



## Artículo Científico Valorado Críticamente

# Ausencia de beneficio de la terapia combinada con análogo de hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) y hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) en pacientes con pubertad temprana o precoz

## Lack of benefit from combined therapy with gonadotropin-releasing hormone analog (GnRHa) and recombinant human growth hormone (rhGH) in patients with early or precocious puberty

Manuel André Virú-Loza<sup>1,a,b</sup>

DOI

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.141.907>

### RESUMEN

**Conclusiones del estudio:** El análisis general no indica beneficio de la terapia combinada (análogo de hormona liberadora de gonadotropina [GnRHa] + hormona de crecimiento humana recombinante [rhGH]) versus solo GnRHa, solo rhGH o ausencia de tratamiento. Sin embargo, hay beneficios en mayor o menor medida en ciertas subpoblaciones. **Comentario crítico:** El artículo es relevante al no haber previamente un meta-análisis sobre la terapia combinada. Por otro lado, es importante ya que la terapia combinada implica el uso de rhGH, el cual puede ser costoso, de difícil adherencia y conllevar a efectos adversos. Además, la conclusión general del artículo - no usar terapia combinada - es aplicable. Sin embargo, falta la evaluación de sesgo de publicación y de reporte selectivo, y hay conclusiones secundarias que requieren una mejor explicación. La presente revisión crítica no encuentra evidencia suficiente para sugerir que la terapia combinada pueda ser efectiva en alguna subpoblación.

**Palabras Clave:** Pubertad Precoz, Hormona Liberadora de Gonadotropina, Hormona del Crecimiento, Metaanálisis, Revisión Sistemática. (Fuente: DeCS-BIREME).

### ABSTRACT

**Study conclusions:** The overall analysis does not indicate benefit of combination therapy (gonadotropin-releasing hormone analog [GnRHa] + recombinant human growth hormone [rhGH]) versus GnRHa alone, rhGH alone, or no treatment. However, there are benefits to a greater or lesser extent in certain subpopulations. **Critical comment:** The article is relevant as there was no previous meta-analysis on combination therapy. On the other hand, it is important since combination therapy involves the use of rhGH, which can be expensive, difficult to adhere to, and lead to adverse effects. Furthermore, the general conclusion of the article - do not use combination therapy - is applicable. However, the assessment of publication bias and selective reporting is lacking, and there are secondary conclusions that require better explanation. The present critical review does not find sufficient evidence to suggest that combination therapy may be effective in any subpopulation.

**Keywords:** Precocious Puberty, Gonadotropin-Releasing Hormone, Growth Hormone, Meta-Analysis, Systematic Review. (Source: DeCS-BIREME).

### FILIACIÓN

- Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
- Médico Pediatra.
- Maestro en Ciencias en Investigación Epidemiológica.

### ORCID

- Manuel André Virú-Loza  
[0000-0001-6637-6463](https://orcid.org/0000-0001-6637-6463)

### CORRESPONDENCIA

Manuel André Virú-Loza  
Dirección: Jr. Piedra Bigua 2241-A, La Huayrona, San Juan de Lurigancho. Lima-Perú.

### EMAIL

[m.andre.viru@gmail.com](mailto:m.andre.viru@gmail.com)

### CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor niega conflictos de interés.

### FINANCIAMIENTO

Autofinanciamiento.

### CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

Manuel André Virú-Loza redactó la totalidad del manuscrito.

### REVISIÓN DE PARES

Recibido: 14/02/2021  
Aceptado: 30/03/2021

### COMO CITAR

Virú-Loza, M. Ausencia de beneficio de la terapia combinada con análogo de hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) y hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) en pacientes con pubertad temprana o precoz. Revista Del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, 2021, 14(1), 100 - 102  
<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.141.907>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.  
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109  
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731  
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa  
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

**Carátula o presentación.****Título descriptivo**

Ausencia de beneficio de la terapia combinada con análogo de hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) y hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) en pacientes con pubertad temprana o precoz.

**Referencia bibliográfica del artículo**

Song W, Zhao F, Liang S, Li G, Xue J. Is a combination of a GnRH agonist and recombinant growth hormone an effective treatment to increase the final adult height of girls with precocious or early puberty? *Int J Endocrinol.* 2018;2018.

**Resumen estructurado del estudio valorado****1. Fuentes de datos y estrategia de búsqueda bibliográfica**

Los autores realizaron su búsqueda bibliográfica en Medline, Cochrane, EMBASE y Google Scholar, empleando un periodo de cobertura que abarca hasta el 15 de marzo de 2018<sup>(1)</sup>. Utilizaron las siguientes palabras clave: “gonadotropin releasing hormone agonist/analogue”, “precocious puberty/early puberty”, “randomized controlled trial” y “height”<sup>(1)</sup>. También se evaluó las referencias de los estudios identificados a través de las palabras clave para ver si también eran relevantes<sup>(1)</sup>. No se describe algún filtro relacionado al idioma<sup>(1)</sup>.

**2. Metodología**

2 autores evaluaron independientemente los resúmenes de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica para ver si cumplían con los criterios de inclusión<sup>(1)</sup>. Incluyeron estudios con un diseño de ensayo controlado aleatorizado o cuasi-aleatorizado, aquellos que estudiaban niñas con pubertad temprana o precoz, los que comparaban análogos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRHa) + hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) versus solo GnRHa, solo rhGH o ausencia de tratamiento y estudios que siguieron a los participantes hasta alcanzar su talla adulta final<sup>(1)</sup>. Excluyeron reportes de casos, cartas al editor, comentarios o editoriales, aquellas publicaciones sin resultados cuantitativos, y estudios en pacientes con enfermedades crónicas que pueden influenciar el crecimiento, cromosomopatías o deficiencia de hormona de crecimiento<sup>(1)</sup>.

De cada estudio extrajeron los siguientes datos: tamaño de muestra, edad, grupos intervención y control, duración y tipo de estudio, tratamiento y variables de resultado<sup>(1)</sup>. Pidieron los datos faltantes al investigador principal del estudio correspondiente<sup>(1)</sup>.

2 revisores seleccionaron los ensayos en base a la lista de chequeo de la Cochrane Collaboration para evaluar el riesgo de sesgo<sup>(1)</sup>.

En cada participante se calculó la diferencia entre el score de desviación estándar (SDE) de la talla adulta final y el SDE de la talla inicial<sup>(1)</sup>. Posteriormente se calculó la media de estas diferencias en cada grupo de tratamiento y control<sup>(1)</sup>. La variable de resultado fue la diferencia de medias (DM) entre las cohortes de tratamiento y las de control<sup>(1)</sup>.

Evaluaron la heterogeneidad de los estudios con la prueba chi-cuadrado e I<sup>2</sup><sup>(1)</sup>. Emplearon modelos de

efectos aleatorios y modelos de efectos fijos según el grado de heterogeneidad<sup>(1)</sup>. El análisis de sensibilidad usó el enfoque “leave-one-out”<sup>(1)</sup>.

**3. Estudios incluidos**

De 79 artículos identificados en la búsqueda bibliográfica, finalmente 9 estudios fueron incluidos en el estudio<sup>(1)</sup>.

**4. Resultados principales**

a. Pubertad temprana: GnRHa + rhGH vs. solo rhGH.

Al analizar 2 estudios (uno no tuvo seguimiento hasta alcanzar la talla adulta, por lo que usaron la talla final en vez de la talla adulta), no hallaron diferencia (DM: 0.27 IC95%: -0,01 a 0,56)<sup>(1)</sup>.

b. Pubertad temprana: GnRHa y rhGH vs. no tratamiento.

Hubo 3 estudios<sup>(1)</sup>. El retiro del estudio de Saggese y cols. tuvo un gran efecto en el análisis de sensibilidad<sup>(1)</sup>. Por tanto, se analizó en conjunto los otros dos estudios, lo cual mostró que no hubo diferencia (DM: -0,31; IC95%: -0,73 a 0,11)<sup>(1)</sup>.

c. Pubertad precoz central idiopática (PPCI).

Encontraron 4 estudios (1). Los estudios de Liang y cols. y Pasquino y cols. tuvieron un gran efecto al realizar el análisis de sensibilidad<sup>(1)</sup>. El análisis de los otros dos estudios en su conjunto mostró que no hubo diferencia entre las cohortes experimentales y las de control (DM: 0,4; IC95%: -0,01 a 0,81)<sup>(1)</sup>.

**5. Conclusiones de los autores del estudio**

a. El análisis general no indica beneficio alguno de la terapia combinada<sup>(1)</sup>.

b. El beneficio de la terapia combinada es limitado en pacientes pequeños para la edad gestacional (PEG) y en niñas con PPCI con crecimiento de recuperación (“catch-up”)<sup>(1)</sup>.

c. La terapia combinada es mejor que solo usar GnRHa en niñas no adoptadas con PPCI<sup>(1)</sup>.

d. Para niños “normales más pequeños”, la terapia combinada parece muy efectiva<sup>(1)</sup>.

e. Para talla baja idiopática, la terapia combinada parece incluso peor que rhGH solo o la ausencia de tratamiento<sup>(1)</sup>.

**6. Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés<sup>(1)</sup>.

**7. Fuente de financiación**

No se especifica en el artículo<sup>(1)</sup>.

**8. Link de internet para obtención del artículo**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6332953/pdf/IJE2018-1708650.pdf>

**Comentario crítico****1. Validez**

El artículo<sup>(1)</sup> en general va acorde a las recomendaciones PRISMA<sup>(2)</sup> excepto que no muestra una evaluación del riesgo de sesgo completa. No hay resultados de algún tipo de análisis que busque sesgo de publicación o sesgo de reporte selectivo (1). Por tanto, de existir estos tipos de sesgos,

podría afectar la validez de los resultados del estudio.

Por otro lado, es discutible la validez de las conclusiones de los autores. Ellos sugieren que si bien el uso combinado no muestra beneficio, sí existiría un efecto positivo en ciertos subgrupos<sup>(1)</sup>.

Song y cols. afirman que el beneficio de la terapia combinada es limitado en pacientes PEG, mencionando que los estudios de Lanes y van Gool incluyeron este tipo de pacientes<sup>(1)</sup>. Sin embargo, en el primero esto no está explícito<sup>(3)</sup> y en ambos no hubo beneficio de la terapia combinada<sup>(3,4)</sup>. También afirman que hay beneficio limitado en niñas con PPCI con “catch-up” haciendo alusión a los estudios de Mul y cols. y Proos y cols<sup>(1)</sup>. Sin embargo, en ambos no se describe dicho “catch-up” y tampoco muestran beneficio de la terapia combinada<sup>(5,6)</sup>.

Song y cols. también concluyen que la terapia combinada es mejor que solo usar GnRHa en niñas no adoptadas con PPCI, haciendo referencia al estudio de Pasquino y cols.<sup>(1)</sup>. Sin embargo, dicho estudio no fue aleatorizado<sup>(7)</sup> por lo que sería prematuro hacer esta afirmación.

Cuando Song y cols. mencionan que en niños “normales más pequeños” la terapia combinada parece muy efectiva hacen referencia al estudio de Saggese y cols.<sup>(1)</sup>, el cual efectivamente incluye pacientes con talla corta saludables<sup>(8)</sup>. Sin embargo, el estudio de Lanes y cols. también lo hace y muestra un efecto negativo de la terapia combinada<sup>(3)</sup> (no menciona que también se haya incluido a otro tipo de pacientes<sup>(3)</sup>, contrario a lo que describen Song y cols.<sup>(1)</sup>). Por todo lo mencionado, este punto en realidad es controversial. Por tanto, un aspecto a mejorar es la evaluación de sesgo de publicación y de reporte selectivo, lo cual incrementaría la validez de los resultados. Además, la conclusión general es adecuada pero hay conclusiones secundarias que para ser válidas requieren una mejor explicación. Es posible que los autores se hayan valido de información no publicada de algunos estudios, pero no está explícito exactamente cuál sería dicha información<sup>(1)</sup>.

## 2. Relevancia

La revisión de Song y cols. es la más reciente sobre el tema e incluye estudios que, a pesar de sus limitantes, son los de mejor calidad hasta el momento<sup>(1)</sup>. Por tanto, el estudio es relevante debido a que llena el vacío de no tener una síntesis reciente de la evidencia disponible con respecto al uso combinado de estos dos fármacos.

## 3. Importancia clínica

El estudio contesta una pregunta a la que muchos médicos se

enfrentan: ¿Se podría usar terapia combinada para mejorar el pronóstico de talla final? Los resultados muestran que la terapia combinada no es beneficiosa<sup>(1)</sup>. Esto es importante en la práctica clínica debido a que en particular el uso de rhGH, además de ser costoso en países como Perú, genera dificultades de adherencia al tratamiento y como todo fármaco puede conllevar a efectos adversos.

## 4. Aplicabilidad

La conclusión general del artículo - no emplear terapia combinada<sup>(1)</sup> - es algo aplicable. Diferente a lo que señalan Song y cols.<sup>(1)</sup>, la presente revisión crítica no considera que haya evidencia suficiente para sugerir que la terapia combinada pueda ser efectiva en alguna subpoblación específica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Song W, Zhao F, Liang S, Li G, Xue J. Is a combination of a GnRH agonist and recombinant growth hormone an effective treatment to increase the final adult height of girls with precocious or early puberty? *Int J Endocrinol*. 2018;2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1708650>
2. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
3. Lanes R, Gunczler P. Final height after combined growth hormone and gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy in short healthy children entering into normally timed puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(2):197-202. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00499.x>
4. Van Gool SA, Kamp GA, Balen HV Van, Mul D, Waelkens JJJ, Jansen M, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1402-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2272>
5. Mul D, Oostdijk W, Waelkens JJJ, Drop SLS. Final height after treatment of early puberty in short adopted girls with gonadotrophin releasing hormone agonist with or without growth hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(2):185-90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02323.x>
6. Proos LA, Lönnerholm T, Jonsson B, Tuvemo T. Can the TW3 bone age determination method provide additional criteria for growth hormone treatment in adopted girls with early puberty? *Horm Res Paediatr*. 2010;73(1):35-40. <https://doi.org/10.1159/000271914>
7. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matrunola M, Cerroni F. Adult Height in Girls with Central Precocious Puberty Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues and Growth Hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):449-52. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.2.5431>
8. Saggese G, Cesaretti G, Barsanti S, Rossi A. Combination treatment with growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogs in short normal girls. *J Pediatr*. 1995;126(3):468-73. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(95\)70473-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70473-6)