

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO Y CM. PERDIDOS DE GANAR

DR. JAVIER CHIARPENELLO^(1,2,3)

(1) Jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Provincial del Centenario.

(2) Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica (SLEP).

(3) Director Médico de la Revista Médica de Rosario.

Resumen

Objetivo: Evaluar la adherencia al tratamiento con hormona de crecimiento en un grupo de pacientes de ambos sexos con alguno de los dos diagnósticos: deficiencia de hormona de crecimiento y retardo de crecimiento intrauterino.

Material y métodos: Se incluyeron 93 pacientes en el estudio. Todos realizan tratamiento utilizando la misma marca comercial de somatotrofina recombinante (Saizen líquido), y la adherencia fue evaluada mediante los datos aportados por su aplicador. Todos fueron atendidos por el mismo profesional durante el período de seguimiento. Se dividieron en 2 grupos según el diagnóstico.

Resultados: Del total de 93 pacientes incluidos en el estudio 44 (47,31%) presentaron diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento (GH) y 49 (52,69%) retardo de crecimiento intrauterino (RCIU). El promedio de edad al momento del inicio de tratamiento fue de 8,5 años. El porcentaje de adherencia se dividió en 3 grupos: $\geq 85\%$ (buena adherencia), 70-84% (adherencia media) y $< 70\%$ (baja adherencia). El 81,2% de los pacientes presentaron una adherencia $\geq 85\%$, es decir 4 de cada 5 pacientes. Se puede observar que los pacientes que presentaron una adherencia $\geq 85\%$ ganan 1,87 cm/año más que aquellos con una adherencia $< 70\%$. Otro concepto de análisis es: "los centímetros perdidos de ganar al final del tratamiento" de acuerdo al porcentaje de adherencia que pudieran presentar a lo largo del mismo. Encontrando (si contamos ambos sexos) una pérdida al final del tratamiento de 11,22 cm en los que presentaron una adherencia $< 70\%$ en relación con los que presentaron una adherencia $\geq 85\%$ (11,89 cm menos en los varones y 10,53 cm. menos en las mujeres).

Conclusiones: La adherencia al tratamiento marca una diferencia importante en la respuesta a la terapéutica. Con lo cual contar con sistemas de registro de las aplicaciones diarias de hormona de crecimiento realizadas marca una diferencia al final del tratamiento. Comentarle a los padres los centímetros perdidos de ganar al final del tratamiento ante una baja adherencia genera mayor compromiso de parte de ellos para garantizar el cumplimiento en el tratamiento con hormona de crecimiento.

Palabras clave: baja talla, adherencia, hormona de crecimiento, centímetros perdidos de ganar, easypod.

ADHERENCE TO GROWTH HORMONE TREATMENT AND LOST CM FROM GAINING

Abstract

Objective: To evaluate adherence to growth hormone treatment in a group of patients of both sexes with one of the two diagnoses: growth hormone deficiency and intrauterine growth retardation.

Materials and Methods: Ninety-three patients were included in the study. All received treatment using the same brand of recombinant somatotropin (Saizen liquid), and adherence was assessed using data provided by the provider. All were seen by the same healthcare provider during the follow-up period. They were divided into two groups based on diagnosis.

Results: Of the total of 93 patients included in the study, 44 (47.31%) were diagnosed with growth hormone (GH) deficiency and 49 (52.69%) with intrauterine growth retardation (IUGR). The average age at the start of treatment was 8.5 years. The adherence percentage was divided into 3 groups: $\geq 85\%$ (good adherence), 70-84% (medium adherence), and $< 70\%$ (low adherence). 81.2% of patients had an adherence $\geq 85\%$, that is, 4 out of 5 patients. It can be observed that patients with an adherence $\geq 85\%$ gained 1.87 cm/year more than those with an adherence $< 70\%$. Another analytical concept is: "the centimeters lost to gain at the end of treatment" according to the percentage of adherence they could present throughout the treatment. Finding, (if we count both sexes), a loss at the end of treatment of 11.22 cm in those who presented an adherence $< 70\%$ in relation to those who presented an adherence $\geq 85\%$ (11.89 cm less in men and 10.53 cm less in women).

Conclusions: Treatment adherence makes a significant difference in therapeutic response. Therefore, having systems to record daily growth hormone administration makes a significant difference at the end of treatment. Informing parents about the centimeters lost or gained at the end of treatment in the event of poor adherence generates greater commitment on their part to ensure compliance with growth hormone treatment.

Key words: short stature, adherence, growth hormone, centimeters lost or gained, easypod.

INTRODUCCIÓN

Tener la posibilidad de evaluar objetivamente la adherencia a un tratamiento determinado nos permite considerar si los resultados obtenidos son acordes a la respuesta esperada, y en el caso de no serlos poder determinar si el factor más importante fue un inadecuado cumplimiento del mismo antes de pensar en otros factores inherentes al medicamento, al paciente o a ambos.

Ya desde Hipócrates en un tratado escrito en el Siglo V ac se toma el trabajo de describir la importancia de vigilar (como parte de un tratamiento) las faltas que competen a los pacientes, dado que a menudo mienten sobre el cumplimiento de los mismos (por ej.: al no querer tomar medicinas de sabor desagradable, purgantes, etc.) y esto nunca representa una confesión por parte del paciente, por lo contrario representa una culpa o responsabilidad del médico.^{1,2}

Esto reviste vital importancia al tratarse de tratamientos crónicos, en los cuales el seguimiento de los mismos se hace más difícil, y el paciente y la familia

están más expuestos al olvido u omisión de alguna de las dosis.

Podemos definir el término adherencia al tratamiento con alguna medicación como el grado de correlación entre el cumplimiento de las indicaciones médicas (tomar una medicación, respetar una dieta, cumplir con un régimen de inyectables, etc.) y las recomendaciones dadas por el proveedor de la atención médica.^{1,3}

El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) lo podemos objetivar plenamente con la utilización del dispositivo de aplicación Easypod de Merck. El mismo nos permite deducir objetivamente los días de aplicación (al igual que los de omisión) y evaluar en el mismo el porcentaje de adherencia (aplicaciones) obtenido por el período que deseamos observar. Esto complementa muy bien con los datos clínicos obtenidos de la evaluación en el consultorio médico (como lo son la talla y la velocidad de crecimiento, entre otros).

El objetivo del presente trabajo es determinar la adherencia al tratamiento con hormona de crecimiento en

una población de niños de ambos sexos seguidos durante un período determinado, comparando las diferencias que puedan surgir según los grupos en los que se dividieron de acuerdo al porcentaje de adherencia ($\geq 85\%$, 70 a 84 % y $< 70\%$). Diferencias en cm. ganados, y un concepto nuevo e importante como lo es: centímetros (cm.) perdidos de ganar hasta el final del tratamiento según el % de adherencia al mismo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 93 pacientes en el estudio. Todos ellos realizan tratamiento utilizaron la misma marca comercial de somatotrofina recombinante (Saizen líquido), y la adherencia fue evaluada mediante los datos aportados por su aplicador. Todos fueron atendidos, evaluados y medidos por el mismo profesional durante el período de seguimiento.

Los pacientes se dividieron en dos grupos según el diagnóstico: deficiencia de GH y retardo de crecimiento intrauterino (RCIU).

El promedio general de seguimiento para el análisis de los datos fue de 2,54 años.

Se analizaron los datos de adherencia del último año de seguimiento del tratamiento al momento de la reali-

zación del presente estudio de acuerdo a los datos aportados por el aplicador de la hormona de crecimiento.

RESULTADOS

Del total de 93 pacientes incluidos en el estudio 44 (47,31%) presentaron diagnóstico de deficiencia de GH y 49 (52,69%) RCIU.

El promedio de edad al momento del inicio de tratamiento fue de 8,5 años. En el Cuadro N° 1 se pueden observar las características de los pacientes según edad, sexo y diagnóstico.

Como se pudo observar, la edad promedio de inicio de tratamiento fue de 8,5 años con una diferencia mayor a 2 años entre ambos grupos: los pacientes con RCIU iniciaron tratamiento en promedio a los 7,22 años (más de 2 años antes que los del grupo de déficit de GH (promedio de inicio 9,79 años). Y dentro del grupo de los RCIU las mujeres iniciaron tratamiento en promedio 2 años antes que los varones.

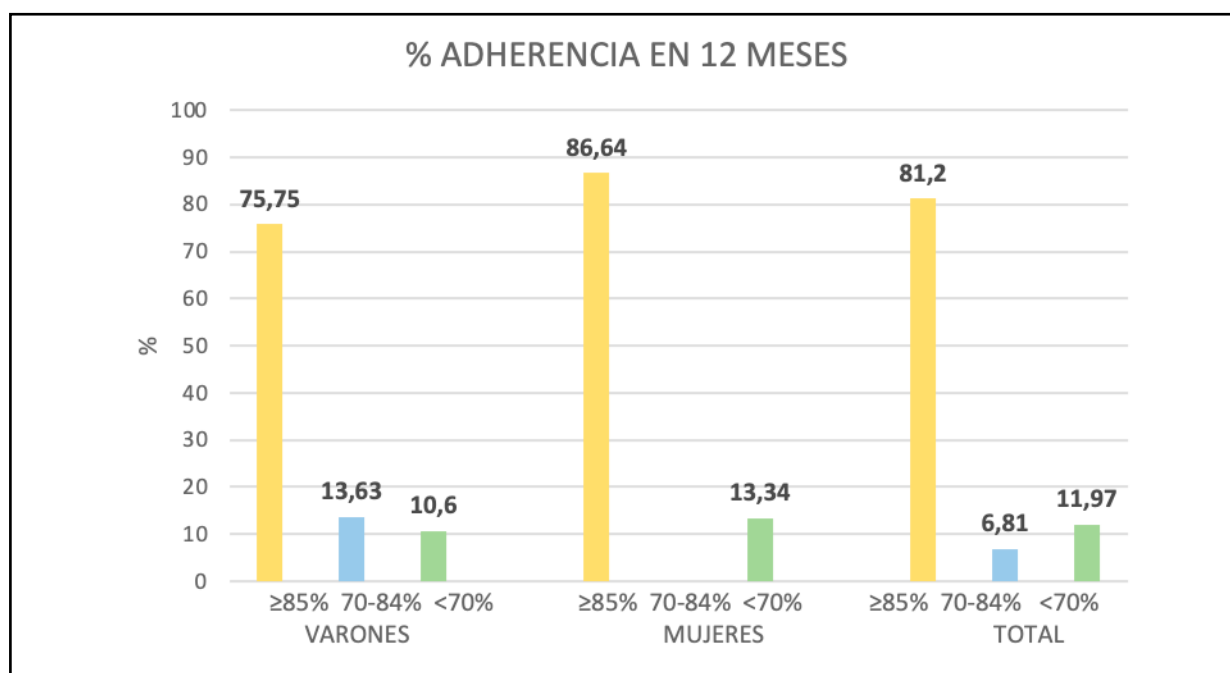
Se analizaron los datos de adherencia al tratamiento en los últimos 12 meses y se correlacionaron los mismos con los centímetros ganados en dicho período de acuerdo al porcentaje de adherencia. Dicho porcentaje se dividió en 3 grupos (de acuerdo también a publicaciones

Cuadro N° 1. Características de la población estudiada según edad de inicio de tratamiento, sexo y diagnóstico. Tto: tratamiento.

	N° pacientes	Edad inicio tto (años)	DIAGNÓSTICO (n°)		Promedio de años de tratamiento
			Deficit GH	RCIU	
Totales (déficit GH y RCIU)	93				
Varones		8,93	43	32	2,95
Mujeres		8,08	1	17	2,14
Total ambos sexos		8,5	44	49	2,54
RCIU	49				
VARONES		8,28		32 (65,3%)	2,68
MUJERES		6,17		17 (34,7%)	2,29
Total ambos sexos		7,22		49	2,48
DÉFICIT GH	44				
VARONES		9,58	43 (97,72%)		3,23
MUJERES		10	1 (2,27%)		2
Total ambos sexos		9,79	44		2,61

Cuadro N° 2. Distribución de los pacientes de acuerdo al % de adherencia de los últimos 12 meses de seguimiento del tratamiento con hormona de crecimiento.

TOTAL			% DE ADHERENCIA EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES		
			>85%	70-84 %	<70%
Varones	N°	66	50	9	7
	%	81,48	75,75	13,63	10,6
Mujeres	N°	15	13	0	2
	%	18,52	86,66	0	13,34
Total ambos sexos	N°	81	63	9	9
	%	100	81,2	6,81	11,97

**Gráfico N° 1.** Representación gráfica de los porcentajes descritos en el cuadro N° 2.

internacionales): $\geq 85\%$, 70-84% y $< 70\%$ interpretando como buena adherencia a los que presentaban $\geq 85\%$, moderada 70-84% y baja adherencia a los que presentaban un porcentaje $< 70\%$. El cuadro N° 2 y el gráfico N° 1 muestran los resultados obtenidos de acuerdo a la distribución por grupos de adherencia.

Como se puede observar el 81,2% de los pacientes presentaron una adherencia $\geq 85\%$, es decir 4 de cada 5

pacientes adhirió muy bien al tratamiento con hormona de crecimiento. Al analizar cuales fueron las intervenciones realizadas para lograr este alto porcentaje de adherencia se deducen las siguientes:

1. Citación a revisión médica cada 3 meses.
2. Comentar y dialogar acerca de los centímetros que se pierden al reducir el número de aplicaciones, resaltando la importancia del cumplimiento del tratamiento.

- 3. Aprovechar la consulta médica para brindar asesoramiento médico sobre nutrición y adecuado aumento de peso entre los controles.
- 4. Animar y felicitar al paciente por los centímetros ganados – refuerzo de la adherencia.
- 5. Brindar información sobre el crecimiento a los padres en las revisiones, para comprometerlos a ellos también en el cumplimiento del tratamiento.

Luego se procedió al análisis de los centímetros (cm.) ganados de acuerdo al porcentaje de adherencia al tratamiento para evaluar la diferencia que pudiera existir entre cada grupo. El cuadro N° 3 y el gráfico N° 2 muestran los resultados obtenidos de dicho análisis.

Se puede observar que los pacientes que presentaron una adherencia $\geq 85\%$ ganan 1,87 cm/año más que aquellos con una adherencia $<70\%$. Esto avala la

importancia de insistir con el cumplimiento del tratamiento con hormona de crecimiento, en especial en aquellos pacientes que consultan tarde o el diagnóstico se hace más tardío, en los cuales el tiempo (años) para la recuperación de talla hacia su talla objetivo genética (TOG) es menor.

Evaluando este resultado obtenido en este trabajo me surge la idea de un nuevo concepto de análisis de datos en estos pacientes. El concepto de análisis es: **"los centímetros perdidos de ganar al final del tratamiento"** de acuerdo al porcentaje de adherencia que pudieran presentar a lo largo del mismo.

El objetivo es realizar un subanálisis de los datos interpretando teóricamente los cm. que debería crecer el paciente desde la edad de inicio de tratamiento hasta el final del tratamiento de acuerdo a la edad ósea ("cierre de los cartílagos de crecimiento"). Con lo cual, de acuerdo a las publicaciones, se considera como uno de los criterios de finalización del tratamiento la edad ósea de 15 años para los varones y 14 años para las mujeres. Entonces se evaluaron los cm. teóricos por ganar de acuerdo a esta edad de finalización y los cm. ganados por año de tratamiento en el estudio, con el fin de determinar los centímetros perdidos de ganar de acuerdo a si el % de adherencia es entre 70-85% o $<70\%$ en comparación con los que presentaron buena adherencia ($\geq 85\%$). Se analizaron según sexo (por el criterio de finalización de tratamiento según edad ósea) y el promedio de ambos sexos tomando una edad ósea promedio entre la de los varones y las mujeres de 14,5 años para finalización del tratamiento. A continuación se expresan en el Cuadro N°4 y Gráfico N°3 los resultados de dicho análisis.

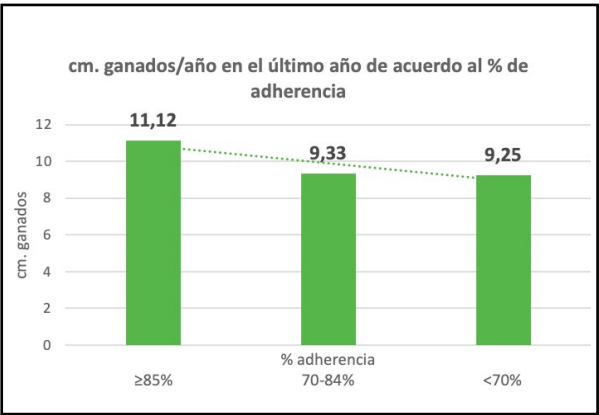


Gráfico N° 2. Representación gráfica del cuadro N° 3.

Cuadro N° 3. Centímetros ganados de acuerdo al porcentaje de adherencia al tratamiento con hormona de crecimiento.

	ADHERENCIA >85%	ADHERENCIA 70-84 %	ADHERENCIA <70%
VARONES	10,57 cm/a	9,33 cm/a	8,61 cm/a
MUJERES	11,67 cm/a	-----	9,89 cm/a
VARONES Y MUJERES	11,12 cm/a	9,33 cm/a	9,25 cm/a

Cuadro N°4. cm. perdidos de ganar de acuerdo al porcentaje de adherencia al tratamiento con hormona de crecimiento.

		Edad promedio de inicio de tratamiento	% de adherencia			
			≥ 85 %	70 - 84 %	< 70 %	
VARONES	RCIU + Déficit GH	8,93 años	Tratamiento hasta los 15 años = 6,07 años de tratamiento			Los varones con una adherencia entre el 70 y el 84% ganan 7,52 cm menos (al final del tratamiento) que aquellos con una adherencia ≥ 85%
			10,57 cm/año	9,33 cm/año	8,61 cm/año	Los varones con una adherencia <70% ganan 11,89 cm menos (al final del tratamiento) que aquellos con adherencia ≥ 85%
				7,52 cm menos	11,89 cm menos	
MUJERES	RCIU + Déficit GH	8,08 años	Tratamiento hasta los 14 años = 5,92 años de tratamiento			
			11,67 cm/año	#####	9,89 cm/año	Las mujeres con adherencia <70% ganan 10,53 cm menos (al final del tratamiento) que aquellas con adherencia ≥ 85%
					10,53 cm menos	
VARONES Y MUJERES		8,5 años	Promedio de tratamiento para varones y mujeres: 14,5 años = 6 años de tratamiento			
	RCIU + Déficit GH		11,12 cm/año	#####	9,25 cm/año	Los varones y mujeres con adherencia <70% ganan 11,22 cm menos (al final del tratamiento) que aquellos con adherencia ≥ 85%
					11,22 cm menos	

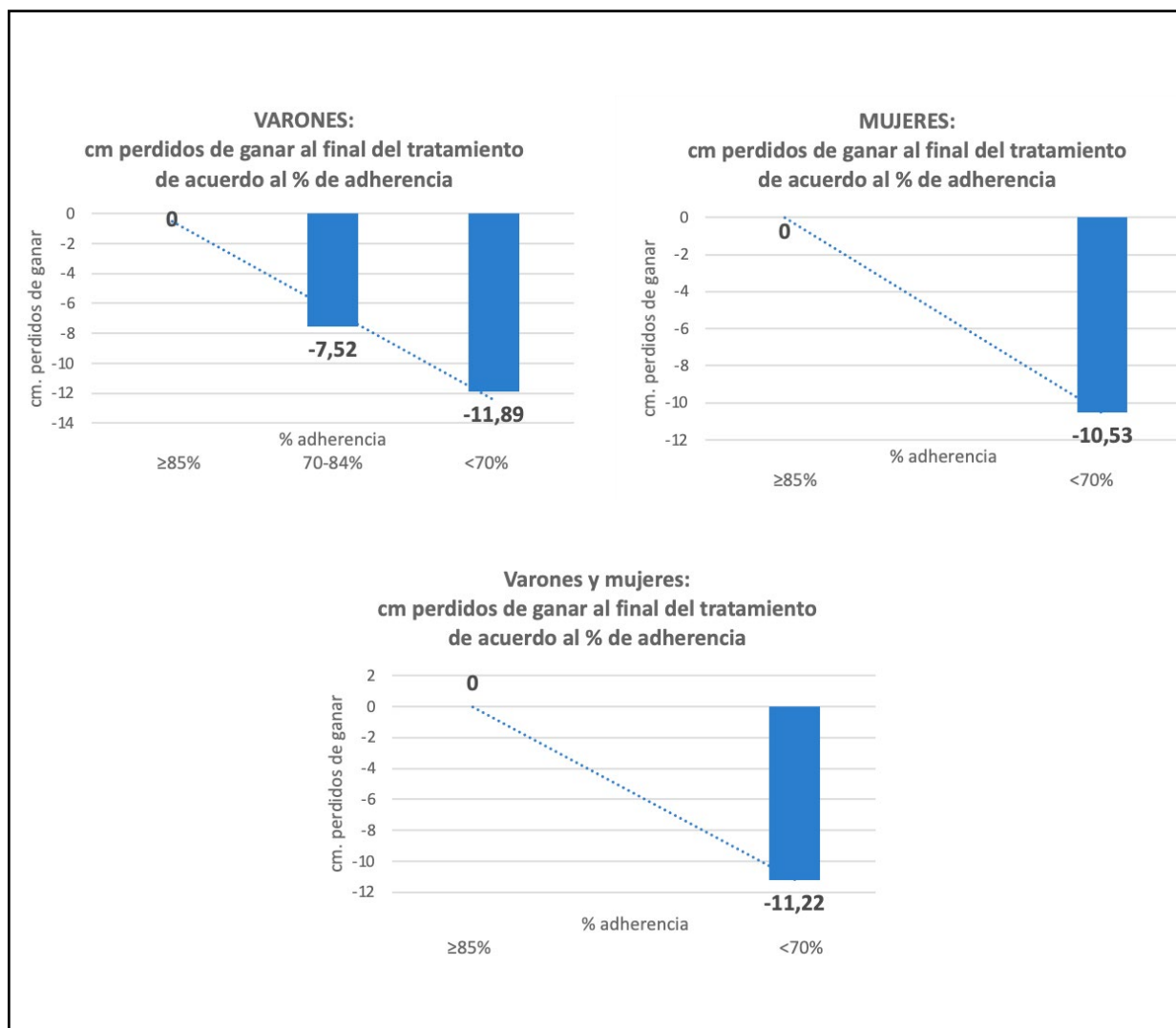


Gráfico N°3. Representación gráfica de los resultados del cuadro N°4.

DISCUSIÓN

En los últimos años cada vez son más los trabajos que evalúan la importancia y la relación entre la adherencia al tratamiento con GH y la talla final alcanzada, demostrando que la falta de adherencia es un factor fundamental en el crecimiento no adecuado de estos pacientes.⁴

Una de las observaciones que se describe en ellos, al igual que el cualquier tratamiento médico crónico es la disminución progresiva del porcentaje de adherencia a los mismos por parte de los pacientes y/o de los cuidadores.⁴⁻⁶

Hoy contamos con elementos para objetivar la cantidad de aplicaciones realizadas por los pacientes (dispositivo easypod), lo cual nos permite saber si la causa de una menor velocidad de crecimiento tiene relación directa con la no aplicación del tratamiento. De esa manera se pueda abordar la problemática con la familia para mejorar el número de aplicaciones y así mejorar la talla final al igual que los parámetros metabólicos.

Otros factores que también influyen en la respuesta final al tratamiento con hormona de crecimiento lo son la dosis utilizada durante todo el tratamiento y el tiempo del mismo.⁷ Se remarca la importancia de los controles periódicos para evaluación del crecimiento y el ajuste de la dosis para optimizar la respuesta, así como también la detección y derivación oportuna al especialista. Los pacientes que presentaron adherencia más baja se correlacionaron con un promedio diario de dosis más baja y esto impacta directamente en una menor velocidad de crecimiento y talla final, perdiendo centímetros que pudieron haberse ganado con una adherencia mayor.

Disponer de un sistema computarizado de registro de las aplicaciones sirve también para un control más minucioso de las aplicaciones y al observar en algún período que se registran menos aplicaciones nos permite corregir los factores que determinaron dicha actitud, esto solo es posible de realizar si el paciente realiza el tratamiento con la utilización de este dispositivo, de lo contrario es muy difícil poder realizar una evaluación objetiva del mismo, marcando una diferencia en los resultados de talla y centímetros ganados a favor de los que cuentan con dispositivo que registra las aplicaciones.⁸ Esto no es un dato menor al momento de elegir entre las marcas comerciales de hormonas de crecimiento.

Tanto la velocidad de crecimiento como los centímetros ganados se correlacionan directamente con el mayor número de aplicaciones, al punto tal que se de-

mostró que dejar de realizar una aplicación en la semana redujo significativamente el crecimiento del paciente.⁹ Esto afecta directamente a la talla final alcanzada.

En el presente trabajo se evaluó la adherencia al tratamiento con hormona de crecimiento en un grupo de pacientes tratados por el mismo profesional, con lo cual los controles y las medidas de talla fueron realizadas por la misma persona, así como también las intervenciones para mejorar la adherencia a la terapéutica; esto marca una diferencia importante en relación a muchos de los trabajos publicados en la literatura.

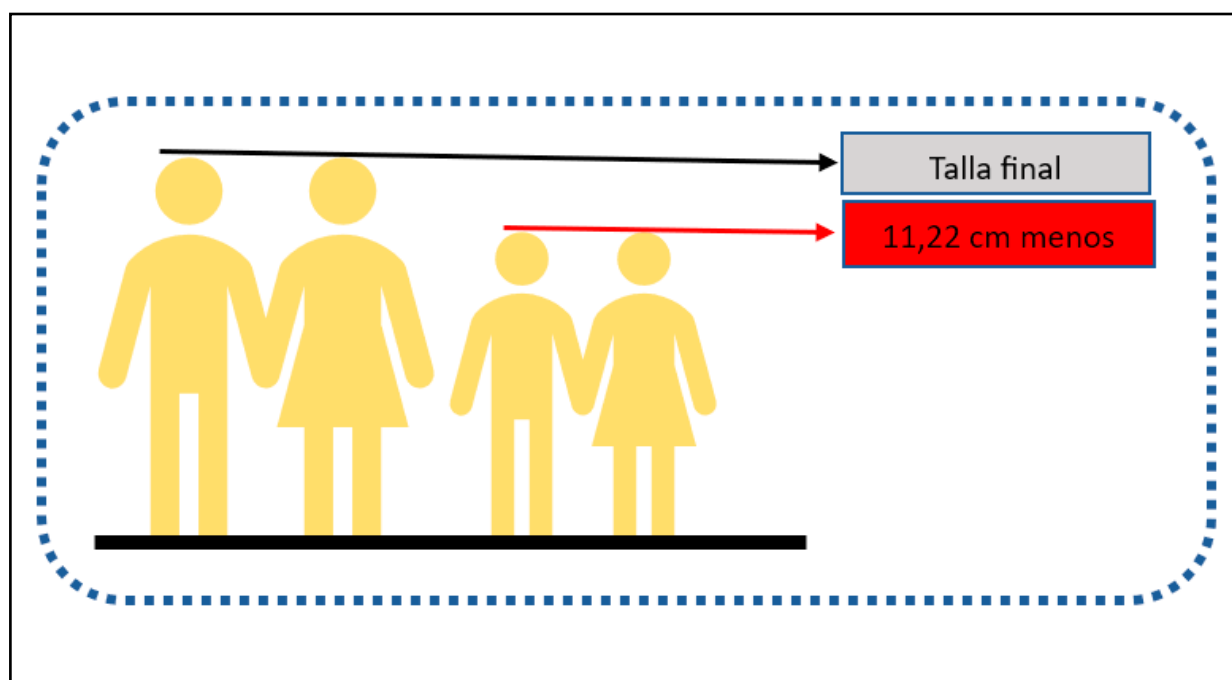
El número de pacientes reclutados fue similar tanto en el grupo de los que presentaron deficiencia de hormona de crecimiento como en los que su diagnóstico fue retardo de crecimiento intrauterino. El período de seguimiento fue en promedio 2,54 años (2,61 para déficit de GH y 2,48 para RCIU). La edad promedio de inicio de tratamiento fue diferente en ambos grupos siendo dos años y medio menor en los niños con RCIU que en aquellos con déficit de GH. En parte esto estuvo determinado por la capacitación y concientización a los neonatólogos y pediatras para una derivación más temprana de los niños con retardo de crecimiento intrauterino sin recuperación de talla. Estos profesionales realizaban también un seguimiento de la respuesta al tratamiento en paralelo al especialista, lo cual les permitió observar la ganancia de talla y recuperación del carril genético en estos pacientes con el tratamiento de GH. Esta conducta reafirmó en ellos la importancia de brindar el tratamiento a estos pacientes para mejorar además su calidad de vida; aumentado con el tiempo el número de derivaciones al especialista.

Al analizar los datos de adherencia los mismos coinciden con otras publicaciones en lo relacionado a que cuanto menor es la misma menos son los centímetros ganados. En este trabajo se analizó la misma dividiéndola en 3 grupos de acuerdo al % de la misma: alta adherencia cuando el número de aplicaciones fue $\geq$ al 85% del total, intermedia entre 70 a 84% y baja adherencia en aquellos que presentaron menos del 70%. Se analizó la misma en el último año de seguimiento. El 81,2 % de todos los pacientes incluidos en el estudio presentó adherencia una $\geq$ al 85% con lo cual podemos deducir que 4 de cada 5 pacientes presentaron muy buena adherencia (siendo levemente mayor en las mujeres que en los varones), este elevado porcentaje de adherencia se correlaciona directamente con las intervenciones realizadas al respecto que se detallaron en los resultados del estudio.

La mayor adherencia marcó una diferencia importante en los centímetros ganados en el mismo período en el que se analizó la misma. Siendo de 11,12 cm. en los que tuvieron alta adherencia versus 9,25 cm. los que presentaron bajo cumplimiento del tratamiento. 1,87 cm menos/año de tratamiento.

Y aún tienen más repercusión los datos cuando se realizó en análisis teórico de los centímetros perdidos por ganar desde el inicio del tratamiento (edad de inicio) hasta la edad de finalización del mismo (evaluada según la edad ósea). Encontrando, si contamos ambos sexos,

una pérdida al final del tratamiento de 11,22 cm en los que presentaron una adherencia $<$ al 70% en relación con los que presentaron una adherencia $\geq$ al 85%, es decir crecen al final 11,22 cm. menos que los pacientes con alta adherencia. Fue 11,89 cm menos en los varones y 10,53 cm. menos en las mujeres. Considero que son muchos cm. perdidos de ganar por no adherir correctamente a un tratamiento que tanto el paciente como su familia acordaron realizar para lograr una adecuada recuperación de talla (motivo por el cual consultaron al especialista). Ver dibujo N° 1.



Dibujo N° 1. Representación esquemática de los centímetros perdidos de ganar al final del tratamiento en los pacientes con baja adherencia vs. los que presentaron alta adherencia al tratamiento con hormona de crecimiento.

CONCLUSIONES

La adherencia a los tratamientos marca una diferencia importante en la respuesta a la terapéutica instituida. Realizar intervenciones que reafirmen la importancia del correcto y adecuado cumplimiento al tratamiento impacta directamente en los resultados obtenidos. Con lo cual contar con sistemas de registro de las aplicaciones diarias de hormona de crecimiento realizadas marca una diferencia al final del tratamiento

ya que nos permite realizar intervenciones precozmente en aquellos pacientes que por diferentes motivos disminuyan el porcentaje de aplicaciones. Comentarle a los padres los centímetros perdidos de ganar al final del tratamiento ante una baja adherencia (luego de haber analizados los datos del presente estudio) genera mayor compromiso de parte de ellos para garantizar el cumplimiento en el tratamiento con hormona de crecimiento.

REFERENCIAS

1. Chiarpenello, J. Adherencia a los tratamientos. *Rev. Med. Rosario* 91: 6-10, 2025.
2. Kardas P, Bennett B, Borah B, Burnier M, Daly C, Hiligsmann M, Menditto E, Peterson AM, Slejko JF, Tóth K, Unni E and Ágh T. Medication non-adherence: reflecting on two decades since WHO adherence report and setting goals for the next twenty years. *Front. Pharmacol.* 15:1444012. 2024.
3. Gil-Guillen, V.F.; Balsa, A.; Bernárdez, B.; Valdés y Llorca, C.; Márquez-Contreras, E.; de la Haba-Rodríguez, J.; Castellano, J.M.; Gómez-Martínez, J. Medication Non-Adherence in Rheumatology, Oncology and Cardiology: A Review of the Literature of Risk Factors and Potential Interventions. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 19, 12036. 2022.
4. Chareca C, Belgorosky A, Chiarpenello J, Gonzalez L, Pasqualini T, Koledova E, Mirta M, Assefi A. Adherencia terapéutica y resultados en pacientes argentinos tratados con hormona de crecimiento mediante el dispositivo easypod. Estudio observacional multicéntrico easypod connect (ECOS). *Rev. Med. Rosario* 87: 120-130. 2021.
5. Tornincasa V, Dixon D, Le Masne Q, Martin B, Arnaud L, Van Dommelen P, Koledova E. Integrated digital Health Solutions in the Management of growth disorders in pediatric patients reserving growth hormone therapy: a retrospective analysis. *Front. Endocrinol.* 13:882192. doi: 10.3389/fendo.2022.882192.
6. Arrabal Vela MA, Prado García Gijón C, Pascual Martín M, Benet Giménez I, Áreas del Águila V, Muñoz-Rodríguez J y Palomo Atance E. Adherencia al tratamiento con somatotropina administrada con dispositivo electrónico. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018. doi.org/10.1016/j.endinu.2018.02.003.
7. Coutant R, Nicolino M, Cammas B, de Buyst V, Tauber M and Hamel J-F. Yearly Height Gain Is Dependent on the Truly Received Dose of Growth Hormone and the Duration of Periods of Poor Adherence: Practical Lessons From the French Easypod™ Connect Multicenter Observational Study. *Front. Endocrinol.* 12:790169. 2022 doi: 10.3389/fendo.2021.790169.
8. De Arriba A, Van Dommelen P and Savage MO. Use of connected injection device has a positive effect on catch-up growth in patients with growth disorders treated with growth hormone therapy. *Front. Endocrinol.* 15:1450573. 2024 doi: 10.3389/fendo.2024.1450573.
9. Cutfield WS, Derraik JGB, Gunn AJ, Reid K, Delany T, et al. Non-Compliance with Growth Hormone Treatment in Children Is Common and Impairs Linear Growth. 2011. *PLoS ONE* 6(1): e16223. doi:10.1371/journal.pone.0016223.

ADHERENCE TO GROWTH HORMONE TREATMENT AND LOST CM FROM GAINING

DR. JAVIER CHIARPENELLO^(1,2,3)

(1) Head of the Endocrinology Department at the Centenario Provincial Hospital

(2) Member of the Latin American Society of Pediatric Endocrinology (SLEP)

(3) Medical Director of the Rosario Medical Journal

Abstract:

Objective: To evaluate adherence to growth hormone treatment in a group of patients of both sexes with one of the two diagnoses: growth hormone deficiency and intrauterine growth retardation.

Materials and methods: Ninety-three patients were included in the study. All received treatment using the same brand of recombinant somatotropin (Saizen liquid), and adherence was assessed using data provided by the provider. All were seen by the same healthcare provider during the follow-up period. They were divided into two groups based on diagnosis.

Results: Of the total of 93 patients included in the study, 44 (47.31%) were diagnosed with growth hormone (GH) deficiency and 49 (52.69%) with intrauterine growth retardation (IUGR). The average age at the start of treatment was 8.5 years. The adherence percentage was divided into 3 groups: $\geq 85\%$ (good adherence), 70-84% (medium adherence), and $< 70\%$ (low adherence). 81.2% of patients had an adherence $\geq 85\%$, that is, 4 out of 5 patients. It can be observed that patients with an adherence $\geq 85\%$ gained 1.87 cm/year more than those with an adherence $< 70\%$. Another analytical concept is: "the centimeters lost to gain at the end of treatment" according to the percentage of adherence they could present throughout the treatment. Finding (if we count both sexes), a loss at the end of treatment of 11.22 cm in those who presented an adherence $< 70\%$ in relation to those who presented an adherence $\geq 85\%$ (11.89 cm less in men and 10.53 cm less in women).

Conclusions: Treatment adherence makes a significant difference in therapeutic response. Therefore, having systems to record daily growth hormone administration makes a significant difference at the end of treatment. Informing parents about the centimeters lost or gained at the end of treatment in the event of poor adherence generates greater commitment on their part to ensure compliance with growth hormone treatment.

Key words: short stature, adherence, growth hormone, centimeters lost or gained, easypod.

INTRODUCTION

Having the possibility of objectively evaluating adherence to a given treatment allows us to consider whether the results obtained are in line with the expected response, and if not, to determine whether the most important factor was inadequate compliance with the treatment before considering other factors inherent to the medication, the patient, or both.

Already since Hippocrates, in a treatise written in the 5th century BC, he took the trouble to describe the importance of monitoring (as part of a treatment) the faults that concern patients, given that they often lie about their compliance with the same (for example: by not wanting to take medicines with unpleasant taste, purgatives, etc.) and this never represents a confession on the part of the patient, on the contrary it represents a fault or responsibility of the doctor.^{1,2}

This is vitally important when referring to chronic treatments, where adherence becomes more difficult, and the patient and family are more at risk of missing or omitting a dose.

We can define the term adherence to treatment with some medication as the degree of correlation between compliance with medical indications (taking medication, respecting a diet, complying with an injection regimen, etc.) and the recommendations given by the healthcare provider.^{1,3}

Growth hormone (GH) treatment can be fully objectively evaluated using Merck's Easypod application device. It allows us to objectively deduce the number of days of application (as well as the number of missed doses) and evaluate the percentage of adherence (applications) obtained for the desired period. This complements clinical data obtained from the evaluation in the doctor's office (such as height and growth rate, among others).

The objective of this study was to determine adherence to growth hormone treatment in a population of children of both sexes followed over a given period, comparing the differences that may appear according to the groups into which they were divided according to the percentage of adherence ($\geq 85\%$, 70 to 84% and $< 70\%$). Differences in cm gained, and a new and important concept: centimeters (cm) lost from gaining until the end of treatment according to the percentage of adherence to it.

MATERIALS AND METHODS

Ninety-three patients were included in the study. All were receiving treatment using the same brand of recombinant somatotropin (Saizen liquid), and adherence was assessed using data provided by their provider. All were seen, evaluated, and measured by the same professional during the follow-up period.

Patients were divided into two groups based on diagnosis: GH deficiency and intrauterine growth restriction (IUGR).

The mean follow-up for data analysis was 2.54 years.

Adherence data from the last year of treatment follow-up at the time of this study were analyzed based on data provided by the growth hormone provider.

RESULTS

Of the 93 patients included in the study, 44 (47.31%) were diagnosed with GH deficiency and 49 (52.69%) with IUGR.

The average age at treatment initiation was 8.5 years. Table 1 shows patient characteristics by age, sex, and diagnosis.

As can be seen, the average age at which treatment was started was 8.5 years, with a difference of more than 2 years between the two groups: patients with IUGR started treatment on average at 7.22 years (more than 2 years earlier than those in the GH deficiency group (average start 9.79 years). And within the IUGR group, women started treatment on average 2 years earlier than men.

Treatment adherence data from the previous 12 months were analyzed and correlated with the centimeters gained during that period according to the adherence percentage. This percentage was divided into three groups (also based on international publications): $\geq 85\%$, 70-84%, and $< 70\%$; good adherence was defined as those with $\geq 85\%$, moderate adherence as 70-84%, and low adherence as those with $< 70\%$. Table 2 and Graph 1 show the results obtained according to the distribution by adherence group.

As can be seen, 81.2% of patients had an adherence rate of $\geq 85\%$, meaning 4 out of 5 patients adhered very well to growth hormone treatment. Analyzing the interventions used to achieve this high adherence rate, the following are evident:

1. Citation a medical checkup every 3 months.
2. Comment and dialogue the centimeters lost by reducing the number of applications, emphasizing the importance of treatment adherence.

Table 1. Characteristics of the study population according to age at start of treatment, sex, and diagnosis. Tto: treatment.

	N° patients	Age at start of tto (years)	DIAGNOSIS (n°)		Average years of treatment
			Deficit GH	RCIU	
Totals (deficit GH y RCIU)	93				
MEN		8.93	43	32	2.95
WOMEN		8.08	1	17	2.14
Total both sexes		8.5	44	49	2,54
RCIU	49				
MEN		8.28		32 (65.3%)	2.68
WOMEN		6.17		17 (34.7%)	2.29
Total both sexes		7.22		49	2.48
DEFICIT GH	44				
MEN		9.58	43 (97.72%)		3.23
WOMEN		10	1 (2.27%)		2
Total both sexes		9.79	44		2.61

Table 2. Distribution of patients according to the % adherence of the last 12 months of follow-up of growth hormone treatment.

TOTAL			% DE ADHERENCE IN THE LAST 12 MONTHS		
			>85%	70-84 %	<70%
Men	N°	66	50	9	7
	%	81.48	75.75	13.63	10.6
Women	N°	15	13	0	2
	%	18.52	86.66	0	13.34
Total both sexes	N°	81	63	9	9
	%	100	81.2	6.81	11.97

3. Take advantage of the medical consultation to provide medical advice on nutrition and adequate weight gain between the controls.
4. Encourage and congratulate the patient on the centimeters gained—reinforcing adherence.
5. Provide information about growth to parents during reviews to engage them to adhere to treatment.

The centimeters (cm) gained were then analyzed according to the percentage of treatment adherence to assess any differences between each group. Table 3 and Graph 2 show the results of this analysis.

It can be observed that patients with $\geq 85\%$ adherence gained 1.87 cm/year more than those with $<70\%$. This supports the importance of continuing compliance with growth hormone treatment, especially in patients who present late or are diagnosed later, in whom the time (years) to recover to their genetic target height (GHT) is shorter.

Evaluating this result obtained in this study, I came up with a new concept for data analysis in these patients. The concept of analysis is: **“centimeters lost or gained at the end of treatment”** based on the percentage of adherence they may have shown throughout the treatment.

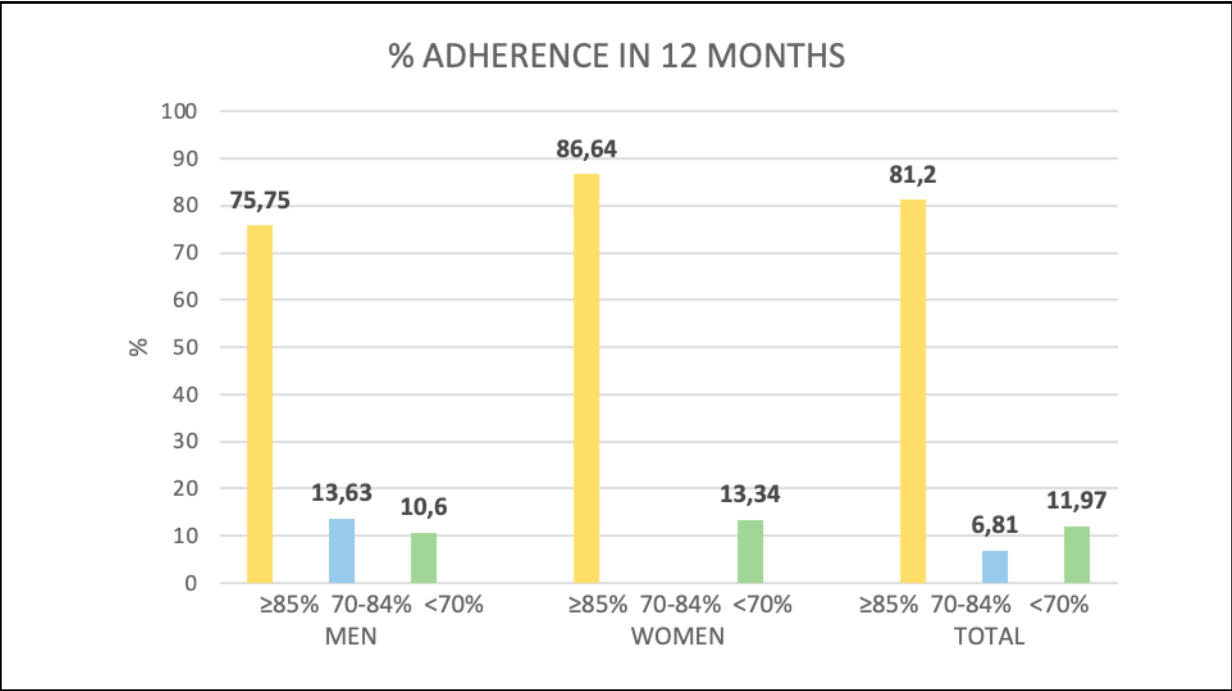


Chart N° 1. Graphic representation of the percentages described in Table N° 2.

Table N° 3. Centimeters gained according to the percentage of adherence to growth hormone treatment.

	ADHERENCE >85%	ADHERENCE 70-84 %	ADHERENCE <70%
MEN	10.57 cm/a	9.33 cm/a	8.61 cm/a
WOMEN	11.67 cm/a	-----	9.89 cm/a
MEN AND WOMEN	11.12 cm/a	9.33 cm/a	9.25 cm/a

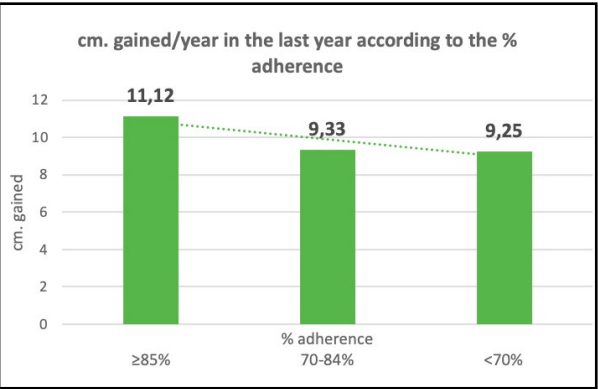


Chart N° 2. Graphic representation of table N° 3.

The objective was to perform a subanalysis of the data by theoretically interpreting the cm that the patient should grow from the age at which treatment begins to end, based on bone age (“growth plate closure”). Therefore, according to the publications, one of the criteria for treatment completion is a bone age of 15 years for men and 14 years for women. The theoretical cm to be gained based on this completion age and the cm gained per year of treatment in the study were then evaluated, in order to determine the centimeters lost according to whether the % adherence was between 70-85% or <70% compared to those with good adherence

(≥85%). Analysis was performed by sex (using the bone age-based treatment completion criterion) and the average for both sexes, taking an average bone age

between that of men and women of 14.5 years for treatment completion. The results of this analysis are expressed in Table N° 4 and Graph N° 3 below.

		Average age at start of treatment	% OF ADHERENCE			
			≥ 85 %	70 - 84 %	< 70 %	
BOYS	RCIU + Déficit GH	8,93 years	Treatment up to 15 years = 6.07 years of treatment			Boys with adherence between 70-84% gain 7.52 cm less (at the end of treatment) than those with adherence ≥ 85% Boys with adherence <70% gain 11,89 cm less (at the end of treatment) than those with adherence ≥ 85%
			10,57 cm/year	9,33 cm/year	8,61 cm/year	
				7,52 cm less	11,89 cm less	
GIRLS	RCIU + Déficit GH	8,08 years	Treatment up to 14 years = 5.92 years of treatment			Girls with adherence <70% gain 10,53 cm less (at the end of treatment) than those with adherence ≥ 85%
			11,67 cm/year	#####	9,89 cm/year	
					10,53 cm less	
BOYS AND GIRLS	RCIU + Déficit GH	8,5 years	Average treatment for boys and girls: 14.5 years = 6 years of treatment			Boys and girls with adherence <70% gain 11,22 cm less (at the end of treatment) than those with adherence ≥ 85%
			11,12 cm/year	#####	9,25 cm/year	
					11,22 cm less	

Table N° 4. Cm lost or gained according to the percentage of adherence to growth hormone treatment.

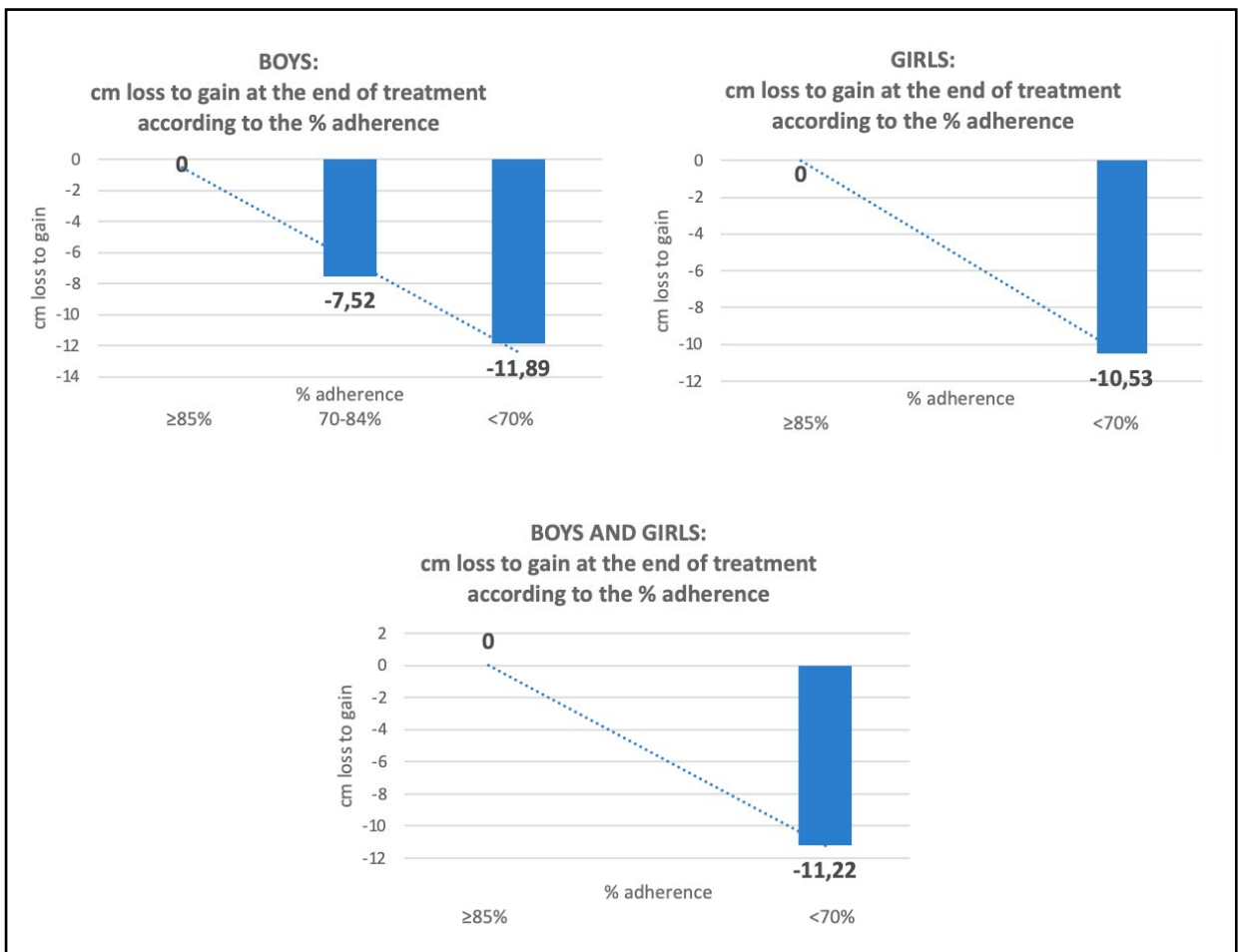


Chart N° 3. Graphical representation of the results of Table N° 4.

DISCUSSION

In recent years, there has been an increasing number of studies evaluating the importance and relationship between adherence to GH treatment and final height achieved, demonstrating that lack of adherence is a key factor in the inadequate growth of these patients.⁴

One of the observations described in these studies, as with any chronic medical treatment, is the progressive decrease in the percentage of adherence to these treatments by patients and/or caregivers.^{4,6}

Today, we have tools to objectively measure the number of applications performed by patients (easypod device), which allows us to determine whether the cause of slower growth is directly related to not receiving treatment. This way, we can address the issue with the family to improve the number of applications and thus improve final height and metabolic parameters.

Other factors that also influence the final response to growth hormone treatment are the dose used throughout the treatment and the duration of the treatment.⁷ The importance of periodic controls for growth evaluation and dose adjustment to optimize the response is emphasized, as well as timely detection and referral to a specialist. Patients who presented lower adherence were correlated with a lower daily average dose and this directly impacts a lower growth rate and final height, losing centimeters that could have been gained with greater adherence.

Having a computerized system for recording applications also serves for a more detailed control of the applications and when observing in a certain period that fewer applications are recorded, it allows us to correct the factors that determined this attitude. This is only possible if the patient carries out the treatment with the use of this device; otherwise, it is very difficult to be able to make an objective evaluation of it, marking a difference in the results of height and centimeters gained in favor of those who have a device that records the applications.⁸ This is not a minor detail when choosing between commercial brands of growth hormones

Both growth rate and centimeters gained directly correlate with the increased number of applications, to the point that it was shown that skipping one application per week significantly reduced patient growth.⁹ This directly affects the final height achieved.

In the present study, adherence to growth hormone treatment was evaluated in a group of patients treated by the same professional. Therefore, the same person performed the controls and height measurements, as well

as the interventions to improve adherence. This marks an important difference compared to many of the studies published in the literature.

The number of patients recruited was similar in both the growth hormone deficiency group and those diagnosed with intrauterine growth retardation. The average follow-up period was 2.54 years (2.61 for GH deficiency and 2.48 for IUGR). The average age at initiation of treatment was different in both groups, being two and a half years younger in children with IUGR than in those with GH deficiency. This was partly due to the training and awareness-raising provided to neonatologists and pediatricians to refer children with intrauterine growth retardation without height recovery earlier. These professionals also monitored the response to treatment in parallel with the specialist, which allowed them to observe height gain and recovery of the genetic pathway in these patients with GH treatment. This approach reaffirmed the importance of providing treatment to these patients to further improve their quality of life, and the number of referrals to specialists increased over time.

When analyzing the adherence data, they coincide with other publications in that the lower the adherence, the fewer the centimeters gained. In this study, the adherence was analyzed and divided into 3 groups according to the percentage of adherence: high adherence when the number of applications was $\geq 85\%$ of the total, intermediate between 70% and 84%, and low adherence in those who presented less than 70%. The adherence was analyzed in the last year of follow-up. 81.2% of all patients included in the study presented adherence $\geq 85\%$. From this we can deduce that 4 out of 5 patients presented very good adherence (being slightly higher in women than in men). This high percentage of adherence directly correlates with the interventions carried out in this regard, which are detailed in the study results.

Greater adherence made a significant difference in the centimeters gained during the same period analyzed. It was 11.12 cm in those with high adherence versus 9.25 cm in those with low adherence. This represents a 1.87 cm loss per year of treatment.

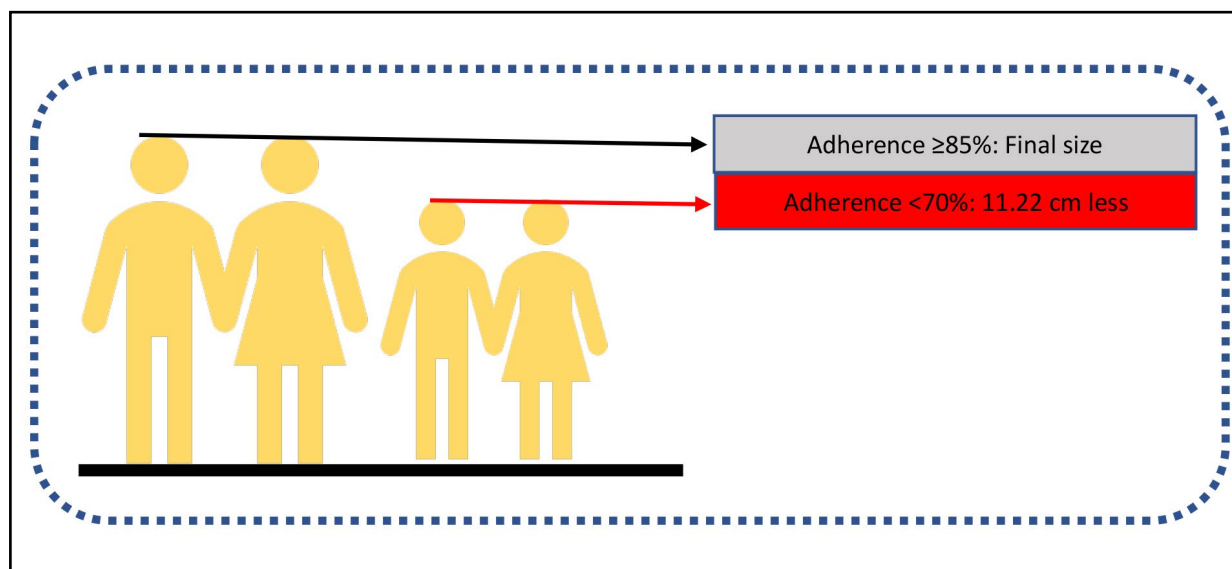
And the data were even more significant when a theoretical analysis was performed on the centimeters lost from the start of treatment (age at which treatment was started) to the end of treatment (assessed by bone age). If both sexes were included, a loss of 11.22 cm at the end of treatment was found in those with $<70\%$ adherence compared to those with $\geq 85\%$ adherence. In

other words, they grew 11.22 cm less at the end than patients with high adherence. It was 11.89 cm less in men and 10.53 cm less in women. I think that's a lot of cm. lost due to failure to adhere properly to a treatment that both the patient and their family agreed to undergo in order to achieve adequate height recovery (the reason they consulted the specialist). See drawing N° 1.

CONCLUSIONS

Treatment adherence makes a significant difference in the response to the prescribed therapy. Implementing interventions that reinforce the importance of proper

and adequate treatment adherence directly impacts the results obtained. Therefore, having systems to record daily growth hormone applications makes a difference at the end of treatment, as it allows us to perform early interventions in patients who, for various reasons, decrease their application rate. Informing parents about the centimeters they may have lost at the end of treatment in the event of poor adherence (after analyzing the data from this study) generates greater commitment on their part to ensure compliance with growth hormone treatment.



Drawing N° 1. Schematic representation of the centimeters lost or gained at the end of treatment in patients with low adherence vs. those who presented high adherence to growth hormone treatment.

REFERENCES

1. Chiarpenello, J. Adherencia a los tratamientos. Rev. Med. Rosario 91: 6-10, 2025.
2. Kardas P, Bennett B, Borah B, Burnier M, Daly C, Hiligsmann M, Menditto E, Peterson AM, Slejko JF, Tóth K, Unni E and Ágh T. Medication non-adherence: reflecting on two decades since WHO adherence report and setting goals for the next twenty years. Front. Pharmacol. 15:1444012. 2024.
3. Gil-Guillen, V.F.; Balsa, A.; Bernárdez, B.; Valdés y Llorca, C.; Márquez-Contreras, E.; de la Haba-Rodríguez, J.; Castellano, J.M.; Gómez-Martínez, J. Medication Non-Adherence in Rheumatology, Oncology and Cardiology: A Review of the Literature of Risk Factors and Potential Interventions. Int. J. Environ. Res. Public Health, 19, 12036. 2022.
4. Chareca C, Belgorosky A, Chiarpenello J, Gonzalez L, Pasqualini T, Koledova E, Mirta M, Assefi A. Adherencia terapéutica y resultados en pacientes argentinos tratados

- con hormona de crecimiento mediante el dispositivo easypod. Estudio observacional multicéntrico easypod connect (ECOS). *Rev. Med. Rosario* 87: 120-130. 2021.
5. Tornincasa V, Dixon D, Le Masne Q, Martin B, Arnaud L, Van Dommelen P, Koledova E. Integrated digital Health Solutions in the Management of growth disorders in pediatric patients reserving growth hormone therapy: a retrospective analysis. *Front. Endocrinol.* 13:882192. doi: 10.3389/fendo.2022.882192.
 6. Arrabal Vela MA, Prado García Gijón C, Pascual Martín M, Benet Giménez I, Áreas del Águila V, Muñoz-Rodríguez J y Palomo Atance E. Adherencia al tratamiento con somatotropina administrada con dispositivo electrónico. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018. doi.org/10.1016/j.endinu.2018.02.003.
 7. Coutant R, Nicolino M, Cammas B, de Buyst V, Tauber M and Hamel J-F. Yearly Height Gain Is Dependent on the Truly Received Dose of Growth Hormone and the Duration of Periods of Poor Adherence: Practical Lessons From the French Easypod™ Connect Multicenter Observational Study. *Front. Endocrinol.* 12:790169. 2022 doi: 10.3389/fendo.2021.790169.
 8. De Arriba A, Van Dommelen P and Savage MO. Use of connected injection device has a positive effect on catch-up growth in patients with growth disorders treated with growth hormone therapy. *Front. Endocrinol.* 15:1450573. 2024 doi: 10.3389/fendo.2024.1450573.
 9. Cutfield WS, Derraik JGB, Gunn AJ, Reid K, Delany T, et al. Non-Compliance with Growth Hormone Treatment in Children Is Common and Impairs Linear Growth. 2011. *PLoS ONE* 6(1): e16223. doi:10.1371/journal.pone.0016223.