



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TALLA FINAL ADULTA DE PACIENTES CON SÍNDROME DE
TURNER SIN TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

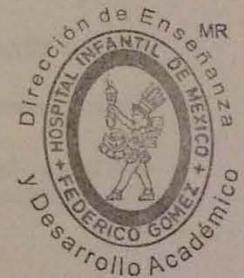
T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRIA

P R E S E N T A

DRA. JUDMILA LÓPEZ SÁNCHEZ



DIRECTOR DE TESIS :
DR. MARIO MOLINA DIAZ

Febrero 2015



Jay Chica



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

TALLA FINAL ADULTA DE PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER SIN
TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE PEDIATRIA
P R E S E N T A
DRA. JUDMILA LÓPEZ SÁNCHEZ

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELÁSCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ASESOR DE TESIS
DR. MARIO MOLINA DIAZ
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIATRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

DEDICATORIAS

A mi madre:

Por ser el pilar fundamental que me sostiene, por ser el apoyo incondicional y el consejo sabio y oportuno, a ella le dedico cada día de esfuerzo para lograr lo que hoy soy y ofrezco.

A mi padre:

Por haberme apoyado en todo momento, por darme la motivación que cada día me ha permitido alcanzar mis metas.

A mi hija Lucía:

Por ser mi fuerza y templanza, por quien cada día tiene sentido, la razón de mis luchas cotidianas para un mejor futuro; a ella, mi esperanza y mi alegría.

ÍNDICE

	Pág.
1. Introducción	1
2. Marco Teórico	2
2.1 Incidencia	2
2.2 Cariotipo	3
2.3 Patogenia	4
2.4 Manifestaciones Clínicas	4
2.4.1 Talla Baja	5
2.4.1.1 Tratamiento Talla Baja	6
3. Antecedentes	9
4. Planteamiento del Problema	18
5. Pregunta de Investigación	19
6. Justificación	20
7. Objetivos	21
7.1 Objetivo General	21
7.2 Objetivos Específicos	21
8. Material y Métodos	22
8.1 Diseño del Estudio	22
8.2 Universo	22
8.3 Criterios de Inclusión	22
8.4 Criterios de Exclusión	22
8.5 Técnica de Recolección de Información	23
9. Plan de Análisis Estadístico	24
10. Descripción de Variables	25
11. Resultados	25
12. Discusión	28
13. Conclusiones	32
14. Cronograma de Actividades	34
15. Referencias Bibliográficas	35
16. Limitación del Estudio	42
17. Anexos	43

INTRODUCCION

El Síndrome de Turner se caracteriza por disgenesia gonadal con amenorrea primaria, infantilismo sexual, talla baja y fenotipo femenino con múltiples anomalías congénitas. Fue descrito en 1938 por Henry Turner. Lo característico de su aspecto externo, de su fenotipo, permite el reconocimiento del síndrome que hoy lleva su nombre.

Por lo anterior la presente tesis es una investigación que tiene por objetivo evaluar y determinar en las pacientes del Hospital Infantil de México con este diagnóstico una de las características principales; la talla adulta final; debido a que el hipocrecimiento y la talla baja subsecuente son los principales motivos de consulta en estas pacientes; y sin embargo no se cuenta aún con una base de datos necesaria que reúna todas las características de las pacientes mexicanas

Los datos de esta investigación se obtuvieron de los archivos clínicos de pacientes del Hospital Infantil de México con este diagnóstico, las fuentes bibliográficas se adquirieron de bases datos de la literatura a nivel mundial, debido a que la bibliografía en nuestro país sobre este tema es poca.

El presente trabajo se encuentra estructurado bajo los siguientes apartados que se menciona a continuación:

Marco Teórico y Antecedentes: en estos apartados se abordan las generalidades de este tema incidencia, el cariotipo y las manifestaciones principales, haciendo un enfoque principal sobre la talla baja y su tratamiento específico; para el sustento de los temas antes mencionados se llevó a cabo la revisión y clasificación de diversas bibliográfica de teorías y estudios internacionales sobre el crecimiento espontáneo así como el tratamiento de la talla baja.

Otros apartados son el planteamiento del problema, objetivos y justificación; donde se explicará la problemática a tratar, el motivo del por qué y para qué de esta trabajo; así como aspectos metodológicos propios de esta investigación. En las últimas secciones se ofrece la interpretación de los resultados, discusión y las conclusiones pertinentes a este trabajo, cronograma de actividades, la bibliografía utilizada para el sustento teórico, se hace una explicación de las limitaciones y por último los anexos.

2. MARCO TEORICO

El Síndrome de Turner es un desorden cromosómico que afecta al sexo femenino, en el cual, uno de los dos cromosomas X es defectuoso o está ausente por completo (Sims, Fallon, 2006).

La primera descripción de este síndrome se realizó en 1930 por Otto Ullrich en Alemania; al observar una niña de 8 años que presentaba cuello ancho, cubitus valgus, edema linfangiectásico congénito, orejas displásicas, ptosis palpebral, micrognatia y displasia ungueal (Ullrich, 1930). Posteriormente en 1938, en la universidad de Oklahoma, el profesor Henry Turner describió 7 casos de infantilismo y cúbitos valgus (Turner, 1938).

Los primeros análisis cromosómicos que posteriormente se realizaron a las pacientes con estas características mostraron la presencia de un solo cromosoma X (45,X) en lugar de dos (Ford, 1959), posteriormente se describió que el origen de este síndrome no solo era endócrino, sino citogenético y que se trataba de un fallo en la segregación de los cromosomas sexuales, durante la meiosis o durante alguna de las divisiones mitóticas en los primeros estadios del desarrollo embrionario, resultando como consecuencia de ello, mujeres con ausencia total o parcial del cromosoma X en todas o en parte de sus líneas celulares (Tjio, Puck, Robinson, 1959).

2.1 Incidencia:

La prevalencia del Síndrome de Turner se estima en 1 de cada 2,500 nacidos vivos; en general se considera que la presentación es esporádica sin tendencia a recurrir, aunque se han descrito casos familiares (Claus, 2008).

Se ha estimado que el 99% de los fetos con cariotipo 45,X no sobreviven más allá de la semana 28 de gestación, probablemente se relaciona con anomalías cardíacas, y un 15% de todos los abortos que ocurren en el primer trimestre tiene cariotipo 45,X; solo aquellos fetos con "formas moderadas" de Síndrome de Turner son viables. Así mismo se ha encontrado que en un 70-80% de los individuos con cariotipo 45,X; el cromosoma X es de origen materno. (Stochholm, Juul, Juel, Naeraa, Gravholt, 2006).

2.2 Cariotipo:

Las alteraciones del cariotipo en el Síndrome de Turner son variables e incluyen (Tabla 1):

- a) Ausencia completa de un cromosoma X (45%): La pérdida de un cromosoma X puede producirse por un proceso de no disyunción durante la meiosis de la gametogénesis o en las primeras divisiones mitóticas del cigoto.
- b) Alteraciones estructurales de un cromosoma X , que pueden ser de distinto tipo:
 - a. Deleciones mayores: pérdidas totales o parciales de los brazos cortos o largos del cromosoma X (46,XXp-, 46,XXq-).
 - b. Isocromosomas (7%): Resultan de la división transversal , en lugar de la
 - c. longitudinal (normal) del cromosoma X, el cromosoma X resultante puede carecer de brazos largos y tener duplicados los cortos (46,X,i(Xp)), o bien carecer de brazos cortos y tener duplicados los largos (46,X,i(Xq))
 - d. Cromosoma X en anillo (16%): Los extremos distales de los brazos se unen y ello conlleva la pérdida de material genético de la parte distal de los brazos del cromosoma X (46,X,r(X)).
 - e. Deleciones menores: pérdidas submicroscópicas de material genético del cromosoma X.
- c) Mosaicismos: Presencia de dos o más líneas celulares derivadas del mismo cigoto, y al menos en una de ellas existen alteraciones numéricas o estructurales de un gonosoma X (por ejemplo: 46,XX/45,X ó 46,XX/45,Xi(Xp)). Los mosaicismos se deben a alteraciones en la disyunción en las primeras divisiones mitóticas del cigoto (Ogata, Matsuo, 1995).

Tabla 1. Variedades citogenéticas encontradas en el cariotipo en pacientes con Síndrome de Turner y sus frecuencias estimadas

<u>Cariotipo</u>	<u>Frecuencia (%)</u>
<u>45,X</u>	<u>45</u>
<u>46, X, i(Xq)</u>	<u>7</u>
<u>45,X/46,X,i(Xq)</u>	<u>8</u>
<u>45,X/46,X,+anillo</u>	<u>6</u>
<u>45,X/46,X,+mar</u>	<u>1</u>
<u>45,X/46,XY o 46,X,varY/Ydel</u>	<u>7</u>
<u>45,X/46,XX/47,XXX</u>	<u>3</u>
<u>45,X/46,XX</u>	<u>13</u>
<u>46,X,Xp- (deleciones del brazo corto)</u>	<u>2</u>
<u>46,X,Xq- (deleciones intersticiales brazo largo)</u>	<u>2</u>

2.3 Patogenia:

La patogenia es discutida y posiblemente variada. Los estudios que relacionan el cariotipo con el fenotipo han permitido ver que el cuadro clásico del Síndrome de Turner se ve más frecuentemente asociado al cariotipo 46,XO. Por otro lado se han identificado y propuesto regiones y genes críticos en el cromosoma X cuya ausencia o variación correlaciona con características fenotípicas. De este modo la talla corta y anomalías esqueléticas se relacionan con genes localizados en la región pseudoautosómica del brazo corto del cromosoma X, SHOX (short stature homeobox-containing gene) y ZFX (zinc finger); en la falla ovárica también se mencionan genes candidatos localizados en la región distal del brazo corto del cromosoma X, como el ZFX, DFFRX (Drosophila fat facets related X); así mismo para la mayor predisposición de desarrollar gonadoblastoma se menciona al gen TSPY (testis-specific protein Y encoded) dentro del locus GBY (Gonadoblastoma locus on the Y chromosome) del cromosoma X (Elsheikh, Dunger, Conway, Wass, 2002).

Así mismo la diversidad en la expresión del Síndrome de Turner, se puede explicar con base en los siguientes fenómenos:

- a) el estado de haploinsuficiencia de genes que en condiciones normales se expresan en los dos cromosomas sexuales,
- b) la ausencia de dos cromosomas sexuales normales antes de la inactivación de un cromosoma X,
- c) por fenómenos de imprinting que modifican la expresión de determinados genes en función de su procedencia, materna o paterna, y
- d) por la aneuploidía y las consecuencias derivadas del desequilibrio cromosómico.

2.4 Manifestaciones Clínicas:

El amplio espectro de signos somáticos presente en este síndrome indica que diferentes genes localizados en el cromosoma X pueden ser responsables del fenotipo completo. (Conte, Grumbach, 2011). Entre los diferentes rasgos fenotípicos que acompañan a esta alteración cromosómica destacan: *talla baja, disgenesia gonadal y falla ovárica*; así mismo presentan otras anomalías congénitas como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Incidencia aproximada de las principales anomalías en el Síndrome de Turner

Anormalidades Físicas	Incidencia (%)	Anormalidades Físicas	Incidencia (%)
Alteraciones esqueléticas del crecimiento		Factores desconocidos	
Talla baja	100	Estrabismo	17.5
Cuello corto	40	Ptosis	11
Proporción anormal de segmento superior/inferior	97	Nevus pigmentado múltiples	26
CubitusValgus	47	Alteraciones Fisiológicas	
Metacarpianos cortos	37	Falla del crecimiento	100
Deformidad de Madelung	7.5	Otitis media	73
Escoliosis	12.5	Defectos de células germinales	
Genualgum	35	Falla gonadal	90
Fascias características con micrognatia	60	Infertilidad	95
Paladar ojival	36	Gonadoblastoma	5
Anormalidades físicas		Factores desconocidos- Embriogénicos	
Falla del crecimiento	90	Anormalidades cardiovasculares	55
Disgenesia gonadal	90	Hipertensión	7
Teletelia	74	Anormalidades renales y renovasculares	39
Pterygiumcolli	74	Factores desconocidos – Metabólicos	
Displasia ungueal	74	Tiroiditis de Hashimoto	34
Desarrollo dental deficiente	74	Hipotiroidismo	10
Disgenesia renal	53	Alopecia	2
Malformaciones cardíacas	53	Vitiligo	2
Anormalidades esqueléticas	53	Desordenes gastrointestinales	2.5
Otitis media	53	Intolerancia a los carbohidratos	40
Edema manos/pies	41		
Deformidades oftalmológicas	41		
Obstrucción Linfática			
Pterygiumcolli	25		
Línea de implantación del cabello baja	42		
Edema manos/pies	22		
Displasia ungueal severa	13		
Dermatoglifos característicos	35		

2.4.1 Talla baja:

El dato más constante que se observa en más del 95% de los casos es el retraso del crecimiento, que posteriormente llevara a que la paciente presente talla baja (Potter, 2007);

diversos estudios internacionales han permitido reconocer que la altura promedio en la etapa adulta de las niñas con Síndrome de Turner sin tratar sea, de aproximadamente 143 cm a 144 cm; sin embargo, estudios específicos de la estatura final en el Síndrome de Turner han informado promedios que oscilan entre 136 cm a 147 cm (Rochiccioli, 1994; Dacou-Voutetakis, 1988, Lejarraga, 1987). Lo anterior corresponde aproximadamente a una altura 20 cm más baja que la de las mujeres normales en sus poblaciones respectivas. Aunque la estatura final promedio de grupos de niñas con Turner se clasifica en general dentro de un rango bastante estrecho, la variabilidad entre las personas es amplia (Rochiccioli 1994).

Se ha identificado que el principal determinante genético para la falla de crecimiento es la haploinsuficiencia del gen SHOX. Durante los últimos años este gen, localizado en la región pseudoautosomal (PAR1) de los cromosomas X y Y, ha sido denominado como la causa de talla baja del Síndrome de Turner. La Haploinsuficiencia del gen ha sido encontrada en varios estudios de pacientes con Síndrome de Turner, más comúnmente en pacientes con pérdida de un cromosoma X (45,X). Dado que los genes que residen en la región PAR1 escapan a la inactivación del X, las dos copias de SHOX se expresan habitualmente, y su haploinsuficiencia ocasiona talla baja como fenotipo dominante (Ruppold, 2002).

Estudios iniciales del gen SHOX en tejidos fetales humanos mostraron que se expresaba de forma, prácticamente exclusiva en los miembros en desarrollo específicamente: húmero, radio, cúbito, muñeca, tibia y peroné; así como primer y segundo arcos faríngeos. Así mismo varios hallazgos implican al gen SHOX en los procesos de regulación de la diferenciación de los condrocitos y se ha sugerido que actuaría como un represor de la fusión de los cartílagos de crecimiento y de la maduración esquelética en la parte distal de los miembros, contrarrestando, en cierta forma, los efectos estimulantes del cierre metafisario ejercidos por los estrógenos, lo cual no se presenta cuando está este gen afectado (Rappold, Blum, Shavrikova, Crowe, Roeth, Quigley, Ross, Niesler, 2007).

2.4.1.1 Tratamiento talla baja

Es importante mencionar que las pacientes con Síndrome de Turner no presentan deficiencia de la Hormona de Crecimiento; sin embargo la terapia con Hormona de Crecimiento se ha convertido en la piedra angular del tratamiento para la talla baja ya que acelera la velocidad de la misma (WIT, et al, 1992); los criterios de indicación terapéutica se basan en el análisis cromosómico y en la observación del retardo patente del crecimiento.

Está bien establecido que la terapia con Hormona de Crecimiento incrementa la talla final, sin embargo, la magnitud del beneficio varía dependiendo de los parámetros del tratamiento. En uno de los primeros estudios clínicos controlados randomizados se les dio seguimiento a las pacientes tratadas con Hormona de Crecimiento, hasta que llegaron a la talla final; el Comité Canadiense Asesor de Hormona de Crecimiento corroboró el incremento de la estatura en los estudios con controles históricos. En el estudio las pacientes con Síndrome de Turner (7-13 años) quienes fueron elegidas de forma aleatoria para recibir Hormona de crecimiento (0.3mg.kg.sem; dosis máxima semanal, 15mg) alcanzaron una talla final con 7.5cm más que el grupo control después de un promedio de 5.7 años. Entre los factores predictivos para la talla final se encontraron: talla al inicio de la terapia; talla blanco familiar; edad de inicio y duración de la terapia; así como dosis de administración de la hormona de crecimiento (Hofman, et al, 1997).

En relación a lo anterior la edad de inicio del tratamiento con dicha hormona aún no ha sido establecida; datos del Estudio Turner en lactantes mayores, en el cual 88 niñas entre 9 meses y 4 años de edad (edad promedio 2 año) fueron elegidas al azar para recibir o no terapia con Hormona de Crecimiento; se observó la efectividad de dicha terapia en edades tempranas como a los 9 meses de edad (Davenport, et al, 2005). Se ha establecido que el tratamiento con Hormona de Crecimiento se debe considerar tan pronto como la falla de crecimiento sea demostrada, así como cuando los riesgos y beneficios sean discutidos con los familiares.

En Estados Unidos, el tratamiento con HC, generalmente se inicia con la dosis recomendada por la FDA de 0.375mg.kg.sem, esta dosis es más efectiva cuando se administra de forma diaria y por las noches; así mismo puede ajustarse de acuerdo a la respuesta del paciente (crecimiento) y a los niveles de IGF-1; en este caso los modelos de predicción de crecimiento juegan un papel importante para determinar los efectos potenciales de los cambios en las dosis (Ranke, et al, 2000).

Asimismo, al aplicar dosis sustancialmente más elevadas que aquellas aprobadas por la FDA (0.162 UI.kg.día) producen relativamente poca ganancia de talla final, aunque no se han observado efectos adversos a corto plazo (Sas, et al, 2000). Sin embargo, en el Estudio de Trabajo Holandés, la talla final media en las niñas tratadas con Hormona de Crecimiento a una dosis de 4 UI.m².día (0.045mf.kg.día), 6 UI.m².día y 8 UI.m².día alcanzaron una talla promedio de 11.9 +/- 3.6, 15.7 +/- 3.5 y 16.9 +/- 5.2 cm respectivamente (van Pareren, et al, 2003).

También al administrarse a dosis altas, los niveles de IGF-1 se encontraron por arriba de los rangos normales; y la exposición prolongada a niveles elevados se deben evitar por los efectos adversos a largo plazo (Park, Cohen, 2005).

El inicio del tratamiento en las niñas menores de 9 años, se debe realizar únicamente con Hormona de Crecimiento; para niñas mayores o aquellas con talla baja extrema, se considera inicial con altas dosis de Hormona de crecimiento y agregar un esteroide anabólico no aromatizable, como oxandrolona (Rosenfeld, et al, 1998). La dosis de oxandrolona debe ser de 0.05mg.kg.d o menos; y se debe monitorizar las enzimas hepáticas de forma constante; altas dosis de este esteroide pueden ocasionar virilización.

La terapia debe continuar hasta alcanzar una talla satisfactoria o hasta que el potencial de crecimiento sea poco (edad ósea de 14 años y velocidad de crecimiento < 2cm/año). El tratamiento con Hormona de Crecimiento debe ser dirigido por un endocrinólogo pediatra y la paciente debe ser monitorizada cada 3-6 meses.

3. ANTECEDENTES

La talla baja es una de las características clínicas prácticamente constantes del Síndrome de Turner, ya que está presente en el 100 % de los casos con cariotipo 45,X y en el 85-95 % de los mosaicismos; también se ha convertido en el motivo que más frecuentemente lleva a la sospecha y diagnóstico; así mismo se ha observado que es el principal motivo de preocupación que muestran estas pacientes.

La causa de este hipocrecimiento se ha adjudicado principalmente a la haploinsuficiencia del gen SHOX; sin embargo pueden agruparse otros factores que pueden contribuir en su génesis:

- a) factores génicos relacionados con la aneuploidía cromosómica,
- b) factores óseos o del órgano diana representados por los distintos rasgos dismórficos que hacen que estas pacientes sean en ocasiones englobadas dentro de la displasia ósea, y
- c) factores hormonales relacionados sobre todo con el hipoestrogenismo.

Así mismo, la presencia de otros genes localizados en el brazo corto del cromosoma X también pueden explicar la causa del retraso del crecimiento, así como la variabilidad observada en dicho retraso que presentan estas pacientes (Haverkamp, et al, 1998).

Stanescu y colaboradores (1972) realizaron una serie de estudios sobre el cartílago de crecimiento de la tibia en niños con diferentes desórdenes del crecimiento (mixedema congénito, Síndrome de Turner y Síndrome de Noonan), encontrando características específicas en el cartílago de crecimiento en las pacientes con Turner que no están presentes en la población general, ni en el déficit de Hormona de Crecimiento como son: la zona de crecimiento del cartílago es más estrecha y la altura de los condrocitos de las áreas proliferativa e hipertrófica es menor y con una distribución irregular. Todos estos hallazgos apoyarían el concepto de un defecto intrínseco del cartílago dependiente de una anomalía del cromosoma X que motivarían una menor respuesta del mismo a los factores hormonales promotores del crecimiento.

Otro punto a evaluar; son las diferencias en los patrones de secreción de Hormona de Crecimiento (HC) en pacientes con Síndrome de Turner, y se han hecho estudios en

comparación con la población normal. Se ha encontrado menor secreción de HC en pacientes con Turner en las edades puberales, a partir de los 10-12 años, que está condicionada por el sobrepeso y por el hipoestrogenismo. Tanaka (2004) encontró una correlación inversa entre la secreción de HC nocturna y el porcentaje de sobrepeso. Esta menor respuesta de HC a los tests de estimulación en las edades puberales no indica la existencia de un déficit de HC, ya que mientras que en las niñas normales se ha encontrado una correlación entre la secreción de HC de 24 horas y la velocidad de crecimiento, ello no ha sido demostrado en la población con síndrome de Turner. Lo anterior no indica que no pueda existir asociado al síndrome de Turner un déficit de HC (Brook, 2008).

Todo lo anterior, tal como lo indican los estudios realizados con pacientes que no han recibido tratamiento y por lo tanto las pacientes tienen crecimiento espontáneo; contribuye a la progresión característica de la talla; la cual se aleja paulatinamente de las curvas de crecimiento normales para alcanzar una talla final por debajo del promedio normal. Con estos estudios se han elaborado los estándares propios de este síndrome; de las principales gráficas de crecimiento realizadas, las de Lyon son las que con mayor frecuencia se utilizan, sobre todo en el mediterráneo (Lyon, Preece, Grant, 1985).

Las gráficas propias del Síndrome de Turner son útiles para:

- a) detectar patología asociada que pueda condicionar un mayor retraso de crecimiento (hipotiroidismo, enfermedad de Crohn);
- b) para evaluar mejor el efecto del tratamiento empleado (hGH o de otro tipo), y
- c) para poder pronosticar la talla adulta mediante el cálculo de la talla proyectada.

Sin embargo; para poder englobar todos los aspectos que conciernen al patrón de crecimiento que presentan las pacientes con Turner es necesario reconocer las cuatro fases en el crecimiento de estas niñas; ver tabla 3.

Tabla 3. Patrón de crecimiento espontáneo en el Síndrome de Turner según Ranke

Etapa	Velocidad de Crecimiento	Peso/Talla	Edad ósea
Intreuterina	Baja	Normal	Normal
RN – 3años	Normal	Normal	Desaceleración
Infancia (3-10 años)	Baja	Normal	Normal
Adolescencia (>10 años)	Baja	Alta	Desaceleración (++++)

Durante el periodo prenatal se puede observar un moderado retraso de crecimiento intrauterino; posteriormente, y hasta la edad de 3 años, existe un período caracterizado por una velocidad de crecimiento más o menos mantenida en el rango de la normalidad y un retraso en la maduración ósea. Desde los 3 hasta los 10 años hay un progresivo enlentecimiento de la velocidad de crecimiento, la edad ósea progresa a un ritmo normal y la relación peso/talla se mantiene normal. Finalmente, en la última fase del crecimiento, a partir de los 10 años, hay un progresivo retraso de la edad ósea, la velocidad de crecimiento es lenta pero mantenida y se describe un aumento en la relación peso/talla con una clara tendencia al sobrepeso y la obesidad. El fuerte retraso de la edad ósea debido al hipoestrogenismo permite que el crecimiento termine en la población con Síndrome de Turner más tarde que en la población normal, y por ello muestran un crecimiento residual hasta los 18-20 años (Ranke, et al, 1983)

Este patrón de crecimiento puede ser variable, debido a que existe una pérdida de talla ya en la primera infancia, desde el nacimiento hasta los 3 años, por lo que en esa primera fase la velocidad de crecimiento no sería normal, sino disminuida. Igualmente existen datos que indican que el sobrepeso para la talla se manifiesta ya antes de la adolescencia. Con base a lo anterior, se puede decir que la talla se afecta de una manera desigual en función de la fase del crecimiento. En general se puede decir que el retraso de crecimiento es de aparición precoz y lentamente progresivo. Precoz, puesto que en la primera infancia existe una pérdida de talla importante.

En la experiencia del Hospital Infantil Miguel Servet en 67 pacientes afectadas por Síndrome de Turner, se analizó la evolución de la talla espontánea; se observó cómo la talla pasa de $-1,8$ SDS al nacimiento a -3 SDS a los 3 años. Ello significa una pérdida de talla significativa ya en la primera infancia. A lo largo de las edades prepuberales la talla desciende lentamente, de manera que la máxima afectación de la talla se da a los 14 años, que se sitúa en torno a -4 SDS. Finalmente, y hasta la talla final, existe una cierta tendencia hacia la recuperación, ya que alcanzan una talla adulta de -3 SDS. En conclusión el patrón de crecimiento fue concordante con lo descrito en la literatura, ya que se muestra una pérdida de talla mantenida que alcanza su máxima expresión a los 13 años ($-4,4$ SDS), situándose la talla adulta a $-3,1$ SDS. (Labarta, de Arriba, Mayayo, Ferrández-Longás, 2010).

El carácter progresivo del retraso de crecimiento de estas pacientes se vio reflejado al comparar la talla media de las pacientes con Turner con la población normal. Se observó cómo en la

primera infancia la diferencia entre las medias de ambas poblaciones es de 9-11 cm, mientras que en la edad adulta la diferencia asciende a 19,7 cm, y ello indica que a lo largo de la infancia se van separando progresivamente de los percentiles normales. La máxima diferencia se observa a los 14 años, ya que a esa edad la talla media de la población con Síndrome de Turner está 27,3 cm por debajo de la media poblacional; ello es lógico, ya que a esas edades las niñas normales están en la fase final del brote puberal. Se puede destacar cómo a partir de dicha edad las diferencias se acortan, indicando una tendencia hacia la recuperación del crecimiento que se debe sobre todo al cierre tardío de las epífisis. (Ranke, Chavez-Meyer, Blank , Frisch , Häusler 1990)

En general, se ha comprobado que la talla baja de las pacientes con Síndrome de Turner es el resultado de un proceso multifásico. Así, durante la primera infancia, expresión de la fase posnatal del crecimiento fetal, se pierden 4,8 cm en relación a la población normal; en la segunda infancia, reflejo de la secreción de HC, 12,6 cm, y la ausencia de pubertad, reflejo de la acción de los esteroides sexuales, determinaría una pérdida de 3,8 cm. Todo ello sumaría un déficit de 21 cm en relación a la población normal, que es lo que se encuentra en las pacientes con Síndrome de Turner adultas (Karlberg, Albertsson, 1990).

En una serie de estudios, se observó variabilidad de la talla adulta de estas pacientes el cual oscila entre 136,4 cm en la serie japonesa y 147,2 cm en países europeos (Suwa, 1992; Rongen-Westerlaken, et al, 1997). Estas diferencias se explican fundamentalmente por factores étnicos y genéticos de cada población, ya que también se encuentran diferencias semejantes en la talla adulta de la población control de cada estudio.

La talla final más aceptada es de 143 cm; ésta fue la talla definitiva espontánea de unas 300 niñas europeas del estudio de Lyon (1985) y de 563 pacientes americanas, algunas de las cuales recibieron tratamiento con esteroides anabolizantes o estrógenos (Lippe,1991). Todas las series encuentran una pérdida de 20 cm en las mujeres con Síndrome de Turner en relación a la población control.

En 1994 (Labarta, et al) se realizó un estudio multicéntrico con objeto de conocer la talla final espontánea de la población con Síndrome de Turner. La talla media final de 58 pacientes que no recibieron tratamiento estimulador del crecimiento fue de $142,9 \pm 5,8$ cm y la SDS media final de $-3,6 \pm 1$. En este grupo también analizaron la influencia en la talla final de distintos factores

como cariotipo, patología asociada, pubertad espontánea, estrogenoterapia sustitutiva, talla paterna y materna y talla diana, talla proyectada y pronóstico de crecimiento. No se encontraron diferencias significativas en función del cariotipo; 18 pacientes (40 %) presentaron una monosomía y la talla final fue de $143,3 \pm 6,6$ cm; 18 casos (40 %) eran mosaicismos y alcanzaron una talla final de $142,6 \pm 5,5$ cm y 9 pacientes (20 %) tenían una anomalía estructural en un cromosoma X y la talla final fue de $145,8 \pm 6,1$ cm.

Con base a los resultados expresados sobre la talla final de las pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner y con el objetivo de mejorarla, se propusieron una serie de alternativas terapéuticas, con resultados variables, incluyendo el uso de HC. A la fecha, la mayor parte de los métodos utilizados para demostrar el efecto beneficioso del tratamiento han estado basados en comparar la talla final posterior al tratamiento, con la talla final de pacientes históricos que no recibieron tratamiento, o bien al comparar los resultados finales con la predicción inicial realizada en base a la talla proyectada o al pronóstico de crecimiento. Sin embargo, numerosos estudios demuestran el beneficio del tratamiento en la talla baja asociada al síndrome de Turner, mostrando resultados variables. Ello es debido a múltiples factores como selección de pacientes diferentes (diferencias raciales y de talla media familiar, diferente número de pacientes, diferentes características auxológicas, endocrinas y genéticas de las pacientes), regímenes terapéuticos diferentes (dosis, edad cronológica al inicio del tratamiento, número de administraciones a la semana, adición o no de oxandrolona, edad de tratamiento con estrógenos) (Haeusler, Frisch, 1994).

El estudio canadiense realizado por Stephure (2005) que evaluó la talla hasta la edad adulta de las pacientes, demostró el beneficio del tratamiento con HC ya que la talla adulta mejoró aproximadamente unos 7 cm. Igualmente se observó una mayor ganancia de talla en las pacientes tratadas a los 7-8 años frente a las tratadas a los 12-13 años; la edad de inicio del tratamiento fue el factor que más influencia tuvo en la ganancia de talla; sin embargo una revisión por Baxter *et al* (2007) en la base de datos Cochrane sugiere que todavía son necesarios más ensayos con casos control hasta talla adulta que permitan establecer una mejor decisión sobre si los beneficios del uso de la HC compensan la necesidad de un tratamiento prolongado a un coste considerable. iniciar

Para su inicio, terapia con Hormona de Crecimiento Recombinante se debe empezar tan pronto como la talla de las pacientes se encuentre por debajo de la percentil 5 para la edad, así

también debe administrarse inicialmente de forma subcutánea en una dosis típica de 0.375mg.kg.sem (0.053mg.kg.dia). La dosis de HC arriba de 0.47 mg.kg.sem se ha utilizado en Estados Unidos (Bondy, 2007).

La razón del inicio de la terapia tan pronto como se detecte la talla por debajo de la percentil 5 es para alcanzar una talla adulta normal. Davenport y colaboradores (2002) en un estudio aleatorizado con casos control concluyó que el inicio precoz del tratamiento normaliza la talla y evita el retraso de crecimiento. En el estudio multicéntrico francés realizado por Soriano-Guillén (2005) se consiguió reunir la talla adulta de 704 pacientes; y los factores que más influyeron en dicha talla fueron la edad de inicio del tratamiento (7años de edad) y la duración del mismo (5.0 ± 2.2 años). Existen pocos estudios que evalúen la respuesta en la primera infancia y permitan aclarar si el tratamiento con HC en edades tempranas previene el retraso de crecimiento.

En 1999, (Sas et al) un estudio de 68 pacientes con diagnóstico de Turner (edad media entre 6 y 7 años) fueron asignadas de forma aleatorizada en 3 regímenes de hormona de crecimiento. Estas pacientes alcanzaron una talla adulta normal presentando valores promedios de 159 hasta 162cm. Se incrementó la dosis de forma gradual por arriba de 0.045mg.kg.dia resultó en 2-3 cm más en el crecimiento; aunque la seguridad de estas dosis aún se desconoce. Este resultado en la talla fue alcanzado después de una duración de aproximadamente 7 años de tratamiento. Resultados similares fueron reportados en el estudio observacional realizado por Reiter (2001) de 344 pacientes con Síndrome de Turner tratadas con HC.

El estudio con resultados más espectaculares en cuanto a talla final es el estudio holandés. Compara tres grupos de tratamiento con diferentes dosis de HC a una edad media de inicio de 6,6 años; las pacientes fueron aleatorizadas para asignarse a un grupo; el grupo A recibió 4 IU/m²·d; ~ 0.045 mg/kg/d), el grupo B, durante el primer año recibió 4 IU/m²·d; posteriormente 6 IU/m²·d; o el grupo C, primer año, 4 IU/m²·d; segundo año, 6 IU/m²·d; finalmente 8 IU/m²·d; la talla final fue de 157.6 ± 6.5 cm en el grupo A, 162.9 ± 6.1 cm en el grupo B, y 163.6 ± 6.0 cm en el grupo C; en conclusión los resultados finales demuestran una ganancia muy importante de talla adulta mostrando un efecto dosis-respuesta. Es importante mencionar que el tratamiento con estrógenos se inició a los 12 años de edad, para imitar el desarrollo puberal de forma normal (Van Pareren, 2003). En esta línea de evidencia Reiter *et al* (2001) encuentran que cuanto más largo sea el periodo de tratamiento con HC antes de la estrogenización mayor

ganancia de talla adulta se observará; se deduce que si la HC se inicia pronto el impacto de la edad de estrogenización sobre la talla adulta será mínimo.

La eficacia de la terapia con HC se comprobó también en un estudio controlado con placebo en el cual el tratamiento y la observación se continuaron hasta conseguir la talla adulta. En este estudio, las pacientes entre 5 y 12.5 años de edad fueron tratadas con HC, 0.1mg.kg, 3 veces a la semana, con o sin dosis bajas de estradiol, o con placebo. El grupo al cual se le administró solo HC alcanzó una talla adulta de 148cm, que representa 0.78 SDS (aproximadamente 5cm), más que aquellas pacientes tratadas con doble placebo. El grupo tratado con estradiol y HC ganó 2cm adicionales (Ross, 2011).

Los hallazgos de estos estudios demuestran que iniciar de forma temprana con HC es importante para alcanzar incrementos significativos en la talla, y que las dosis altas (por ejemplo arriba de 0.45mg.kg.día) producen beneficios adicionales (Saenger, 1999).

Otro punto importante es la administración de oxandrolona (0.05mg.kg.día) a la terapia con HC en niñas de 9-12 años con talla baja extrema. En el estudio multicéntrico norteamericano se analizaron dos modalidades terapéuticas: GH sola o asociada a oxandrolona, en ambos grupos alcanzaron una talla significativamente mayor que el grupo de controles históricos (Rosenfeld, Attie, Frane, 1998).

La eficacia de agregar oxandrolona a la terapia con HC durante la pubertad fue demostrado en un ensayo en el cual 106 niñas con Síndrome de Turner fueron aleatorizadas para recibir oxandrolona (0.05mg.kg.día, máximo 2.4mg.día) o iniciar con placebo a los 9 años de edad; además del tratamiento con HC (Gault, et al, 2011).

La experiencia sueca es útil ya que compara diferentes regímenes terapéuticos en función de la asociación o no de oxandrolona y etinilestradiol, con resultados hasta talla final. Los mejores resultados fueron para el grupo que comenzó desde el inicio con HC más oxandrolona, y se comprueba que el inicio precoz de etinilestradiol, a los 12 años, se relaciona con menor talla final y menor ganancia de talla por la aceleración de la edad ósea que produce (Ferrandez, 2002). El estudio belga en 186 pacientes tratadas a una dosis de 0,33 mg/kg/semana también encuentra una ganancia significativa de talla adulta (Massa, et al, 2003).

En conclusión el porcentaje de pacientes tratadas que superan la talla inicialmente proyectada varía, en función de los estudios, desde un 100% a un 50%. En un intento de analizar los *factores predictivos* de buena respuesta al tratamiento con HC el estudio internacional KIGS evalúa la respuesta en 987 pacientes tratadas hasta casi talla adulta (Deodati, Peschiaroli, Cianfarani, 2011). La talla adulta depende, por orden de importancia y de manera significativa, de los siguientes factores: talla al inicio del tratamiento (+), respuesta en el primer año (+), talla genética (+), edad al inicio del tratamiento (-) y dosis media semanal de GH (+). Otras variables que han mostrado un efecto sobre la talla adulta han sido frecuencia de inyecciones, duración del tratamiento, edad al finalizar el tratamiento y empleo de oxandrolona.

La mayor ganancia de talla ocurre antes del inicio de la pubertad y posteriormente la ganancia es menor. El cariotipo no mostró ninguna influencia en los resultados finales. El conocimiento de estas variables modificadoras de la respuesta permiten individualizar el tratamiento y buscar en cada paciente la menor dosis eficaz, durante el menor tiempo posible, para obtener la mejor respuesta alcanzable

En la actualidad parece existir un *consenso* en relación a los siguientes puntos relativos al tratamiento con HC:

- a) es necesario un diagnóstico precoz en la primera infancia,
- b) el tratamiento con GH debe ser iniciado cuando la talla se sitúe por debajo de $-1,5$ SDS en relación a la población general o la velocidad de crecimiento se sitúe por debajo del percentil 25
- c) la dosis inicial recomendada es de $0,045$ mg/ kg/día que deberá ser ajustada según la respuesta hasta una dosis de $0,067$ mg/kg/día; las razones para aumentar la dosis serían una baja talla importante al inicio, respuesta baja en el primer año de tratamiento y edad cronológica avanzada al comenzar el tratamiento,
- d) se deben monitorizar los niveles de IGF-I y mantenerlos dentro de los rangos de normalidad (± 2 SDS)
- e) la pubertad se debe inducir a una edad que permita a la niña desarrollar los caracteres sexuales secundarios de manera semejante al resto de la población, consensuando siempre los pros y contras con la niña y su familia y generalmente no antes de los 12 y no más tarde de los 15 años,

- f) el inicio precoz del tratamiento con HC permitirá iniciar la estrogenoterapia a una edad lo más cercana posible a la normalidad siempre y cuando se haya conseguido una normalización de la talla,
- g) la oxandrolona a una dosis de 0,05 mg/kg/día es una opción para las niñas diagnosticadas tarde y con retraso del crecimiento importante, siempre a una edad cronológica superior a 9 años y con un control de la maduración ósea y de los signos de virilización,
- h) el tratamiento se mantendrá hasta alcanzar una talla satisfactoria o hasta que la edad ósea sea superior a 14 años y la velocidad de crecimiento en el último año sea inferior a 2 cms/año (Labarta, et al, 2010)

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Síndrome de Turner es una de las cromosomopatías más frecuentes a nivel mundial. En México se estima una incidencia de 1/ 2500 RN femeninos y su tratamiento requiere un enfoque multidisciplinario con el fin de mejorar la calidad de vida de estas pacientes.

En nuestro país no existe un control sobre prevalencia de pacientes con este diagnóstico; solo existen reportes aislados relacionados con este tema. El Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CENSIA) trabaja en la elaboración del Registro Nacional de pacientes con Síndrome de Turner con la finalidad de identificar las entidades con mayor número de casos y tener los elementos para proponer que el Seguro Popular cubra esta enfermedad, esto indudablemente permitirá además llevar una adecuada vigilancia, ya que aunque es una condición de por vida, se puede llevar una vida normal. Sin embargo, ante la falta de este registro no se ha podido reunir la información suficiente sobre la población con ST y otorgar un tratamiento adecuado; principalmente por la falla en el crecimiento que es una característica presente casi en el 100% de las pacientes y uno de los principales motivos de consulta para el diagnóstico.

La experiencia a nivel internacional acumulada en el campo clínico deja establecido que el tratamiento con Hormona de Crecimiento aumenta la velocidad de crecimiento y por ende el pronóstico de la talla final, especialmente si se inicia a los 4 años de vida que es el periodo donde muestran desaceleración de la velocidad de crecimiento.

En México no se cuenta con información acerca de la talla final adulta alcanzada en pacientes con Síndrome de Turner con y sin tratamiento con hormona de crecimiento.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la talla final adulta de las pacientes con Síndrome de Turner sin tratamiento con Hormona de Crecimiento?

6. JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo se realiza con el propósito de conocer en nuestra población de pacientes con Síndrome de Turner la talla final en pacientes que no recibieron hormona de crecimiento y su correlación con el tipo de cariotipo.

Actualmente la mayoría de los estudios internacionales publicados sugieren que la altura promedio de las pacientes con Síndrome de Turner con crecimiento espontáneo es de aproximadamente 20cm por debajo de la altura de las mujeres normales, y que esta altura mejora de forma relativa con la administración de HC.

En nuestro país, existen pocas publicaciones que puedan detallar la progresión de la talla de estas pacientes con y sin HC; motivo por el cual no existen tablas de crecimiento específicas con las cuales evaluar el crecimiento de la población mexicana con Síndrome de Turner.

Por lo anterior resulta relevante mostrar la experiencia del Hospital Infantil de México en pacientes con diagnóstico de Turner y su patrón de crecimiento, así como la talla final adulta en pacientes pero que no pudieron recibir hormona de crecimiento.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo General:

- Conocer la talla final adulta de las pacientes con Síndrome de Turner sin tratamiento con Hormona de crecimiento.

7.2 Objetivos Específicos:

- Identificar el cariotipo de las pacientes con Síndrome de Turner
- Evaluar los principales parámetros antropométricos relacionados con el patrón de crecimiento: peso, talla y talla blanco familiar
- Evaluar la talla proyectada de las pacientes con Síndrome de Turner con crecimiento espontáneo
- Identificar presencia de comorbilidades que alteren el patrón de crecimiento en estas pacientes

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 Diseño del Estudio:

Observacional, Descriptivo, Transversal

8.2 Universo:

El universo lo constituyen 28 pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner con edad mayor o igual a 16 años y no recibieron tratamiento con Hormona de Crecimiento, del Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el periodo 2000-2014.

8.3 Criterios de Inclusión:

- Pacientes con reporte de cariotipo, documentado en el expediente clínico.
- Pacientes mayores de 16 años de edad.
- Pacientes sin tratamiento con Hormona de Crecimiento
- Pacientes con antropometría completa (peso y talla) en las consultas de seguimiento del servicio de Endocrinología.

8.4 Criterios de Exclusión:

- Pacientes sin reporte de cariotipo.
- Pacientes que no cumplan con el criterio de edad establecido.
- Paciente que recibieron tratamiento con Hormona de Crecimiento
- Pacientes con antropometría in completa las consulta de seguimiento del servicio de Endocrinología.

8.5 Técnica de recolección de Información:

Se obtuvo la lista de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner a través de la base de datos del servicio de bioestadística, en la cual se concentra la información de pacientes que acudieron al área de urgencias o estuvieron en hospitalización del Hospital Infantil de México

La principal fuente de datos fue el expediente clínico; específicamente historia clínica y las valoraciones realizadas por el servicio de Endocrinología para los datos antropométricos y el cariotipo; así también se utilizaron valoraciones por Cardiología y Nefrología, para identificar presencia de comorbilidades y su seguimiento respectivo.

Los datos fueron recolectados mediante una tabla realizada en Excel en la cual se describen las principales variables clínicas elaborada específicamente para este estudio.

9. PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Los datos obtenidos serán representados en cuadros de frecuencia (*ver Anexos*); así mismo someterá a un análisis descriptivo mediante el uso de porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión. Los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico IBM® SPSS® V 21.0 Inc, Chicago, IL, USA

10. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo de Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición
Edad cronológica	Variable cuantitativa continua	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Revisión de expedientes específicamente Historia Clínica – Datos Personales	Años, meses
Edad ósea	Variable cuantitativa continua	La edad ósea es una medida de madurez esquelética. Usualmente, se determina con una radiografía que examina la posición relativa de los huesos de la muñeca y la mano izquierda.	Revisión de expedientes: Reporte de estudio radiológico de la muñeca y mano izquierda	Años, meses
Peso	Variable cuantitativa continua	Es el volumen del cuerpo expresado en kilo.	Revisión de expedientes con énfasis en peso expresado durante la consulta del servicio de endocrinología	Kilogramos
Talla adulta final	Variable cuantitativa continua	La longitud de la planta de los pies a la parte superior del cráneo cuando la velocidad de crecimiento sea 1cm	Revisión de expedientes con énfasis en las tallas expresadas durante la consulta del servicio de endocrinología	Centímetros

Variable	Tipo de Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición
Talla blanco familiar	Variable cuantitativa continua	Talla esperada para los hijos de una pareja determinada [(Talla paterna + Talla materna)/2] – 6.5	Revisión de expedientes: datos expresados en los formatos de curvas de crecimiento y/o notas del servicio de endocrinología	Centímetros
Predicción de talla Método Bayley-Pinneau	Variable cuantitativa continua	Talla adulta alcanzada por un individuo en relación a la edad cronológica, edad ósea, talla	Talla Prevista: Talla Actual /% logrado de la talla adulta a una determinada edad ósea	Centímetros
Comorbilidad	Variable cualitativa nominal	Presencia de cualquier otro tipo de enfermedad además del diagnóstico de Síndrome de Turner	Revisión de expedientes: notas de los servicios adicionales tratantes	Cardiacas, Renales, Tiroideas, etc

11. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 25 pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner que cumplían los criterios de inclusión previamente establecidos; dentro de los resultados se obtuvo que en el estudio citogenético el cariotipo predominante fue monosomía del cromosoma X, presente en 56% de las pacientes; el resto estaba integrado por pacientes con mosaicismos (44%); principalmente 45,X/46,XY (Tabla 5).

Dentro de los parámetros antropométricos a evaluar en estas pacientes, se encontraba la talla final adulta que en promedio se alcanzó a los 18 años de edad; y se reportó una media de 134.5cm; oscilando entre una altura mínima de 122cm y máxima de 158cm; en cuanto a la talla proyectada los resultados fueron similares a los anteriores; con una desviación estándar en ambas de 8.46; sin embargo si se comparan ambas con la talla blanco familiar se observó diferencias significativas con una media de 152.1cm y desviación estándar de 4.15 (Tabla 6). Por lo anterior se pudo observar una diferencia de 17.6 cm entre la talla final adulta y la talla blanco familiar.

Así mismo se analizó el Índice de Masa Corporal posterior a la de adquisición de la talla final adulta de las pacientes, reportándose que el 64% se encontraba dentro de parámetros normales, 28% presentaban sobrepeso y solo 2% tenía obesidad grado I (Tabla 7); cabe la pena mencionar que dentro del último grupo también se encontró la presencia de hipotrigliceridemia, hipercolesterolemia y alteración en la glucosa n ayuno en bajos porcentajes (Tabla 8).

Dentro de las terapias de tratamiento que reciben las pacientes se reportó que únicamente el 28% del total requirió administración de estrógenos; con una edad media de inicio de 15 años (Tabla 9).

En cuanto a las comorbilidades; las alteraciones cardíacas ocupan el primer lugar con 28%, principalmente la coartación aórtica; la insuficiencia aórtica/aorta bivalva; solo se presentó en un 4%; las alteraciones renales, representan un porcentaje acumulado de 12% (hipoplasia renal, riñón en herradura y acidosis tubular); el 50% de las pacientes restantes no presentaban otra enfermedad concomitante.

12. DISCUSIÓN

La talla baja es el signo más frecuente que aparece en las pacientes con Síndrome Turner; está presente en aproximadamente el 90% de ellas. El hipocrecimiento causante de la talla baja ha sido uno de los datos más constantes y es tan importante que ha justificado la realización de gráficas específicas para este síndrome.

Por lo anterior la finalidad de este estudio ha sido evaluar la talla final adulta de las pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner; así como aquellos factores circundantes que pueden alterar el crecimiento en estas pacientes.

En las primeras décadas de estudio sobre el Síndrome de Turner se llevaron a cabo varios estudios sobre crecimiento espontáneo en grandes series de pacientes con Síndrome de Turner, en todos ellos se encuentra un déficit de talla respecto a la media de la población normal de aproximadamente 20cm. Davenport, et al (2002) sostienen que la talla baja resulta de un moderado retardo del crecimiento intrauterino, un progresivo enlentecimiento de la velocidad de crecimiento durante la infancia y la niñez, y una ausencia de estirón puberal. El resultado final es una talla adulta de aproximadamente unos 20cm inferior a la media normal. La talla final en la curva de *Lyon* (1985) en pacientes con ST sin tratamiento es de 142,9 obtenida en investigación conjunta de EUA y Europa por más de 20 años.

Otros estudios en países como Chile y Argentina reportaron la talla final adulta en pacientes con Turner y crecimiento espontáneo de 138.2cm y 137.9cm respectivamente; en Japón se reportó una talla de 139.1cm. (Román et al,2002).

Las pacientes del Hospital Infantil de México, alcanzaron una talla final adulta promedio de 134.5cm, que comparado con la altura promedio de las jóvenes a esta edad (158 cm) existe una diferencia de 23cm aproximadamente; en otros en otros países las pacientes pueden alcanzar estaturas finales superiores, que llegan hasta 147 cm en países escandinavos; sin embargo esto se ha presentado gracias a la administración de terapias con Hormona de crecimiento; un criterio que no se evaluó en este estudio.

La talla promedio alcanzada en este estudio no tuvo diferencia significativa con la talla proyectada a través del método Bayley-Pinneau, sin embargo al compararla con la talla blanco

familiar se presentó una diferencia de 17.6cm; estos resultados con los datos anteriores, refleja la presencia de factores que pueden intervenir en la adquisición de la talla final en las pacientes con Turner entre los que se han señalado el cariotipo, la talla paterna/materna, la etnia, la pubertad espontánea, el inicio temprano del tratamiento con estrógenos y la presencia de comorbilidades entre los elementos de mayor importancia (Román et al,2002).

Iniciando con uno de los factores importantes, el cariotipo, en este estudio se observó que las pacientes estudiadas presentaron una frecuencia de cariotipos similar a las series publicadas (Ogata, & Matsuo, 1995 y Connor., & Loughlin,1989), por lo que a pesar de que la muestra no fue muy numerosa, se puede considerar representativa; ya que más del 50% de los casos reportados fueron por monosomía del cromosoma X, las otras variables reportadas del cromosoma X, corresponden en 6 casos al cariotipo era 46,XY, con un diagnóstico clínico de feminización testicular y si bien podría ser discutible la inclusión de estas pacientes en este grupo, se estima que ello se justifica si consideramos la causa por la cual se acude a la consulta médica que fue la amenorrea primaria y principalmente déficit de crecimiento.

La variabilidad en cuanto al reporte de la talla final adulta se representó con una talla mínima de 122cm y máxima de 158cm; del total de la población las pacientes con tallas finales adultas por debajo de la media el 69.2% fue representado por el cariotipo 45,X ; esto es similar a lo descrito en la literatura acerca de que la pacientes con talla muy baja tienen cariotipo 45,X (Lapunzina, 2012); si bien es verdad que teóricamente los rearrreglos estructurales deberían condicionar un fenotipo menos severamente afectado que el cariotipo 45,X, nuestros resultados tienen aún cifras muy pequeñas y no nos permiten todavía emitir una opinión sobre este punto, consideramos que es prematuro intentar establecer una correlación cariotipo - fenotipo, y que es indispensable aumentar el número de casos de la muestra para poder alcanzar este objetivo.

Otro punto importante a mencionar es la presencia de alteraciones en cuanto al peso; debido que la talla baja; un signo constante, las vuelve predispuesta a sobrepeso y obesidad, lo que conlleva a su vez a una mayor prevalencia de intolerancia a los carbohidratos y alteraciones lipídicas; estos riesgos aumentan con la edad; lo anterior se ha documentado en varios estudios y se llegó a la conclusión que las pacientes adultas tienen mayor riesgo coronario y cardiovascular. En esta investigación se observó que el 36% de las pacientes tenían un índice de masa corporal mayor o igual que 25, lo que coloca al 7% en sobrepeso y al 2% en obesidad grado I; y de las pacientes con esta afectación solo el 4% presentó alteraciones en el

metabolismo de carbohidratos y lípidos, si bien los porcentajes de afectación son bajos y esto puede deberse al tamaño de la muestra; es importante tenerlo en cuenta para posteriores controles específicos es pacientes que además pueden presentar otras alteraciones que conlleven a la presencia de síndrome metabólico.

Las pacientes con síndrome de Turner presentan como alteración muy característica la existencia de disgenesia ovárica. Lo más frecuente es que al llegar la pubertad la ausencia de ovarios funcionantes conduzca a la ausencia de pubertad; sin embargo en un porcentaje próximo al 20 % las pacientes inician a la edad apropiada, en general alrededor de los 10-11 años, los cambios propios de la pubertad (Ferrández, et al, 1994).

En un estudio multicéntrico italiano 84 chicas entre 522 pacientes con Turner mayores de 12 años (el 16,1 %) habían presentado desarrollo puberal espontáneo con menarquia, la cual había ocurrido a la edad cronológica de $13,2 \pm 2,5$ años y una edad ósea de $12,9 \pm 1,9$ años (Pasquinoet, et al, 1997).

Observándose en este estudio que el 72% de las pacientes no requirieron administración de estrógenos y el 28% restante iniciaron la terapia a una edad promedio de inicio de 15 años; estos resultados son diferentes de lo publicado en la literatura internacional; sin embargo en un estudio realizado en Cuba en 2013 (Espinosa, et al) se reportaron resultados similares en el cual solo se administró terapia con estrógenos al 36% de las pacientes; cabe mencionar que ambas muestras son pequeñas; y por lo tanto se necesite mayor número de pacientes para que sea representativa;

Una característica que vale la pena mencionar es que las pacientes con esta terapia se observó que el cariotipo dominante 45,X con un porcentaje de 71.4%, esto está en relación a el desarrollo puberal se produce con más frecuencia cuando existe una línea celular normal 46,XX que cuando existe una monosomía regular 45,X (Ferrández, et al, 1994).

En relación a patologías asociadas, distintas series informan datos algo disímiles. Se ha comunicado que las principales comorbilidades pueden asociarse a alteraciones óseas, cardíacas y renales

En esta investigación se reportó que las principales alteraciones fueron cardíacas con un 32% del total de las pacientes; a nivel internacional la prevalencia de malformaciones cardíacas se establece en función de las series entre un 22 y un 50%(Gianzo, Cobeta, Siebert, Conde, & Arias, 1996);

En nuestra serie, como en la de Hou JW y cols (1993) la anomalía cardíaca más frecuente en pacientes con síndrome de Turner fue la coartación aórtica. Sin embargo, en estudios recientes se afirmó que era la aorta bicúspide.

En cuanto a la a prevalencia de anomalías renales en nuestra serie fue del 13%., otros autores comunican cifras de entre el 24% y el 37,8%. (Pinto, et al; 2010); las alteraciones encontradas tuvieron un porcentaje igual (4%) para hipoplasia renal, riñón en herradura y acidosis tubular renal, en series internacionles el riñón en herradura es la malformación más frecuente, seguido por la duplicación del sistema colector; la hipoplasia renal se encuentra de forma infrecuente. (Pinto, et al; 2010).

Es importante tener en cuenta ambas alteraciones cardíacas y renales, debido a que tienen efectos deletéreos sobre la talla de las pacientes, y lo más importante pueden cambiar la expectativa de vida de las pacientes.

13. CONCLUSIONES

El Síndrome de Turner afecta a una de cada 2500 mujeres y cursa con talla baja; que de acuerdo a los estudios internacionales se encuentra alrededor de 20cm por debajo de la talla media de las mujeres de su grupo étnico.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, acuden pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner de diferentes partes de la República Mexicana, por lo cual a pesar de pertenecer a un grupo específico de pacientes que poseen características propias, pueden presentar algunas diferencias significativas; específicamente sobre la talla baja, uno de los datos más constantes de este síndrome.

En este estudio se describió la talla adulta final de pacientes mexicanas con Síndrome de Turner; y los resultados confirman que las pacientes con este síndrome alcanzan estaturas inferiores a las que se describen en la literatura e inclusive reportan que pueden alcanzar estaturas por arriba de 147cm.

Así mismo se concluye la presencia de ciertos factores (cariotipo, talla paterna/materna, la pubertad espontánea y la presencia de comorbilidades) pueden influir de forma negativa sobre la talla característica de estas pacientes.

Por lo anterior, es importante considerar la valoración del costo beneficio del seguimiento multidisciplinario y sobre todo terapéutico para mejorar el crecimiento de estas pacientes; que a pesar que en los estudios no se represente magnitud del impacto de la talla baja sobre las pacientes, si se ha observado que es una de los principales motivos de consulta antes del diagnóstico.

Las pruebas existentes parecen indicar que el crecimiento y la estatura final se pueden mejorar en el Síndrome de Turner; y por lo tanto uno de los puntos más importante ahora es la relación entre el costo y la efectividad de tal tratamiento. Para realizar una evaluación óptima de la relación entre costo y efectividad se requiere una estimación adecuada de la efectividad clínica. Esto no debe depender de medidas alternativas de eficacia como los cambios con respecto a la estatura prevista o la comparación con un control histórico, sino que debe basarse en la comparación entre grupos aleatorios de pacientes que reciben tratamiento con Hormona de

Crecimiento y los que no lo reciben, por lo cual es importante unificar todos los datos existentes sobre estas pacientes manera de realizar una adecuada evaluación e integración.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fecha Actividades	Agosto 2012	Enero- Febrero 2013	Marzo -Abril 2013	Mayo 2013	Noviembre 2013 – Enero 2014	Febrero- Marzo 2014	Abril - Mayo 2014	Junio 2014
Selección de tema de tesis								
Revisión bibliográfica								
Realización de protocolo								
Entrega de Protocolo								
Recolección de datos								
Análisis y procesamiento de datos								
Elaboración de reporte final								
Entrega de tesis								

14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Baxter, L, Bryant, J, Cave, CB, Milne, R. (2007). Recombinant growth hormone for children and adolescents with turner syndrome. *COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS*, (1) doi:10.1002/14651858.CD003887.pub2
2. Bondy, CA, Turner Syndrome Study Grp. (2007). Clinical practice guideline - care of girls and women with turner syndrome: A guideline of the turner syndrome study group. *JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM*, 92(1), 10-25. doi:10.1210/jc.2006-1374
3. Brook CGD. Growth hormone deficiency in Turner syndrome. *N Engl J Med* 2008; 298:1203-1204.
4. Connor, J. M., & Loughlin, S. A. R. (1989). Molecular genetics of Turner's syndrome. *Acta Paediatrica*, 78(s356), 77-80.
5. Conte F.A., Grumbach M.M. (2011). Chapter 14. Disorders of Sex Determination and Differentiation. In Gardner D.G., Shoback D (Eds), *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 9e*. Retrieved April 14, 2014
6. Dacou-Voutetakis, C., Karavanaki-Karanassiou, K., Petrou, V., Georgopoulos, N., Maniati-Christidi, M., & Mavrou, A. (1998). The growth pattern and final height of girls with Turner.. *Pediatrics*, 101(4), 663.
7. Davenport ML, Quigley CA, Bryant CG, Rubin K, Travers S, Geffner M, Thraillkill K, Huseman C, Zagar A Effect of early growth hormone (GH) treatment in very young girls with Turner syndrome (TS). Seventh Joint European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Meeting, Lyon, France, 2005
8. Davenport, M. L., Punyasavatsut, N., Stewart, P. W., Gunther, D. F., Sävendahl, L., & Sybert, V. P. (2002). Growth failure in early life: an important manifestation of Turner syndrome. *Hormone Research in Paediatrics*, 57(5-6), 157-164.
9. Deodati, A, Peschiaroli, E, Cianfarani, S. (2011). Review of growth hormone randomized controlled trials in children with idiopathic short stature. *HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICES*, 76, 40-42. doi:10.1159/000330157
10. Di Pinto, D., Balestracci, A., Dujovne, N., Palma, I. D., Adragna, M., & Delgado, N. (2010). Patología nefrourológica en niñas con síndrome de Turner. *Arch. argent. pediatr*, 108(4), 353-357.

11. Donaldson, MDC, Gault, EJ, Tan, KW, Dunger, DB. (2006). Optimising management in turner syndrome: From infancy to adult transfer. *Archives of Disease in Childhood*, 91(6), 513-520. doi:10.1136/adc.2003.035907
12. Ellison, JW, Wardak, Z, Young, MF, Robey, PG, LaigWebster, M, Chiong, W. (1997). PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of turner syndrome. *Human Molecular Genetics*, 6(8), 1341-1347
13. Elsheikh, M, Dunger, DB, Conway, GS, Wass, JAH. (2002). Turner's syndrome in adulthood. *Endocrine Reviews*, 23(1), 120-140
14. Espinosa Reyes, T. M., Pérez Sampert, L. A., Martínez Morales, M. Á., & Carvajal Martínez, F. (2013). Estudio preliminar sobre el tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante en el síndrome de Turner. *Revista Cubana de Endocrinología*, 24(2), 161-175.
15. Ferrández A, Labarta JI, Calvo M. Síndrome de Turner. *En: Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 3º edición. Pombo M, ed. McGraw Hill Interamericana de España, Madrid. 2002; 780-803.
16. Ferrández A, Labarta JI, Mayayo E, Sanjuán P, Cáncer E y Grupo Colaborativo Español. Talla final en el síndrome de Turner. *Endocrinología* 1994; 41 (2): 26-30.
17. Ford, C. (1959). A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *The Lancet (British edition)*, 1(7075), 711-3.
18. Gault, EJ, Perry, RJ, Cole, TJ, Casey, S, Paterson, WF, Hindmarsh, PC, Betts, P, Dunger, DB, Donaldson, MDC, British Soc Paediat Endocrinology. (2011). Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in turner's syndrome: Randomised, double blind, placebo controlled trial. *British Medical Journal*, 342 doi:10.1136/bmj.d1980
19. Gianzo, J. C., Cobeta, R. P., Siebert, M. F., Conde, J. B., & Arias, M. P. (1996). Síndrome de Turner y alteraciones cardiovasculares. *An Esp Pediatr*, 44, 242-244.
20. Goldman, B., Polani, P. E., Daker, M. G., & Aangel, R. R. (1982). Clinical and cytogenetic aspects of X-chromosome deletions. *Clinical genetics*, 21(1), 36-52.
21. Haeusler, G., & Frisch, H. (1994). Methods for evaluation of growth in Turner's syndrome: critical approach and review of the literature. *Acta Paediatrica*, 83(3), 309-314.
22. Haverkamp, F., Wolfle, J., Zerres, K., Butenandt, O., Amendt, P., Hauffa, B. P., ... & Hoppe, C. (1999). Growth retardation in Turner syndrome: aneuploidy, rather than

- specific gene loss, may explain growth failure. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(12), 4578-4582.
23. Hofman, P. L., Cutfield, W. S., Robinson, E. M., Clavano, A., Ambler, G. R., & Cowell, C. (1997). Factors predictive of response to growth hormone therapy in Turner's syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 10(1), 27-34.
24. Hou, J. W., Hwu, W. L., Tsai, W. Y., Lee, J. S., Wang, T. R., & Lue, H. C. (1993). Cardiovascular disorders in Turner's syndrome and its correlation to karyotype. *Journal of the Formosan Medical Association= Taiwan yi zhi*, 92(2), 188-189.
25. Karlberg J, Albertsson Wikland K. Natural growth and aspects of growth standards in Turner syndrome. En Turner syndrome in a life-span perspective. Albertsson Wikland K, Ranke MB (eds.). Excerpta Medica, Amsterdam, International Congress Series 1089, 1995; 75-85.
26. Labarta, J. I., de Arriba, A., Mayayo, E., & Ferrández-Longás, Á. (2010). Actualización en el tratamiento y seguimiento del síndrome de Turner (ST). *Rev Esp Endocrinol Pediatr*, 1(1), 74-80.
27. Lapunzina, P. Mecanismos genéticos en el síndrome de Turner. *Actualización en Endocrinología Pediátrica*, 15.
28. Lejarraga, H., & Orfila, G. (1987). Estándares de peso y estatura para niñas y niños argentinos desde el nacimiento hasta la madurez. *Arch Argent Pediatr*, 85, 209-222.
29. Lippe B, Frane J. Growth in Turner syndrome: the United States experience. En: Ranke MB, Rosenfeld RG (ed.). Turner syndrome: growth promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam, International Congress Series 924, 1991; 59-65.
30. Lyon, A. J., Preece, M. A., & Grant, D. B. (1985). Growth curve for girls with Turner syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 60(10), 932-935.
31. Massa, G., Heinrichs, C., Verlinde, S., Thomas, M., Bourguignon, J. P., Craen, M., ... & De Schepper, J. (2003). Late or delayed induced or spontaneous puberty in girls with Turner syndrome treated with growth hormone does not affect final height. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(9), 4168-4174.
32. Munns, CJF, Haase, HR, Crowther, LM, Hayes, MT, Blaschke, R, Rappold, G, Glass, IA, Batch, JA. (2004). Expression of SHOX in human fetal and childhood growth plate. *JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM*, 89(8), 4130-4135. doi:10.1210/jc.2003-032230

33. Ogata, T., & Matsuo, N. (1995). Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Human genetics*, 95(6), 607-629.
34. Ogata, T., & Matsuo, N. (1995). Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Human genetics*, 95(6), 607-629.
35. Park, P., & Cohen, P. (2005). The role of insulin-like growth factor I monitoring in growth hormone-treated children. *Hormone Research in Paediatrics*, 62(Suppl. 1), 59-65.
36. Pasquino, A. M., Passeri, F., Pucarelli, I., Segni, M., & Municchi, G. (1997). Spontaneous Pubertal Development in Turner's Syndrome 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(6), 1810-1813.
37. Potter, E., Craig,. (2007) Chapter 5. Chromosomal abnormalities: Sex chromosome abnormalities. In Pathology of the fetus and the infant. 2a ed. Chicago: Year Book Medical Publishers.
38. Ranke MB, Chavez-Meyer H, Blank B, Frisch H, Häusler G. Spontaneous growth and bone age development in Turner syndrome: results of a multicentric study 1990. En: Ranke MB, Rosenfeld RG (ed.). Turner syndrome: growth promoting therapies, Excerpta Medica, Amsterdam, International Congress Series 924, 1991; 101-106.
39. Ranke, M. B., Lindberg, A., Chatelain, P., Wilton, P., Cutfield, W., Albertsson-Wikland, K., & Price, D. A. (2000). Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(11), 4212-4218.
40. Ranke, M. B., Pflüger, H., Rosendahl, W., Stubbe, P., Enders, H., Bierich, J. R., & Majewski, F. (1983). Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *European journal of pediatrics*, 141(2), 81-88.
41. Ranke, M. B., Stubbe, P., Majewski, F., & Bierich, J. R. (1988). Spontaneous growth in Turner's syndrome. *Acta Paediatrica*, 77(s343), 22-30.
42. RANKE, MB, GRAUER, ML. (1994). ADULT HEIGHT IN TURNER SYNDROME - RESULTS OF A MULTINATIONAL SURVEY 1993. *Hormone Research*, 42(3), 90-94.
43. Rappold, G, Blum, WF, Shavrikova, EP, Crowe, BJ, Roeth, R, Quigley, CA, Ross, JL, Niesler, B. (2007). Genotypes and phenotypes in children with short stature: Clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *Journal of Medical Genetics*, 44(5), 306-313.
44. Rappold, GA, Clement-Jones, M, Strachan, T, Lindsay, S, Schiller, S, Rao, E, Blaschke, RJ, Zuniga, A, Zeller, R, Robson, SC, Binder, G, Glass, I. (2000). The short stature

- homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in turner syndrome. *Human Molecular Genetics*, 9(5), 695-702.
45. Rappold, GA, Onigata, K, Ogata, T, Fukami, M, Niesler, B, Schiller, S, Zumkeller, W, Bettendorf, M, Heinrich, U, Vlachopapadopoulou, E, Reinehr, T. (2002). Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM*, 87(3), 1402-1406.
 46. Reiter, E. O., Blethen, S. L., Baptista, J., & Price, L. (2001). Early Initiation of Growth Hormone Treatment Allows Age-Appropriate Estrogen Use in Turner's Syndrome 1. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(5), 1936-1941.
 47. Rochiccioli, P., David, M., Malpuech, G., Colle, M., Limal, J. M., Battin, J., ... & Pierron, P. (1994). Study of final height in Turner's syndrome: ethnic and genetic influences. *Acta Paediatrica*, 83(3), 305-308.
 48. Román, Rossana, Vallejos, María Eliana, Muñoz, Mónica, Schneider, Ruth, Youlton, Ronald, Henriquez, Cecilia, & Cassorla, Fernando. (2002). Síndrome de Turner: Crecimiento y descripción clínica en 83 niñas chilenas. *Revista médica de Chile*, 130(9), 977-984.
 49. RongenWesterlaken, C, KeizerSchrama, SMPFD, DelemarrevandeWaal, HA, Oostdijk, W, Gons, MH, Drayer, NM, Reeser, HM, Gerver, WJ, Waelkens, JJJ, vanTeunenbroek, A, Rikken, B, Corel, L, Alm, J, Aronson, S, Gustafsson, J, Hagenas, L, Hager, A, Ivarsson, SA, Kristrom, B, Marcus, C, Moell, C, Nilsson, KO, vandenBroeck, J, Ritzen, M, Tuvemo, T, Westgren, U, Westphal, O, Aman, Y, Massa, G, Karlberg, J, AlbertssonWikland, K, Naeraa, RW, Wit, JM, Otten, BJ. (1997). Reference values for height, height velocity and weight in turner's syndrome. *ACTA PAEDIATRICA*, 86(9), 937-942.
 50. Rongen-Westerlaken, C., Corel, L., Broeck, J. V. D., Massa, G., Karlberg, J., Albertsson-Wikland, K., ... & Wit, J. M. (1997). Reference values for height, height velocity and weight in Turner's syndrome. *Acta Paediatrica*, 86(9), 937-942.
 51. Rosenfeld, R. G., Attie, K. M., Frane, J., Brasel, A., Burstein, S., Cara, J. F., ... & Johanson, A. J. (1998). Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *The Journal of pediatrics*, 132(2), 319-324.
 52. Ross, JL, Quigley, CA, Cao, DC, Feuillan, P, Kowal, K, Chipman, JJ, Cutler, GB. (2011). Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in turner's syndrome. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*, 364(13), 1230-1242.

53. Saenger, P. (1996). Current concepts - turner's syndrome. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*, 335(23), 1749-1754.
54. Saenger, P. (1999). Growth-promoting strategies in Turner's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(12), 4345-4348.
55. Sas TC, Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Aanstoot HJ, Drop SL 2000 Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone (GH) treatment and after discontinuation of GH treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response study. Dutch Advisory Group on Growth Hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 85:769–775
56. Sas, TCJ, Reeser, HM, Gerver, WJ, Gosen, JJ, Rongen-Westerlaken, C, Drop, SLS, Keizer-Schrama, SMPFD, Stijnen, T, Jansen, M, Otten, BJ, Hoorweg-Nijman, JJG, Vulsma, T, Massa, GG, Rouwe, CW. (1999). Normalization of height in girls with turner syndrome after long-term growth hormone treatment: Results of a randomized dose-response trial. *JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM*, 84(12), 4607-4612.
57. Sims, J., & Fallon, L. F. (2006). Turner Syndrome. In K. Krapp & J. Wilson (Eds.), *The Gale Encyclopedia of Children's Health* (Vol. 4, pp. 1889-1892). Detroit: Gale.
58. Soriano-Guillen, L., Coste, J., Ecosse, E., Léger, J., Tauber, M., Cabrol, S., ... & Carel, J. C. (2005). Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(9), 5197-5204.
59. Stanescu, V., Stanescu, R., & Szirmai, J. A. (1972). Microchemical analysis of human tibial growth cartilage in various forms of dwarfism. *Acta endocrinologica*, 69(4), 659-688.
60. Stephure, D. K. (2005). Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 90(6), 3360-3366.
61. Stephure, DK, Hall, JG, Preece, MA, Taylor, W, Daneman, A, Riley, B, Salisbury, SR, Curtis, JA, Szots, F, Barnes, RD, Legault, L, Anglin, G, Polychronakos, C, Rodd, C, MacMillan, AB, Vander Meulen, JA, Alexander, DS, Couch, RM, McCoy, EE, Metzger, D, Kitson, HF, Stewart, LL, Chipman, J, Tze, WJ, Taback, SP, Collu, R, Deal, CL, Huot, C, Faught, KA, Lawson, ML, Muirhead, SE, Best, TB, Bruce, GA, Daneman, D, Khoury, K, Bailey, JD, Ehrlich, RM, Perlman, K, Rovet, J, Boulton, BC, Clarson, CL, Jenner, MRF, Dean, HJ, Guyda, HJ, Holland, FJ, Quigley, C, Van Vliet, G, Canadian Growth Hormone Advisory C. (2005). Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner

- syndrome: Results of the canadian randomized controlled trial. *JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM*, 90(6), 3360-3366. doi:10.1210/jc.2004-2187
62. Stochholm, K., Juul, K., Juel K., Naeraa R., Gravholt C. (2006) Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 91 pp. 3897–3902
 63. Suwa, S. (1992). Standards for growth and growth velocity in Turner's syndrome. *Pediatrics International*, 34(2), 206-221.
 64. Tanaka T. Growth, growth hormone secretion and growth hormone treatment in Turner syndrome. *International Growth Monitor*; 2: 34-39.
 65. Tjio, J. H., Puck, T. T., & Robinson, A. (1959). The somatic chromosomal constitution of some human subjects with genetic defects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 45(7), 1008.
 66. Turner, H. (1938). A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*, 23(5), 566-574.
 67. Ullrich, O. (1930). Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. *Z. Kinderheilk*, 49, 271–276.
 68. van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Jansen M, Otten BJ, Hoorweg-Nijman JJ, Vulsmas T, Stokvis-Brantsma WH, Rouwe CW, Reeser HM, Gerver WJ, Gosen JJ, Rongen-Westerlaken C, Drop SL 2003 Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1119–1125
 69. Wit, Jm, Massarano, Aa, Kamp, Ga, Hindmarsh, Pc, Vanes, A, Brook, Cgd, Preece, Ma, Matthews, Dr. (1992). Growth-Hormone Secretion In Patients With Turners Syndrome As Determined By Time-Series Analysis. *Acta Endocrinologica*, 127(1), 7-12

16. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las principales limitaciones de este estudio fue la recolección de datos, puesto que el Hospital Infantil de México no cuenta con una base de datos específica y propia de las pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner, por lo cual la obtención de los registros se obtuvieron de la base de datos del servicio de bioestadística quien conjunta únicamente información de pacientes que requirieron hospitalización o ingresaron al servicio de urgencias, por lo cual no todas las pacientes son captadas por este servicio.

Además es una limitante que este trabajo de investigación no se le dé continuidad por los responsables del Hospital Infantil de México para tener una base de datos más completa para poder dar un mejor servicio a los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner.

17. ANEXOS

Tabla 5. Distribución de los cariotipos tipo Turner en el grupo de estudio

Cariotipo	Frecuencia	Porcentaje
Monosomía cromosoma X		
45,X	14	56%
Mosaicismos		
45,X/46,XY	6	
45,X/46XX	3	
45,X/46,X,i(X)(q10)	1	
45X, 46XX, 47XXX	1	44%
Total	25	100%

Tabla 6. Valores medios globales de talla final adulta, talla blanco familiar y talla proyectada

	Media (cm)	Mínimo (cm)	Máximo (cm)	Desviación Estándar
Talla final adulta	134.5	122	158	8.46
Talla proyectada	134.1	121	157	8.46
Talla blanco familiar	152.1	145	161	4.15

Tabla 7. Estado nutricional de las pacientes con Síndrome de Turner al alcanzar talla adulta final

Estado Nutricional	Frecuencia	Porcentaje
Normal	16	64%
Sobrepeso	7	28%
Obesidad	2	8%
Total	25	100%

Tabla 8. Alteraciones en lípidos y glucosa en las pacientes con Síndrome de Turner

Alteración	Porcentaje
Hipertrigliceridemia	4%
Hipercolesterolemia	4%
Alteración glucosa	4%

Tabla 9. Terapia con estrógenos en pacientes con Síndrome de Turner

Terapia con estrógenos	
Frecuencia	7
Porcentaje	28%
Media de edad de inicio	15 años

Tabla 10. Patologías concomitantes en las pacientes con Síndrome de Turner

Patología	Frecuencia	Porcentaje
Coartación Aórtica	7	28%
Insuficiencia Aórtica / Aorta Bivalva	1	4%
Hipoplasia Renal	1	4%
Riñón en Herradura	1	4%
Acidosis Tubular	1	4%
Ninguna	14	56%
Total	25	100%