



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR.
SILVESTRE FRENK FREUND" CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TESIS:

**FACTORES ASOCIADOS A LA TALLA FINAL EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE TURNER TRATADAS CON SOMATROPINA**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

QUE PRESENTA:

DRA. CYNTHIA MIRELLY LUGO CARDONA

Residente de Endocrinología Pediátrica

ASESORA DE TESIS:

DRA. ALEIDA DE JESUS RIVERA HERNANDEZ

Médico Adscrito al servicio de Endocrinología Pediátrica. UMAE. Hospital de
Pediatria Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Tel 5627 6900.

CIUDAD DE MÉXICO 2019



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.

INDICE

Resumen.....	3
Antecedentes.....	4
Planteamiento de problema.....	19
Pregunta de investigación.....	20
Justificación.....	21
Objetivos.....	22
Hipótesis.....	23
Material y métodos.....	24
Descripción general del estudio.....	25
Tamaño de muestra.....	26
Análisis estadístico.....	27
Descripción de las variables.....	28
Aspectos éticos.....	30
Resultados.....	31
Discusión.....	39
Conclusiones.....	42
Bibliografía.....	43

RESUMEN

Introducción: En el síndrome de Turner (ST) el retraso en el crecimiento es el dato más constante y esta presenta en más del 90%-100% de los casos. El déficit en el crecimiento óseo longitudinal en el ST se ha atribuido al efecto deletéreo de la haploinsuficiencia de SHOX, y no una deficiencia de hormona de crecimiento. Desde la década de los 90 se ha establecido la eficacia y seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento para mejorar la talla baja en niñas con ST.

Objetivos: Identificar los factores asociados a la talla final alcanzada en niñas con ST tratadas con somatropina. Describir la velocidad de crecimiento en el 1er año de tratamiento con somatropina. Determinar si la dosis administrada en el 1er año de tratamiento correlaciona con la velocidad de crecimiento. Describir los factores asociados con el score Z de la talla final en población pediátrica con ST tratada con somatropina.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, longitudinal y observacional. Se revisaron expedientes de niñas con ST tratadas con somatropina que acudieron a consulta externa del servicio de Endocrinología Pediátrica CMN SXXI en el periodo del enero 2010 al febrero 2019. Se realizó correlación del delta del score Z de la talla final (delta Score Z de talla final = SZ talla final - SZ talla inicial) con la dosis de la hormona de crecimiento, la edad al inicio de la hormona de crecimiento y de los estrógenos. A través de la prueba r de Spearman. Se dividieron a las pacientes en 2 grupos: el primer grupo fueron aquellas que tuvieron una ganancia mayor a 0.05 ZS de la talla, y el segundo se consideró aquellas pacientes que a pesar de estar recibiendo HCrh tuvieron una mínima mejoría del SZ de la talla, <0.049 SZ del delta de la talla final..

Resultados: Se revisaron 158 expedientes, de los cuales 46 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Se encontró que la edad media de inicio de tratamiento con somatropina fue a los 10.5 años, la talla inicial fue de 118.7cm y ZS de -3.5, el 61% presentaron monosomía 45,X, la dosis acumulada de somatropina fue de 1.1UI/kg/semana y la duración del tratamiento fue 4 años; la mediana de la talla final alcanzada fue de 142cm, con ZS -2.98, inducción puberal fue a los 11.7 años, la mayor VC de observo en el 1er año de tratamiento y el 21.7% alcanzo la TBF. En cuanto a la ganancia total de talla en cm se encontró una correlación negativa con la edad de inicio de somatropina con $r=-0.83$ y $p < 0.001$, y correlación positiva con la dosis acumulada de somatropina una $r=0.815$ y $p < 0.001$. En cuanto a la ganancia final de ZS de talla se encontró una correlación negativa con el Zs de la talla al inicio de tratamiento con una $r= -0.31$ y una $p 0.03$, y una correlación positiva con la edad de inducción puberal con una $r= 0.31$ y una $p= 0.009$. Se realizó un análisis comparativo entre los grupos de los factores relacionados a esta situación, y solo se observó una tendencia en la edad de inducción puberal, la cual fue mayor en el grupo que tuvo ganancia de ZS en comparación a los que no presentaron esa ganancia (con ganancia mediana de 144 meses vs sin ganancia 135 meses $p=0.15$).

Conclusiones: La ganancia final en talla y ZS fue menor a lo reportado en la literatura y los factores asociados con la talla final alcanzada (delta del score Z de la talla final) fue la edad de inicio de la pubertad, la edad de inicio y la dosis acumulada de somatropina. La VC fue mayor en el 1er año similar a lo reportado en la literatura.

ANTECEDENTES

El síndrome de Turner (ST) es un desorden cromosómico debido a la monosomía completa o parcial del cromosoma X^{1,2}, cariotipo 45,X representa el 50% de los casos. Este síndrome se asocia a talla baja y falla ovárica primaria. El ST, se describió por primera vez en 1938 por Henry Turner, publico un estudio en el que describió 7 mujeres con talla baja, inmadurez sexual, cuello alado, implantación baja de cabello y cubitus valgus. Mucho tiempo después Otto Ullrich describió otras 8 mujeres con talla baja, linfaedema de manos y pies, cuello alado, paladar alto y ojival, implantación baja de pabellones auriculares y otras características asociadas con ST, y se reconoció que estas pacientes y las descritas por Turner parecían tener la misma condición¹.

El ST es una de las aneuploidías de cromosomas sexuales más comunes, con una incidencia de 1 por 2,000–2,500 mujeres³. Los estudios citogenéticos encontraron el cariotipo 45,X estaba presente en aproximadamente 1/300 abortos espontáneos en comparación con 1/1,500–5,000 nacidos vivos, lo que indica que la mayoría de las gestaciones 45,X no sobreviven hasta el nacimiento. Parece que la monosomía X no siempre tiene que ser letal, y la supervivencia y el desarrollo relativamente saludable de algunas mujeres con 45,X pueden estar relacionadas con variaciones en los genes autosómicos que compensan la haploinsuficiencia del cromosoma X¹.

El espectro clínico del ST es muy variable y depende de la edad de diagnóstico, aunque ningún hallazgo aislado es específico. Los hallazgos clínicos en conjunto confieren un fenotipo característico⁴.

El retraso en el crecimiento es el dato más constante y esta presenta en más del 90%-100% de los casos^{2,1}, las demás características clínicas se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características Clínicas en Síndrome de Turner ^{1,5}

Esqueléticas	Talla baja	95%-100%	
	Falla para crecer durante el 1er año de vida	50%	
	Cuello corto	40%	
	Cubitus valgus	50%	
	Acortamiento del 4to metacarpiado	37%	
	Escoliosis	12.5%	
	Deformidad de Madelung	7.5%	
	Micrognatia	60%	
	Paladar alto	35%	
	Edad ósea retrasada	85%	
	Geno Valgo	35%	
	Luxación congénita de cadera	20%	
	Endocrinopatías	Intolerancia a la glucosa	15-50%
		Diabetes Mellitus tipo 2	10%
Otras características	Cuello alado	25%	
	Implantación baja de cabello	42%	
	Edema de manos/ pies	5%-22%	
	Displasia de uñas	13%	
	Estrabismo	18%	
	Ptosis	11%	
	Múltiples nevos	26%	
	Deformidades del oído externo	15%	
	Tórax en Tonel	30%	
	Pezones invertidos	5%	
	Linfaedema de pies y manos	25%	
Cardiovascular 44%	Aorta bicúspide	14% - 34%	
	Coartación aortica	12%	
	Aorta dilata	11%	
	Otras	12%	
Renales 18%	Riñón herradura	11%	
	Dobles sistema colector	4% - 15%	
	Agenesia unilateral	3%	
Hepáticas 36%	Pruebas de función hepática alteradas	27%	
	Infiltración grasa	19%	
HAS		34%-50%	
Autoinmunidad 51%	Tiroiditis de Hashimoto	51%	
	Enfermedad de Graves	1%	
	DM tipo 1	0%	
	Enfermedad celiaca	5%	
	Enfermedad inflamatoria intestinal	3%	
	Vitiligo	5%	

HAS: Hipertensión arterial sistémica

En las niñas con haploinsuficiencia de genes que en forma normal se expresan en ambos cromosomas X, lo que determina el fenotipo con talla baja y otras características clínicas y bioquímicas del ST las cuales es general son más severas en los casos con cariotipo 45,X².

Crecimiento en niñas con ST

El crecimiento de los huesos largos se altera de manera selectiva, las extremidades inferiores son más cortas, lo cual condiciona un aumento de la relación de los segmentos superior e inferior¹. La primera evaluación del déficit de crecimiento esquelético fue informada por Ranke y cols., en 1983 quienes identificaron 4 los patrones de crecimiento en una serie de 150 niñas Turner, de las cuales 90 tenían cariotipo 45,X0 y 60 otras normalidades cromosómicas; encontraron una talla adulta de 146.8 cm. Los patrones de crecimiento se dividieron en 4 fases: 1. Crecimiento intrauterino retardado, 2. Crecimiento normal hasta la edad ósea de 2 años, 3. Mayor crecimiento entre la edad ósea de 2 y 11 años y 4. Después de la edad ósea de 11 años mayor retraso en el crecimiento y brote y una prolongación en esta etapa de crecimiento, pero con una ganancia de talla por debajo de lo normal⁶. Estas observaciones fueron complementadas por Davenport y cols, quienes describieron las etapas de déficit de crecimiento: 1. Retraso leve en el crecimiento intrauterino, con longitud promedio de 48.6 cm, 2. Período de desaceleración leve del crecimiento desde el nacimiento hasta la edad de 3 años. 3) Disminución de la velocidad de crecimiento (2.4 cm por debajo del grupo control) de los 3 a los 13 años, en esta etapa las niñas con ST se alejan cada vez más de la curva de crecimiento normal, 4. El inicio de la pubertad se retrasa, pero continúan creciendo a un ritmo lento durante varios años más^{1,7} El resultando de este patrón de crecimiento es una talla aproximadamente a -4 DE a la edad de 14 años, comparada con niñas sanas⁸. Las mujeres con ST alcanzan una talla final de 143–145 cm a -2.6DE por debajo del promedio de una mujer adulta normal^{6,9}.

Lyon y sus asociados utilizaron los datos de Ranke y cols., y de otros tres centros europeos para elaborar una serie de curvas de crecimiento para el S. Las curvas proporcionaron la talla media y valores de DE para edad y determinaron una talla media adulta de 143.1 cm. El déficit calculado de estatura final, utilizando los datos comparativos de adultas sanas de diferentes orígenes étnicos, fue de aproximadamente 20 cm³.

El déficit en el crecimiento óseo longitudinal en el ST se ha atribuido al efecto deletéreo de la haploinsuficiencia del gen SHOX, localizado en la región pseudoautosómica 1 en la región distal final tanto del cromosoma X como Y en el XP22.3 y Yp11.3^{3,9}. Ya que los individuos sanos expresan 2 copias del gen SHOX⁹. La haploinsuficiencia de SHOX está implicada en la etiopatogenia de la talla baja en TS y podría contribuir a muchas de las deformidades esqueléticas características como: micrognatia, mesomelia, cúbito valgo, metacarpianos cortos, paladar alto y deformidad de Madelung^{10,11}. Se observa un déficit similar en defectos aislados de SHOX, como el síndrome de Leri-Weill^{11,3}. Sin embargo es necesario mencionar que la severidad de la talla baja observada en haploinsuficiencia aislada de SHOX no tiene en general, una repercusión tan grave en la talla como la observada en el ST, lo que sugiere que la haploinsuficiencia de otros genes ubicados en el brazo corto del cromosoma X podrían contribuir al retraso del crecimiento en el ST¹¹. En este momento es importante señalar que en el ST no hay deficiencia de la hormona del crecimiento, como causa de la talla baja, sino más bien una insensibilidad a esta hormona³.

El tratamiento endocrinológico se enfoca en dos signos principales tratables que son la estatura baja y la ausencia de pubertad espontánea³, para alcanzar una talla normal y la maduración sexual normales². La talla baja, se observa en más del 95% de los casos con TS pediátricas, la cual potencialmente afecta la calidad de vida de estas niñas. La eficacia y seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (HCrh) para la talla baja en niñas con ST está

bien consensada, así como su inicio temprano que conlleva puede un mayor beneficio en la talla alcanzada³.

Tratamiento con hormona de crecimiento (HC)

En 1922 Evans y Long determinaron que el crecimiento era regulado por la hipófisis, pero fue hasta 1944 que Li y Evans que aislaron la hormona de crecimiento (HC) en un buey, pero la hormona de crecimiento humana (HCh) se aisló hasta 1956 y 3 años después, en 1958 Raber reportó la efectividad de la HCh obtenida de cadáveres en promover el crecimiento de un niño con deficiente de HC. En 1970 Li y Yamashiro sintetizaron la HCh, pero fue hasta el año de 1976 que se dio a conocer el primer producto comercial de HC en Estados Unidos. En 1985 se sintetiza la HChr, también conocida como somatropina (términos que se utilizarán, en forma equivalente en este texto) y la Food and Drug Administration (FDA), la aprueba para el tratamiento de niños con deficiencia de hormona de crecimiento¹².

El tratamiento con somatropina se ha utilizado con éxito para incrementar la estatura de niños con diversas patologías, aun cuando estos no cursan con deficiencia de HC. En la actualidad las indicaciones para el uso de somatropina son: deficiencia congénita o adquirida de HC, insuficiencia renal crónica, síndrome de Turner (desde 1997), síndrome de Prader- Willi, retraso del crecimiento intrauterino, talla baja idiopática, deficiencia del gen SHOX y síndrome de Noonan principalmente¹².

En el ST la talla baja es el hallazgo más constante y se ha demostrado que durante la infancia el tratamiento con somatropina a dosis más altas que las utilizadas en la deficiencia de GH mejora la talla de adulta de estas mujeres¹³. En el ST el tratamiento con HChr es común y su inicio temprano es esencial¹⁴. El objetivo de iniciar el tratamiento en forma temprana es facilitar el crecimiento

durante la infancia para minimizar las restricciones físicas y permitir el inicio de la pubertad a una edad similar que sus pares⁵.

En cuanto a la respuesta del tratamiento con somatropina en niñas con ST, la literatura reporta que es muy variable ya que múltiples factores pueden influir en la ganancia de talla final como: la talla blanco familiar, talla al inicio del tratamiento, la dosis media administrada por semana, edad de inicio y años de tratamiento, edad de inicio de la pubertad (espontánea o inducida), peso al nacimiento, el cariotipo¹⁵ y el uso de terapia adyuvante como oxandrolona¹⁶. Sin embargo, la dosis de HC y la edad al inicio de la somatropina se encuentran entre los factores más importantes para determinar una mejor talla final de adulta con ST. La mayoría de las pacientes tendrá una talla dentro del rango inferior comparada con los estándares de la población femenina sana al finalizar esta terapia que promueve el crecimiento⁵.

También se debe tener en cuenta que la talla media en pacientes con ST es diferente de acuerdo a cada país, en Japón la talla media es de 138 cm¹⁷ que contrasta con lo reportado en Europa de 146.9 cm¹⁸. En Japón Takano y cols., realizaron un estudio en 362 niñas con ST que recibieron somatropina a dosis de 0.5 U/kg/semana y 1.0 U/kg/semana, la edad de los casos incluidos fue de 5 a 18 años y la duración del tratamiento por 6 años en 115 pacientes. Estos autores reportaron el incremento en talla tanto en el ZS de 1.48 ± 0.8 , como en la medida absoluta con una talla final de 128 -152.1 cm con dosis de 0.5 U/kg/semana; a ZS de 1.8 ± 1 DE y talla final de 137.8–150.5 cm con dosis de 1U/kg/ semana¹⁷. En Holanda, Sas y cols., realizaron un estudio en 68 pacientes con ST de 2 a 11 años, con talla entre ZS -2.7 y -2.4 que recibieron somatropina durante 7.3 años, con uno de los siguientes 3 esquemas: 1) 4 U/m²/día (0.31mg/kg/semana o 0.93U/kg/semana), 2) 4 UI/m²/día en el 1er año y luego 6 U/m²/día (0.47 mg/kg/semana o 1.42U/kg/semana), 3) 4 U/m²/día en 1er año, 6 U/m²/día, el 2do año y después 8 U/m²/día (0.63mg/kg/semana o 1.9U/kg/semana), obteniendo una talla final que oscilo de 148.3 a 176.2 cm, más de la mitad de las niñas tratadas

alcanzaron una talla >160 cm y 5 pacientes superaron el 170 cm, la ganancia de talla fue de 12.5 cm a 16 cm, es decir ganancia de ZS de 2.1 a 4.1, se observó una mayor ganancia de talla y ZS con el 3 er esquema de HCrh¹⁸. Se ha documentado una talla final por debajo o dentro del rango normal para la población de referencia de estas pacientes y por lo tanto diferente según el país donde se halla realizado el estudio y además se determinó una correlación entre la talla blanco familiar y la talla final alcanzada en niñas con ST¹⁹.

En el 2016 Sánchez y colaboradores en España, realizó un estudio retrospectivo en la Unidad de Endocrinología Pediátrica que incluyó 25 pacientes con ST, de las cuales 17 recibieron somatropina, las cuales se evaluaron hasta alcanzar la talla adulta. La edad media al inicio del tratamiento con somatropina fue de 7.9 ± 4.1 años con una talla media de -2.4 ± 0.6 DE. La dosis media inicial de somatropina fue de 0.048 ± 0.01 mg/kg/día (1 U/kg/semana) y el periodo de tratamiento fue de 7.3 ± 3.8 años. La edad media al final del tratamiento fue de 14.52 ± 1.6 años, la talla adulta final alcanzada fue de 156.15 ± 3.66 cm, ZS -1.23 ± 0.62 . La ganancia media de talla final respecto a la talla al inicio de tratamiento fue de 42.8 ± 21.2 cm, y ZS 1.25 ± 0.76 . Se observó una diferencia de talla final entre pacientes que recibieron tratamiento con somatropina y las que no la recibieron de 10.6 ± 2.6 cm²⁰. También Bahillo-Curienes en el 2016 en España, realizó un estudio con 42 pacientes con ST <18 años de edad, 40.5% con cariotipo 45, X y el resto con mosaicismo o alteraciones estructurales de cromosoma X. Respecto a la talla, el ZS al diagnóstico fue de -2.46 ± 0.85 , con mayor afección de talla en el cariotipo 45X, pero sin ser significativo desde el punto de vista estadístico. En el 92.9% de las pacientes tratadas con somatropina, la edad media de su inicio fue 7.43 ± 3.4 años, y el ZS de la talla de -2.84 ± 1.08 , sin diferencia significativa entre en relación a tipo de cariotipo. En el 1er año de tratamiento con incremento significativo de la talla, con mejoría del ZS a -1.9 ± 1.7 , después disminuyó de la ganancia de talla, el ZS de la talla final alcanzado fue de -1.9 ± 1.3 , solo 10 pacientes alcanzaron una talla final de 151.4 ± 6.1 cm¹⁴. Otro de los factores relacionados con la respuesta al tratamiento es el cariotipo como lo

reportado por Chu, en Escocia, en un estudio de 62 pacientes con ST que recibieron somatropina, con intervalo de edad de 2.7 a 16.8 años, con dosis 0.5–1.2U/kg/semana; la talla final de acuerdo al cariotipo el 45,X de 141.8 cm, el 45,X/46,Xr(X) de 139 cm y 148.5 cm en los mosaicismos²¹. Sin embargo, otros autores no reportan diferencias entre cariotipos^{14, 20}.

Factores que influyen en la eficacia del tratamiento con somatropina

La variabilidad en la magnitud de la respuesta a la somatropina en pacientes con ST se reconoció hace mucho tiempo. Hasta ahora se han identificado algunos factores que pueden contribuir potencialmente a la talla final en estas mujeres. Entre estos factores: el cariotipo, la edad al inicio del tratamiento, la talla inicial y la talla blanco y factores terapéuticos; como la dosis y la duración de la terapia con somatropina, o la dosis y el momento de inicio otros fármacos concomitantes (estrógenos). Quigley encontró que los factores que contribuyeron de manera más significativa a la varianza en la respuesta a la somatropina (definida por el cambio en la puntuación de ZS de talla) fueron la edad al inicio de la terapia con somatropina debido a que las pacientes que iniciaron el tratamiento a una edad más jóvenes tuvieron un mayor aumento en la puntuación de ZS de la talla; un mayor ZS de la talla al inicio del tratamiento se asoció con un mejor resultado; y el peso inicial más bajo se asoció con un mayor aumento en la puntuación ZS de la talla. En este estudio se encontró una $P < 0.05$ para cada uno variable en el modelo final²².

Edad de inicio de tratamiento con Somatropina

Las pautas terapéuticas actuales recomiendan su inicio después de los 2 años y no deberá demorarse más allá de los 4 años, ni iniciarse antes de los 2 años, en forma ideal debe considerarse su inicio cuando la talla se sitúe por debajo del percentil 3, a -2 DE con respecto a la media poblacional o si VC inferior al percentil 10 para su edad^{16,20}. Ya que el inicio a edad temprano de la

somatropina se ha asociado un mayor ganancia de talla final⁵, sin embargo existe un retraso en el diagnóstico oportuno del ST detectándose el 15% al nacimiento, 21% durante la infancia, 26% durante la adolescencia y 38% en la edad adulta⁴, por lo que este retraso en el diagnóstico conlleva al inicio tardío de la somatropina; por lo que se ha propuesto que la niña con ST debe de recibir al menos 4 años de tratamiento con esta HCrh antes del inicio de la pubertad y continuar hasta que termine el potencial de crecimiento (edad ósea de 14 años y VC menor a 2 cm/año)⁵.

Dosis de Somatropina

La dosis recomendada de somatropina por la American Association of Clinical Endocrinologist, en ST es de 0.375 mg/kg/semana (1.125 UI/kg/ semana); está dosis es casi lo doble de la utilizada en niños con deficiencia de HC. A diferencia del tratamiento en niños con deficiencia de HC, en donde la terapia es sustitutiva (dosis fisiológica), en el ST la somatropina se administra a dosis supra-fisiológicas, pues estas pacientes no tienen deficiencia de hormona crecimiento sino una sensibilidad disminuida a esta hormona⁸.

Algunos autores² refieren que la terapia con somatropina debe proseguir con la terapia hormonal con estrógenos para inducir la pubertad, o adicionar dosis bajas de esteroides anabólicos que no se convierten en estrógenos, como el andrógeno 17-a-alkilado (oxandrolona y estanzolol), que pueden acelerar el crecimiento óseo, pero no la maduración e incrementar el efecto terapéutico de la HCrh².

Tratamiento concomitante con esteroides anabólicos

Se ha demostrado una repuesta sinérgica en el crecimiento longitudinal mediante la adición de esteroides anabólicos no aromatizables (oxandrolona o estanzolol) durante el tratamiento con somatropina, sin embargo, el potencial de

los efectos no deseados como el retraso en el desarrollo mamario y la virilización dependiente de la dosis (por ejemplo, clitoromegalia, el cambio en el tono de la voz a grave, hirsutismo y acné) sugiere la necesidad de precaución con el uso de este tratamiento. La oxandrolona se debe agregar hasta los 10 años, iniciándose a dosis de 0.03 mg/kg/día y mantenerla por debajo de 0.05 mg/kg/día, si el diagnóstico de ST fue tardío y por lo tanto el inicio de la somatropina, o si el pronóstico de talla es malo solo con tratamiento con somatropina. La evaluación GRADE demostró que la talla final fue 2 a 5 cm más alta en las niñas con ST tratadas con oxandrolona y somatropina comparadas con las tratadas solo con somatropina. En cuanto a los efectos secundarios, la virilización se reportó en el 16% del grupo de oxandrolona y somatropina en comparación con el 5% del grupo de solo recibió somatropina⁵.

En China Xiong y cols., realizaron un estudio de terapia con somatropina y dosis baja de estanzolol en niñas con ST. Se incluyeron 44 pacientes a las que se aplicó somatropina y estanzolol, así como 22 controles, la dosis de somatropina fue de 47.6-52.4 mcg/kg/día (0.99–1 U/kg/semana) y de estanzolol 20-35ug/kg/día. Los resultados mostraron que los casos que recibieron tratamiento con somatropina y estanzolol eran más jóvenes que el control, 12.65 ± 1.9 años vs 18.28 ± 1.43 años. Del grupo que recibió ambos fármacos, solo 16 pacientes lo completaron hasta alcanzar la talla final adulta, el resto de las pacientes continuó bajo seguimiento y tratamiento. La talla final en el grupo que recibió tratamiento fue de 151.42 cm vs 137.75 cm en el grupo que no recibió tratamiento, la ganancia de talla fue de 11 ± 2.9 cm, sin embargo, las primeras fueron más jóvenes, lo que pudo influir en esta ganancia. La VC fue mayor en el 1er año de tratamiento, de 8.35 ± 1.48 cm/año, esta disminuyó gradualmente hasta 4.72 ± 2.06 cm/año a 4 años de tratamiento².

Terapia estrogénica de inducción y remplazo del eje gonadal

El crecimiento pre puberal depende de la secreción normal de HC, hormonas tiroideas, nutrición, factores psicosociales y económicos. El pico de crecimiento puberal contribuye con más del 15% de la talla final y el termino del crecimiento lineal del hueso, debido a que este periodo ocurre la fusión de las epífisis. La concentración de estrógenos (E2) se correlaciona positivamente con la VC antes de su pico y negativamente con la VC después de este, ya que la exposición continua a E2 causa la fusión de epífisis²³.

En las pacientes con ST este proceso se retrasa, pues más del 90% de ellas tendrán insuficiencia gonadal²⁴, aunque se ha reportado que hasta el 30% o más de las niñas con TS pueden iniciar con telarca espontánea y un menor porcentaje completar el brote puberal en particular aquellas que tienen mosaisismo, los ciclos menstruales regulares se han reportado en 6%⁵ y en 2–5% embarazo espontáneo²⁴.

La mayoría de las pacientes con ST necesitaran terapia hormonal sustitutiva con estrógenos y progestágenos para inducción y/o mantenimiento de los cambios puberales, con los objetivos de alcanzar la masa ósea máxima, mejorar la talla de adulta, promover el crecimiento uterino y disminuir el riesgo cardiovascular de estas pacientes⁵.

En décadas anteriores se recomendaba retrasar de la terapia estrogénica hasta los 15 años para mejorar la talla final adulta, sin embargo esta medida es errónea, porque puede ser perjudicial, en detrimento de la masa ósea y aspectos psicológicos de la adolescente en relación sus pares que ya terminaron el brote puberal; además, la evidencia reciente sugiere que algunos esquemas de tratamiento que usan estradiol con inicio del reemplazo a los 12 años de edad permiten un ritmo normal de la pubertad sin interferir con el efecto positivo que tiene la HCrh en la talla final adulta²³.

La edad de inicio de la terapia estrogénica es aún controversial, pues algunos autores consideran que hay una mejor ganancia de talla al retrasarla hasta los 14 años²⁰. En cuanto a la terapia combinada con estrógenos a dosis bajas y somatropina puede incrementar la talla final y el uso de dosis altas de estrógenos puede tener un efecto adverso sobre la misma.⁹ El inicio de los E2 para la inducción de la pubertad recomendado es a los 12 años y evitar hacerlo después de los 15 años¹⁶

Otro aspecto controversial de la terapia estrogénica para la inducción del brote puberal, es la dosis y tipo de estrógenos pues en forma ideal esta debe mimetizar el inicio y progresión de pubertad tal y como ocurren en niñas sanas, por lo tanto, debe iniciar con dosis ultra bajas e incrementar gradualmente. Quigley y cols., reportan es un estudio aleatorizado con dosis bajas de estradiol (etinil estradiol 25 mcg/kg/día) a la edad de 5-8 años mejoran la talla final²².

La terapia estrogénica se administra en las pacientes con ST para promover la pubertad, pero no hay evidencia de que sea un fármaco que mejore la talla final de estas niñas, ya que la terapia iniciada a temprana edad causó una reducción de la talla final en comparación con aquellas en las que se inició este tratamiento más tarde (por ejemplo, después de los 14 años), de ahí la importancia de administrar somatropina el mayor tiempo posible antes de iniciar los estrógenos⁸.

En la siguiente tabla, se pueden observar las recomendaciones en las niñas con síndrome de Turner en cuanto al tratamiento con estrógenos, en relación con la edad cronológica, la determinación de gonadotropinas, la posología de los estrógenos, así como su incremento progresivo, la combinación de estos con progestágenos para lograr la menarca y la periodicidad de los ciclos menstruales.

Recomendaciones para terapia estrogénica en ST ²³

Edad	Sugerencia específica para la edad	Comentario
10 – 11 años	Monitorear la presencia de pubertad espontánea de acuerdo a la clasificación de Tanner	Dosis bajas de estrógenos pueden no inhibir el crecimiento por HC
12 – 13 años	Sin datos de inicio de pubertad y FSH elevada, iniciar dosis baja de E2	
12.5 – 15 años	Incremento gradual de dosis de E2 por 2 años hasta dosis de adulto	
14 – 16 años	Iniciar tratamiento cíclico con progesterona después de 2 años de terapia con estrógenos	

Tratamiento concomitante con dosis ultra bajas de estrógenos en la infancia

La mayoría de las niñas requieren terapia con estrógenos para iniciar o progresar y mantener los cambios puberales, el tipo, dosis, vía de administración y el ritmo de escalamiento en la dosis de estrógenos tienen un impacto en el crecimiento durante la pubertad y por ende en la estatura final de adulta⁵. Después de iniciar tratamiento con estrógenos para la inducción de la pubertad el incremento de la talla puede cambiar en función de la dosis¹⁶. De tal suerte que dosis pequeñas pueden aumentar la eficacia del tratamiento con somatropina, pues estas se asocian al incremento de IGF-1 e insulina, aunque también puede incrementar el riesgo de efectos secundarios como alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos². El uso concomitante de dosis ultra bajas de etinil estradiol vía oral como un agente promotor del crecimiento en el periodo prepuberal combinado con somatropina ha demostrado un modesto incremento en la talla final y el desarrollo de telarca en forma normal en un 25% de las pacientes⁵.

En el 2017 Yukihiro y cols., en Tokio realizaron un estudio en 78 pacientes con ST divididas en 3 grupos, el 1er grupo recibió somatropina y dosis ultra bajas de etinilestradiol, la edad inicial de HCrh fue a los 2.2 años, de la terapia estrogénica a los 9.8 años y medroxiprogesterona a los 13.8 años. El 2do grupo recibió somatropina, pero inició con una edad 3 años más adelantada que el grupo 1 y con estrógenos conjugados a la edad de 12.2 años, con dosis inicial de 0.315 mg una vez a la semana, después la misma dosis 2 veces a la semana, luego 3 por semana, hasta llegar a 0.625 mg al día; mientras que en el 3er grupo de pacientes presentaron pubertad y menarca espontanea. En el grupo 1 la talla final fue de 152.4 cm, en el grupo 2 de 148.5 cm. Los datos obtenidos mostraron una diferencia de 11.1 cm en la talla final entre grupo 1 y las pacientes japonesas con ST que no recibieron tratamiento³.

Hoxha y cols., en el 2015, realizó un estudio retrospectivo de 52 pacientes con ST, de las cuales 25 pacientes recibieron tratamiento con HC y las 27 pacientes recibieron terapia de remplazo hormonal. La dosis inicial de somatropina fue de 0.04 mg/kg/días, la edad de inicio de tratamiento fue 12.1 \pm 3.65 años, con talla promedio al inicio del tratamiento 123.6 \pm 14.54 cm, es decir con ZS -3.83. El tratamiento se culminó cuando el crecimiento fue <1 cm durante por lo menos 6 meses de tratamiento. La talla final en las pacientes que recibieron somatropina fue de 144.3 cm, y en el grupo sin tratamiento fue de 141.1cm. Ganancia de talla en el grupo con tratamiento con somatropina de 23.8 cm en comparación con 16.9 cm del grupo que no recibió este tratamiento⁹.

Wasniewska y cols., en el 2013 realizaron un estudio de 25 pacientes con ST que recibieron HCrh al menos 6 años a dosis 0.33 mg/kg/semana (1U/kg/semana), de los 6.5 a los 12.3 años de edad. La terapia hormonal con etinil estradiol se inició a los 13 años en 20 niñas que no tenían datos clínicos de inicio de pubertad. El tratamiento con HC se suspendió cuando la VC fue <2 cm/año, a una edad promedio de 13.6 \pm 0.8 años. En 13 la talla final se alcanzó en

el tiempo que estuvo con tratamiento con HCrh, 12 pacientes alcanzaron la talla final en los siguientes 6 a 12 meses de suspenderse este tratamiento. La VC fue mayor durante el 1 er año de tratamiento y se mantuvo durante los primeros 4 años, para después disminuir. No se encontró diferencia significativa entre pacientes que tuvieron pubertad espontánea y pubertad inducida, ni entre las pacientes con monosomía X y las que tenían anormalidades en el cromosoma X¹³.

En el 2006 en Alemania Bechtold y cols., analizaron la influencia de la edad de inicio de la pubertad en la talla final, incluyeron 77 casos de los cuales 53 recibieron somatropina, a la edad de 11.1 ± 3 años, un periodo de 0.7 a 11.1 años e inducción de la pubertad a los 13.7 ± 1.5 años de edad, con talla de 140.9 ± 6.8 cm. Reportaron durante la pubertad crecimiento de 9.8 ± 4 cm, talla final 134.6–163 cm. En la talla final influyeron por 3 factores: edad de inicio de tratamiento con somatropina, el ZS de la talla al inicio de la pubertad y duración del tratamiento con somatropina; de menor importancia fueron la talla blanco familiar y edad de inicio de pubertad. Los casos que iniciaron pubertad a edad más temprana (11.9 años) alcanzaron una talla final de 152.2 ± 5.6 cm (ZS 1.4 ± 1) y las pacientes que iniciaron pubertad a los 13.4 años alcanzaron una talla de 155.2 ± 6 cm, y ZS de 1.7 ± 0.9 ²⁵.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una de las principales características del ST es la talla baja y esta característica afecta su calidad de vida. Se ha reportado en estas pacientes una talla final menor a 20 cm de la media poblacional, y la que talla final promedio puede variar dependiente el país, observándose tallas más bajas en Japón y más altas en países europeos, con un promedio de 143 cm y encontrándose a -2.6 DE de la media poblacional.

En la década de los 90 se comenzó el tratamiento con somatropina en pacientes con ST, y la ganancia de talla se ha reportado desde 20 hasta 40 cm, es decir mejoría de 1 a 2.5 DE y algunos autores han reportado talla final desde 144cm hasta 170 cm. Está variabilidad en la ganancia de talla que se ha asociado a diversos factores como la edad de inicio del tratamiento con somatropina, la dosis, el tiempo de duración del tratamiento, la edad de inicio o inducción puberal.

En México no hay datos estadísticos sobre los factores asociados al tratamiento con somatropina y la talla final las pacientes con ST, por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Qué factores se asocian con la ganancia de talla evaluada a través del score Z de talla final en niñas con síndrome de Turner que recibieron tratamiento con somatropina?

JUSTIFICACIÓN

La talla baja en el ST se presenta en más del 95% de estas pacientes y no está asociada a deficiencia de hormona de crecimiento, sino a una resistencia a la misma por lo que la dosis establecida es mayor a la que reciben los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento. Sin embargo, las niñas que reciben tratamiento con esta hormona (somatropina) a dosis supra-fisiológica han mostrado un incremento en la talla final, que en diferentes estudios en la literatura se reportan desde 20 hasta 40 cm, o 1 a 2.5 DE, y existen múltiples factores que se asocian a la ganancia de talla. Entre estos factores se encuentran la edad de inicio de tratamiento, la dosis de somatropina y el uso de otros medicamentos como estrógenos o andrógenos.

En nuestra población existen pocos estudios que describan los factores asociados a la ganancia de talla final a través de su score Z en las niñas con síndrome de Turner que reciben tratamiento con somatropina. Por lo que nuestra investigación pretende determinar qué factores son los que tienen mayor relevancia en la talla final de niñas con ST tratadas con somatropina.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Identificar los factores asociados con la talla final alcanzada (delta del score Z de la talla final) en niñas con síndrome de Turner tratadas con somatropina

Objetivos específicos:

1.1 Describir la velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento con somatropina

1.3 Describir los factores asociados con el score Z de la talla final alcanzada en población pediátrica con ST tratada con somatropina.

HIPÓTESIS

General:

- Los factores que se asocian con el score Z de la talla final en niñas con síndrome de Turner tratadas de hormona de crecimiento recombinante humana serán la dosis de somatropina ($r \geq 0.4$),¹³ la edad de inicio de este tratamiento y la edad al inicio de los estrógenos

Específicas:

- La velocidad de crecimiento será mayor a la esperada para la edad y estadio puberal, en población pediátrica con síndrome de Turner, durante el primer año de tratamiento con somatropina
- La dosis de somatropina en la población en estudio se correlacionará con velocidad de crecimiento en el 1er año de tratamiento
- Los factores que correlacionaron a la ganancia de talla en respuesta a la somatropina para mejorar el score Z de la talla final serán la edad de inicio del tratamiento, dosis de somatropina, variante en el cariotipo y uso de estrógenos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Retrospectivo, longitudinal, observacional

Lugar donde se realizó el estudio: Consulta externa del servicio de Endocrinología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Dr. Silvestre Frenk Freund, con aceptación del comité de bioética del hospital, de acuerdo NOM 890890 bajo los lineamientos de la Declaración de Helsinki, se revisaron los expedientes de pacientes con síndrome de Turner.

CRITERIOS

Inclusión:

- Niñas con diagnóstico de síndrome de Turner que cuenten con cariotipo
- Pacientes que hayan alcanzado la talla final y que recibieron tratamiento con somatropina

Exclusión:

- Escoliosis severa
- Pacientes con diabetes mellitus o síndrome metabólico
- Causas secundarias de fracaso del crecimiento como enfermedad sistémica

Eliminación:

- No contarán con datos completos en el expediente
- Pacientes que durante el tratamiento con somatropina hayan desarrollado disglucemia o descompensación de alguna enfermedad sistémica y que por esta razón se haya suspendido este tratamiento
- Que perdieran derecho al servicio médico durante el seguimiento

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisaron expedientes de pacientes Consulta Externa Endocrinología del Hospital de Pediatría, a través del archivo clínico y electrónico desde enero 2010 hasta febrero 2019, de pacientes con diagnóstico de síndrome de Turner, se incluyeron a todas aquellas que contaran con los siguientes datos: cariotipo, dosis de somatropina, talla y peso en cada consulta y talla final.

Los datos se recolectaron de acuerdo a la hoja de recolección (anexo 1) fueron nombre, número de afiliación, edad al inicio de tratamiento, edad ósea al inicio de tratamiento, talla y DE inicial, talla blanco familiar, talla y velocidad de crecimiento al 1er año de tratamiento, dosis de somatropina, talla y DE desde el inicio del tratamiento, cada año de seguimiento y al final del tratamiento, se utilizó para generar una base de datos en el programa estadístico SPSS versión 21. Se asignó un folio específico para cada participante con el objetivo de salvaguardar sus datos confidenciales.

TAMAÑO DE MUESTRA

De acuerdo a lo descrito en los artículos donde se menciona factores relacionados a la talla final en niñas con síndrome de Turner, con delta del score Z de la talla final ($r=0.4$) Con estos datos se realizó un cálculo de tamaño de muestra con la siguiente formula, considerando α de 0.05 ($Z\alpha=1.96$) y β de 0.80 ($Z1-\beta=0.84$):

$$\text{Formula: } N = \left(\frac{Z\alpha + Z\beta}{c} \right)^2 + 3$$

$$Z\alpha = 1.96$$

$$Z\beta = 0.84$$

$$C = 0.5 \times \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)$$

$$r = 0.4$$

Se obtuvo un total de 46 pacientes

ANALISIS ESTADISTICO

El tamaño de la muestra mostro una distribución no paramétrica para el análisis descriptivo las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes, las cuantitativas se utilizó mediana, mínimo y máximo.

Se realizó correlación del delta del score Z de la talla final (delta Score Z de talla final = SZ talla final - SZ talla inicial) con la dosis de la hormona de crecimiento, la edad al inicio de la hormona de crecimiento y de los estrógenos. A través de la prueba r de Spearman.

Para identificar la asociación de cada variable dependiente sobre el delta de los centímetros de la talla final y del score Z de la talla final se realizó una regresión lineal múltiple.

Se dividieron a las pacientes en 2 grupos: el primer grupo fueron aquellas que tuvieron una ganancia > 0.05 ZS de la talla final, y el segundo < 0.049 SZ del delta de la estatura final. Para comparar las variables cuantitativas entre los grupos se utilizó la prueba U Mann Whitney y para las variables cualitativas se utilizó la prueba exacta de Fisher.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 21

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD
VARIABLES DEPENDIENTES				
Talla final	Se considera como Altura alcanzada cuando la velocidad de crecimiento sea inferior a 2 cm / año	Altura alcanzada cuando la velocidad de crecimiento sea inferior a 2 cm /año Para determinar el score Z es a partir de la fórmula: Talla final - media / la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Centímetros Y Score Z
Velocidad de crecimiento	Crecimiento en unidad de tiempo. En etapas iniciales de la vida tiene su máxima rapidez y disminuye gradualmente hasta estabilizarse en la vida adulta.	Es la diferencia en centímetros de la talla previa y la talla actual entre el número de meses, y multiplicado por 12	Cuantitativa Continua	Centímetros por año
VARIABLES INDEPENDIENTES				
Edad cronológica al inicio del tratamiento con somatropina	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento, hasta el inicio de tratamiento	Fecha registrada en el expediente clínico como primera vez de uso de tratamiento	Cuantitativa Continua	Meses cumplidos
Talla al inicio del tratamiento con somatropina	Se refiere a la estatura de un sujeto de pie, término que desde el punto de vista antropométrico existe entre el vertex y el suelo. Tomada con estadímetro	Buscar una superficie firme y plana perpendicular al piso Colocar el estadímetro en el piso, en ángulo recto que forman la pared y el piso. La estatura se mide con la persona de pie y sin zapatos. 1) Coloca al sujeto para realizar la medición. La cabeza, hombros, caderas y talones juntos deberán estar pegados a la pared bajo la línea de la cinta del estadímetro. Mantén la cabeza de la persona firme y con la vista al frente en un punto fijo. Posición en plano de Frankfort Para determinar el score Z es a partir de la fórmula: Talla inicial - media / la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Centímetros y Z score
Edad de inicio del tratamiento con estrógenos	Periodo de la vida que inicia la madurez sexual y la capacidad reproductiva	Se determinara con base en los criterios del médico tratante	Cuantitativa	Años
Dosis de Somatropina	Es la cantidad de principio activo de un medicamento, expresado en unidades de volumen o peso por unidad de toma en función de la presentación, que se administrará al paciente	Es la dosis registrada en el expediente clínico	Cuantitativa	mcg/kg de peso/ semana

Cariotipo	Es el juego completo de los pares de cromosomas de una célula, de forma, tamaño y número característico de cada especie	Registrado en la nota de Genética	Cualitativa	-Monosomia -Mosaicos
------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------	-------------	-------------------------

Variables Descriptivas

Edad cronológica al término del tratamiento	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento, hasta el término del tratamiento	Fecha registrada en el expediente clínico como última dosis de uso de tratamiento	Cuantitativa Continua	Meses cumplidos
----------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------	-----------------

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo a la Ley General de Salud, fracción I del artículo 89 de la constitución política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamentos en los artículos 1º, 2º, fracción VII, 3º fracción IX , 4º, 7º 13 apartado “A” fracciones I,IX,X apartado “B” FRACCIONES I, VI, 96,97,98, 99, 100,101,102,103 en Materia de Investigación, título segundo y capítulo I artículo 39 se clasificó como estudio sin riesgo y no requiere carta de consentimiento y asentimiento informado.

RECURSOS HUMANOS

Médico Residente Dra. Cynthia Mirelly Lugo Cardona se encargó de la revisión de la literatura, captura de bibliografía, de captura de datos, análisis de resultados y conclusiones.

Profesor responsable: Dra. Aleida de Jesús Rivera Hernández. Especialista en Endocrinología, se encargó de la supervisión del proceso de revisión de la literatura y realización del estudio.

RECURSOS MATERIALES

Papel, lápiz, pluma, y computadora con á programa SPSS Statistics 20 y GraphPad Prism 7.03. (Estos fueron sustentados por el tesista).

RESULTADOS

Características generales de la población

En el periodo de enero 2010 hasta febrero 2019 se revisaron 158 expedientes, de los cuales 46 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. La mediana de la edad al inicio del tratamiento con somatropina fue de 10.5 años (6.8-14), con una talla inicial de 118cm (100-141cm) y Z score de -3.5 (-6.05 a -0.96), la mediana de la talla blanco familiar (TBF) fue de 156cm (141-172cm). En cuanto al estado nutricional previo al inicio de somatropina 65.2% presentaron IMC normal, 23.9% sobrepeso y 10.8% obesidad (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de la población		
	Mediana (min-max)	% Frecuencia
Edad de inicio somatropina (años)	10.5 (6.8-14)	
Talla al inicio de somatropina		
Cm	118.7 (100-141.6)	
ZS	-3.5 (-6.05 - -0.96)	
Estado nutricional inicial %(n)		65.2% (30)
Normal		23.9% (11)
Sobrepeso		10.8% (5)
Obesidad		
Talla blanco familiar* (cm)	156 (141-172)	

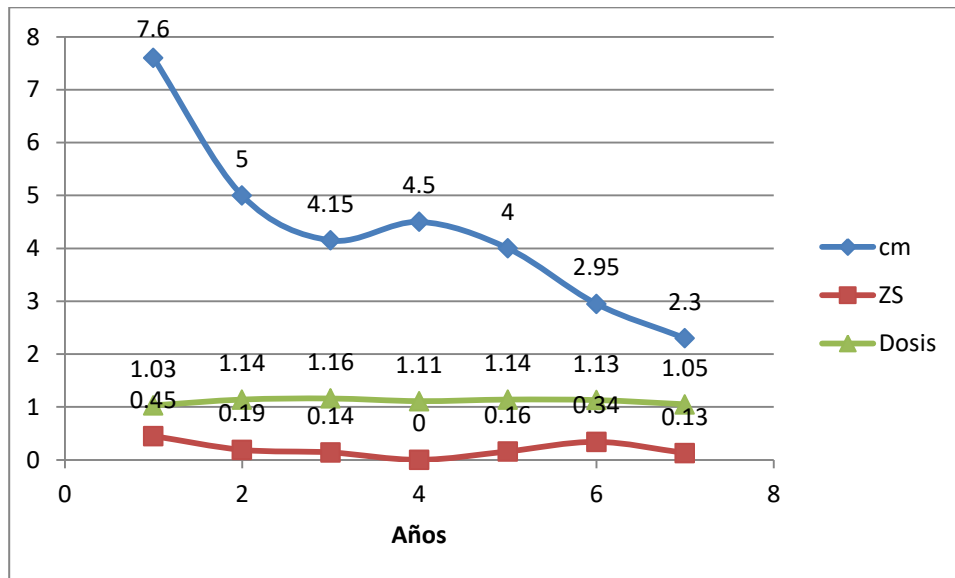
El cariotipo más frecuente fue monosomina 45X en 61% (n=28) de la población, duración del tratamiento con mediana de 4 años (1-7años), dosis de somatropina acumulada 1.10U/kg/semana (0.65-1.35u/kg/semana), edad para inducción puberal fue de 11.7años (8-14años), con administración de estrógenos conjugados y aumento de la dosis en forma progresiva. La edad de suspensión del tratamiento con somatropina fue a los 14.5años (12.5-17 años), si la VC se

encontraba abajo de 2cm/año, o edad ósea de 14 años. La talla final fue de 142 cm (127-154.8 cm) y Z score final de -2.98 (-4.9 a -1.06). (Tabla 2)

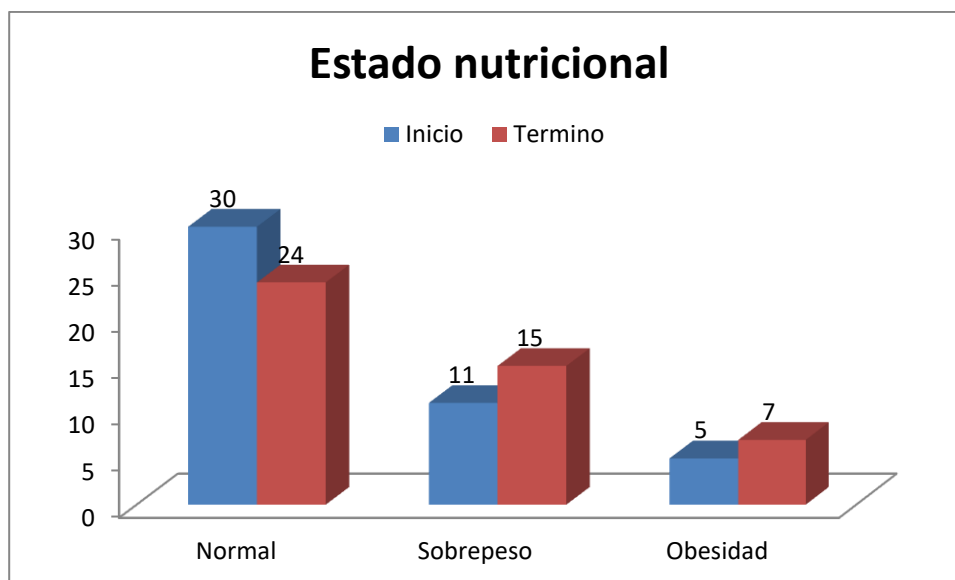
Tabla 2. Factores asociados a la talla final	
Cariotipo (n=46)	
Monosomía (%)	28 (61)
Otros (%)	18 (39)
Dosis inicial	1.03 (0.63 – 1.35)
Dosis acumulada	1.1 (0.65 – 1.35)
Edad de termino de somatropina (años)	14.5 (12.5 – 17)
Talla final (cm)	142 (127- 154.8)
ZS	-2.98 (-4.92 - -1.06)
Duración de tratamiento (años)	4 (1-7)
Edad de inducción puberal (años)	11.7 (8-14.4)

La ganancia de talla durante el tratamiento con somatropina (mediana 4 años) fue 22.1 cm (5.4-40 cm) y delta de Score Z fue de 0.5, el 23% (11 pacientes) presentaron un delta de ZS negativo, -1.31, respecto a la talla al inicio del tratamiento con somatropina. La velocidad de crecimiento y delta de ZS por año de tratamiento fue mayor durante el 1er año de tratamiento, siendo de 7.6 cm y 0.45 ZS respectivamente, disminuyendo progresivamente en los siguientes años de tratamiento (Grafica 1). La dosis de somatropina se mantuvo durante todo el tratamiento por arriba de 1U/kg/semana y mediana de dosis acumulada fue 1.1 UI/kg/semana (0.65– 1-35 UI/kg/semana). En cuanto a la TBF el 21.7% (10 pacientes) alcanzo la TBF al terminó del tratamiento con somatropina.

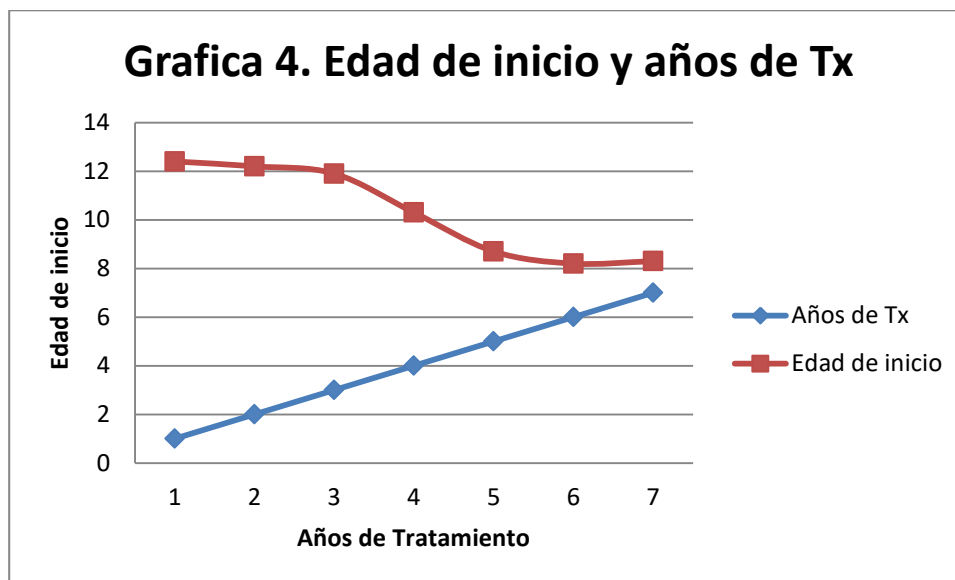
Grafica 1. Ganancia de cm - ZS y dosis de somatropina por año



En cuanto al estado de nutrición la mediana de ganancia de peso fue 18.2 kg y comparando con el estado nutricional al inicio del tratamiento se observó al final del tratamiento un aumento de sobrepeso al 32% (15 pacientes) y de obesidad al 15.2% (7 pacientes).



La duración del tratamiento con somatropina fue de 1 a 7 años, mediana de 4 años (grafica 3), de las 3 pacientes que recibieron este tratamiento por 1 año la primera inicio a la edad de 14 años, en la segunda y la tercera se suspendieron por una ósea de 14 años y la VC menor de 2cm por año. Las pacientes que lo recibieron por más tiempo de 5 a 7 años, tuvieron una edad menor de 9 años y las de menor duración de 1 a 2 años tuvieron edad mayor de 12 años (Grafica 4).



Se analizaron los siguientes factores: ZS de la estatura al inicio de la somatropina, la edad de inicio (meses), la dosis inicial de somatropina, la edad de inducción puberal y la dosis acumulada de somatropina (dosis promedio anual de somatropina por años de tratamiento); y se realizó una correlación entre cada uno de los factores con la ganancia total de talla en cm y la ganancia final de ZS de la talla (Tabla 2). En cuanto a la ganancia total de talla en cm se encontró una correlación negativa con la edad de inicio de somatropina con $r=-0.83$ y $p < 0.001$, y correlación positiva con la dosis acumulada de somatropina una $r=0.815$ y $p < 0.001$. En cuanto a la ganancia final de ZS de talla se encontró una correlación negativa con el Zs de la talla al inicio de tratamiento con una $r= -0.31$ y una $p 0.03$, y una correlación positiva con la edad de inducción puberal con una $r= 0.31$ y una $p= 0.009$.

TABLA 2. Correlación de las variables que se esperan modifiquen la ganancia de estatura (score Z y cm)

Factores	Ganancia final del score Z de la estatura		Ganancia total de estatura (cm)	
	r	p	r	P
Score Z de la estatura al inicio de la somatropina	-0.31	0.03	-0.15	0.31
Edad al inicio de la somatropina (meses)	0.05	0.69	-0.83	<0.001
Dosis inicial de la somatropina (U/kg/semana)	0.13	0.38	-0.07	0.63
Edad al inicio de la pubertad (meses)	0.37	0.009	-0.20	0.17
Dosis acumulada de somatropina (Dosis promedio anual de somatropina x años de tratamiento)	0.19	0.20	0.815	<0.001

Se realizó un análisis multivariado para identificar las variables asociadas con la ganancia total en cm de la estatura (tabla 3) y con la ganancia de ZS (tabla 4). Se identificó que, para la ganancia total de talla, la edad al inicio de la somatropina fue la más significativa con una $p > 0.001$ y para la ganancia de ZS la edad de inducción puberal con una $p = 0.004$; el resto de las variables sin significancia. Lo que nos indica que la edad de inicio del tratamiento en las niñas con ST de nuestra población fue el factor más importante para mejorar la ganancia total de cm y la edad de inducción puberal fue el factor más importante para mejorar la ganancia de ZS.

TABLA 3. Regresión lineal multivariado para identificar las variables asociadas con la ganancia total de la estatura (cm) en las 46 pacientes con Síndrome de Turner que recibieron somatropina

	Coeficiente β	IC 95%	P
Score Z de la estatura al inicio de la somatropina	-0.08	-1.65 a 1.48	0.915
Dosis inicial de la somatropina (U/kg/semana)	-6.14	-14.73 a 2.45	0.156
Edad al inicio de la somatropina (meses)	-0.27	-0.38 a -0.17	<0.001
Edad al inicio de la pubertad (meses)	0.12	0.01 a 0.22	0.024
Dosis acumulada de somatropina (Dosis promedio anual de somatropina x años de tratamiento)	1.34	0.27 a 2.40	0.015
Cariotipo (monosomía y mosaico)	1.59	-1.22 a 4.44	0.259

TABLA 4. Regresión lineal multivariado para identificar las variables asociadas con la ganancia del Score Z de la estatura en las 46 pacientes con Síndrome de Turner que recibieron somatropina

	Coeficiente β	IC 95%	P
Dosis acumulada de somatropina	0.05	-0.09 a 0.20	0.463
Cariotipo (monosomía y mosaico)	0.26	-0.12 a 0.66	0.180
Edad al inicio de la Pubertad (meses)	0.01	0.0004 a 0.0299	0.004
Edad al inicio del tratamiento (meses)	-0.001	-0.016 a 0.013	0.84
Z score de la talla al inicio de tratamiento	-0.15	-0.38 a 0.06	0.153

Características por grupo

Cabe señalar que la ganancia de cm no fue paralela con la ganancia de ZS y que un grupo de pacientes perdieron ZS respecto a la de inició con somatropina. Ante esta situación se dividieron a las pacientes en 2 grupos: el primer grupo fueron aquellas que tuvieron una ganancia > 0.05 ZS de la talla, y el segundo se consideró aquellas pacientes que a pesar de estar recibiendo HCrh tuvieron una mínima mejoría del SZ de la talla, <0.049 SZ del delta de la estatura final. No se

encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad de inicio, dosis inicial y acumulada, duración de tratamiento y edad de terminó. El rango del ZS inicial fue menor en las pacientes que presentaron ganancia del Δ del ZS en comparación con las no tuvieron ganancia; la monosomia fue la más frecuente en ambos grupo, encontrando mayor frecuencia en el segundo grupo, 72.7% vs 57.1%; y la edad de inducción puberal fue 10 meses mayor en el grupo con ganancia. Se observó una diferencia de 6.5cm y 1 ZS entre ambos grupos (Tabla 5)

Tabla 5. Características por grupo		
	1.- Δ ZS >0.05	2.- Δ ZS >0.049
	(n=35)	(n=11)
Edad de inicio de somatropina (años)	10.6 (6.8-14)	10.3 (6.9-12.5)
Talla al inicio de somatropina (cm)	118.7 (100-141.6)	120.1 (102-132)
ZS	-3.6 (-6.05 - -2.11)	-3.4 (-4.6 - -0.96)
Talla blanco familiar (cm)	156 (147.5-172)	153.5 (141-161)
Cariotipo*		
Monosomia	57.1% (20)	72.7% (8)
Otro	42.9% (15)	27.3% (3)
Dosis inicial	1.03 (0.75 – 1.35)	1.02 (0.63-1.29)
Dosis acumulada	1.1 (0.75 – 1.30)	1.1 (0.65 – 1.35)
Edad al término de somatropina (años)	14.6 (12.8 – 17)	14.5 (12.5 – 16)
Talla final (cm)	143 (127- 154.8)	136.5 (129- 151)
ZS	-2.84 (-4.3 - -1.16)	-3.9 (-4.92 - -1-06)
Duración de tratamiento (años)	4 (1-7)	3 (1-7)
Edad de inducción puberal (años)	12 (8-14.4)	11.2 (9-14)

*Frecuencias

Se realizó un análisis comparativo entre los grupos de los factores relacionados a esta situación, y solo se observó una tendencia en la edad de inducción puberal, la cual fue mayor en el grupo que tuvo ganancia de ZS en comparación a los que no presentaron esa ganancia (Tabla 6).

Tabla 6. Comparación de las variables que pueden impactar sobre la ausencia en la ganancia del Score Z de la talla en las 46 pacientes con Síndrome de Turner que recibieron somatropina			
	Con Ganancia n=35	Con perdida n=11	P
Score Z de la estatura al inicio de la somatropina	-3.6 (-6.06 a - 2.11)	-3.4 (-4.69 a - 0.96)	0.321
Dosis inicial de la somatropina (U/kg/semana)	1.03 (0.75- 1.35)	1.02 (0.63- 1.29)	0.43
Edad al inicio de la somatropina (meses)	128 (82-169)	124 (83-151)	0.62
Edad al inicio de la pubertad (meses)	144 (93-173)	135 (108-168)	0.15
Dosis acumulada de somatropina (Dosis promedio anual de somatropina x años de tratamiento)	4.3 (0.90-9.04)	3.5 (1.09-9.48)	0.83
Cariotipo (monosomía)*	3 (16.67)	8 (28.57)	0.289

*frecuencia (%)

DISCUSIÓN

En el presente estudio se realizó en pacientes con ST que recibieron tratamiento con HCrh, que acudieron a la consulta externa de nuestro centro hospitalario, en cuanto al estado nutricional el 34.8% de los casos presentaron sobrepeso o/y obesidad al inicio del tratamiento y el resto peso normal, con mediana de IMC 19.5kg/m²SC ZS 0.65, con un incremento en el IMC a 22.75 kg/m²SC y ZS 0.82 durante el tratamiento con HChr lo que condicionó el aumento en la frecuencia de obesidad y/o sobrepeso a 47.8%, este incremento en el IMC también fue reportado en otras series, como la de Takano¹⁷ quien reportó un IMC de 18.04 kg/m²SC con ZS -0.02 y Betternfor²⁶ que refirió un incremento del IMC al alcanzar la talla final con IMC de 0.4 ± 1 a 0.8 ± 1.2 DE.

El cariotipo más frecuente detectado en nuestra muestra fue la monosomía 45,X en un 61%, similar al reportado en la literatura, cuya frecuencia va del 84% al 40.5% de acuerdo a la serie reportada. En cuanto a la duración del tratamiento nuestro estudio mostro una mediana de 4 años, con rango máximo de 7 años, aunque solo el 8.6% de los casos estudios completaron 7 años de tratamiento en comparación con el estudio de Sas¹⁸ y Sánchez²⁰ que reportaron un promedio de duración de 7.3 años y talla final de 162.2cm y 156.1cm respectivamente en comparación con 142 cm en nuestro estudio; mientras que en el estudio de Takano¹⁷ el 31.7% de la población completo 6 años de tratamiento comparado con el nuestro que solo el 15.2% completo 6 años, alcanzando una talla final 144.1 cm similar a la de nuestra población; mientras que en el estudio de Wasniewska¹³ la duración de tratamiento fue de 6 a 12 años, lo que contrasta con el nuestro, en relación a la talla final reportada fue de 149 cm, mayor a la encontrada en el nuestro (142 cm).

Sin embargo, el tratamiento a largo plazo puede no ser tan positivo considerando que la edad de inicio de tratamiento fue temprano y prolongado, y la mayor ganancia de ZS ocurrió en los primeros 6 años de tratamiento, de 0.6 y 0.5

reportadas tanto en la serie de Wasniewsak¹³ como en la de Takano¹⁷, que comparadas con nuestra serie en la cual los casos que completaron 6 años de tratamiento presentaron una ganancia menor con un ZS de 0.25.

La dosis de somatropina para niñas con ST recomendada por la American Association of Clinical Endocrinologist es de 0.375 mg/kg/semana (1.125 UI/kg/semana) y la utilizada en nuestra población la dosis inicial fue de 1.03 UI/kg/semana y la dosis acumulada de 1.1 UI/kg/semana. En otras series se encontraron dosis similares de 0.33 mg/kg/semana (1U/kg/semana), donde la talla final fue mayor. Takano¹⁷ administro dosis de 0.5 U/kg/semana con incremento en el ZS de 1.48 ± 0.8 , y talla final de 128 -152.1 cm, y con dosis de 1U/kg/semana incremento del a ZS de 1.8 ± 1 DE y talla final de 137.8–150.5cm. Sas¹⁸ observo mayor ganancia de talla con dosis de 0.9 U/kg/semana el primer año, 1.4 U/kg/semana el segundo año y 1.9U/kg/semana a partir del 3er año con talla final de 148.3 a 176.2 cm, en comparación con nuestra serie donde a pesar de que la dosis promedio a lo largo del tratamiento se mantuvo en 1.1UI/kg/semana, se alcanzó una talla final menor 142 cm.

El inicio de remplazo hormonal con estrógenos se recomienda a los 12 años, en nuestro estudio se inició a los 11.7 años en comparación con otras series donde se inició entre los 12 y 13.7 años. La edad de termino de tratamiento fue a los 14.5 años, en comparación con otras series donde la edad de suspensión fue a los 16 años, e incluso en pacientes con inicio tardío de tratamiento (después de los 12 años) se continuó hasta los 18 años, lo que pudo influir en la menor talla final alcanzada en los casos que reportamos.

Se encontró que la talla fina alcanzada fue de 142 cm (mediana) y ZS de -2.98, con ganancia de talla final respecto a la talla inicial de 22.5 cm y ZS 0.5. Al comparar nuestros resultados con la talla media poblacional, la talla alcanzada en nuestra serie se encuentra por debajo del p3 como es esperado, ya que solo el 8.6% (4 pacientes) se encontraron entre el p3 y el p10. Al compararlo estos

resultados con las tablas de crecimiento de Lyon, específicas para niñas con ST el 43.4% (n=20) sobrepasó el p50, y solo 1 paciente se encontró por debajo del p3. Por otro lado, al compararlo con otros estudios la talla final y ZS de nuestras pacientes fue similar a lo reportado por Takano¹⁷ en Japón quien reporto una talla final de 140 cm y 144.1 cm con dosis de 0.5U/kg/semana y 1U/kg/semana respectivamente, y en nuestra población talla final de 142cm con dosis de 1.1U/kg/semana. En comparación con otros estudios la talla de nuestras pacientes fue menor, en Italia Wasniewska¹³ reporta una talla final fue de 149 cm y ZS de -2.1, en Holanda Sas¹⁸ encontró que la talla final oscilo de 148.3 a 176.2 cm, con más de la mitad de las niñas con talla >160 cm y 5 pacientes superaron el 170 cm; en España Sánchez²⁰ una talla final de 156.15 cm, ZS -1.23, ganancia media de talla final respecto a la talla al inicio de tratamiento fue de 42.8 cm y ZS 1.25, 20 cm y 0.75 más que en nuestra población, que puede estar explicada por una menor talla blanco en nuestro estudio comparada con la reportada a nivel internacional.

En nuestro estudio se encontró una mayor VC durante el 1er año de tratamiento (7.6 cm/año) y disminución posterior al 4to año de tratamiento a 4cm/año, el mismo patrón se ha reportado en otras series; nuestros resultados fueron similares a los de Xion² quien reportó una VC en el 1er año de tratamiento de 8.35 cm/año, y esta disminuyo gradualmente hasta 4.72 cm/año a 4 años de tratamiento, sin embargo, debe considerarse que en este estudio se administró somatropina y estanzolol; Wasniewska¹³ reportó durante el 1er año de tratamiento una VC a 2DE y a partir del 5to año VC a 0 DE.

En cuanto a la TBF fue 156cm y el 21.7% de los casos la alcanzo, en comparación con otras series como la Wasniewska¹³ donde la TBF fue de 158.5cm, similar a la de nuestra población y a diferencia de nuestra serie el 100% alcanzo la TBF, el 52% ya había alcanzado la TBF al momento que se suspendió el tratamiento, 13.3% la alcanzo en los siguientes 6 meses posteriores a la

suspensión del tratamiento y el otro 13.3% posterior a un año de haberse suspendido el tratamiento.

Por otro lado, se encontró una correlación negativa con la ganancia total de talla en cm y la edad de inicio de somatropina con $r=-0.83$ y $p <0.001$, y correlación positiva con la dosis acumulada de somatropina una $r=0.815$ y $p <0.001$. En cuanto a la ganancia final de ZS de talla encontramos una correlación negativa con el ZS de la talla al inicio de tratamiento con una $r= -0.31$ y una $p 0.03$, y una correlación positiva con la edad de inducción puberal con una $r=0.31$ y una $p 0.009$, estos resultados son diferentes comparados con lo reportado por Takano¹⁷ quien no encontró correlaciones entre el efecto de la HC y la dosis de HC utilizada, la tasa de crecimiento durante el primer año de tratamiento y la duración del tratamiento con GH.

Los factores que impactaron sobre la ganancia de talla (cm) al final del tratamiento fueron: edad al inicio de la somatropina, edad al inicio de la pubertad y dosis acumulada de somatropina; y el que tuvo mayor impacto en la ganancia de ZS fue la edad de inicio de la pubertad ($p 0.004$), a diferencia de lo encontrado por Quigley quien encontró que los factores basales que contribuyeron de manera más significativa a la varianza en respuesta en la puntuación DE de la talla a lo largo del tratamiento fueron: edad al inicio de la terapia con HC, puntuación DE de talla al inicio del tratamiento y peso inicial más bajo, con una $p <0.05$ para cada variable. En nuestra población parece que el inicio temprano de la inducción de la pubertad es un factor que impacta sobre la poca ganancia de talla en las pacientes con ST.

Una de las virtudes de nuestro estudio es que se alcanzó el tamaño de la muestra necesario para inferir la respuesta a somatropina en relación a factores que influyen en la talla final alcanzada por estas mujeres ya que al compararlo con la población de otras series es similar o mayor, con excepción del estudio realizado por Takano que incluyó 362 casos. Una debilidad en nuestro estudio es que existen factores que no podemos controlar como la adherencia al tratamiento,

ni la disponibilidad de la somatropina ya que el abastecimiento de este fármaco no es constante dentro del Sistema de Salud y el medicamento no se abastece en nuestro centro y no en todas las notas médicas de seguimiento se especificó si existieron problemas con el abastecimiento y/o el apego del tratamiento, por lo que se deben considerar estos factores ya que pudieron tener un impacto en la talla baja final de las pacientes con ST estudiadas.

CONCLUSIONES

- La ganancia final en talla y ZS fue menor a lo reportado en la literatura y los factores asociados con la talla final alcanzada (delta del score Z de la talla final) en niñas con síndrome de Turner tratadas con somatropina fue la edad de inicio de la pubertad, la edad de inicio y la dosis acumulada de somatropina.
- La velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento con somatropina fue mayor, similar a lo reportado en la literatura
- El factor con mayor asociación para la ganancia de ZS fue la edad de inducción puberal con una $p < 0.004$; el resto de las variables sin significancia

BIBLIOGRAFÍA

1. Sperling M. Pediatric Endocrinology. Chapter 16. Turner Syndrome. Elsevier. 4ta edición. 2014. 664 – 690
2. Xiong H, Chen H, Du M, et al. Therapeutic effects of growth hormone combined with low-dose stanozolol on growth velocity and final height of girls with Turner síndrome. DOI: 10.1111/cen.12785
3. Hasegawa Y, Ariyasun D, Izawa M, et al. Gradually increasing ethinyl estradiol for Turner síndrome may produce good final height but not ideal BMD. Endocrine Journal. 2017; 64 (2): 221 – 227.
4. Guía de práctica clínica diagnóstico, tratamiento y cuidado de la salud en niñas y mujeres con Síndrome de Turner. México: Secretaria de Salud, 2012.
5. Gravholt C, Andersen N, Conway G, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. Eur J Endocrinol. 2017; 177 (3): G1-G70.
6. Ranke M, Pflüger H, Rosendahl W, et al. Turner syndrome: Spontaneous growth in 150 cases and review of the literatura. Eur J Pediatr. 1983; 141: 81 – 88.
7. Davenport M, Punyasavatsut N, Gunther D, Savendahl L, Stewart P. Turner syndrome: a pattern of early growth failure. Acta Paediatr. 1999; Suppl 433. 118 – 121
8. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD003887. DOI: 10.1002/14651858.CD003887.pub2.

-
9. Hoxha P, Babameto-Luka A, Vyshka G, et al. Turner syndrome in Albania and the efficacy of its treatment with growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015; aop. DOI 10.1515/jpem-2014-0350
 10. Blum W, Ross J, Zimmermann G, et al. GH Treatment to Final Height Produces Similar Height Gains in Patients With SHOX Deficiency and Turner Syndrome: Results of a Multicenter Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1383–1392
 11. Ranke M, Price D, Reiter E. Growth Hormone Therapy in Pediatrics – 20 Years of KIGS. *Turner Syndrome – Growth Hormone Treatment.* 2207. 326–331
 12. Calzada R. Uso de hormona de crecimiento humana recombinante (HChr). *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017; 55 (2): 196 – 213.
 13. Wasniewska M, Aversa T, Mazzanti L, et al. Adult height in girls with Turner syndrome treated from before 6 years of age with a fixed per kilogram GH dose. *European Journal of Endocrinology.* 2013; 169: 439 – 443.
 14. Bahillo M, Prieto P, Quiroga R, et al. Síndrome de Turner: análisis de 42 casos. *Med Clin.* 2016; 147(8): 348 – 351.
 15. Ranke MB, Price DA, Reiter EO (eds): *Growth Hormone Therapy in Pediatrics – 20 Years of KIGS. Turner Syndrome within KIGS Including an Analysis of 1146 Patients Grown to Near Adult Height.* 2007; 332 – 339.
 16. Betterndorf M, Inta I, Doerr H, Hauffa B, Mehl O, Ranke M. Height Gain in Ullrich-Turner Syndrome after Early and Late Growth Hormone Treatment Start: Results from a Large Retrospective German Study and Potential Basis for an Individualized Treatment Approach. *Horm Res Paediatr.* 2013; 80: 356 – 362.

-
17. Takano K, Ogawa M, Tanaka T, et al. Clinical trials of GH treatment in patients with Turner's syndrome in Japan – a consideration of final height. *European Journal of Endocrinology*. 1997; 137: 138 – 145.
18. Sas T, Keizer-Schrama S, Stijnen T, et al. Normalization of Height in Girls with Turner Syndrome after Long-Term Growth Hormone Treatment: Results of a Randomized Dose-Response Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999; 84 (12): 4607 – 4612.
19. Bramswig J. Long-Term Results of Growth Hormone Therapy in Turner Syndrome. *Endocrine*. 2001; 15(1): 5 –13.
20. Sánchez S, de Arriba A, Ferrer M, Labarta J, Garagorri J. Hormona de crecimiento y síndrome de Turner. *An Pediatr (Barc)*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.02.009>
21. Chu C, Paterson W, Kelnar C, Smail P, Greene S, Donaldson M. Variable effect of growth hormone on growth and final adult height in Scottish patients with Turner's syndrome. *Acta Paediatr*. 1997; 86: 160 – 164.
22. Quigley C, Crowe B, Anglin G, et al. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(5): 2033–2041.
23. Juul A. The effects of oestrogens on linear bone growth. *Human Reproduction Update*. 2001; 7 (3): 303 – 313.
24. Carolyn A. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (1): 10 – 25.
25. Bechtold S, Dalla R, Schmidt H, Bonfig W, Schwarz H. Pubertal Height Gain in Ullrich-Turner Syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2006; 19: 987 – 993.

26. Bettendor M, Inta I, Doerr H, Hauffa B, Mehls O, Ranke M. Height Gain in Ullrich-Turner Syndrome after Early and Late Growth Hormone Treatment Start: Results from a Large Retrospective German Study and Potential Basis for an Individualized Treatment Approach. *Horm Res Pediatr.* 2013; 80: 356-362.