



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

“Características antropométricas en población pediátrica mexicana
con síndrome de Turner y sus cardiopatías asociadas: Experiencia de
20 años”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

Dra. María Rosina López Forte

TUTORES:

Dra. Begoña Segura Stanford
Dr. Alfonso Reyes López



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOJA DE FIRMAS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOZA

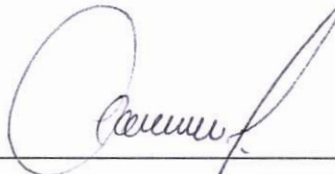
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

TUTORES:



DRA. BEGOÑA SEGURA STANFORD

ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA



DR. ALFONSO REYES LÓPEZ

ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIA

A los mejores maestros

Los niños y las niñas del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

A mis padres

Martín y Rosina, a quienes debo todo lo que soy.

A mis hermanas

Mariana y María José, quienes aún estando lejos no me han dejado nunca sola.

A mi abuela

Sarita González, a quien debo estar aquí.

ÍNDICE

I.	ANTECEDENTES	1
II.	MARCO TEÓRICO	6
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
IV.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
V.	JUSTIFICACIÓN	18
VI.	HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	18
VII.	OBJETIVOS	19
VIII.	MÉTODOS	19
IX.	PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
X.	DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	20
XI.	RESULTADOS	26
XII.	DISCUSIÓN	41
XIII.	CONCLUSIONES	45
XIV.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	46
XV.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
XVI.	LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	50

I. ANTECEDENTES

El síndrome de Turner (ST), descrito por primera vez hace más de 100 años por los médicos Turner, Ullrich y Seresevskij, es una condición infrecuente, asociada a la ausencia total o parcial del cromosoma X; caracterizada por hipogonadismo hipergonadotrópico femenino, infertilidad, baja estatura, trastornos endocrinos y metabólicos, enfermedad cardiovascular, entre otras (1). Diversos estudios han descrito las características genéticas y clínicas de este síndrome, algunos de los consultados para esta revisión se resumen en la tabla 1.

La amplia variabilidad en las características dismórficas en pacientes con ST aún no se comprende por completo. Algunos estudios argumentan que las pacientes con cariotipo 45,X tienen un fenotipo más severo en comparación con las pacientes con ST con mosaicismos (2).

El ST ocurre en 50 de cada 100, 000 mujeres de diferentes poblaciones étnicas, aunque hay escasez de estudios en África, Asia y Latinoamérica. La mediana de edad al diagnóstico es 15 años y algunas mujeres con síndrome de Turner no son diagnosticadas hasta la edad adulta (1).

La investigación sobre el síndrome de Turner al día de hoy, continúa revelando nuevas facetas y conocimientos, que dan lugar al desarrollo de nuevas estrategias óptimas de tratamiento de por vida en estas pacientes; al ser éste uno de los trastornos cromosómicos más comunes y probablemente, el trastorno genético más común en las mujeres (3).

Tabla 1. Investigaciones consultadas para esta revisión

Título	Región	Población	Diseño del Estudio	Resultados
<p>“Association between cardiovascular anomalies and karyotypes in Turner syndrome patients in Taiwan: A local cohort study” (2)</p>	<p>Taiwán</p>	<p>105 pacientes locales con ST de 6-43 años.</p>	<p>Cohorte Retrospectivo</p>	<p>45, X fue el cariotipo más común (n = 47, 44.8%). Fenotípicamente, se encontraron malformaciones cardiovasculares el 27.6% de las pacientes con Síndrome de Turner. Aorta bivalva (n= 6), coartación aórtica (n= 3), estenosis aórtica (n=2), dilatación aórtica (n=1).</p>
<p>“Progression of Vasculopathy in Young Individuals with Turner Syndrome” (3)</p>	<p>Estados Unidos</p>	<p>39 pacientes entre 13.5-27.5 años con diagnóstico citogenético de ST tratadas en el Hospital Pediátrico de Cincinnati.</p>	<p>Cohorte</p>	<p>39 pacientes con Síndrome de Turner se estudiaron a una edad media de 19.4 años. El tiempo medio de seguimiento fue de 7.2 años.</p> <p>El grosor de la íntima media carotídea aumentó en 0.03 ± 0.07 mm ($p < 0.01$) con el tiempo. La velocidad de la onda de pulso carótido-femoral aumentó en 0.51 ± 0.86 m/s ($p < 0.01$) con el tiempo.</p> <p>No se identificaron diferencias entre 45, X y otros genotipos de Síndrome de Turner.</p> <p>Se demostró evidencia de engrosamiento y rigidez vascular durante 7 años en una cohorte de individuos jóvenes con ST. No está claro si el aumento de la estructura y función vascular está relacionado con el envejecimiento normal o si el ST es un factor de riesgo. Un índice de masa corporal más alto parece ser un factor de riesgo. El reemplazo</p>

				temprano de estrógenos y la exposición más prolongada a la terapia con hormona del crecimiento deben explorarse más a fondo como posibles factores protectores.
“Impaired aortic distensibility and elevated central blood pressure in Turner Syndrome: a cardiovascular magnetic resonance study” (4)	Dinamarca	57 mujeres con ST de 29-66 años y 36 controles pareados por edad y sexo de 26-68 años.	Prospectivo Transversal	La distensibilidad aórtica en la aorta descendente fue significativamente menor en el síndrome de Turner en comparación con los controles sanos (P = 0.02), sin embargo, esto se debió a una distensibilidad mucho menor entre el síndrome de Turner con coartación, mientras que el síndrome de Turner sin coartación tuvo una distensibilidad similar a los controles.
“Cardiovascular surgery in Turner syndrome - early outcome and long-term follow-up” (5)	Estados Unidos	51 pacientes con ST de 8-41 años a quienes se les realizó al menos una cirugía cardiovascular en la Clínica Mayo Rochester de 1977-2017.	Cohorte Retrospectivo	El 45% de las pacientes eran menores de 18 años. En el momento de la primera cirugía en la clínica Mayo, 35% pacientes se habían sometido previamente a una cirugía cardíaca en otra institución. Los procedimientos más comunes fueron la reparación de la coartación aórtica en 28% de las pacientes, el reemplazo de la válvula aórtica en el 12%, y el reemplazo compuesto de raíz aórtica / aorta ascendente en el 14%; con 7% de las pacientes sometidas a reparación de más de una lesión. Hubo 8% de muertes quirúrgicas tempranas. La ausencia de muerte fue del 97%.
“Vascular dissection in women with Turner syndrome” (6)	Estados Unidos	383 pacientes, mayores de 18 años con ST atendidas por cualquier proveedor de atención	Retrospectivo Descriptivo	La disección vascular se reportó en 4.1% de las pacientes y el 3.5% requirió reemplazo aórtico profiláctico. Se produjeron disecciones vasculares en la aorta

		médica dentro de 2 sistemas médicos.		ascendente y descendente, así como en la arteria pulmonar y los vasos cerebrales. Además de la válvula aórtica bicúspide y la cirugía cardíaca previa, los factores de riesgo de disección vascular incluyeron la residencia rural y la falta de atención continua por parte de un cardiólogo.
“Skeletal disproportion in girls with Turner syndrome and longitudinal change with growth-promoting therapy” (7)	Inglaterra	157 niñas, que asistieron a una clínica designada de ST, en Glasgow, entre 1990 y 2015. Todas las niñas tenían cariotipo confirmado mediante análisis citogenético.	Retrospectivo Descriptivo	El ST se asocia con desproporción esquelética, que es más grave en las niñas más bajas y está presente sólo en la mitad de las que tienen grados más leves de baja estatura. La terapia de promoción del crecimiento puede mejorar la desproporción durante las fases de crecimiento de la niñez y la pubertad. El cambio en el estado de desproporción dos años después de comenzar con la rhGH ayuda a predecir la desproporción en la estatura adulta.
“Clinical Features of Girls with Turner Syndrome in a Single Centre in Malaysia” (8)	Malasia	136 niñas con diagnóstico de ST tratadas en un centro de segundo nivel.	Transversal	Pacientes con 45, X se presentaron a una mediana de edad de 1 mes con linfedema predominante y cuello alado. Pacientes con mosaïcismo cromosómico o anomalías estructurales del cromosoma X se presentaron a una edad media de 11 años con un espectro clínico más amplio, siendo la baja estatura la característica clínica de presentación más común. La deformidad del cúbito en valgo, la displasia ungueal y los metacarpianos o metatarsianos 4°/5° cortos fueron

				características clínicas comunes que ocurrieron en el 85.3 %-94.1 %. Casi todas las pacientes con edad ≥ 2 años eran bajas, independientemente del cariotipo.
“Phenotype in girls and women with Turner syndrome: Association between dysmorphic features, karyotype and cardio-aortic malformations” (9)	Holanda	110 mujeres y 111 niñas con diagnóstico de ST.	Prospectivo	Se encontraron diferencias en la prevalencia de rasgos dismórficos entre niñas y mujeres. Se encontró una fuerte asociación entre la monosomía 45, X y los patrones fenotípicos. Además, se encontró asociación entre la coartación aórtica y fenotipo linfático, pero no se encontró asociación entre cariotipo y malformaciones cardioaórticas.
“Turner syndrome is an independent risk factor for aortic dilation in the young”	Estados Unidos	285 pacientes con diagnóstico de ST menores de 18 años evaluadas por ecocardiografía	Descriptivo Retrospectivo	Entre las 284 pacientes estudiadas el 49% tenía el cariotipo 45, X, el 26% tenía válvula aórtica bicúspide, el 17% tenía antecedentes de coartación, 78% tenía antecedentes de terapia con hormona de crecimiento y el 40% tenía hipertensión. Las puntuaciones z de la aorta se calcularon utilizando datos de 407 sujetos de control. Análisis bivariante reveló que una válvula aórtica bicúspide, la hormona del crecimiento y el cariotipo 45, X predijeron una aorta proximal más grande. El análisis multivariante predijo un arco aórtico proximal más grande en todos los niveles solo para individuos con válvula aórtica bicúspide y para aquellos que recibieron la hormona del crecimiento. Todos los análisis

				revelaron que el ST predijo una aorta proximal más grande independientemente de otras características.
--	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------

II. MARCO TEÓRICO

II.I Genética

Las pacientes con ST pueden presentar diferentes cariotipos, todos los cuales carecen del material cromosómico X y conducen al desarrollo del síndrome clínico (10). Los cariotipos incluyen el 45, X (pérdida completa de un cromosoma X), así como mosaicismos, como el 45, X/46, XX; 45, X/47,XXX, entre otros. También se han descrito isocromosomas de cualquiera de los brazos *p* o *q*, cromosomas en anillo, y otros cariotipos más complejos (2).

Alrededor del 50% de las mujeres con síndrome de Turner presentan el cariotipo 45, X, el 15-25% tienen mosaicismo con 45, X/46, XX y el 20% de las mujeres tienen un isocromosoma. Los cromosomas X en anillo son infrecuentes (1,2,10).

El genoma del ST está globalmente hipometilado, con menos áreas de hipermetilación en comparación con las mujeres con 46, XX y con cambios en la expresión del ARN que afectan a los genes del cromosoma X, así como a los genes autosómicos (1,11).

Dado que las mujeres con 45,X sólo tienen un cromosoma X, los genes de escape se consideran candidatos probables para explicar parte del fenotipo en el síndrome de Turner (11).

Los genes de escape conocidos, *RPS4X* y *JPX*, así como otros genes cromosómicos X (*CD40LG* y *KDM5C*), se han expresado en pacientes con ST. *KDM5C* (que codifica la desmetilasa 5C específica de lisina), participan en la represión transcripcional de los genes neuronales y podría tener un papel en el perfil neurocognitivo distintivo del síndrome de Turner (12).

Otros cuatro genes de escape (*KDM6A*, *UBA1*, *STS* y *USP9X*) están metilados de manera diferente en mujeres con síndrome de Turner en comparación con aquellas con 46, XX (12).

Se cree que los genes de escape son dosis sensibles, por lo que se les atribuye un probable papel crítico en la regulación de genes o complejos multi proteicos (12).

Sólo un gen en los cromosomas sexuales, el gen *SHOX* (que codifica la proteína *homeobox* de baja estatura), se ha relacionado directamente con el fenotipo en el ST. Este gen escapa a la inactivación de X y la disminución de la expresión de *SHOX* explica parte del déficit del crecimiento asociado con el síndrome de Turner. La haploinsuficiencia *SHOX* generalmente se asocia con la presencia de escoliosis, micrognatia, paladar ojival, deformidad de Madelung y longitud reducida de las piernas, pero con una altura a la sedestación normal (13,14).

La frecuente aparición de válvulas aórticas bicúspides y dilatación aórtica en el síndrome de Turner podría explicarse por la haploinsuficiencia del gen *TIMP1* (inhibidor tisular codificante de metaloproteinasa de matriz 1) del cromosoma X, que ocurre junto con la presencia de alelos de riesgo específicos de un gen parálogo, el *TIMP3*, situado en el cromosoma 22 (15).

II.II Alteraciones asociadas al Síndrome de Turner

Hipogonadismo hipergonadotrópico, infertilidad y función sexual. El síndrome de Turner se acompaña de hipogonadismo hipergonadotrópico en casi todas las pacientes, lo que conduce a amenorrea primaria o secundaria y, en última instancia, a infertilidad. El desarrollo mamario espontáneo durante el inicio normal de la pubertad está presente en el 21-50% de las adolescentes con ST y la menarquia espontánea ocurre sólo en el 15-30% de estas pacientes (1).

El desarrollo puberal depende en gran medida del cariotipo. Sólo entre el 2% y el 3% de las mujeres con 45, X tienen ciclos menstruales regulares (16). La terapia de reemplazo hormonal con estrógeno y un gestágeno es necesaria en la mayoría de las mujeres con síndrome de Turner para lograr el desarrollo adecuado de las

características sexuales femeninas, tamaño uterino normal y densidad ósea máxima (1).

El hipogonadismo en el síndrome de Turner se acompaña de alteración de la función sexual. Solo el 50% de las mujeres con síndrome de Turner se declaran sexualmente activas (16).

Alteraciones metabólicas, Diabetes Mellitus tipo 2 y composición corporal.

Las niñas y mujeres con síndrome de Turner tienen una composición corporal alterada, siendo en promedio 20 cm más bajas que su estatura objetivo, con una relación cintura-cadera aumentada, a menudo IMC aumentado, grasa visceral aumentada, así como masa corporal magra total disminuida en comparación con las mujeres con 46, XX (1,17,18).

El síndrome metabólico es frecuente en pacientes con ST. La hiperlipidemia también se presenta con frecuencia, por lo que podría desempeñar un papel en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular del adulto en el ST (1). Muchas pacientes desarrollan un perfil lipídico alterado debido a la presencia de obesidad, diabetes mellitus o deficiencia en la sustitución de estrógenos.

Se ha reportado hipercolesterolemia en 50% de las adolescentes con ST, con concentraciones de triglicéridos séricos y colesterol LDL ligeramente aumentadas en comparación con mujeres con 46, XX (18).

La intolerancia a la glucosa está presente en el 25–78% de la población adulta con síndrome de Turner. La frecuencia varía con el cariotipo; más mujeres con síndrome de Turner en mosaico tienen tolerancia normal a la glucosa en comparación con mujeres con 45, X (17).

Como se mencionó, la talla baja es el hallazgo más frecuente de las pacientes con ST, presente en un 95-100% de estas pacientes. Desde el nacimiento, estas niñas ya presentan una longitud 2-3 cm inferior a lo establecido (7). La velocidad de crecimiento se enlentece en los tres primeros años de vida, con hipocrecimiento en el 50% de las pacientes durante el primer año, siendo la talla inferior al percentil 3 en un 75% de estas niñas a los 3-5 años. Se vuelve más evidente en la pubertad,

ya que estas niñas no presentan el “estirón” causado por las hormonas sexuales (19). La talla final en pacientes sin terapia hormonal se estima en torno a 142 cm (o 20 cm inferior a lo normal) (1).

El hipocrecimiento en el ST es multifactorial. La mayor influencia la ejerce el gen *SHOX*, mencionado anteriormente. Se ha propuesto que la alteración en este gen puede condicionar el hipocrecimiento sobre todo a nivel mesomérico, causando *cubitus valgus*, deformidad de Madelung, genu valgo, acortamiento de metacarpianos (sobre todo el cuarto y quinto) y metatarsianos, ensanchamiento de falanges distales, paladar ojival, micrognatia y escoliosis, los cuales se han reportado en el 90% de las pacientes con ST (19).

A nivel facial, estas pacientes presentan una *fascies*, hipomímica y con expresión melancólica, resultante de la oblicuidad antimongoloide de los ojos y el labio superior fino en V invertida. Pueden presentarse epicanto, ptosis y estrabismo. La nariz es recta y prominente. El *filtrum* largo y marcado. El paladar es ojival y frecuentemente coexiste con micrognatia, causando dificultades en la alimentación y condicionando parcialmente el fallo de medro que presentan estas pacientes, especialmente en los primeros años de vida (19).

Los pabellones auriculares son grandes, de baja implantación y retrovertidos. El cuello es corto, debido a la hipoplasia de vértebras cervicales, con piel redundante formando el *pterigium colli* o cuello alado. El cabello se implanta bajo en la parte posterior del cuello (7).

Las malformaciones linfáticas, provocan el tórax ancho, en escudo, prominente, con aumento del diámetro biacromial, que da la imagen de pezones separados. Los pezones son hipoplásicos y en ocasiones invertidos (7).

En las extremidades, se observa desproporción entre el segmento superior y el inferior, con acortamiento distal, con deformidad de Madelung con acortamiento del cuarto o el quinto metacarpiano y *cubitus valgus* (19). El linfedema distal neonatal desaparece a lo largo de los 18 primeros meses de vida. Condiciona unas uñas hipoplásicas e hiperconvexas características (7,8).

A nivel cutáneo se describen, múltiples *nevi*. También son frecuentes hemangiomas, pilomatricomas y vitiligo, presentes en un 2-6% de las pacientes con ST. Estas pacientes también presentan una mayor incidencia de dermatitis atópica y predisposición a la formación de cicatrices queloides (8,19).

Cardiopatías. La morbilidad cardiovascular es amplia en el ST y es frecuentemente atribuida a cardiopatías congénitas.

En niñas prepuberales con ST, la rigidez aórtica ya está aumentada y la malformación congénita más común es la válvula aórtica bicúspide, que se encuentra en 25% de estas pacientes (1,2,3). La prevalencia de válvula aórtica bicúspide se relaciona con el cariotipo y se observa con mayor frecuencia en mujeres con el cariotipo 45, X. Otras lesiones congénitas, como la coartación de la aorta, el drenaje anómalo de venas pulmonares, la obstrucción subaórtica, la displasia de la válvula mitral y las anomalías coronarias, son frecuentes (2).

Un hallazgo poco frecuente en la población general, aunque no infrecuente en fetos con ST, es el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico que supone un alto riesgo de mortalidad neonatal (1,20).

Las mujeres adultas con síndrome de Turner tienen un mayor riesgo de hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca y disección aórtica (3).

Un estudio basado en estudios de RNM en mujeres adultas con ST, encontró un mayor número de anomalías en la aorta, incluyendo elongación del arco aórtico (42%), coartación (10%), así como anomalía del arco vascular y conexiones venosas anormales (4).

La dilatación aórtica en el síndrome de Turner es común y se asocia con defectos cardíacos congénitos, como anomalías del cayado aórtico, válvula aórtica bicúspide y coartación de la aorta, así como hipertensión diastólica (1,2,3,4).

Las mujeres adultas con síndrome de Turner también tienen una alta prevalencia de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular (3,4). Por lo tanto, la

morbilidad y mortalidad cardiovascular en la vida adulta es estadísticamente significativamente mayor en mujeres con síndrome de Turner en comparación con la población general (19).

La hipertensión es un factor de riesgo predisponente importante para el desarrollo de disección aórtica y accidente cerebrovascular. La presión arterial está aumentada en individuos con síndrome de Turner desde la infancia y, en la edad adulta, presentándose hasta en un 50% (1,4). Tanto la presión arterial sistólica como la diastólica aumentan de forma estadísticamente significativa en las primeras etapas de la vida de las mujeres con síndrome de Turner (4).

La masa del ventrículo izquierdo aumenta significativamente desde el punto de vista estadístico incluso en pacientes normotensas con ST en comparación con mujeres 46,XX y también se ha observado una disminución de la captación de glucosa en el miocardio, lo que sugiere resistencia a la insulina en el miocardio, independiente de una sensibilidad comparable a la insulina en todo el cuerpo (21).

Las mujeres con ST también presentan rigidez aórtica predominantemente proximal, que se observa a una edad temprana y dilatación, especialmente, pero no exclusivamente, si su válvula aórtica es bicúspide (4).

Enfermedades autoinmunes. Las pacientes con ST tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes. Las más frecuentes son las enfermedades tiroideas autoinmunes, la diabetes mellitus tipo 1 y la enfermedad inflamatoria intestinal, pero también se observan con frecuencia artritis reumatoide, psoriasis, vitíligo y alopecia areata en comparación con la población general (1).

En las personas con síndrome de Turner, la enfermedad celíaca se observa con un cociente de probabilidades aumentado de 3.29, en comparación con las mujeres con 46, XX (22). Además, se han detectado autoanticuerpos contra gliadina, transglutaminasa, corteza suprarrenal, factor intrínseco, peroxidasa tiroidea y ácido glutámico descarboxilasa en el 58% de las mujeres con ST (1,22).

II.III Tratamiento

El tratamiento del síndrome de Turner debe ser multidisciplinario. Depende de la edad e implica terapia de reemplazo hormonal, así como el manejo adecuado de las condiciones comórbidas.

Hormona del Crecimiento. Durante la niñez y la adolescencia, el manejo se enfoca en el crecimiento y el tratamiento con GH y, en algunos casos, con oxandrolona. Estudios clínicos han mostrado un aumento en la altura final de aproximadamente 15 cm en pacientes con terapia con hormona del crecimiento (1,23,24). Sin embargo, dichos aumentos de estatura no se logran en muchos entornos debido a factores, como el inicio tardío de la terapia, el diagnóstico tardío, la falta de adherencia al tratamiento o la dosificación inadecuada (1).

Terapia de reemplazo hormonal. Durante la adolescencia, el 85% de las mujeres con síndrome de Turner tendrán niveles crecientes de FSH y LH y, como resultado, niveles bajos de estradiol, indicativos de insuficiencia ovárica primaria, y por lo tanto requerirán la inducción de la pubertad con dosis crecientes de estradiol hasta que se produzca un sangrado menstrual interrumpido (24).

Luego del comienzo del sangrado menstrual, se debe agregar un gestágeno para establecer las menstruaciones mensuales. La inducción de la pubertad debe tener lugar entre los 11 y los 12 años de edad para garantizar una maduración puberal adecuada. Este período de inducción puberal debería durar 2-2.5 años (1,24).

De las mujeres con ST que experimentan menarquia espontánea y períodos menstruales normales subsiguientes, la mayoría entrará temprano en la menopausia y, posteriormente, insuficiencia ovárica (1). En ambos grupos, el tratamiento debe incluir terapia de reemplazo hormonal secuencial durante al menos 40 años, emulando así el período de exposición normal para una mujer con producción endógena de hormonas sexuales (23).

Manejo cardiológico. Una coartación aórtica significativa se define como un gradiente pico a pico en reposo superior a 20 mm Hg a través de la estenosis, medido por cateterismo, un gradiente superior a 20 mm Hg por ecocardiografía o

doppler o un gradiente pico a pico en reposo superior a 10 mmHg o gradiente sistólico Doppler medio superior a 10 mmHg en presencia de disminución de la función sistólica del ventrículo izquierdo, insuficiencia aórtica o flujo colateral (6).

La primera reparación quirúrgica fue realizada por Clarence Crafoord en 1944 con resección y anastomosis termino-terminal. Desde entonces, muchas técnicas quirúrgicas para tratar la coartación han evolucionado con el tiempo. La aortoplastia con parche consiste en ligar y dividir el tejido ductal, creando una incisión longitudinal a través de la coartación y el agrandamiento del parche protésico de la región. Aunque es ventajoso porque se puede aplicar a regiones más largas de estrechamiento aórtico, evita una línea de sutura circunferencial en la anastomosis termino-terminal y menos recoartación, se caracteriza por una alta tasa de aneurismas a largo plazo: entre 18% y 47% (3,4).

La aortoplastia con colgajo subclavio es una técnica en la que se extrae la arteria subclavia izquierda ligada, dividida y girada hacia abajo en una incisión longitudinal desde la arteria subclavia izquierda proximal más allá del área de coartación. Es similar a la aortoplastia con parche en el sentido de que evita las líneas de sutura circunferenciales y se puede utilizar para la estenosis de segmento largo. La reparación con colgajo de la subclavia puede provocar un flujo sanguíneo retrógrado por la columna vertebral e hipoplasia de la extremidad superior izquierda con claudicación asociada (3,4,9).

En 1983, Lock y colaboradores, describieron el primer uso de la angioplastia con balón para tratar la coartación en bebés y niños. Aunque es eficaz para tratar la obstrucción de forma aguda, la angioplastia con balón conlleva una tasa significativa de recoartación en el 15 % y aneurisma en 24% a 35%. Se cree que el retroceso elástico, especialmente en pacientes jóvenes, contribuye a la recoartación. Los desgarros de la íntima y media resultantes de la angioplastia con balón que conducen a una lesión de la pared aórtica pueden desempeñar un papel en el desarrollo a largo plazo del aneurisma aórtico (9).

La implantación de stents se convirtió en una opción de tratamiento a principios de la década de 1990 y puede ser apropiada en adultos y adolescentes de tamaño adulto. Las ventajas de la terapia con stent en la coartación aórtica incluyen una menor necesidad de sobredilatación de la aorta y soporte estructural, lo que da como resultado tasas más bajas de lesión de la pared aórtica y re-estenosis (5,6).

Se deben considerar varios factores al seleccionar el método más apropiado para la reparación, incluida la edad, la anatomía de la aorta transversa descendente, el historial de reparación previa y la experiencia institucional (5).

La reparación quirúrgica y transcatóter de la coartación aórtica disminuyen la hipertensión y el uso de medicación antihipertensiva. Sin embargo, la hipertensión sistémica es una de las principales morbilidades a largo plazo después de la reparación de la coartación aórtica (4,5,6). La hipertensión persistente o recurrente y la hipertensión inducida por el ejercicio pueden desarrollarse después de la reparación, especialmente en pacientes cuyas reparaciones se realizan más tarde en la vida, con mayor edad en el seguimiento y aquellas con estrechamiento residual (5). Un factor de riesgo para la hipertensión inducida por el ejercicio es el arco aórtico hipoplásico o la coartación leve, incluso en ausencia de un gradiente significativo. Cuando se combina el control ambulatorio de la presión arterial y las pruebas de ejercicio, se ha reportado hipertensión sistémica en hasta el 70 % de las pacientes después de la reparación de la coartación (6). Las anomalías de la función vascular, incluida la disminución de la distensibilidad de la pared aórtica, la disfunción endotelial y la disregulación del sistema renina-angiotensina, son factores que contribuyen a la hipertensión (6).

Cuando se detecta hipertensión en reposo, la recoartación debe excluirse mediante examen físico (retraso del pulso braquial/femoral, gradiente de presión arterial en brazos/piernas), ecocardiografía doppler y/o resonancia magnética o angio-TAC cardíaca. Debe evaluarse la recoartación y determinarse la candidatura

para la terapia transcatéter (angioplastia con stent). Si no hay evidencia de recoartación, está indicado el manejo médico para la hipertensión (6).

La coartación recurrente se refiere a la reestenosis después de una intervención inicialmente exitosa. Los síntomas sugestivos de recoartación son cefaleas o claudicación, aunque muchos pacientes son asintomáticos y presentan hipertensión (5).

La tasa de recoartación es de hasta un 34% después de la cirugía y se observa principalmente en niñas, por lo general debido al crecimiento inadecuado de la pared aórtica en el sitio de reparación cuando la cirugía se realiza antes de que la aorta haya alcanzado el tamaño adulto. Además de la reparación de extremo a extremo, también se puede observar re-estenosis en pacientes que se han sometido a una arterioplastia con colgajo de subclavia, ya que se deja tejido ductal residual y se interpone un injerto para la estenosis de segmento largo. Después de la angioplastia con balón, las niñas también corren un mayor riesgo de recoartación en comparación con los adultos, con tasas de hasta el 50 % en bebés y recién nacidas en comparación con el 9% en adultos jóvenes, probablemente debido a una mayor recuperación elástica en los pacientes más jóvenes (5,20).

Las indicaciones para la intervención para la recoartación son similares a las de la coartación nativa e incluyen hipertensión, un gradiente de presión instantáneo máximo a través de la coartación de -20 mmHg y/o pruebas de imagen de circulación colateral. La coartación discreta en niñas mayores y adultas se trata con angioplastia percutánea con globo, a menudo con terapia de stent, aunque la reparación quirúrgica puede ser necesaria para casos complejos, que incluyen recoartación de segmento largo, arco aórtico hipoplásico y aneurisma o pseudoaneurisma asociados. (5,6,20)

La válvula aórtica bicúspide es un factor predisponente para la dilatación aórtica posterior e incluso la disección aórtica. Por lo tanto, las pacientes

con ST y válvula aórtica bicúspide son propensas a desarrollar dilatación aórtica y necesitan monitorización cardiovascular durante toda su vida (1).

Para ralentizar la dilatación de la raíz aórtica en estas pacientes, se utilizan bloqueadores beta o inhibidores del receptor de angiotensina II si la dilatación aórtica es ≥ 20 mm/m² (6). Estos tratamientos se recomiendan en pacientes con síndrome de Marfan. Sin embargo, no hay prueba científica, hasta el momento, de un beneficio de tales tratamientos sobre la progresión aórtica en pacientes con ST (5).

Por lo tanto, la mejor prevención de la disección aórtica es educar a las pacientes y realizar su asesoramiento. La transición entre el hospital pediátrico y el de adultos sigue siendo crucial. Una transición organizada de ST, de unidades pediátricas a sistemas multidisciplinarios de atención de adultos dentro del mismo centro de referencia tiene impactos beneficiosos.

II.IV Morbilidad y mortalidad

Existe una elevación en la morbilidad en mujeres con ST debido a las múltiples enfermedades asociadas. Además, se observa una pérdida aparente en la esperanza de vida de 13 a 15 años en comparación con la población general (23). Los aumentos más pronunciados de la morbilidad se deben a enfermedades endocrinas, incluidas las autoinmunes (como la diabetes mellitus o la tiroiditis), la osteoporosis y las fracturas por fragilidad asociadas, así como las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, las malformaciones congénitas principalmente del corazón, las enfermedades del aparato digestivo y la anemia (1,23).

Alrededor del 50 % del exceso de mortalidad en el síndrome de Turner es atribuible a trastornos cardiovasculares, mientras que el exceso de mortalidad restante se debe a una serie de condiciones diferentes, que incluyen trastornos endocrinos, gastrointestinales, respiratorios (principalmente neumonía), neurológicos, urogenitales y musculoesqueléticos (1,2,7).

La mortalidad después de la cirugía cardiovascular en ST es en gran parte indefinida. Un estudio investigó los resultados quirúrgicos en una cohorte mixta de adultas y niñas con ST y cita una tasa de mortalidad posoperatoria del 8,6 %, que fue similar a la mortalidad del 7,2 % en un grupo de control sin ST sometido a los mismos procedimientos (5). En particular, la mayoría de las muertes en ambos grupos en ese estudio ocurrieron en niñas menores de 1 año de edad. Otro estudio multicéntrico investigó los resultados de la cirugía cardiovascular en niñas con ST en comparación con niñas sin ST, en donde se reportó que la mortalidad no fue mayor en el grupo de niñas con ST, aunque se observó que eran más pequeñas y tenían una mayor tasa de quilotórax después de la cirugía (10, 25).

Como demuestran los datos pediátricos, puede ser incorrecto concluir que todas las pacientes con ST deben esperar un riesgo elevado de mortalidad cuando se someten a una cirugía cardiovascular. Más bien, las comorbilidades inherentes que están asociadas con el ST, cardiovasculares y de otro tipo, pueden conferir un mayor riesgo quirúrgico cardiovascular cuando están presentes en una sola paciente, especialmente a una edad avanzada (1,5, 25).

Hace algunos años, la expectativa de vida de las pacientes con ST era de 35 años, sin embargo gracias a los avances de la medicina su expectativa actual es de solo 13 años menos que a la de una mujer sana. Las enfermedades cardiovasculares son la causa de la mayoría de las muertes en este síndrome (25).

La atención óptima de las mujeres con síndrome de Turner requiere la accesibilidad y la participación de varias especialidades médicas (1). Además, se debe proporcionar educación, asegurando que la paciente esté consciente de la necesidad de un seguimiento continuo durante la edad adulta.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital Infantil de México Federico Gómez es un centro de referencia nacional para el diagnóstico y seguimiento de pacientes pediátricas con Síndrome de Turner, el cual constituye el cuarto síndrome en frecuencia por el que acuden las pacientes a consulta de cardiología. A pesar de esto, no se se cuenta con un estudio estadístico reciente que analice los datos antropométricos y cardiopatías asociadas en estas pacientes, pero principalmente no se conoce el efecto de los dismorfismos en la presencia de cardiopatías.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características antropométricas de las pacientes que acuden al Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de Síndrome de Turner y qué impacto tienen los dismorfismos asociados en la presencia de cardiopatías?

V. JUSTIFICACIÓN

El aporte científico de esta investigación permitirá orientar el tratamiento y seguimiento multidisciplinarios y constantes de estas pacientes, lo cual podrá establecer riesgos dependiendo el espectro de afección, permitiendo crear posteriormente un algoritmo de manejo.

VI. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Las pacientes con Síndrome de Turner con un mayor número de dismorfismos tienen el doble de probabilidad de presentar cardiopatías.

VII. OBJETIVOS

VII.I Describir las características antropométricas y cardiológicas de las pacientes con Síndrome de Turner atendidas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

VII.II Reportar cariotipos presentados en las pacientes con Síndrome de Turner.

VII.III Describir las cardiopatías de las pacientes con Síndrome de Turner.

VII.IV Describir la antropometría de pacientes con Síndrome de Turner.

VII.V Evaluar la asociación entre dismorfismos y la presencia de cardiopatías en pacientes con Síndrome de Turner.

VIII. MÉTODOS

VIII.I Población

Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner, evaluadas y tratadas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez desde el año 2,002 hasta diciembre de 2022.

VIII.II Muestra

166 pacientes, lo cual constituye el total de casos registrados en el hospital en los últimos 20 años.

VIII.III Diseño

Estudio retrospectivo (a partir de la revisión de expedientes), longitudinal, observacional, de casos.

VIII.IV Criterios de inclusión

VIII.IV.I Pacientes con diagnóstico confirmado

VIII.IV.II Pacientes con expediente clínico completo

VIII.V Criterios de exclusión

VIII.V.I Poca asistencia a citas control

VIII.V.II Expediente clínico incompleto

IX. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

IX.I Análisis descriptivo

Se estimaron medidas de tendencia central, frecuencias relativas y medidas de dispersión. Se obtuvieron datos de las variables de interés.

IX.II Análisis inferencial

Se realizaron pruebas de hipótesis para comparar grupos dentro de la cohorte, utilizando métodos paramétricos o no paramétricos, dependiendo de la distribución de los datos.

La asociación entre los dismorfismos y la presencia de cardiopatías se realizó mediante la prueba exacta de Fisher, a través del cálculo de razones de momios.

En todas pruebas se utilizó un valor de alfa de 0.05 como criterio para determinar significancia estadística.

Todos los procedimientos se realizaron con el software estadístico *STATA*

X. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Acortamiento de 4to y 5to metacarpianos	Espacio de 2 mm o más entre el extremo distal del quinto y cuarto hueso del metacarpiano y una línea tangencial que conecta los extremos distales del segundo y tercer metacarpiano.	Acortamiento de cuarto y quinto metacarpiano identificado de forma clínica	Cuantitativa continua	Milímetros

Acortamiento de 4to y 5to metatarsianos	Espacio de 2 mm o más entre el extremo distal del quinto y cuarto hueso del metatarsiano y una línea tangencial que conecta los extremos distales del segundo y tercer metatarsiano	Acortamiento de cuarto y quinto metatarsianos identificado de forma clínica	Cuantitativa continua	Presencia o ausencia
Catarata	Opacidad del cristalino que produce alteración significativa de las funciones visuales	Alteración ocular medible y observable por medio de optometría, caracterizada por opacidad del cristalino que produce alteración significativa de las funciones visuales.	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia
Cardiopatía	Enfermedad del corazón.	Enfermedad del corazón, medible y observable.	Cualitativa dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> a. Coartación aórtica b. Dilatación aórtica c. Válvula aórtica bicúspide d. Drenaje anómalo de venas pulmonares e. Obstrucción subaórtica f. Displasia de válvula mitral g. Coexistencia de dos cardiopatías h. Coexistencia de dos o más cardiopatías
Cariotipo	Conjunto de los pares de cromosomas de una célula, de forma, tamaño y número característicos de cada especie.	Conjunto de los pares de cromosomas de una célula, medidos por técnicas de citogenética.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> a. 45, X b. 45,X/46,XX c. 45,X/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX d. 46XX, del (p22.3); 46, X,r (X)/46,XX e. 46,X i(Xq); 46, X, idic (Xp) f. 46,XX, del (q24) g. 46, X, idic (X) (q24)
Cúbito valgo	Deformidad del antebrazo en la que éste se desvía hacia adentro al efectuar la extensión en mayor proporción a lo esperado (30 grados)	Deformidad del antebrazo, caracterizado por un ángulo entre el brazo y antebrazo de más de 30 grados	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia
Cuello alado	Pliegues de piel adicional que se extienden desde la	Pliegues de piel adicional, mismos que se extienden	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia

	parte superior de los hombros hasta ambos lados del cuello.	desde la parte superior de los hombros hasta ambos lados del cuello		
Cuello corto	Distancia lineal entre la protuberancia occipital externa y la apófisis espinosa vertebral de C7 menor a 2 desviaciones estándar para la edad.	Distancia lineal entre la protuberancia occipital externa y la apófisis espinosa vertebral de C7 menor a 3 DE para la edad medidas con un instrumento de medición específico.	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Tiempo en años, meses o días que presentó la paciente al momento de diagnóstico.	Cuantitativa continua	Días, meses, años.
Escoliosis	Desviación lateral de la columna vertebral	Desviación lateral de la columna vertebral identificados por estudios de imagen como radiografía	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia
Estrabismo	Alteración en la alineación de los ojos que causa desviación de la mirada, que se aparta del paralelismo normal.	Alteración ocular medible y observable por un medio de medición específico, caracterizada por alteraciones en la alineación de los ojos.	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia
Exostosis tibial	Crecimiento óseo anormal, benigno, generalmente en la zona de inserción de tendones y ligamentos en el hueso.	Protuberancias sólidas indoloras localizadas en la tibia identificadas por estudios de imagen como radiografía	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia
Hipermetropía	Anomalía ocular que consiste en la imposibilidad de ver con claridad los objetos próximos debido a una alteración de convergencia del cristalino, que hace que los rayos luminosos	Anomalía ocular que consiste en la imposibilidad de ver con claridad los objetos próximos debido a una alteración de convergencia del cristalino, medible por medio de optometría	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia

	converjan más allá de la retina.			
Hipertelorismo ocular	Aumento en la distancia que separa las paredes internas de la órbita derecha e izquierda, mayor a 28 mm.	Aumento en la distancia entre las paredes internas de la órbita identificado de forma clínica por un instrumento de medición específico.	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia
Implantación baja de cabello	Distancia entre la línea del cabello y la glabella, en la línea media, más de dos desviaciones estándar por debajo de la media.	Distancia entre la línea del cabello y la glabella, en la línea media, más de dos desviaciones estándar por debajo de la media, estimada por medio de un instrumento de medición específico.	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia
Implantación baja de pabellones auriculares	Condición que se produce cuando el hélix se encuentra a nivel por debajo del plano horizontal trazado del ángulo de la órbita.	Condición que se produce cuando el hélix se encuentra a nivel por debajo del plano horizontal trazado del ángulo de la órbita, observable y medible por medio de un instrumento de medición específico.	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia
Linfedema	Edema producido por una obstrucción en los canales linfáticos.	Alteración anatómica medible y observable caracterizada por acumulación de líquido linfático.	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia
Micrognatia	Mandíbula inferior más pequeña respecto a la superior.	Mandíbula inferior más pequeña, que se identifica de forma clínica como más pequeña en comparación con la superior	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia

Nevos melanocíticos	Proliferación benigna de melanocitos expresada como lesiones circunscritas del sistema melanocitario cutáneo.	Lesiones circunscritas del sistema melanocitario cutáneo observable y medible por medio de dermatoscopia.	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia
Paladar Ojival	Ensanchamiento del paladar.	Ensanchamiento del paladar observable y medible.	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia
Pectus Excavatum	Deformidad congénita de la caja torácica caracterizada por pecho hundido en la región del esternón.	Deformidad congénita de la caja torácica caracterizada por pecho hundido en la región del esternón identificada clínicamente	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia
Piel Laxa	Afectación hereditaria o adquirida del tejido conectivo. Se caracteriza por una piel arrugada, abundante y flácida, que ha perdido su elasticidad.	Piel arrugada, abundante y flácida, que ha perdido su elasticidad identificada clínicamente.	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia
Ptosis	Situación en la que el párpado superior desciende con respecto a la posición normal ó con respecto a la del ojo contralateral.	Situación en la que el párpado superior desciende con respecto a la posición normal ó con respecto a la del ojo contralateral identificada clínicamente.	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia
Talla	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza.	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza, estimadas con un instrumento de medición específico.	Cuantitativa continua	Centímetros.
Talla baja	Longitud o estatura menor al percentil 3 o menor a 2 desviaciones estándar para la edad y sexo,	Longitud o estatura menor al percentil 3 o menor a -2 desviaciones estándar para la edad y sexo	Cuantitativa continua	Centímetros

	respecto a la media de la población de referencia.	respecto a la media de la población de referencia estimadas con un instrumento de medición específico.		
Teletelia	Aumento de la distancia entre los pezones.	Aumento de la distancia entre los pezones estimado por medio de un instrumento de medición específico.	Cuantitativa continua	Centímetros
Tórax ancho	Tórax con mayores dimensiones a las que corresponden para la edad y proporciones.	Ensanchamiento del tórax y hombros, brindando una apariencia en escudo, que puede estar asociado a pectum excavatum	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia
Uñas displásicas	Anomalía ungueal caracterizada por uñas quebradizas, finas, ásperas y de apariencia opaca.	Anomalías ungueales identificadas de forma clínica por características quebradizas, ásperas y opacas	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia

XI. RESULTADOS

Tabla 1

Frecuencia de cariotipos presentados por las pacientes con ST

Cariotipo	Frecuencia	Porcentaje
45 X0	162	97.6
Mos 45, X (89)/46 Xi(X) (q10)	3	1.8
44X0-47 X0	1	0.6
Total	166	100

Tabla 2

Pacientes con ST que presentaron cardiopatías

Cardiopatía	Frecuencia	Porcentaje
No	91	54.8
Si	75	45.2
Total	166	100

Tabla 3

Cardiopatías presentes en las pacientes con ST

Cardiopatía	Frecuencia	Porcentaje
Aorta Bicúspide	34	45
Coartación aórtica	30	40
Estenosis aórtica	6	8
Persistencia del conducto arterioso	2	2.6
Conexión anómala de venas pulmonares	1	1.3
Dextrocardia	1	1.3
Insuficiencia tricuspídea	1	1.3
Total	75	100

Tabla 4

Pacientes con ST que presentaron cuello corto

Cuello Corto	Frecuencia.	Porcentaje
No	54	32.53
Si	112	67.47
Total	166	100

Tabla 5*Pacientes con ST que presentaron paladar ojival*

Paladar Ojival	Frecuencia	Porcentaje
No	105	63.25
Si	61	36.75
Total	166	100

Tabla 6*Pacientes con ST que presentaron baja implantación de pabellones auriculares*

Baja Implantación Pabellones Auriculares	Frecuencia	Porcentaje
No	84	50.6
Si	82	49.4
Total	166	100

Tabla 7*Pacientes con ST que presentaron baja implantación del cabello*

Baja implantación del cabello	Frecuencia	Porcentaje
No	88	53.01
Si	78	46.99
Total	166	100

Tabla 8*Pacientes con ST que presentaron ptosis*

Ptosis	Frecuencia	Porcentaje
No	154	92.77
Si	12	7.23
Total	166	100

Tabla 9*Pacientes con ST que presentaron estrabismo*

Estrabismo	Frecuencia	Porcentaje
No	165	99.4
Si	1	0.6
Total	166	100

Tabla 10*Frecuencia de pacientes con ST que presentaron cataratas*

Cataratas	Frecuencia	Porcentaje
No	165	99.4
Si	1	0.6
Total	166	100

Tabla 11*Pacientes con ST que presentaron hipermetropía*

Hipermetropía	Frecuencia	Porcentaje
No	165	99.4
Si	1	0.6
Total	166	100

Tabla 12*Pacientes con ST que presentaron hipertelorismo*

Hipertelorismo	Frecuencia	Porcentaje
No	157	94.58
Si	9	5.42
Total	166	100

Tabla 13*Pacientes con ST que presentaron micrognatia*

Micrognatia	Frecuencia	Porcentaje
No	148	89.16
Si	18	10.84
Total	166	100

Tabla 14*Pacientes con ST que presentaron tórax ancho*

Tórax Ancho	Frecuencia	Porcentaje
No	127	76.51
Si	39	23.49
Total	166	100

Tabla 15*Pacientes con ST que presentaron teletelia*

Teletelia	Frecuencia	Porcentaje
No	79	47.59
Si	87	52.41
Total	166	100

Tabla 16*Pacientes con ST que presentaron pectus excavatum*

Pectus Excavatum	Frecuencia	Porcentaje
No	160	96.39
Si	6	3.61
Total	166	100

Tabla 17*Pacientes con ST que presentaron nevos melanocíticos*

Nevos Melanocíticos	Frecuencia	Porcentaje
No	140	84.34
Si	26	15.66
Total	166	100

Tabla 18*Pacientes con ST que presentaron piel laxa*

Piel Laxa	Frecuencia	Porcentaje
No	116	69.88
Si	50	30.12
Total	166	100

Tabla 19*Pacientes con ST que presentaron linfedema*

Linfedema	Frecuencia	Porcentaje
No	130	78.31
Si	36	21.69
Total	166	100

Tabla 20*Pacientes con ST que presentaron escoliosis*

Escoliosis	Frecuencia	Porcentaje
no	120	72.29
si	46	27.71
Total	166	100

Tabla 21*Pacientes con ST que presentaron cubitus valgus*

Cubitus Valgus	Frecuencia	Porcentaje
No	107	64.46
Si	59	35.54
Total	166	100

Tabla 22*Pacientes con ST que presentaron hipoplasia del 4to y 5to metatarsiano*

Hipoplasia 4to y 5to Metatarsiano	Frecuencia	Porcentaje
No	106	63.86
Si	60	36.14
Total	166	100

Tabla 23*Pacientes con ST que presentaron hipoplasia del 4to y 5to metacarpiano*

Hipoplasia 4to y 5to Metacarpiano	Frecuencia	Porcentaje
no	155	93.37
si	11	6.63
Total	166	100

Tabla 24*Pacientes con ST que presentaron Exostosis tibial*

Exostosis Tibial	Frecuencia	Porcentaje
No	157	94.58
Si	9	5.42
Total	166	100

Tabla 25*Pacientes con ST que presentaron hiperconvexidad ungeal*

Hiperconvexidad Ungueal	Frecuencia	Porcentaje
No	149	89.76
Si	17	10.24
Total	166	100

Tabla 26*Pacientes con ST que presentaron displasia ósea metafisiaria*

Displasia Ósea Metafisiaria	Frecuencia	Porcentaje
No	151	90.96
Si	15	9.04
Total	166	100

Tabla 27*Pacientes con ST que presentaron talla baja*

Talla Baja	Frecuencia	Porcentaje
No	53	31.93
Si	113	68.07
Total	166	100

Tabla 28*Relación entre Cardiopatía y Cuello Corto*

Cuello Corto	Cardiopatía		Total
	No	Si	
No	33 61.1%	21 38.8%	54 100%
Si	71 63.3%	41 36.6%	112 100%

Pr = 0.776

Tabla 29*Relación entre Cardiopatía y Cuello Alado*

Cuello Alado	Cardiopatía		Total
	No	Si	
No	25 64.1%	14 35.9%	39 100%
Si	79 62.2%	48 37.8%	127 100%

Pr = 0.83

Tabla 30*Relación entre Cardiopatía y Paladar Ojival*

Paladar Ojival	Cardiopatía		Total
	No	Si	
No	69 65.7%	36 34.2%	105 100
Si	35 57.3%	26 42.62	61 100%

Pr = 0.28

Tabla 31*Relación entre Cardiopatía y Baja Implantación de Pabellones Auriculares*

	Baja Implantación Pabellones Auriculares		Cardiopatía		Total
	No	Si	No	Si	
No	52 61.9%	32 38.1%	84 100%		
Si	52 63.4%	30 36.5%	82 100%		Pr =0.84

Tabla 32*Relación entre Cardiopatía y Baja Implementación del Cabello*

	Baja Implantación del Cabello		Cardiopatía		Total
	No	Si	No	Si	
No	52 59.1%	36 40.9%	88 100%		
Si	52 66.6%	26 33.3%	78 100%		Pr =0.31

Tabla 33*Relación entre Cardiopatía y Ptosis*

	Ptosis		Cardiopatía		Total
	No	Si	No	Si	
No	97 62.9%	57 37.0%	154 100%		
Si	7 58.3%	5 41.6%	12 100%		Pr =0.74

Tabla 34*Relación entre Cardiopatía y Estrabismo*

Estrabismo	Cardiopatía		
	No	Si	Total
No	103 62.4%	62 37.5%	165 100%
Si	1 100%	0 0	1 100%
			Pr =0.43

Tabla 35*Relación entre Cardiopatía y Cataratas*

Cataratas	Cardiopatía		
	No	Si	Total
No	103 62.4%	62 37.5%	165 100%
Si	1 100%	0 0	1 100%
			Pr =0.43

Tabla 36*Relación entre Cardiopatía y Ptosis*

Ptosis	Cardiopatía		Total
	no	sí	
No	97 62.9%	57 37.0%	154 100%
Sí	7 58.3%	5 41.6%	12 100%
			Pr =0.74

Tabla 37*Relación entre Cardiopatía e Hipermetropía*

Hipermetropía	Cardiopatía		Total
	No	Si	
No	103 62.4%	62 37.5%	165 100%
Si	1 100%	0 0.00	1 100%

Pr 0.43=

Tabla 38*Relación entre Cardiopatía e Hipertelorismo*

Hipertelorismo	Cardiopatía		Total
	No	Si	
No	97 61.7%	60 38.2%	157 100
Si	7 77.7%	2 22.2%	9 100

Pr =0.33

Tabla 39*Relación entre Cardiopatía y Micrognatia*

Micrognatia	Cardiopatía		Total
	no	si	
No	94 63.5%	54 36.4%	148 100
Si	10 55.5%	8 44.4%	18 100

Pr =0.51

Tabla 40*Relación entre Cardiopatía y Tórax Ancho*

	Tórax Ancho	Cardiopatía		Total
		No	Si	
No		83 65.3%	44 34.6%	127 100%
Si		21 53.8%	18 46.1%	39 100%
Pr = 0.19				

Tabla 41*Relación entre Cardiopatía y Teletelia*

	Teletelia	Cardiopatía		Total
		no	si	
No		54 68.3%	25 31.6%	79 100%
Si		50 57.4%	37 42.5%	87 100%
Pr = 0.14				

Tabla 42*Relación entre Cardiopatía y Pectus Excavatum*

	Pectus Excavatum	Cardiopatía		Total
		No	Si	
No		100 62.5%	60 37.5%	160 100%
Si		4 66.6%	2 33.3%	6 100%
Pr = 0.83				

Tabla 43*Relación entre Cardiopatía y Nevos Melanocíticos*

Nevos Melanocíticos	Cardiopatía		Total
	No	Si	
No	85 60.7%	55 39.2%	140 100%
Si	19 73.0%	7 26.9%	26 100%
			Pr =0.23

Tabla 44*Relación entre Cardiopatía y Piel Laxa*

Piel Laxa	Cardiopatía		Total
	No	Si	
No	70 60.3%	46 39.6%	116 100%
Si	34 68%	16 32%	50 100%
			Pr =0.35

Tabla 45*Relación entre Cardiopatía y Linfedema*

Linfedema	Cardiopatía		Total
	No	Si	
No	85 65.3%	45 34.6%	130 100%
Si	19 52.7%	17 47.2%	36 100%
			Pr =0.16

Tabla 46*Relación entre Cardiopatía y Escoliosis*

Escoliosis	Cardiopatía		Total
	No	Si	
No	79 65.8%	41 34.1%	120 100%
Si	25 54.3%	21 45.6%	46 100%

Pr = 0.17

Tabla 47*Relación entre Cardiopatía y Cubitus Valgus*

Cubitus Valgus	Cardiopatía		Total
	No	Si	
No	67 62.6%	40 37.3%	107 100%
Si	37 62.7%	22 37.2%	59 100%

Pr = 0.99

Tabla 48*Relación entre Cardiopatía e Hipoplasia 4to y 5to Metatarsiano*

Hipoplasia 4to y 5to Metatarsiano	Cardiopatía		Total
	No	Si	
No	69 65.0%	37 34.9%	106 100%
Si	35 58.3%	25 41.6%	60 100%

Pr = 0.38

Tabla 49*Relación entre Cardiopatía e Hipoplasia 4to y 5to metacarpiano*

Hipoplasia 4to y 5to metacarpiano	Cardiopatía		Total
	No	Si	
No	101 65.1%	54 34.8%	155 100%
Si	3 27.2%	8 72.7%	11 100%

Pr = 0.01

Tabla 50*Relación entre Cardiopatía y Exostosis Tibial*

Exostosis Tibial	Cardiopatía		Total
	No	Si	
No	98 62.4%	59 37.5%	157 100%
Si	6 66.6%	3 33.3%	9 100%

Pr = 0.79

Tabla 51*Relación entre Cardiopatía e Hiperconvexidad Ungueal*

Hiperconvexidad Ungueal	Cardiopatía		Total
	No	Si	
No	93 62.4%	56 37.5%	149 100%
Si	11 64.7%	6 35.2%	17 100%

Pr = 0.85

Tabla 52*Relación entre Cardiopatía y Talla Baja*

Talla Baja	Cardiopatía		Total
	No	Si	
No	36 67.9%	17 32.0%	53 100%
Si	68 60.1%	45 39.8%	113 100%
			Pr =0.33

Tabla 53*Relación entre Cardiopatía y Displasia Ósea Metafisiaria*

Displasia Ósea Metafisiaria	Cardiopatía		Total
	No	Si	
No	96 63.5%	55 36.4%	151 100%
Si	8 53.3%	7 46.6%	15 100%
			Pr =0.43

XII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente estudio se describieron diferentes características clínicas de gran relevancia para la presentación y diagnóstico ST, lo cual permitió obtener un perfil poblacional del grupo estudiado. Las pacientes recibieron tratamiento y seguimiento desde el momento del diagnóstico hasta cumplir la mayoría de edad, donde se refirieron a otros centros especializados para población adulta.

En términos de edad de diagnóstico, en la mayoría de las pacientes estudiadas, la sospecha diagnóstica se basó en la expresión de signos clínicos significativos tempranos, siendo el principal la talla baja. Esto condujo a realizar un abordaje multidisciplinario que permitió realizar el diagnóstico durante la edad escolar en la mayoría de los casos.

El cariotipo presentado en la población estudiada reportó el 45, X0 como el más frecuente (tabla 1), siendo concordante con la bibliografía consultada (1,2,8). Está descrito en diversas bibliografías que existe una correlación entre el genotipo y el fenotipo expresado en el ST, siendo el 45X0 el cariotipo asociado a un mayor número de alteraciones en el fenotipo, lo cual podría explicar la presencia de un elevado número de dismorfismos en una misma paciente (2,3,9). Cabe mencionar que el 100% de las pacientes contó con estudio citogenético confirmatorio.

Todas las pacientes contaron con estudio ecocardiográfico como parte del abordaje diagnóstico, lo cual constituyó una estrategia útil para la identificación oportuna de cardiopatías en estas pacientes, disminuyendo la morbilidad y mortalidad cardiovascular en la vida adulta, ya que algunas de las cardiopatías asociadas al ST pueden no causar sintomatología en la infancia, como la válvula aórtica bicúspide y las malformaciones venosas (2). Los ecocardiogramas realizados en nuestra institución se basaron en los valores de referencia de los puntajes Z para la población con síndrome de Turner. Se reportó la presencia de cardiopatía en el 45.2% de los casos (tabla 2), siendo la aorta bicúspide la cardiopatía más frecuente (45%), seguida de la coartación aórtica (40%) (tabla 3), lo cual concuerda con lo descrito en diversos estudios realizados en poblaciones alrededor del mundo (1,2,3,4,7,8,9). Las malformaciones venosas son poco frecuentes en estas pacientes (1,2) y en nuestra población únicamente se reportó un caso de conexión anómala de venas pulmonares, correspondiendo al 1.3% de los casos (tabla 3).

El hallazgo más frecuente en cuanto a las características antropométricas, fue la talla baja, identificada en el 68% de las pacientes (tabla 27), seguido del cuello corto

en el 67% de los casos (tabla 4), baja implantación de pabellones auriculares en 49% (tabla 6) y baja implantación del cabello 46% (tabla 7); hallazgos reportados como los más frecuentes en poblaciones estadounidenses, europeas y asiáticas (1,2,3,4,7,8,9), lo cual puede sugerir que la población latinoamericana tiene una incidencia similar en cuanto a estas características.

Existe información limitada sobre la morfología maxilofacial y las características orales de las pacientes con ST. Algunos estudios han informado que tanto el maxilar como la mandíbula se alargan progresivamente con la adición de cada cromosoma X. Por el contrario, se ha informado que la pérdida total o parcial de un cromosoma X, observada en pacientes con ST, influye tanto en el tamaño como en la forma de estructuras craneofaciales específicas, lo que se traduce en retrognatismo facial (9,18). Las características bucales del ST incluyen una tendencia a la erupción temprana de los dientes permanentes, que son estrechos y se ha descrito la presencia de paladar ojival en el 70% de estas pacientes (1,9,18). En la población estudiada se describieron 61 casos de niñas con ST con paladar ojival, que corresponde al 36% (tabla 5) y 18 casos de micrognatia, correspondientes al 10% (tabla 13), lo cual podría sugerir que la población mexicana con ST tiene una menor prevalencia de alteraciones maxilofaciales asociadas.

El linfedema es un hallazgo observado frecuentemente en el período post natal en las pacientes con ST y generalmente desaparece antes de los 2 años de vida (1,20). Se reportó como poco frecuente en nuestras pacientes, en un 21% (tabla 19), probablemente debido a que la mayoría de los casos se diagnosticaron después de los 2 años de edad, condicionando la aparición de uñas hipoplásicas e hiperconvexas, las cuales se reportaron en el 10% de las pacientes estudiadas (tabla 25).

El tórax ancho, causado por la presencia de malformaciones linfáticas, se reportó en el 23% de las pacientes (tabla 14). Las malformaciones linfáticas también

provocan un aumento en el diámetro biacromial, causando teletelia (20), hallazgo que se reportó en el 52% de las pacientes (tabla 15) .

Como se comentó, las pacientes con ST tienden a presentar nevos melanocíticos con mayor frecuencia que la población en general (1,20). En nuestro estudio se reportó la presencia de éstos en el 15% de los casos (tabla 17). Del total de estos casos, no se reportó ningún caso de melanoma incluso en pacientes en tratamiento con hormona de crecimiento, lo cual puede sugerir que estas pacientes no presentan un mayor riesgo de desarrollarlo con respecto a la población en general.

Los errores de refracción representan la anomalía ocular más común en las pacientes con ST, con literatura que reporta una prevalencia de 40-42%. Los déficits hormonales en el ST pueden afectar la estabilidad refractiva y el error refractivo, considerando la evidencia de que los cambios en las hormonas sexuales afectan la hidratación, la forma y la refracción de la córnea (20,24,25). En el presente estudio las alteraciones oftalmológicas fueron las que se reportaron con menor frecuencia, describiendo ptosis en un 7% de los casos (tabla 8), estrabismo en un 0.6% (tabla 9), cataratas 0.6% (tabla 10), hipermetropía 0.6% (tabla 11) e hipertelorismo 5.4% (tabla 12).

No existe suficiente evidencia estadísticamente significativa en la literatura que muestre que la presencia de mayor número de dismorfismos en una paciente aumenten la probabilidad de presentar cardiopatías. Se ha propuesto en algunos estudios (26,27,28) una relación causal entre la acumulación de linfa y el desarrollo de cardiopatías congénitas suponiendo que las alteraciones del flujo y la presión conducen a defectos cardíacos mediante una mecánica de eventos que comienza con linfangiogénesis fetal anormal. La presencia de edema severo en fetos abortados con ST con anomalías del ventrículo izquierdo y la aorta es prometedora para esta hipótesis. Sin embargo, no se han descartado mecanismos separados porque el cuello alado postnatal, el tórax ancho y la cardiopatía congénita no siempre coexisten. Además, no se ha demostrado que los cambios en los vasos

linfáticos alrededor de los vasos principales y el corazón estén uniformemente presentes en los fetos abortados con enfermedad cardíaca en ST.

En los resultados obtenidos en esta investigación, la evaluación de las relaciones entre variables no resultaron estadísticamente significativas, lo cual no significa que no exista dicha relación, simplemente que no se cuenta con la evidencia suficiente para probarse mediante las pruebas utilizadas

Si bien estas pacientes tienen comorbilidades asociadas que reducen su expectativa de vida, en el presente estudio no se documentó ninguna defunción desde el momento del diagnóstico hasta llegar a la mayoría de edad, lo cual probablemente se vio influido en el diagnóstico oportuno, el abordaje y tratamiento multidisciplinario que recibieron las pacientes.

XII. C O N C L U S I O N E S

El ST es una entidad observada frecuentemente en nuestro medio, que presenta manifestaciones clínicas identificables por medio de un buen examen físico, por lo que es importante que el médico de primer contacto tenga conocimiento de este tema, y de esta manera realizar un diagnóstico oportuno.

Según los resultados del presente estudio, las características fenotípicas tanto de los dismorfismos como de las cardiopatías presentes en pacientes mexicanas con ST no varían significativamente respecto a las pacientes con ST alrededor del mundo.

Este estudio no encontró que la expresión de diversas dismorfias en una misma paciente aumente la probabilidad de presentar cardiopatías en las pacientes con ST.

Es fundamental que una vez diagnosticado el ST mediante cariotipo, se realice un abordaje y tratamiento multidisciplinario, con el fin de disminuir comorbilidades asociadas y mejorar la calidad de vida. Los resultados presentados pueden aportar

información valiosa para crear un algoritmo actualizado del manejo en estas pacientes en nuestro hospital.

XII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Sept. 2,021-Feb. 2,022	Mar. 2,022- May. 2,023	Junio 2,023
Revisión bibliográfica	X		
Elaboración de base de datos		X	
Análisis estadístico		X	
Análisis de resultados		X	
Discusión y conclusiones		X	
Informe final			X

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Oct;15(10):601-614. doi: 10.1038/s41574-019-0224-4. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31213699.
2. Chou YY, Wang CJ, Lin CH, Chung HT, Lo FS. Association between cardiovascular anomalies and karyotypes in Turner syndrome patients in Taiwan: A

local cohort study. *Pediatr Neonatol.* 2020 Apr;61(2):188-194. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.10.001. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31672476.

3. Blunden CE, Urbina EM, Lawson SA, Gutmark-Little I, Shah AS, Khoury PR, Backeljauw PF. Progression of Vasculopathy in Young Individuals with Turner Syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2021 Mar;42(3):481-491. doi: 10.1007/s00246-020-02505-w. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33242100.

4. Wen J, Trolle C, Viuff MH, Ringgaard S, Laugesen E, Gutmark EJ, Subramaniam DR, Backeljauw P, Gutmark-Little I, Andersen NH, Mortensen KH, Gravholt CH. Impaired aortic distensibility and elevated central blood pressure in Turner Syndrome: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018 Dec 13;20(1):80. doi: 10.1186/s12968-018-0497-0. PMID: 30541571; PMCID: PMC6292015.

5. Fuchs MM, Attenhofer Jost CH, Said SM, Hagler DJ, Connolly HM, Dearani JA, Egbe AC. Cardiovascular surgery in Turner syndrome - early outcome and long-term follow-up. *World J Cardiol.* 2020 Mar 26;12(3):97-106. doi: 10.4330/wjc.v12.i3.97. PMID: 32280428; PMCID: PMC7138866.

6. Yetman AT, Bisselou KSM, Sanmann JN, Katz RJ, Steingraeber CJ, Wilde M, Murray M, Starr LJ. Vascular dissection in women with Turner syndrome. *Int J Cardiol.* 2021 Feb 15;325:127-131. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.10.009. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33045278.

7. McVey LC, Fletcher A, Murtaza M, Donaldson M, Wong SC, Mason A. Skeletal disproportion in girls with Turner syndrome and longitudinal change with growth-promoting therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021 May;94(5):797-803. doi: 10.1111/cen.14413. Epub 2021 Feb 7. PMID: 33410185.

8. Lee YL, Wu LL. Clinical Features of Girls with Turner Syndrome in a Single Centre in Malaysia. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2019;34(1):22-28. doi: 10.15605/jafes.034.01.05. Epub 2019 May 28. PMID: 33442133; PMCID: PMC7784167.

9. Noordman I, Duijnhouwer A, Kapusta L, Kempers M, Roeleveld N, Schokking M, Smeets D, Freriks K, Timmers H, van Alfen-van der Velden J. Phenotype in girls and women with Turner syndrome: Association between dysmorphic features, karyotype and cardio-aortic malformations. *Eur J Med Genet.* 2018 Jun;61(6):301-306. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.01.004. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29339108.

10. Lopez L, Arheart KL, Colan SD, Stein NS, Lopez-Mitnik G, Lin AE, Reller MD, Ventura R, Silberbach M. Turner syndrome is an independent risk factor for aortic dilation in the young. *Pediatrics* 2008; 121: e1622-e1627 [PMID: 18504294 DOI: 10.1542/peds.2007-2807]

11. Noordman ID, van der Velden JA, Timmers HJ, Pienkowski C, Köhler B, Kempers M, Reisch N, Richter-Unruh A, Arlt W, Nordenström A, Webb EA, Roeleveld N, Claahsen-van der Grinten HL. Karyotype - Phenotype Associations in Patients with Turner Syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2019 Apr;16(4):431-440. doi: 10.17458/per.vol16.2019.nvt.karyotypeturnersyndrome. PMID: 31245938.
12. Hutaff-Lee C, Bennett E, Howell S, Tartaglia N. Clinical developmental, neuropsychological, and social-emotional features of Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019 Mar;181(1):126-134. doi: 10.1002/ajmg.c.31687. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30767374; PMCID: PMC6487305.
13. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, Muroya K, Binder G, Kirsch S, Winkelmann M, Nordsiek G, Heinrich U, Breuning MH, Ranke MB, Rosenthal A, Ogata T, Rappold GA. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet*. 1997 May;16(1):54-63. doi: 10.1038/ng0597-54. PMID: 9140395.
14. Fukami M, Seki A, Ogata T. SHOX Haploinsufficiency as a Cause of Syndromic and Nonsyndromic Short Stature. *Mol Syndromol*. 2016 Apr;7(1):3-11. doi: 10.1159/000444596. Epub 2016 Mar 15. PMID: 27194967; PMCID: PMC4862394.
15. Marchini A, Ogata T, Rappold GA. A Track Record on SHOX: From Basic Research to Complex Models and Therapy. *Endocr Rev*. 2016 Aug;37(4):417-48. doi: 10.1210/er.2016-1036. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27355317; PMCID: PMC4971310.
16. Corbitt H, Morris SA, Gravholt CH, Mortensen KH, Tippner-Hedges R, Silberbach M, Maslen CL; GenTAC Registry Investigators. TIMP3 and TIMP1 are risk genes for bicuspid aortic valve and aortopathy in Turner syndrome. *PLoS Genet*. 2018 Oct 3;14(10):e1007692. doi: 10.1371/journal.pgen.1007692. PMID: 30281655; PMCID: PMC6188895.
17. Raznahan A, Parikshak NN, Chandran V, Blumenthal JD, Clasen LS, Alexander-Bloch AF, Zinn AR, Wangsa D, Wise J, Murphy DGM, Bolton PF, Ried T, Ross J, Giedd JN, Geschwind DH. Sex-chromosome dosage effects on gene expression in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Jul 10;115(28):7398-7403. doi: 10.1073/pnas.1802889115. Epub 2018 Jun 26. PMID: 29946024; PMCID: PMC6048519.
18. Gravholt CH, Hjerrild BE, Mosekilde L, Hansen TK, Rasmussen LM, Frystyk J, Flyvbjerg A, Christiansen JS. Body composition is distinctly altered in Turner syndrome: relations to glucose metabolism, circulating adipokines, and endothelial adhesion molecules. *Eur J Endocrinol*. 2006 Oct;155(4):583-92. doi: 10.1530/eje.1.02267. PMID: 16990658.

19. Wooten N, Bakalov VK, Hill S, Bondy CA. Reduced abdominal adiposity and improved glucose tolerance in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;93(6):2109-14. doi: 10.1210/jc.2007-2266. Epub 2008 Mar 18. PMID: 18349057; PMCID: PMC2435647.
20. Coral A, Bonis B, González Casado I. Síndrome de Turner. *Aeped.es*. [citado el 10 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/17_sind_turner_retr.pdf
21. Mortensen KH, Gopalan D, Nørgaard BL, Andersen NH, Gravholt CH. Multimodality cardiac imaging in Turner syndrome. *Cardiol Young.* 2016 Jun;26(5):831-41. doi: 10.1017/S1047951115002735. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26843123.
22. Sun L, Wang Y, Zhou T, Zhao X, Wang Y, Wang G, Gang X. Glucose Metabolism in Turner Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Feb 7;10:49. doi: 10.3389/fendo.2019.00049. PMID: 30792694; PMCID: PMC6374553.
23. Calanchini M, Moolla A, Tomlinson JW, Cobbold JF, Grossman A, Fabbri A, Turner HE. Liver biochemical abnormalities in Turner syndrome: A comprehensive characterization of an adult population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018 Nov;89(5):667-676. doi: 10.1111/cen.13811. Epub 2018 Aug 19. PMID: 29992593.
24. Viuff MH, Berglund A, Juul S, Andersen NH, Stochholm K, Gravholt CH. Sex Hormone Replacement Therapy in Turner Syndrome: Impact on Morbidity and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Feb 1;105(2):dgz039. doi: 10.1210/clinem/dgz039. PMID: 31545360.
25. Los E, Rosenfeld RG. Growth and growth hormone in Turner syndrome: Looking back, looking ahead. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019 Mar;181(1):86-90. doi: 10.1002/ajmg.c.31680. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30811776.
26. Mazzanti L, Cacciari E. 1998 Cardiopatías congénitas en pacientes con síndrome de Turner. Grupo de Estudio Italiano para el Síndrome de Turner (ISGTS). *J Pediatr* 133:688–692
27. Berdahl LD, Wenstrom KD, Hanson JW. 1995 Cuello alado y su asociación con cardiopatías congénitas *Am J Med Genet* 56:304–307
28. Lacro RV, Jones KL, Benirschke K. 1988 Coartación de la aorta en el síndrome de Turner: un estudio patológico de fetos con higromas quísticos nucales, hidropesía fetal y genitales femeninos. *Pediatría* 81:445–45

XIV. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Al tratarse de un estudio descriptivo retrospectivo, pudo haber información imprecisa o incompleta en los expedientes revisados. Asimismo, en algunos casos hubo un mal apego por parte de las pacientes en el seguimiento de sus consultas. Al tratarse de un estudio de un único centro hospitalario, la muestra fue pequeña.