Unimetro 2019, 37 (1):47-51

ARTÍCULO ORIGINAL

Efectos adversos del tratamiento con triptorelina en pacientes con pubertad precoz en una IPS en la ciudad de Barranquilla, periodo 2016 -2018

Adverse effects of tryptoline treatment in patients with early puberty in an IPS in the city of Barranquilla, period 2016 -2018

Leticia Martínez[1], Osmar Pérez[2], Víctor Barbosa[3], María Camargo[4]

[1]MD Pediatra Endocrinóloga. Docente de Posgrado de Pediatría. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia.
[2]MD Pediatra. Director del Programa Medicina. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia.
[3]MD Pediatra. Director Posgrado de Pediatría. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia.
[4]MD Residente último año de Pediatría. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia.

Resumen

Introducción: la pubertad precoz es definida como la "aparición temprana de caracteres sexuales antes de los 8 años en niñas y 9 años en niños, acompañada de adelanto de la edad ósea y aceleración de la velocidad de crecimiento".
Objetivo determinar los efectos adversos del tratamiento con triptorelina en pacientes con pubertad precoz en una IPS en la ciudad de Barranquilla, periodo 2016 – 2018.
Materiales y métodos: estudio descriptivo, ambispectivo; la población está compuesta por la totalidad de pacientes con diagnóstico de pubertad precoz, en consulta especializada por Endocrinología Pediátrica. Muestra por conveniencia en 30 pacientes.
Resultados: el 60% de la muestra estaba entre los 8 a los 9 años con una media de 9.2 ± 1.0 años; la media de la edad ósea fue de 9.5 ± 0.8 años: el 50% presentaban un peso entre los 31 a 40 kilogramos, el 56.7% de los pacientes presentan entre 1 a 2 años bajo esquema de tratamiento con triptorelina, el 66.7% Tanner III, el restante 33.3% Tanner II previo al inicio del tratamiento, la evolución durante el tratamiento, evidenció que el 70% presentaba Tanner II y el 30% Tanner I.
Conclusión: se evidenciaron efectos adversos en el 66.7%, con mayor frecuencia la irritabilidad con un 40%, seguida de la hiperglucemia 30%, cefalea 16.6%, cambios en el temperamento 23.3% y otros efectos el 33.3% (mal rendimiento escolar, insomnio, artralgias y mialgias).

Palabras clave: efectos adversos, Triptorelina, Pubertad precoz.

Abstract

Introduction: Early puberty is defined as the "early onset of sexual characteristics before age 8 in girls and 9 years in boys, accompanied by advancement of bone age and acceleration of growth rate"
Objective: To determine the adverse effects of treatment with triptorelin in patients with precocious puberty in a PHI in the city of Barranquilla, period 2016 - 2018.
Materials and methods: Descriptive, ambispective study; the population is composed of all patients diagnosed with precocious puberty, in specialized consultation by Pediatric. Sample for convenience in 30 patients.
Results: The age distribution showed that 60% of the sample was between 8 and 9 years old with a mean of 9.2 ± 1.0 years; the mean bone age was 9.5 ± 0.8 years: 50% had a weight between 31 to 40 kilograms, with an average of 31.3 ± 4.0 Kg. 56.7% of the patients presented between 1 and 2 years under treatment with triptorelin, 66.7% of the patients had Tanner III, the remaining 33.3% Tanner II prior to the start of the treatment, the evolution during the treatment, showed that the 70% presented Tanner II and 30% Tanner I.
Conclusion: Adverse effects were evidenced in 66.7%, the adverse effect of greater frequency was in this series irritability with 40%, followed by hyperglycemia 30%, headache 16.6%, changes in temperament 23.3% and other effects 33.3% (poor school performance, easy crying, insomnia, arthralgias and myalgias).

Key words: Adverse effects, Triptorelin, Precocious puberty.

Correspondencia:
Osmar Pérez. Calle 76 No. 42 - 78. Barranquilla, Colombia
Tel: 009+57 + 5 (código de área) +3697021
Osmar.perez@gmail.com
Recibido: 22/04/19; aceptado: 10/05/19

Introducción

La pubertad precoz es definida como la "aparición temprana de caracteres sexuales antes de los 8 años en niñas y 9 años en niños, acompañada de adelanto de la edad ósea y aceleración de la velocidad de crecimiento". (1,2) Esta definición nace de criterios estadísticos que consideran como normal alcanzar el estadio puberal Tanner II a partir de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños (± 2,5 desviaciones estándar respecto a la edad media) (3,4). La incidencia anual es de 0.02 a 1.07 por 100.000 personas, con frecuencia anual de 5.66 casos por millón de personas en riesgo, con relación niña/niño es de 10 a 20/1. (5)

La pubertad es un proceso biológico complejo a partir del cual se desarrollan los caracteres sexuales secundarios, además se obtiene la maduración sexual completa y se alcanza la talla adulta final. (6) Grumbach et al (7) entre otros autores, han propuesto que el fenómeno final que pone en marcha la pubertad es el aumento en la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) por parte de las células neuronales hipotalámicas (8). La mayoría de los casos de pubertad precoz central (PPC) en niñas es de origen idiopático, planteando como lo describe Kaplowitz (9) problemas derivados directamente del inicio precoz del desarrollo sexual (10). El primero radica en la talla baja adulta, la cual es mayor en aquellas con inicio más temprano y segundo asociados al inicio precoz de la pubertad y su repercusión psicológica. (11)

Una de las posibilidades de tratamiento de la PPC se encuentra en los análogos sintéticos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), (12,13) los cuales han demostrado eficacia en evitar la rápida progresión puberal y, secundariamente, las consecuencias psicológicas derivadas, así como en mejorar el pronóstico de talla adulta final antes del tratamiento; sin embargo diferentes estudios difieren en cuanto a marcadores pronósticos de talla adulta, así como en la frecuencia de efectos secundarios; se han reportado ganancia ponderal, aumento del índice de masa corporal, (10) alteraciones menstruales y alteraciones de fertilidad una vez suspendido. (14)

No existen en la actualidad reportes locales de los posibles efectos adversos asociados al tratamiento con triptorelina en pacientes con pubertad precoz.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo, ambispectivo. La población está compuesta por la totalidad de pacientes con diagnóstico de pubertad precoz, en consulta especializada por Endocrinología Pediátrica (institución de salud, Barranquilla), en el periodo 2016 – 2018; muestra por conveniencia de 30 pacientes en tratamiento con triptorelina.

Criterios de inclusión:
- Pacientes con diagnóstico de pubertad precoz en tratamiento con triptorelina.
- Datos completos en historia clínica.

Se excluyeron:
- Pacientes con otros tratamientos farmacológicos.

Se realizó revisión de historia clínica de pacientes con diagnóstico de pubertad precoz y tratamiento con triptorelina, se verificaron criterios de selección y se procedió a incluir aquellos seleccionables.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo con frecuencias absolutas y relativas, los resultados son presentados en forma de tablas y figuras.

Resultados

Se revisaron un total de 36 historias clínicas de niñas con diagnóstico de pubertad precoz y tratamiento con triptorelina, se excluyeron 6 pacientes por aplicación de criterios de inclusión y exclusión.

La distribución de la edad mostró que el 60% de la muestra estaba entre los 8 a los 9 años al momento del estudio, la media fue de 9.2 ± 1.0 años.

El 56.6% presenta edad ósea entre los 8 a 9 años, con media de 9.5 ± 0.8 años. (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución de edad ósea

Edad ósea	No	%
6- 7 años	0	0%
8 - 9 años	17	56.6%
10 - 11 años	13	43.4%
Total	**30**	**100%**

Fuente: Historias clínicas

El 50% de los pacientes presentaban un peso entre los 31 a 40 kilogramos (Media= 31.3 ± 4.0 Kg). La distribución de acuerdo al Z score para IMC/edad, evidenció que el 73.3% de la muestra estaban entre 1 a 2 (sobrepeso), 13.3%entre <1 a-1 (adecuado), el 10% > 2 (obesidad) y el 3.4% < -1 a -2 (riesgo). (Tabla 2)

Tabla 2. Distribución de Zscore IMC/edad

Z score IMC/edad	No	%
> 2	3	10%
1 a 2	22	73.3%
< 1 a -1	4	13.3%
< -1 a -2	1	3.4%
< - 2	0	0%
Total	**30**	**100%**

Fuente: Historias clínicas

La distribución de acuerdo al Z score para talla/edad, evidenció que el 40% de la muestra estaban por debajo de -2, el 33.3% < -1 a -2, el 23.3% <1 a -1 y el 3.4% entre 1 a 2. (Tabla 3)

Tabla 3. Distribución de Zscore Talla/edad

Z score Talla/edad	No	%
> 2	0	0%
1 a 2	1	3.4%
< 1 a -1	7	23.3%
< -1 a -2	10	33.3%
< -2	12	40%
Total	**30**	**100%**

Fuente: Historias clínicas

El 56.7% de los pacientes presentan entre 1 a 2 años bajo esquema de tratamiento con triptorelina, media de 1.5 ± 0.5 años. El 53.4% de los menores presentan predicción de talla entre los 161 a 170 cms, media de161.3 ± 6.3 cms. (Tabla 4)

Tabla 4. Distribución de predicción de talla

Predicción talla	No	%
≤ 150 cms	3	10%
151 – 160 cms	10	33.3%
161 – 170 cms	16	53.4%
> 170 cms	1	3.3%
Total	**30**	**100%**

Fuente: Historias clínicas

Al inicio del esquema terapéutico con triptorelina el 66.7% de los pacientes presentaba Tanner III el restante 33.3% Tanner II, la evolución durante el tratamiento, evidenció que el 70% presentaba Tanner II y el 30% Tanner I. (Tabla 5)

Tabla 5. Distribución de Tanner

	Previo		Tratamiento	
Tanner	**No**	**%**	**No**	**%**
Tanner I	0	0%	9	30%
Tanner II	10	33.3%	21	70%
Tanner III	20	66.7%	0	0%
Tanner IV	0	0%	0	0%
Tanner V	0	0%	0	0%
Total	**30**	**100%**	**30**	**100%**

Fuente: Historias clínicas

La irritabilidad fue el efecto adverso de mayor frecuencia con un 40%, le sigue la hiperglucemia con el 30%, cefalea 16.6%, cambios en el temperamento 23.3% y otros efectos el 33.3% dentro de estos se mencionan el mal rendimiento escolar, llanto fácil, insomnio, artralgias y mialgias; el 33.3% de los menores no presentaron ningún efecto adverso asociado. (Tabla 6)

Tabla 6. Distribución de efectos adversos

Efectos adversos	No	%
Irritabilidad	12	40%
Hiperglucemia	9	30%
Cefalea	5	16.6%
Cambios de temperamento	7	23.3%
Otros	10	33.3%
Ninguno	10	33.3%

Fuente: Historias clínicas

Discusión

Desde hace aproximadamente tres décadas se describe como estrategia de tratar la pubertad precoz central con análogos sintéticos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), se considera que es un tratamiento eficaz, sin embargo esta eficacia contrasta con la aparición de efectos adversos asociados a este tratamiento, por lo que esta serie planteo determinar la frecuencia de efectos adversos del tratamiento con triptorelina en pacientes con pubertad precoz.

Se incluyeron 30 niñas con una edad media de 9.2 ± 1.0 años al corte de este estudio, con un tiempo medio de inicio de tratamiento de 1.5 ± 0.5 años, lo que explica las diferencias con respecto a la media de edad con respecto a la media de inicio del tratamiento descrita por Martin y cols (10) (6.8 ± 1.6 años), la edad ósea media al inicio del tratamiento fue de 9.5 ± 0.8 años superior a la reportada 0.7 años a la reportada por este mismo autor; Paterson y cols (14) reportan deferencias entre la edad cronológica y la edad ósea de aproximadamente 3.4 años.

La Z score para talla/edad, mostró el 40% de la muestra estaban por debajo de -2, el 33.3% < -1 a -2, el 23.3% <1 a -1 y el 3.4% entre 1 a 2; Eugster (4) y Martin (10) demuestran como al año de tratamiento se observa una disminución significativa de la velocidad de crecimiento, así como una reducción entre la edad cronológica y la edad ósea. El peso medio de los menores fue de 31.3 ± 4.0 Kg, donde el 73.3% de los pacientes estaban en sobrepeso (Z score IMC/edad), demostrándose un aumento de peso ya descrito por Vargas y cols (6). La predicción de talla evidencio una media de 161.3 ± 6.3 cms, levemente superior a la reportada por Martin y cols (10) (157.9 ± 5.3 cm), sin diferencias con el pronóstico average (PAv) ni con el pronóstico accelerated (PAc). El Tanner evidenció una reducción significativa, pasando de un 66.7% Tanner III y 33.3% Tanner II al inicio del tratamiento a un 70% Tanner II y 30% Tanner I al año de tratamiento, comportamiento descrito por Tanaka (15) y Weise y cols. (16)

Por último se menciona que el 66.7% de los pacientes presentaron algún tipo de efecto adverso, recalcando que en ningún caso estos conllevaron al abandono del tratamiento; la irritabilidad fue el descrito con mayor frecuencia en esta serie observado en el 40%, le siguen la hiperglucemia, cefalea, cambios en temperamento y otros en menor frecuencia como mal rendimiento escolar, llanto fácil, insomnio, artralgias y mialgias; todos estos descritos en menor y mayor frecuencia por Martin (10) y Vargas (6) entre otros autores y quienes lo asocian con algún grado de uso indiscriminado, lo que no podría ser considerado sea estos casos.

Como limitante de este estudio debe mencionarse que por su carácter descriptivo ambispectivo, no se realizó un corte de seguimiento en el tiempo lo que podría evidenciar con mayor poder, tanto la eficacia como la seguridad de este tratamiento.

Referencias

1. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek N, Toppari J, Bourguignon J. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. Endocr Rev. 2003; 24(5): 668-93 doi: 10.1210/er.2002-0019.

2. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. N Engl J Med. 2008; 358(22):2366-77. doi: 10.1056/NEJMcp0800459

3. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(1):190-5. doi: 10.1210/jc.2007-1216.

4. Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. Horm Res. 2009;71 Suppl (1):S64-7. doi: 10.1159/000178041.

5. Cartault A, Edouard T, Pienkowski C, Tauber M. Normal puberty. Rev Prat. 2008; 58(12): 123-6.

6. Vargas F, Fuentes MA, Lorenzo L, Marco MV, Martínez-Aedo MJ, Ruiz R. Pubertad precoz. Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:193-204.

7. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. Horm Res. 2002; 25: 236-263. doi: 10.1159/000058094

8. Diéguez C, Yturriaga R. Actualizaciones en Endocrinología. Pubertad. McGraw-Hill Interamericana; 2006.

9. Kaplowitz P. Precocious puberty in girls and the risk of a central nervous system abnormality: The elusive search for diagnostic certainty. Pediatrics. 2002;109(1):139-41. doi: 10.1542/peds.109.1.139

10. Martin M, Soriano L, Muñoz M, Pozo J, Argente J. Triptorelin therapy in girls with central precocious puberty increases body mass index. An Pediatr (Barc) 2006;65(5):428-33. doi: 10.1157/13094248

11. Harrimngton L, Officioso A, Salerno M, Lettiero T, Micillo M, Pisaturo L. Adolescent girls with idiopathic central precocious puberty: Typical character traits. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13 Suppl 1:835-9. doi: 10.1515/jpem.2000.13.s1.835

12. Crowley WF Jr, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting lhrh agonist: A potential new treatment for idiopathic precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 1981;52(2):370-2. doi: 10.1210/jcem-52-2-370

13. Laron Z, Kauli R, Zeev ZB, Comaru- AM, Schally AV. D-TRP5-analogue of luteinising hormone releasing hormone in combination with cyproterone acetate to treat precocious puberty. Lancet. 1981;2(8253): 955-6. doi: 10.1016/s0140-6736(81)91155-7

14. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;61(5):626-34. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02146.x

15. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, et al. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuprorelin acetate: Evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(3):1371-6. doi:10.1210/jc.2004-1863

16. Weise M, Flor A, Barnes KM, Cutler GB Jr, Baron J. Determinants of growth during gonadotropin-releasing hormone analog therapy for precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(1):103-7. doi: 10.1210/jc.2002-021999