

# Endocrinología infantil

- Investigación acerca del impacto de TUI TEK®: programa de apoyo para pacientes y cuidadores de niños tratados con hormona de crecimiento recombinante humana en Taiwán
- El tratamiento con hormona de crecimiento mejora la talla en pacientes nacidos pequeños para la edad gestacional, sin generar insulinoresistencia
- Adherencia al tratamiento con rhGH en pacientes pediátricos con deficiencia de hormona de crecimiento: la información generada por el paciente podrá conducir esta terapia hacia un modelo de cuidado integral
- El uso de aprendizaje automático puede identificar pacientes en riesgo de adherencia subóptima: estudio de datos del mundo real en niños que utilizaron un dispositivo de autoaplicación con conectividad
- Las firmas de expresión génica predicen la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento
- Análisis retrospectivo de soluciones integradas digitales de salud en el manejo de pacientes pediátricos tratados con hormona de crecimiento





# Investigación acerca del impacto de TUITEK®: programa de apoyo para pacientes y cuidadores de niños tratados con hormona de crecimiento recombinante humana en Taiwán

*Las intervenciones sencillas del personal de salud pueden modificar sustancialmente el entorno emocional de los pacientes con talla baja y mejorar los resultados del tratamiento hormonal.*

## Introducción

El tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) está indicado en patologías asociadas con niveles insuficientes de hormona de crecimiento (GH) durante la infancia. El apego a esta terapia puede ser altamente demandante para los pacientes y sus familiares, lo que puede relacionarse con la disminución de la adherencia terapéutica y, por ende, con resultados no satisfactorios. Así, se vuelve imperioso identificar las necesidades que conducen a estas circunstancias. Los programas de apoyo para pacientes (PAP) tienen como objetivo colaborar en la tarea de cumplimiento de las indicaciones, reducir complicaciones y alcanzar los mayores beneficios del tratamiento. TUITEK® es un PAP digital y personalizado. El programa incluye dos servicios principales:

1. Una sesión de entrenamiento para enfermeros que muestra las herramientas y las estrategias del PAP.
2. Un manual para enfermeros que contiene tanto un pantallazo del perfil personal que identifica los elementos y los desafíos que enfrentan los pacientes y los cuidadores, como una guía de llamadas personalizadas y recursos que se utilizan en las técnicas de modificación del comportamiento.

**El objetivo de este estudio es medir el impacto de TUITEK® en el conocimiento, las creencias y las percepciones de los cuidadores de los pacientes tratados con rhGH.**

## Materiales y métodos

El estudio, realizado en Taiwán, fue observacional y prospectivo e incluyó a 31 cuidadores de niños tratados con rhGH y usuarios de easypod® en Taiwán. Se analizó la experiencia con TUITEK® por un lapso de 3 meses (enero-abril de 2020). Los participantes (de 25-60 años, sin patologías mentales) se reclutaron de manera aleatorizada en un centro hospitalario.

Los cuidadores fueron contactados telefónicamente para responder a un cuestionario acerca de sus conocimientos, creencias y percepciones sobre el tratamiento de los niños. Sobre la base de las respuestas iniciales a estas preguntas se desarrolló un algoritmo personalizado para incluir temas a investigar en llamadas ulteriores, con una frecuencia quincenal. El enfermero encargado de estos contactos fue instruido para tratar solo un tema prioritario a la vez. Los aspectos a relevar fueron cuatro:

1. Coherencia entre enfermedad y tratamiento.
2. Carga emocional.
3. Ansiedad relacionada con el tratamiento.
4. Autoadministración.

En cada llamado, los cuidadores tuvieron la oportunidad de ser asesorados y apoyados, con el fin de generar cambios positivos en sus conocimientos, creencias y percepciones. Dos semanas después del último contacto, se les solicitó que completaran un cuestionario de seguimiento.

Se empleó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para comparar los cambios en las respuestas de los cuestionarios al inicio y al finalizar.

## Resultados

Se observó que entre el llamado inicial y el seguimiento, el porcentaje de cuidadores con elevado riesgo de carga emocional disminuyó en 37%. También hubo un incremento del 57% en la confianza en la autoadministración, mientras que la ansiedad se redujo en 52%. En el momento de la finalización del estudio (llamada de seguimiento final), los cuidadores clasificados de alto riesgo respecto de la coherencia entre la comprensión de la enfermedad y el tratamiento, pasaron a la categoría de bajo riesgo. Estos hallazgos fueron estadísticamente significativos y se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Cambios de los puntajes entre el inicio y el seguimiento.

	Inicio		Seguimiento		Diferencia promedio	Porcentaje de cambio (%)
	n %	Promedio	n %	Promedio		
Coherencia entre enfermedad y tratamiento	11 (35)	4,1	0 (0)	4,7	0,6*	100,0
Carga emocional	27 (87)	3,7	17 (55)	2,6	-1,0*	37,0
Ansiedad relacionada con el tratamiento	25 (81)	3,5	12 (39)	2,4	-1,1*	52,0
Autoadministración	28 (90)	1,9	12 (39)	3,4	1,5*	57,0

\*p < 0,01

## Conclusiones

Los cuatro parámetros investigados en este trabajo son centrales, ya que presentan asociaciones claras, ya establecidas en análisis previos, con baja adherencia al tratamiento con rhGH. La talla baja provoca un impacto importante en las relaciones psicosociales y la calidad de vida de los pacientes y los cuidadores. Se ha demostrado la existencia de sentimientos de culpa, preocupación persistente y temor. La carga emocional asociada con el cuidado de un niño en tratamiento con rhGH se pudo reducir a través de una simple llamada telefónica de apoyo, en el marco del programa TUI TEK®.

El programa de apoyo para pacientes TUI TEK® es una herramienta que brinda resultados reproducibles, simple y de fácil acceso para el personal de salud, con capacidad de modificar de manera positiva las necesidades de pacientes y cuidadores, con el objetivo de alcanzar los mejores resultados del tratamiento con rhGH.

**Autores:** Su P-H, Malik S, Jheeta A, et al.

**Título:** Investigating the impact of the TUI TEK® patient support programme, designed to support caregivers of children prescribed recombinant human growth hormone treatment in Taiwan.

**Fuente:** Frontiers in Endocrinology. 2022 Mayo 6;13:897956. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.897956>

# El tratamiento con hormona de crecimiento mejora la talla en pacientes nacidos pequeños para la edad gestacional, sin generar insulinoresistencia

*Impacto positivo del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana sobre la talla en 393 niños nacidos pequeños para la edad gestacional, provenientes de 27 centros de España, monitoreados durante diez años.*

## Introducción

La denominación pequeño para la edad gestacional (PEG) es aplicable a los recién nacidos que presentan peso y/o talla por debajo de dos desviaciones estándares (DE) con respecto a la media de su población de referencia. Se calcula que afecta al 3% a 10% de los nacidos vivos. Si bien la mayoría de estos niños podrá revertir esta situación durante el primer año de vida, un 10% aproximadamente continuará con talla baja durante su infancia y adolescencia.

El único tratamiento aprobado para los niños nacidos PEG, sin crecimiento de recuperación, es la administración de hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH). Esta terapia produce insulinoresistencia (IR) transitoria, lo cual ha generado preocupación acerca de su potencial diabetogénico.

Dado que hasta el momento solo se ha estudiado la relación entre GH e IR en períodos cortos de tratamiento, se desarrolló este estudio multicéntrico y observacional con el objetivo de analizar dicha relación durante diez años de seguimiento de los pacientes tratados.

## Materiales y métodos

Participaron 27 centros de España y se incluyeron niños con edades  $\geq 4$  años y diagnóstico de PEG, tratados con rhGH. Se incorporaron 393 pacientes, los cuales fueron divididos en grupos según estadio de Tanner I o  $> I$  y según la edad de inicio del tratamiento: comienzo temprano ( $\leq 6$  años) o comienzo tardío ( $> 6$  años). Los datos se obtuvieron de manera prospectiva desde 2007 y retrospectiva desde el inicio de la terapia (2005-2007).

El objetivo primario del estudio fue determinar la progresión y/o desarrollo de IR en el largo plazo, mediante la determinación del índice HOMA-IR. Se analizaron anualmente variables auxológicas: velocidad de aumento de talla (VT), peso, talla; efectos metabólicos –niveles de IGF-1 en ayunas, triglicéridos plasmáticos, lipoproteínas de alta densidad, hemoglobina glicosilada ( $HbA_{1c}$ )– y hormonas tiroideas.

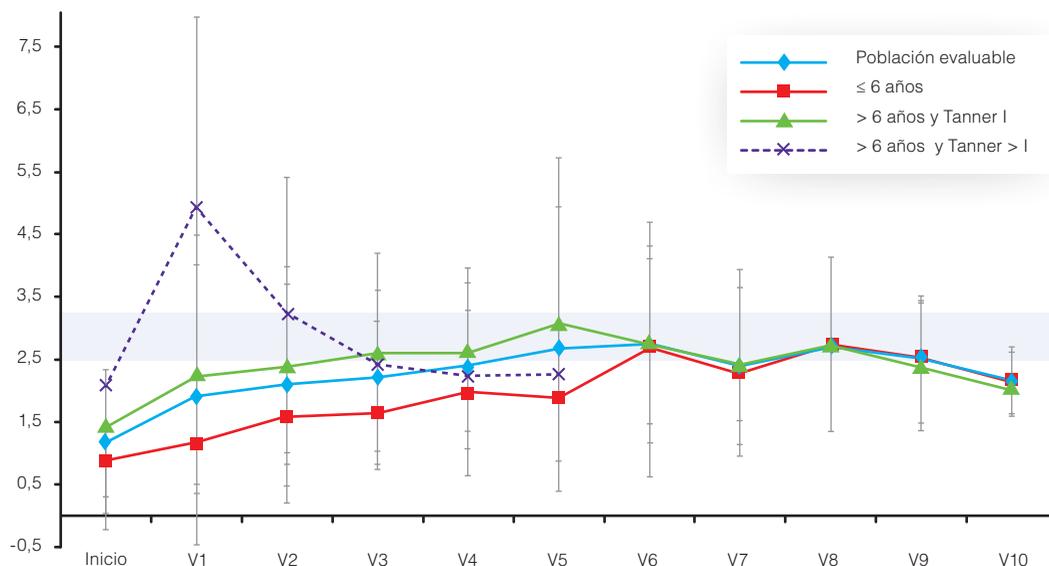
## Resultados

El análisis final de este trabajo se realizó en octubre de 2018. El número de pacientes considerados evaluables resultó en 393 ( $n = 393$ ). La edad promedio de inicio de tratamiento, en la muestra analizada, fue de  $7,2 \pm 2,8$  años. Los pacientes que completaron la terapia fueron 150 (38,17%).

Durante el primer año de tratamiento con rhGH, el HOMA-IR se incrementó significativamente de modo general y fue de  $0,62 \pm 1,47$ ;  $0,40 \pm 0,40$  en el grupo de Tanner I  $\leq 6$  años vs.  $0,80 \pm 1,65$  en el grupo de Tanner I  $> 6$  años y  $0,99 \pm 3,16$  en el grupo de Tanner II. No se observaron diferencias significativas luego de ese lapso, aunque la tendencia ascendente se mantuvo hasta la visita 6. En ambos grupos de edades los valores de HOMA-IR fueron similares y permanecieron dentro de los límites normales. El incremento fue mayor en el grupo  $\leq 6$  años al momento de la visita 3, pero en la visita 6, ambas poblaciones tuvieron índices semejantes dentro de la normalidad (Figura 1).

No se halló relación entre el índice HOMA-IR y la VT, a excepción de la evaluación en el segundo año ( $p < 0,05$ ).

Durante el tratamiento con rhGH no se observaron cambios significativos en los niveles de triglicéridos plasmáticos, lipoproteínas de alta densidad,  $HbA_{1c}$  ni hormonas tiroideas.



**Figura 1** (adaptada). Índice HOMA-IR medido por visita (desde el inicio hasta la visita 10) y por edad de inicio de tratamiento (Tanner I y Tanner II).

## Conclusiones

El estudio a largo plazo realizado sobre la población de niños nacidos PEG, en tratamiento con rhGH, mostró que a pesar del incremento en los valores promedio del índice HOMA-IR observados durante el primer año de la terapia, estos permanecieron estables y dentro del rango normal.

Otros autores realizaron estudios similares que llegaron a las mismas conclusiones. En lo que respecta al IGF-1, este trabajo demostró su incremento significativo durante el primer año evaluado, y menos significativo entre las visitas 1 y 2. La VT media obtenida fue mayor de 2 DE (*score* de DE). Luego del primer año, el *score* de DE de la VT comenzó a disminuir. En los primeros 3 años se observó un aumento de peso, que luego presentó valores de estabilización. En esta misma línea, el índice de masa corporal permaneció estable durante el tratamiento y decreció hacia el final del seguimiento. Los efectos adversos relacionados con el metabolismo de los hidratos de carbono, observados en este estudio, fueron leves y transitorios.

A modo de resumen, se puede afirmar que el tratamiento con rhGH en pacientes pediátricos nacidos PEG generó aumento del índice HOMA-IR y del IGF-1, que permanecieron estables y se mantuvieron dentro de los límites normales, lo cual indica que esta terapéutica, a largo plazo, no conduce a resistencia a la insulina y es efectiva y segura a los efectos de obtener una talla normal en la adultez.

**Autores:** López-Siguero JP, Martínez-Aedo MJ, Bermúdez de la Vega JA, et al.

**Título:** Growth hormone treatment does not lead to insulin resistance nor excessive rise in IGF-1 levels, while improving height in patients small for gestational age. A long-term observational study.

**Fuente:** Clinical Endocrinology (Oxford). 2022;96:558-568. <https://doi.org/10.1111/cen.14626>.

# Adherencia al tratamiento con rhGH en pacientes pediátricos con deficiencia de hormona de crecimiento: la información generada por el paciente podrá conducir esta terapia hacia un modelo de cuidado integral

*Las soluciones digitales en salud avanzan rápidamente para lograr un mayor éxito de la terapia hormonal y representan una enorme oportunidad de alivio emocional para las familias de pacientes tratados con rhGH.*

## Introducción

El éxito de la terapia con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) depende de diferentes variables. Es necesario un inicio precoz en la infancia, que se prolonga muchos años, hasta alcanzar la talla esperada, y la adherencia terapéutica resulta crucial en el logro del objetivo. Estas características imponen una notable carga física y psicológica sobre los pacientes y los cuidadores y una presión considerable en el equipo de salud.

Existen dos elementos fundamentales para que se logre una adherencia óptima: el comportamiento del paciente y la continuidad del tratamiento en el tiempo.

En esta revisión se debaten los desafíos que enfrentan tanto los pacientes como los profesionales de la salud, los factores que tienen influencia positiva o negativa sobre la adherencia y se analiza el valor de las herramientas digitales.

La importancia del análisis de los datos que el propio paciente y su entorno pueden proporcionar a través de la digitalización es vital para conducir el tratamiento con la mejor adherencia posible. El objetivo de la reseña es colocar el enfoque en el desarrollo de futuros medios digitales para continuar avanzando en el manejo personalizado de esta terapia.

## Identificación de factores que afectan la adherencia

El tratamiento de los trastornos del crecimiento se extiende hasta alcanzar la talla adulta, y esa travesía de muchos años involucra aplicaciones de rhGH diarias y controles cada 6 meses. Los adolescentes con deficiencia de hormona de crecimiento (DGH) pueden requerir cuidados particulares en esa transición para optimizar la composición corporal y la maduración, y controlar los factores metabólicos que afecten negativamente su salud cardiovascular. El personal de salud debe estar preparado para manejar las circunstancias propias de esos momentos, tales como eventos clínicos, emocionales y de comportamiento, que pongan en riesgo la adherencia al tratamiento e incluso su continuidad.

## Medicina participativa e intervenciones digitales

Las tecnologías digitales se han convertido en una parte esencial de la vida diaria. Si bien su utilización es una realidad en salud, aún resta que se concrete la aceptación generalizada en la comunidad, lo que representa un desafío para quienes desarrollan este tipo de avances. El objetivo es que sirvan para indicar pautas de comportamiento que faciliten la adherencia. Los factores socio-culturales, como el sexo, la etnia y el nivel de instrucción de los pacientes, son relevantes al momento de aceptar el uso de medios digitales. Por último, las investigaciones recientes han mostrado que la existencia de publicaciones que avalen el uso de estas metodologías es muy importante para que pacientes y cuidadores confíen en ellas y las adopten.

## Mejora de la adherencia en los trastornos del crecimiento tratados con rhGH

El dispositivo autoinyector easypod® tiene la capacidad de transmitir datos hacia una plataforma web que permite al personal de salud acceder y monitorear el tratamiento. Sobre esta base se realizó el *Easypod® Connect Observational Study (ECOS)* para evaluar el impacto de este ecosistema digital en usuarios de varios países. El trabajo demostró que el dispositivo puede colaborar en el logro de una adherencia elevada ( $\geq 85\%$  de los mg de rhGH inyectados/mg indicados) durante varios años. Se obtuvo información de 20.264 pacientes, provenientes de 38 países, desde 2007 hasta finales de 2020. Una conclusión muy importante de esta investigación fue que los niveles de adherencia tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre el cambio del *score* de desviación estándar de la talla desde el inicio del tratamiento.

## Uso de datos generados por el paciente para el desarrollo de herramientas digitales

La expansión de los ecosistemas digitales como el easypod® connect a través del agregado de nuevas herramientas ofrece una enorme oportunidad para aumentar los beneficios del tratamiento mediante el uso de un ciclo iterativo. Este enfoque propone la generación de hipótesis basadas en los datos aportados por el paciente, que luego serán validadas para determinar la factibilidad de crear un nuevo desarrollo tecnológico con aplicación clínica (Figura 1).

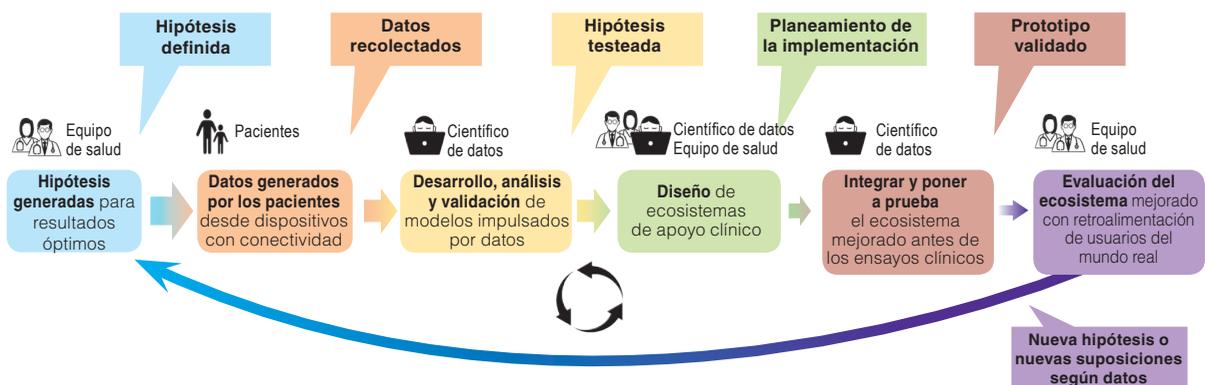


Figura 1. Bucle de retroalimentación continuada basado en datos generados por el paciente.

## Programas de apoyo al paciente: TUI TEK®

Los programas de apoyo al paciente (PAP) con enfoque psicológico fueron diseñados para acompañar la gestión de la enfermedad y su tratamiento. TUI TEK® es un PAP digital personalizado que contiene recursos para modificar pautas de comportamiento. Es una herramienta digital con potencial para incrementar la adherencia y los resultados de los tratamientos con rhGH.

## Conclusiones

La relación entre la baja adherencia y la escasa respuesta a la rhGH es clara. El apoyo mediante tecnologías digitales fue lento en un principio, pero luego se ha acelerado con mayor aceptación entre pacientes y personal de salud. Este camino seguirá evolucionando para facilitar el tratamiento de los pacientes con DGH. En particular, los beneficios de las propuestas con bucles iterativos representan un gran futuro para el control de esta enfermedad.

**Autores:** Savage M, Fernández-Luque L, Graham S, et al.

**Título:** Adherence to r-hGH therapy in pediatric growth hormone deficiency: Current perspectives on how patient-generated data will transform r-hGH treatment towards integrated care.

**Fuente:** Patient Preference and Adherence. 2022;16:1663-1671. <https://doi.org/10.2147/PPA.S271453>.

# El uso de aprendizaje automático puede identificar pacientes en riesgo de adherencia subóptima: estudio de datos del mundo real en niños que utilizaron un dispositivo de autoaplicación con conectividad

*La inteligencia artificial al servicio de la salud: primer intento de integración de un modelo de aprendizaje automatizado con un ecosistema digital para monitoreo remoto del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana.*

## Introducción

La hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) es un desarrollo científico que ha facilitado el acceso al tratamiento de los trastornos del crecimiento. Se aplica por vía subcutánea diariamente, habitualmente durante varios años. Se considera que esta terapia es exitosa cuando se alcanza, al cabo de 12 meses de tratamiento, una velocidad de crecimiento que duplique el valor inicial. Existe una elevada correlación entre la velocidad de aumento de la talla calculada tres meses después del comienzo de la medicación, con la calculada a los 12 meses. Un factor muy relevante para la respuesta a este tratamiento es la adherencia del paciente. Se define que esta es óptima cuando se aplica el 85% de las dosis diarias, lo cual es equivalente a la administración de 6 inyecciones semanales, como mínimo. La medición de esta variable ha sido difícil y se han utilizado anteriormente métodos poco confiables. Esta dificultad podría reducirse mediante el uso de un dispositivo de autoaplicación electromecánico de rhGH (easypod®) que posee un sistema de conectividad que registra y almacena datos como fecha, hora y dosis aplicada, accesibles de manera remota por los profesionales de la salud (Figura 1). Esta información es de gran utilidad para evaluar la adherencia terapéutica individual, como también el comportamiento de la población tratada con rhGH.

El objetivo de este estudio fue el desarrollo de un modelo de aprendizaje automático, utilizando los datos obtenidos –durante los tres primeros meses de tratamiento– a través del dispositivo de autoaplicación, con la finalidad de predecir la adherencia subóptima al tratamiento con rhGH en pacientes con trastornos del crecimiento.



Figura 1. Ecosistema de conexión easypod® para monitoreo remoto de tratamiento.

## Materiales y métodos

Este estudio analizó los datos generados por los pacientes usuarios de easypod® en todo el mundo, entre 2007 y abril de 2020. Los criterios de inclusión fueron: que el paciente hubiese iniciado el uso del dispositivo antes de los 18 años y que hubiesen pasado al menos 12 meses entre la primera y la última aplicación registradas. Se tomaron en cuenta las siguientes características de los primeros tres meses de tratamiento: número de transmisiones, número de modificaciones de la dosis indicada, configuraciones de comodidad del dispositivo utilizadas con mayor frecuencia, adherencia semanal promedio, desviación estándar de adherencia semanal e información personal del paciente, tal como sexo y edad de comienzo del uso de easypod®. El objetivo del presente estudio fue determinar el nivel de adherencia promedio calculada a los 3, 6 y 9 meses de comenzado el tratamiento, con relación al umbral óptimo. La población reunida incluyó 10.929 pacientes usuarios del dispositivo. La adherencia se clasificó como óptima ( $\geq 85\%$ ) o subóptima ( $< 85\%$ ).

## Resultados

La adherencia promedio y la desviación estándar de esta durante los tres primeros meses de tratamiento fueron los dos predictores más importantes de adherencia en los siguientes 3, 6 y 9 meses de la terapia con rhGH. Los valores elevados de adherencia promedio se correlacionaron con el grupo de adherencia óptima, mientras que los valores altos de desviación estándar lo hicieron con el grupo de adherencia subóptima. Otros resultados del estudio demostraron que fue más probable que los pacientes que transmitieron sus datos con mayor frecuencia alcanzaran la adherencia óptima y que los pacientes que comenzaron a utilizar el dispositivo a mayor edad presentaran adherencia subóptima. Asimismo, la configuración de velocidad rápida de inyección fue predictiva de adherencia óptima.

## Conclusiones

Este estudio se realizó poniendo el énfasis en las técnicas de inteligencia artificial, para evaluar su utilidad en el procesamiento de datos conducentes a la toma de las mejores decisiones por parte de los profesionales de la salud. Los datos obtenidos de casi 11.000 pacientes con trastornos de crecimiento, usuarios del dispositivo easypod®, pudieron predecir la adherencia futura con una sensibilidad de 72% a 77% y una especificidad de 80% a 81%, contribuyendo a la mejora de la comunicación y la posibilidad de intervenciones oportunas para la mejora del resultado terapéutico.

**La transmisión poco frecuente de datos, la configuración de comodidad del dispositivo y el comienzo de tratamiento a mayor edad demostraron ser los factores predictores más importantes del riesgo de adherencia subóptima en los siguientes 3, 6 y 9 meses luego del inicio de la terapia con rhGH.**

**Autores:** Spataru A, van Dommelen P, Arnaud L, et al.

**Título:** Use of machine learning to identify patients at risk of sub-optimal adherence: study based on real-world data from 10,929 children using a connected auto-injector device.

**Fuente:** BMC Medical Informatics and Decision Making. 2022;22(1):179. <https://doi.org/10.1186/s12911-022-01918-2>.

# Las firmas de expresión génica predicen la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento

*Este estudio condujo al hallazgo de nuevas formas de predecir la respuesta a la terapia con hormona de crecimiento recombinante humana en dos importantes trastornos del crecimiento.*

## Introducción

La hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) se utiliza para el tratamiento de los trastornos de crecimiento, tales como la deficiencia de hormona de crecimiento (DGH) y el síndrome de Turner (ST). Se han desarrollado modelos para intentar predecir los resultados de la terapia, pero hasta el momento han resultado inexactos.

El transcriptoma medido en sangre antes del inicio del tratamiento ha demostrado tener relación con la respuesta a la rhGH durante el primer año de terapia, pero se desconoce su valor predictivo a más largo plazo. Esta respuesta se considera un marcador primario del resultado terapéutico en términos del crecimiento.

La valoración del transcriptoma de tejidos oncológicos se ha utilizado ampliamente para tipificar tumores y predecir la respuesta al tratamiento. En este estudio, a diferencia de los anteriores, se investigaron los perfiles de expresión génica en sangre periférica, para evaluar su capacidad de predecir la respuesta a la administración de rhGH en cada año de tratamiento, y hasta los 5 años de iniciado, en dos trastornos del crecimiento que representan el 60% de las indicaciones de esta medicación en los Estados Unidos, Europa y el Reino Unido.

## Materiales y métodos

Se analizaron 1.219 marcadores genéticos. Los genes seleccionados tienen relación con la regulación del crecimiento y la acción de la hormona de crecimiento (GH). El perfil transcriptómico se obtuvo a partir de ARN de sangre periférica. Se investigaron las asociaciones entre la expresión génica basal y la velocidad de aumento de talla (VT) en cada año de tratamiento. El valor predictivo potencial de los genes estudiados se determinó con el uso de bosques aleatorios como técnica estadística principal.

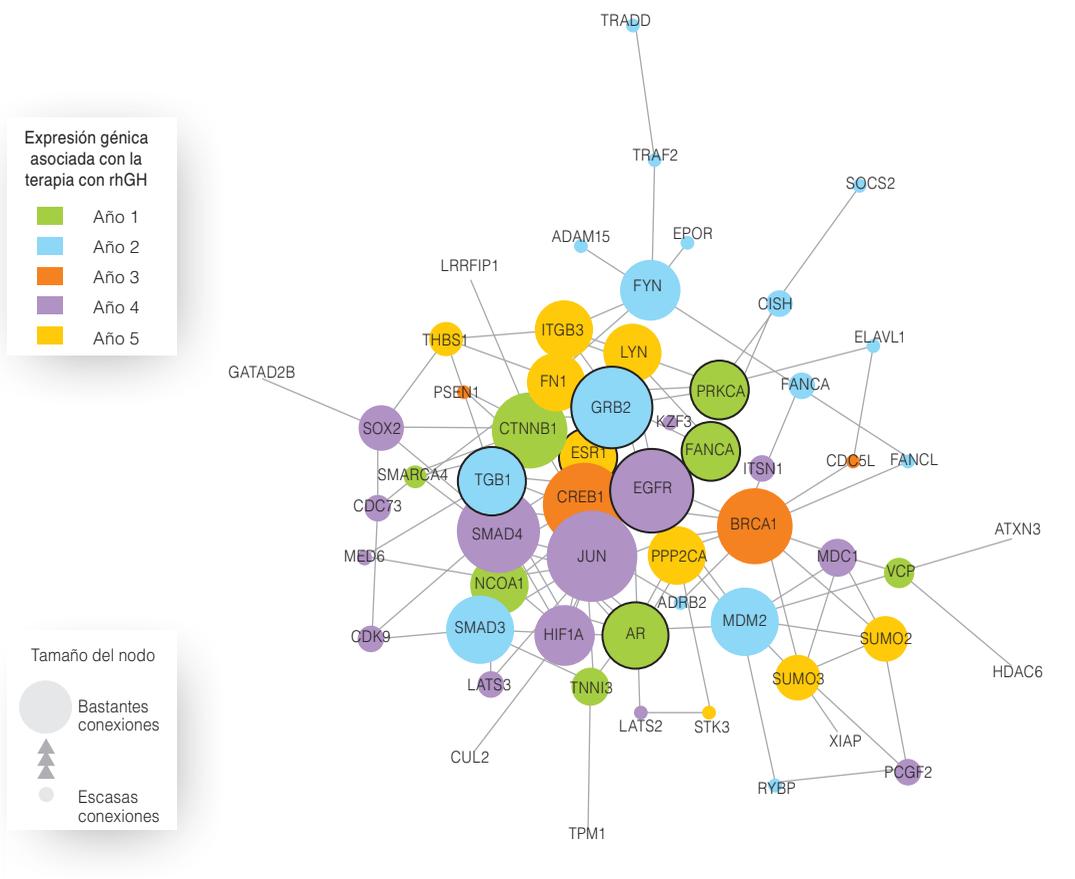
## Resultados

Las asociaciones entre los polimorfismos genéticos y la respuesta al tratamiento no fueron lo suficientemente sólidas para ser utilizadas en la predicción de la tasa de crecimiento.

Se observó coincidencia de ciertos grupos de genes en las dos patologías, que fue analizada con la técnica de mapeo de interacciones (interactoma) (Figura 1). Los genes presentes en las zonas de superposición de este modelo teórico se utilizaron para clasificar la respuesta a la rhGH en ambas patologías, en cada año de tratamiento, como alta o baja.

Estos marcadores transcriptómicos se pueden combinar con el fenotipo basal de los pacientes con ST y/o DGH para una mejor predicción de la respuesta a la administración de rhGH.

**El transcriptoma sérico basal de pacientes con ST y/o DGH se puede emplear para clasificar la respuesta a la terapia con rhGH en cada año de tratamiento, durante 5 años.**



**Figura 1.** Estructura de la red de interacciones entre genes comunes a DGH y ST relacionados con la respuesta al tratamiento con rhGH.

## Conclusiones

La mayor fortaleza de este estudio fue haber podido identificar marcadores predictivos y mecanismos genómicos comunes relacionados con la respuesta temprana y tardía al tratamiento de dos trastornos de crecimiento diferentes.

Esta investigación es un avance hacia la predicción individualizada de la respuesta a la administración de rhGH, que reviste particular interés, puesto que la respuesta a la rhGH durante el primer año de tratamiento se considera el marcador primario de la respuesta del crecimiento.

Este trabajo condujo a tres nuevos hallazgos de suma importancia:

1. Demostró la utilidad del transcriptoma obtenido de sangre periférica para la clasificación de la respuesta al tratamiento en la DGH.
2. El análisis a través de redes (interactomas) representa un método novedoso para determinar características genómicas.
3. Se logró identificar la presencia de un grupo de genes comunes en la DGH y el ST, que se puede utilizar para clasificar la respuesta y podrían permitir el desarrollo de un test para perfeccionar el enfoque clínico de estas patologías.

**Autores:** Stevens A, Murray P, De Leonibus C, et al.

**Título:** Gene expressions signatures predict response to therapy with growth hormone.

**Fuente:** Pharmacogenomics Journal. 2021;21(5):594-607. <https://doi.org/10.1038/s41397-021-00237-5>

# Análisis retrospectivo de soluciones integradas digitales de salud en el manejo de pacientes pediátricos tratados con hormona de crecimiento

*El tratamiento a largo plazo de niños supone un desafío para ellos, sus padres o cuidadores. Proveer adecuado apoyo es de vital importancia y genera grandes beneficios adicionales. Se analizan las características y la utilidad del sistema de autoinyección y monitoreo remoto easypod®.*

## Introducción

En la última década, los sistemas de salud han experimentado la revolución digital. La conectividad, la tecnología móvil, la inteligencia artificial y las técnicas de realidad virtual y aumentada han marcado una diferencia en el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes. La digitalización ha contribuido a mejorar el acceso de los pacientes a la información y facilitar el monitoreo, las intervenciones y la comunicación con el equipo de salud. Durante la pandemia causada por la COVID-19, su papel ha sido fundamental para mantener los sistemas operativos, ayudando a los pacientes a que pudieran acceder a los cuidados sin exponerse al riesgo de infección.

Las soluciones digitales son específicas para distintas patologías y, además, deben adecuarse a las complejidades de la población en cuestión, en los diferentes países del mundo. En este trabajo se da a conocer la experiencia de más de una década de trabajo en esta área, relativa a la terapia con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) en niños y adolescentes.

## Tratamiento con rhGH

La GH cumple una importante función en el desarrollo físico y el mantenimiento de la salud, en general, y cardiovascular, en particular. Existen condiciones genéticas, ambientales, metabólicas y nutricionales que conducen a las alteraciones del crecimiento en los niños. En estos casos está indicada la terapia con rhGH. Esta hormona se debe inyectar diariamente, lo que implica el compromiso de los padres y cuidadores para lograr la adherencia terapéutica. Se deben realizar controles semestrales, en los cuales los profesionales de la salud, además de evaluar los resultados en términos de crecimiento, deben estar atentos a las situaciones emocionales y de comportamiento de los pacientes, en especial en el momento de la entrada a la adolescencia (cuando el paciente toma el control de la autoadministración de su medicación). Hay dos elementos fundamentales para obtener los resultados esperados para esta terapia: la adherencia y la continuidad. Sobre la base del relato del paciente o sus cuidadores o por el recuento de ampollas aplicadas no es sencillo medir la adherencia con precisión. Así, adquieren relevancia los medios para obtener estas mediciones de manera estandarizada, a fin de apoyar el manejo de los pacientes.

## Ecosistema digital para tratamiento con rhGH

En 2006, Merck lanzó al mercado el dispositivo easypod®, diseñado para facilitar la autoaplicación de rhGH en niños con trastornos del crecimiento. Con el paso de los años y la evolución de la tecnología, el dispositivo se fue modificando para proveer mejor información al personal de salud (Figura 1). En 2011 se incluyó la posibilidad de transmisión de los datos registrados; en 2014 se desarrolló una aplicación para cargar la información desde teléfonos móviles y, finalmente, el dispositivo con conectividad remota se terminó de perfeccionar en 2020. El ecosistema actualmente incluye la plataforma de conectividad del easypod® y el sistema de reporte, la aplicación growlink® que puede ser utilizada por pacientes y sus familias para monitorizar el progreso y que aporta información educativa, y el programa de apoyo al paciente (PAP). La utilización de estas herramientas permite, además, generar evidencia (en forma anónima) para estudios clínicos. La empresa ha recolectado datos de más de 25.000 pacientes, en casi 40 países, y su análisis está dirigido a dar apoyo al trabajo del equipo de salud.



**Figura 1.** Ecosistema de salud digital vinculado al easypod®.

## Generación de evidencia

Mejorar la adherencia a un tratamiento requiere estimar su magnitud y el ecosistema easypod® permite medirla. Sin embargo, es claro que se requiere evidencia científica que apoye la eficacia clínica de las soluciones digitales. Para lograr esto, la compañía que desarrolló el dispositivo llevó a cabo el *Easypod® Connect Observational Study* (ECOS), de diseño observacional, que incluyó a casi 1.200 niños con trastornos del crecimiento. El trabajo mostró elevada adherencia a la terapia con rhGH administrada a través del easypod®, sostenida en el tiempo. La media en el primer año de tratamiento fue de 93,7% y de 87,2% en el tercer año. A lo largo de 5 años, el valor fue de 89,3%, lo cual es equivalente a la aplicación de al menos seis ampollas todas las semanas. Además, estos resultados se asociaron positivamente con la eficacia en términos de talla y velocidad de aumento de talla evaluadas, al cabo de 1 y 2 años de iniciada la terapia, como también permitieron identificar situaciones de baja adherencia.

## Análisis de resultados

En febrero de 2021 se obtuvieron datos de todos los pacientes tratados desde 2007 hasta fin de 2020. En total, se incluyeron 20.264 individuos de 38 países. La proporción anual de pacientes con elevada adherencia ( $\geq 85\%$  de las dosis aplicadas) mostró una tendencia al incremento a lo largo del tiempo, pero con variaciones regionales. La tendencia ascendente se observó en países de Europa, Norteamérica y Asia, aunque no en Latinoamérica ni el Caribe.

Con la finalidad de extraer datos relacionados con las modificaciones de la talla se incluyeron pacientes  $\leq 18$  años con un tiempo  $\geq 2$  años del registro de los datos e información sobre adherencia disponible. Se observó que el crecimiento de recuperación (*catch-up*) presentó una asociación estadísticamente significativa con los niveles altos de adherencia.

Las soluciones digitales en salud representan mucho más que un modo de administración de un medicamento. Su objetivo fundamental es colaborar con el equipo de salud y, sobre todo, con los pacientes, para que puedan alcanzar el objetivo esperado con el mayor confort y adherencia posibles. El sistema easypod® de autoinyección de rhGH y monitoreo remoto es un ejemplo de ello.

## Conclusiones

En un futuro cercano, las nuevas tecnologías de inteligencia artificial se irán incorporando para otorgar satisfacción y bienestar físico y mental a los pacientes pediátricos con necesidad de tratamiento con rhGH.

**Autores:** Tornincasa V, Dixon D, Le Masne Q, et al.

**Título:** Integrated digital health solutions in the manage of growth disorders in pediatric patients receiving growth hormone therapy: A retrospective analysis.

**Fuente:** *Frontiers in Endocrinology*. 2022 Junio 30;13:882192. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.882192>

Los textos de Art culos Destacados (AD) fueron seleccionados por la compa ña patrocinante de este ejemplar. El Departamento Editorial de i+d S.A. realiz la aplicaci n y la adecuaci n de im genes, el dise ño y la adaptaci n gr fica a esta versi n de Art culos Destacados (AD) de Endocrinolog a Infantil. El Grupo Merck S.A. tiene autorizaci n para difundir el presente material por medio de sus plataformas digitales oficiales. Prohibida la reproducci n total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorizaci n expresa de i+d S.A. Impreso en la Rep blica Argentina, febrero de 2023. Colecci n Art culos Destacados (AD), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en tr mite. Hecho el dep sito que establece la Ley N° 11723.

# ECOSISTEMA **saizen**<sup>®</sup>

Solución integral para el tratamiento con Hormona de Crecimiento



**easypod**<sup>™</sup>



**growlink**

**saizen**<sup>®</sup>  
ECOSISTEMA



**easypod connect**<sup>™</sup>



**CRECER+**  
PROGRAMA DE SOPORTE  
AL PACIENTE DE  
ENDOCRINOLOGÍA



Escanee el código QR para acceder al prospecto de Saizen<sup>®</sup>

Autorizada su exhibición exclusivamente en eventos destinados a profesionales de la salud facultados para prescribir y/o dispensar medicamentos de venta bajo receta.

Saizen<sup>®</sup> 6 mg y 12 mg, Certificado N° 40.871, Información para prescribir aprobada por Disposición ANMAT N°8930/22. EasyPod<sup>®</sup>, Certificado N° PM+1654-21.

Merck S.A.

Tronador 4890 4to. Piso  
(C1430DNN) Ciudad de Buenos Aires

AR-SAI-00081 - Enero 2023

**MERCK**

# DESCUBRIENDO EL Mañana

A lo largo de más de 350 años, nos une la pasión por la curiosidad y las nuevas ideas.

Más de 5000 investigadores de Merck se dedican todos los días a descubrir soluciones innovadoras para el cuidado de la salud y a desarrollar nuevas tecnologías.

**Somos mentes curiosas dedicadas al progreso humano.**



**Merck S.A.**  
Tronador 4890 Piso 4° (C1430DNN)  
Ciudad de Buenos Aires  
Tel.: (011) 4546-8100

[www.merckgroup.com/ar-es](http://www.merckgroup.com/ar-es)

AR-NONPR-00366/octubre2022

**MERCK**