, which affects the optimisation of treatment.

© 2018 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La falta de adherencia al tratamiento con somatotropina supone la principal causa de mala respuesta al mismo¹. Se trata de un hecho especialmente relevante en esta terapia, ya que es un tratamiento diario, que a menudo se prolonga durante años, resulta complejo de administrar y no está relacionado con una patología que suponga una amenaza para la vida, por lo que puede coexistir una falta de motivación para su correcto cumplimiento entre los pacientes y familiares. Sin embargo, la adherencia al tratamiento es fundamental ya que se relaciona con el aumento de velocidad de crecimiento y secundariamente con una mejoría de la talla adulta^{2,3}.

La identificación de la falta de cumplimiento en el tratamiento con somatotropina tiene importantes repercusiones clínicas y económicas, ya que permite diferenciar entre pacientes no respondedores y pacientes no cumplidores, evitando pruebas innecesarias, así como permitiendo una optimización de la dosis¹.

Los datos publicados hasta el momento sobre adherencia son muy dispares, debido en gran parte a la variabilidad en la metodología de recogida de datos y a los diferentes tipos de dispositivos empleados para la administración del tratamiento. Desde el año 2007 están disponibles los dispositivos

electrónicos para la administración de somatotropina, que frente a otros dispositivos, como las jeringas convencionales o precargadas, se han asociado a un mejor cumplimiento terapéutico por su comodidad y facilidad de uso, y permiten determinar la adherencia de un modo más objetivo⁴.

Por todo ello, el objetivo de este estudio fue conocer la adherencia de un grupo de pacientes en tratamiento con somatotropina administrada mediante un dispositivo electrónico y determinar la relación entre la adherencia y las variables como la edad, el sexo, la duración del tratamiento, el diagnóstico, el grado de afectación de la talla y la velocidad de crecimiento. Conviene reseñar que desde la comercialización de estos dispositivos electrónicos son muy escasas las publicaciones sobre la adherencia terapéutica y ninguna ha sido realizada en nuestro medio con un mismo dispositivo, como es el caso de este trabajo.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se incluyó a los pacientes menores de 14 años de la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital General Universitario de Ciudad Real, en tratamiento con somatotropina administrada con el dispositivo Easypod® (Saizen Easypod

System, Laboratorio Merck). Los pacientes se seleccionaron mediante un muestreo consecutivo no probabilístico.

Se analizaron los datos del periodo comprendido entre mayo del 2015 y mayo del 2016. Se excluyó a aquellos pacientes que no habían completado un año de tratamiento o que habían finalizado el mismo previo al año 2015, así como a aquellos pacientes no correspondientes al área de salud de Ciudad Real, que realizaban el seguimiento del dispositivo desde la farmacia de su hospital de origen. Se recogieron los datos de cada paciente correspondientes a: sexo, edad (expresada en años con decimales y estratificada en menor o igual a 5 años, de 6 a 10 años y de 11 a 14 años), causa de inicio de tratamiento según los criterios establecidos por el Comité Asesor de la Hormona de Crecimiento del Ministerio de Sanidad (pequeño para la edad gestacional, déficit de hormona de crecimiento, síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica, síndrome de Prader-Willi y alteraciones del gen SHOX), talla y velocidad de crecimiento. Estos últimos expresados en desviaciones estándar respecto a la media según valores de referencia del *Estudio español de crecimiento de 2010*⁵.

Los datos de crecimiento se recogieron al comienzo y al final del periodo estudiado, que comprende un total de un año. Para su medición se empleó un tallímetro inextensible rígido de pared con límites de lectura de 60 a 200 cm y precisión de 0,1 cm, siendo efectuada la determinación con el paciente descalzado en contacto directo con el suelo y con la cabeza, los hombros, las caderas y los talones juntos, pegados contra la parte rígida del tallímetro.

Los datos de adherencia se obtuvieron directamente del dispositivo Easypod®, que registra la fecha y la hora de la administración del fármaco, la dosis, el número de dosis restantes en el cartucho y el número de dosis administradas. El dispositivo es proporcionado en la Farmacia del hospital y previo al comienzo del tratamiento se explica al paciente y sus familiares el modo de utilización del mismo, comprobándose su correcto manejo antes de la administración en el domicilio. La renovación del dispositivo y la descarga de los datos se realizan por parte del mismo servicio de forma mensual. El porcentaje de adherencia al tratamiento se calculó sobre la base de la fórmula: (días administrados a la dosis prescrita/días prescritos) × 100. Para establecer de forma cualitativa los grados de adherencia entre los pacientes, y teniendo en cuenta que las clasificaciones publicadas hasta el momento difieren entre sí, se establecieron por nuestra parte las siguientes categorías: excelente adherencia (> 95%), buena adherencia (95-85%), regular adherencia (85-75%) y mala adherencia (< 75%).

La base de datos y el análisis de los mismos se realizó con el software SPSS vs19.0. Los resultados del estudio estadístico descriptivo se definen mediante estadísticos de frecuencia central y de dispersión, representándose mediante porcentajes y gráficas de histogramas. Respecto al análisis estadístico inferencial, se utilizó el test de correlación de Pearson (entre variables cuantitativas) y el test U de Mann-Whitney (para comparación de variables cuantitativas con cualitativas), previa comprobación de la bondad de ajuste con la distribución normal de los valores mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Los datos se expresan como valores de media e intervalo de confianza (IC del 95%). En todos los casos se estableció un nivel de significación estadística igual a $p < 0,05$.

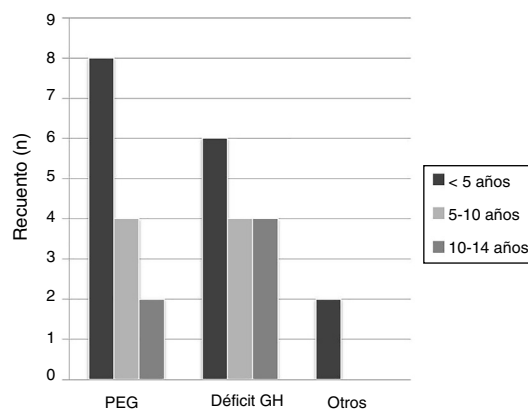


Figura 1 Causas del déficit de hormona de crecimiento estratificadas por edad.

GH: hormona de crecimiento; PEG: pequeño para la edad gestacional.

Resultados

Se recogieron 30 pacientes con un predominio de varones (57%) y una edad media de 6,09 (4,92-7,25) años. El grupo con edad menor o igual a 5 años fue el más numeroso (51%), seguido del grupo de 6 a 10 años (28,5%) y, por último, el de 11 a 14 años (20,5%). Las causas más frecuentes de tratamiento fueron: pequeño para la edad gestacional (55%), déficit de hormona de crecimiento (38%) y síndrome de Turner (7%), observándose una edad media inferior en la primera causa respecto a la segunda (5 años frente a 6,8 años) (fig. 1). Respecto a los valores auxológicos, se realizó análisis de datos emparejados obteniendo una ganancia media de talla durante el año de seguimiento de 0,63 (0,49-0,78) desviaciones estándar.

El tiempo medio de tratamiento fue 4,3 (3,6-5) años. Se observó una adherencia media al mismo del 92,3% (87,7-96,9%). En cuanto a su distribución cualitativa, se obtuvo un 60% de excelentes cumplidores, 30% de buenos cumplidores, el 3,3% regulares y un 6,7% de malos cumplidores.

Se obtuvo una correlación negativa significativa de la adherencia con la edad y con la duración del tratamiento. No se objetivó relación significativa de la adherencia con la talla al inicio y al final del periodo estudiado, y tampoco de la adherencia con la velocidad de crecimiento (tabla 1). No se observaron diferencias en la adherencia entre hombres y mujeres ($p = 0,815$) y tampoco fue significativa la correlación de la adherencia con las distintas causas de tratamiento ($p = 0,085$).

Tabla 1 Correlaciones con la adherencia de las diferentes variables cuantitativas estudiadas

	R	p
Edad	-0,384	0,030
Duración tratamiento	-0,537	0,003
Velocidad crecimiento	0,136	0,481
Talla inicial	-0,143	0,452
Talla final	0,143	0,460

R: coeficiente de correlación de Pearson.

p: valor de p. Significativo para $p < 0,05$ (señalados en negrita).

Discusión

Los datos de adherencia publicados hasta el momento son muy variables, en gran parte debido a diferencias en la metodología empleada. Así, en aquellos estudios que incluyen distintos dispositivos y que recogen los datos de adherencia de forma indirecta, a través de cuestionarios dirigidos a los pacientes o a los padres, se observa un porcentaje de buenos cumplidores de entre el 48 y el 78,7%^{3,6-10}, dato muy inferior al obtenido en nuestro trabajo. Este método de medición de la adherencia tiene como desventajas que depende de la subjetividad del paciente y que puede presentar un sesgo de memoria. Se ha calculado que estos 2 hechos pueden suponer una sobrestimación de la adherencia al tratamiento de hasta un 2,7%⁴. Por otra parte, en aquellos trabajos realizados sobre dispositivos electrónicos, en los que los datos de adherencia se obtienen directamente del propio dispositivo, se aprecia un grado mayor de cumplimiento (entre el 87,5 y el 92%)^{4,11,12}, valores muy similares a los recogidos en el presente estudio. Se ha observado que aquellos métodos de administración del fármaco que resultan más fáciles para el paciente y que producen menos dolor se relacionan con un mayor grado de cumplimiento¹³⁻¹⁸, añadiendo otra ventaja importante de los dispositivos electrónicos respecto al resto. Asimismo, podría suponer una motivación extra para el paciente al saber que su adherencia es registrada de forma objetiva, además de permitir identificar el no cumplimiento como causa de fracaso respecto a aquellos pacientes no respondedores.

En cuanto a la relación entre el grado de adherencia y otras variables asociadas al tratamiento, los resultados presentan también diferencias entre los diferentes estudios. Así, algunos trabajos recogen un mejor cumplimiento en varones respecto a mujeres¹⁸, si bien en otros estudios, al igual que en nuestra serie, no se ha constatado esta asociación^{2,12,19}. Al analizar la edad sí se ha observado en diferentes publicaciones un peor cumplimiento en pacientes pediátricos mayores, sobre todo adolescentes, respecto a los de menor edad^{2,10,12,13,20}, dato que también se obtiene en nuestro estudio. Este hecho puede atribuirse a un mayor control parental a menor edad del paciente, así como al rechazo a los tratamientos médicos crónicos que caracterizan la etapa de la adolescencia. En cuanto a la duración, al igual que en nuestra serie, se ha observado que la adherencia es menor en aquellos tratamientos más prolongados^{2,10,13,21}, lo que podría relacionarse con una disminución de la motivación con el paso del tiempo, así como al rechazo que puede suponer una terapia mantenida durante años, sobre todo entre los pacientes de mayor edad. Por su parte, se ha recogido una correlación positiva entre la adherencia y la velocidad de crecimiento, y negativa entre la adherencia y el número de dosis perdidas¹⁸, si bien en nuestra serie no se ha observado que esta asociación entre adherencia y velocidad de crecimiento fuese significativa. Por último, no se han evidenciado diferencias en el cumplimiento entre las distintas indicaciones de tratamiento con somatotropina¹², aunque en el caso de nuestro estudio, y debido al tamaño muestral y a la distribución de los diferentes diagnósticos, este análisis solo se ha podido realizar entre los pacientes con déficit de hormona de crecimiento

y con antecedente de pequeño para la edad gestacional sin recuperación de talla.

Identificar la falta de adherencia al tratamiento con somatotropina permitiría diferenciar al paciente no respondedor del no cumplidor, lo que a su vez evitaría realizar pruebas complementarias innecesarias, que supondrían molestias para el paciente y un aumento del coste económico. Con relación a este hecho, se ha estimado que los dispositivos electrónicos suponen un aumento de la adherencia de un 20% respecto al resto de dispositivos, lo que permitiría una optimización del tratamiento y un ahorro de entre el 22 y 27% del coste del tratamiento¹.

La principal limitación del presente estudio recae en la no medición de otras variables que también pueden influir en la adherencia al tratamiento con somatotropina. Una de las postuladas es el nivel educativo de los padres, que implicaría mayor adherencia por una mayor conciencia de las consecuencias negativas ante la falta de cumplimiento de la terapia¹⁰. En este caso también se objetiva una consulta precoz ante los problemas derivados de la administración del tratamiento, lo que implica indirectamente un diagnóstico temprano de las posibles consecuencias negativas derivadas^{16,19}. Otro factor implicado puede ser la información al paciente, habiéndose descrito que los niños y padres que comprenden la enfermedad, la utilización del dispositivo y las consecuencias de la no administración del tratamiento, presentan un mejor cumplimiento terapéutico^{10,13,22}.

Como conclusión, puede afirmarse que en nuestro grupo el uso de dispositivos electrónicos para el tratamiento con somatotropina muestra una elevada adherencia y proporciona una monitorización objetiva para realizar un seguimiento estrecho del cumplimiento terapéutico en estos pacientes, lo que podría conllevar beneficios tanto clínicos como económicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Saz-Parkinson Z, Granados MS, Amate Blanco JM. Adherencia al tratamiento con hormona de crecimiento recombinante en niños deficitarios: control terapéutico e impacto económico. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS), Instituto de Salud Carlos III; 2013.
2. Aydın BK, Aycan Z, Sıklar Z, Berberoğlu M, Ocal G, Cetinkaya S, et al. Adherence to growth hormone therapy: Results of a multicenter study. *Endocr Pract.* 2014;20(1):46-51.
3. Cutfield WS, Derraik JG, Gunn AJ, Reid K, Delany T, Robinson E, et al. Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs lineal growth. *PLOS One.* 2011;6(1):e16223.
4. Bozzola M, Colle M, Halldin-Stenlid M, Larroque S, Zignani M. Treatment adherence with the easypod™ growth hormone electronic autoinjector and patient acceptance: Survey results from 824 children and their parents. *BMC Endocr Disord.* 2011;11:4.
5. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero JP, López D, Sánchez E, Grupo colaborador. Estudios españoles de crecimiento 2010. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2011; 2 Suppl:59-62.

6. Rosenfeld R, Bakker B. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. *Endocr Pract.* 2008;14(2):143–54.
7. Smith S, Hindmarsh P, Brook C. Compliance with growth hormone treatment, are they getting it? *Arch Dis Child.* 1995;73(3):277.
8. Oyarzábal 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.
9. Fisher BG, Acerini CL. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: A systematic review. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(4):189–96.
10. Bagnasco F, Di Iorgi N, Roveda A, Gallizia A, Haupt R, Maghnie M, et al. Prevalence and correlates of adherence in children and adolescents treated with growth hormone: A multicenter Italian study. *Endocr Pract.* 2017;23(8):929–41.
11. Loche S, Salerno M, Garofalo P, Cardinale GM, Licenziati MR, Citro G, et al. Adherence in children with growth hormone deficiency treated with r-hGH and the Easypod™ device. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(12):1419–24.
12. Hartmann K, Ittner J, Müller-Rossberg E, Schönau E, Stephan R, Ullrich KP, et al. Growth hormone treatment adherence in pre-pubertal and pubertal children with different growth disorders. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(1):1–5.
13. 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.
14. Pfutzner A, Hartmann K, Winter F, Fuchs G, Kappelgaard A, Rohrer T. Intuitiveness, ease of use, and preference of a prefilled growth hormone injection pen: a noninterventional, randomized, open-label, crossover, comparative usability study of 3 delivery devices in growth hormone-treated pediatric patients. *Clin Ther.* 2010;32(11):1918–34.
15. Kappelgaard A, Mikkelsen S, Bagger C, Fuchs G. Children and adolescent acceptability of a new device system to administer human growth hormone—a pilot study. *J Pediatr Endocrinol.* 2012;25(3-4):285–94.
16. Norgren S. Adherence remains a challenge for patients receiving growth hormone therapy. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009;6 Suppl 4:545–8.
17. Raimer-Hall D, Shea HC. Evolution of growth hormone devices: Matching devices with patients. *Pediatr Nurs.* 2015;41(2):72–7.
18. Meinhardt U, Eiholzer U, Seitz L, Bøgelund M, Kappelgaard AM. Parent preference in Switzerland for easy-to-use attributes of growth hormone injection devices quantified by willingness to pay. *Expert Rev Med Devices.* 2014;11(1):31–8.
19. 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.
20. Lass N, Reinehr T. Low treatment adherence in pubertal children treated with thyroxin or growth hormone. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(4):240–7.
21. Kapoor R, Burke S, Sparrow S, Hughes I, Dunger D, Ong K, et al. Monitoring of concordance in growth hormone therapy. *Arch Dis Child.* 2008;93(2):147–8.
22. López Siguero JP, Martínez Aedo MJ, López M, Martínez VA. Treatment with growth hormone. What do children know and how do they accept it? *Horm Res.* 1995;Suppl 3:18–25.