



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

“FRECUENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN
PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
PEDIATRÍA

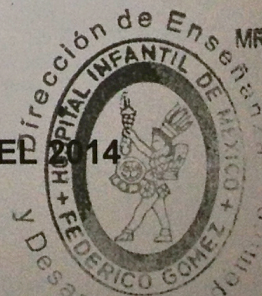
P R E S E N T A:

DRA. ROCÍO GEORGINA ZENTENO ZENTENO



DIRECTOR DE TESIS:
DR. MARIO MOLINA DÍAZ

MÉXICO D.F, FEBRERO DEL 2014





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.



Universidad Nacional Autónoma de México

Hospital Infantil de México Federico Gómez

PRESENTA:

“FRECUENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER”

Dra. Rocío Georgina Zenteno Zenteno

Para obtener el título en: Especialista en Pediatría Médica

Dra. Rebeca Gómez Chico Velásco.
Director de enseñanza y desarrollo académico.
Hospital infantil de México Federico Gómez

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Mario Molina Díaz'.

Dr. Mario Molina Díaz.
Asesor de tesis.
Médico adscrito al departamento de Endocrinología Pediátrica
Hospital infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIAS:

A mis padres, que son mis motivadores y que han invertido todo en mi,

A mi hermano, que me ha apoyado siempre,

A mi esposo, el amo de mi universo,

A mi hija, en la que deposito todas mis ilusiones.

INDICE

	Página
I. Antecedentes	5
II. Marco Teórico	7
III. Planteamiento del problema	17
IV. Pregunta de investigación	17
V. Justificación	18
VI. Objetivos	19
VII. Métodos	19
<i>Diseño</i>	19
<i>Población de estudio</i>	19
<i>Criterios de inclusión</i>	19
<i>Criterios de exclusión</i>	20
VIII. Descripción de variables	20
IX. Plan de análisis estadísticos	23
X. Resultados del estudio	24
XI. Discusión	25
XII. Conclusión	26
XIII. Cronograma de actividades	27
XIV. Limitaciones del estudio	27
XV. Bibliografía	28
XVI. Anexos	32

ANTECEDENTES

Un síndrome es un conjunto de rasgos, características o síntomas que se presentan a menudo juntos y se cree que provienen de la misma causa. En 1938, el Dr. Henry Turner publicó un reporte describiendo siete niñas que tenían en común un número de rasgos o características, incluyendo: estatura baja, falta de desarrollo sexual, cubitus valgus, cuello alado y línea del cabello muy baja en la parte posterior de la cabeza. La condición que describió llegó a ser conocida como el síndrome de Turner.¹

En 1959, el Dr. C.E. Ford descubrió que la causa de Síndrome de Turner (ST) es una condición genética que involucra a los cromosomas sexuales. Él observó que la mayor parte de las niñas con ST que examinó no tenían todo o parte de uno de sus cromosomas X, y sugirió que el material genético ausente era la causa de los resultados físicos observados en esta condición. El diagnóstico de TS se hace en base de un examen de sangre llamado análisis cariotipo. ST es una de las condiciones genéticas más comunes que afecta a una de cada 2,000 a 2,500 niñas. Afortunadamente, la mayor parte de las niñas con ST pueden esperar tener una vida saludable, productiva y feliz.⁴

El síndrome Turner resulta cuando todo o parte de uno de los cromosomas X desaparece antes o inmediatamente después del momento de concepción. En aproximadamente la mitad de los casos de ST, uno de los cromosomas sexuales está ausente completamente, dejando 45 cromosomas en lugar de los normales 46. Este cariotipo se escribe como 45X o 45X0. Las niñas con este cariotipo tienden a tener rasgos de ST notorios y a menudo son diagnosticadas pronto después de su nacimiento. La presencia de más de un patrón de cromosomas en una persona se llama mosaicismo. El 45X/46XX mosaicismo puede ser difícil de diagnosticar porque muchas células del cuerpo tienen el patrón común 46XX. Estas niñas pueden tener

menos características de TS que las niñas a cuyas células les falta un cromosoma X.¹ Un porcentaje pequeño de niñas con TS tiene algunas células con un cromosoma X y algunas células con un cromosoma X y todo o parte de un cromosoma Y. Las niñas con todo o parte de un cromosoma Y, en cualquiera de sus células, tienen un riesgo mayor de desarrollar tumores en sus gónadas poco desarrolladas aún durante la niñez, por lo tanto generalmente se recomienda la eliminación de las gónadas por medio de cirugía.³

Otro 20% de niñas con TS tienen ambos cromosomas X, pero uno de ellos es incompleto o alterado. La mayor parte de estas alteraciones ocurren inmediatamente después de la concepción y reflejan una pérdida del material genético de uno de los cromosomas X. Estos incluyen cromosomas anillos, isocromosomas y omisiones.²

Por décadas, los científicos han tratado de encontrar que genes en el cromosoma X causan las características de ST. En 1997 el primero de estos genes, el gene SHOX (“short stature homeobox-containing”), fué descubierto. La pérdida de este gene del cromosoma X parece ser la clave principal que causa la estatura baja de las niñas con TS. Debido a que este gen es expresado durante el desarrollo fetal en las extremidades (especialmente codo, rodilla y muñeca), huesos de la quijada y orejas, probablemente también es la causa de algunos otros rasgos o características de ST.³

MARCO TEÓRICO

El síndrome de Turner (ST) es una entidad sindrómica caracterizada por talla baja, disgenesia gonadal y unos hallazgos fenotípicos característicos asociados a monosomía parcial o total del cromosoma X. La primera descripción corresponde a Ullrich en 19301, documentando Henry H. Turner en 1938 siete casos con el síndrome, pero no fue hasta 1959 cuando C.E. Ford descubre su base genética.¹

La prevalencia se estima en torno a 1/2500- 3000 recién nacidas vivas, aunque hoy se conoce que los fetos 45X suponen un 2% de las concepciones, siendo un 99% abortos espontáneos y un 1% aquellos que sobrevivirían. La monosomía parcial o total del cromosoma X sucede por una incompleta disyunción en la gametogénesis, o pérdida cromosómica en las mitosis iniciales del feto. Habitualmente, los cromosomas de los progenitores son normales, siendo este trastorno de aparición esporádica con un riesgo mínimo de recurrencia en la descendencia.⁴

Tan solo un 50% de estos pacientes se englobarían en el denominado ST “clásico” o con cariotipo 45X, un 30% son mosaicos 45X/46XX y en un 20% se presentan ambos X, pero uno de ellos está incompleto o alterado: bien en forma de isocromosomas, cromosoma X en anillo o bien deleciones. Aquellos pacientes con ST clásico presentan fenotipos más notorios desde el nacimiento. Los mosaicos pueden pasar desapercibidos.⁵ Es difícil establecer una correlación genotipo-fenotipo, especialmente en casos de mosaicismo, debido a la imposibilidad de conocer la carga genética exacta en la globalidad de los tejidos diana. Se sabe que la ausencia de los brazos cortos del cromosoma X se asocia a talla baja y fenotipo turneriano notable. Por el contrario, la falta de brazos largos se relaciona con más incidencia de disgenesia gonadal y menos estigmas físicos, incluyendo la talla baja.⁴

El espectro clínico de ST es muy variable, aunque ningún hallazgo aislado es específico. El retraso del crecimiento es el dato más constante presente en más del 90% de los casos. Un signo característico que presentan estas niñas es el ensanchamiento relativo del tórax y de los hombros, constituyendo el tórax denominado “en escudo”. Las alteraciones en las extremidades son frecuentes siendo el cubitus valgus uno de los signos clásicos más constantes, el acortamiento del 4º metacarpiano es un hallazgo característico al igual que las falanges distales engrosadas. Otra alteración menos frecuente pero más llamativa, es la deformidad de Madelung (deformidad de bayoneta) en la que se produce subluxación dorsal de la extremidad distal del cúbito, proyectándose más allá del dorso de la mano. En las extremidades inferiores puede encontrarse alteraciones como genu varo, acortamiento del metatarso. El cuello es habitualmente corto, seguido de la hipoplasia de las vértebras cervicales. Se describe la fascies característica de “esfinge” que consta de retrognatia, micrognatia y maxilar superior poco desarrollado, que resulta en un paladar ojival. Uno de los hallazgos más típicos en el periodo neonatal es la presencia de edema en el dorso de pies y manos (linfedema), consecuencia de una alteración en el drenaje linfático, este drenaje anómalo repercute en la formación de otros órganos, dejando otros estigmas como cuello alado que precede de un higroma nual, la reabsorción de este, da lugar a pliegues cutáneos del cuello, así como la implantación baja del cabello y el despegamiento de los pabellones auriculares. Las malformaciones de la aorta podría ser también secundaria a las alteraciones linfáticas. La talla baja es un signo constante en el ST. La talla final varía en función del país de origen y se sitúa 20-22cm debajo de la media poblacional. El patrón de crecimiento se caracteriza por presentar un moderado retraso de crecimiento intrauterino, crecimiento lento y ausencia del brote puberal con retraso en la maduración ósea.⁶

El diagnóstico se basa en la demostración de la alteración citogenética mediante la práctica del cariotipo. Es importante descartar la existencia de material genético procedente del cromosoma Y, ya que constituye un riesgo para presentar

gonadoblastoma, que oscila entre un 10% y 30%. Aproximadamente un 6% de las mujeres tienen mosaicismo.^{3,6}

Existen trastornos asociados al ST en diferentes niveles de órganos y sistemas.

Trastornos cardiovasculares. Malformaciones cardíacas congénitas está estimada en un 30% y la mayoría corresponden a defectos obstructivos del lado izquierdo especialmente válvula aórtica bicúspide y coartación de aorta. En la vida adulta tienen mayor riesgo de presentar hipertensión arterial en la mayoría de los casos de causa idiopática. No se ha asociado al tratamiento con hormona de crecimiento o estrógenos, así como aumento en la prevalencia de enfermedad cardíaca isquémica y aterosclerosis por una mayor incidencia de insulinoresistencia e hiperlipidemia, además del déficit de estrógenos.

Trastornos renales. Las malformaciones congénitas del sistema urinario se manifiestan hasta en un 38% de las pacientes, e incluyen alteraciones en el tejido renal, en el tracto urinario y en los vasos renales. Las más frecuentes son las anomalías estructurales de rotación como riñón en herradura y malformaciones del sistema colector.¹

Audición. La otitis media es muy frecuente, pudiendo progresar a mastoiditis y colesteatoma. De causa desconocida, se cree que puede estar relacionada a la falta de crecimiento del hueso temporal, desarrollo anómalo de la cara y base del cráneo. En adultos la alteración de audición neurosensorial es frecuente y pérdida de audición para sonidos de alta frecuencia.

Enfermedades autoinmunes. La tiroiditis de Hashimoto es la más prevalente y se estima que a una edad media de 5 años, 22% de las pacientes tienen anticuerpos positivos y de estas un 27% tienen hipotiroidismo y 3% tirotoxicosis. La incidencia aumenta con la edad. Otras entidades autoinmunes asociadas son alopecia, vitíligo,

psoriasis y artritis reumatoide juvenil.

Osteoporosis. Son más frecuentes en mujeres con ST que en la población general, especialmente en aquellas que no han recibido terapia estrogénica, en las que se ha iniciado de manera tardía o irregular. La osteopenia está presente en forma precoz en la infancia y puede tener relación con un defecto primario de la matriz ósea. Es importante reemplazar las deficiencias hormonales, fomentar el ejercicio físico y la alimentación rica en calcio, suplementos de calcio y vitamina D. El tratamiento con la hormona de crecimiento mejora la densidad mineral ósea en las niñas.

Otras alteraciones. Se describe con mayor frecuencia la elevación de las enzimas hepáticas especialmente de gamma glutamil transferasa, hasta un 20% puede presentar transaminasemia, generalmente a partir de los 7 años, supone un trastorno limitado de etiología no aclarada relacionado más bien con la mayor frecuencia de trastornos inmunitarios y sobrepeso. A nivel intestinal se pueden encontrar telangiectasias y hemangiomas que pueden producir hemorragias digestivas. En la edad adulta existe un mayor riesgo de presentar síndrome metabólico.⁶

Metabólicas. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2. Se ha observado desde edades pediátricas, adolescentes y adultos. Debido a que en los últimos años ha incrementado la obesidad en la población general, esta se convierte en un estado que predispone a presentar diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico. Generalmente la obesidad es de localización central y puede tener relación con una disminución de la sensibilidad insulínica. Esta obesidad puede ser en apariencia exagerada dada la talla baja y las extremidades inferiores relativamente cortas.

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de factores de riesgo que incluyen obesidad central, hipertensión arterial, colesterol HDL bajo, hiperglucemia e hipertrigliceridemia, que incrementan el riesgo de enfermedades cardiovasculares y

diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El SM fue descrito por primera vez en 1988 por Gerald Reaven y colaboradores, los criterios diagnósticos en adultos están revisados recientemente, aunque en relación con los pacientes pediátricos no hay un consenso reconocido internacionalmente. Generalmente, se utilizan los mismos criterios diagnósticos que en adultos, utilizando límites ajustados a la edad, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y del Adult Treatment Panel III (ATP III). Estos criterios han sido modificados para la utilización en adolescentes por Cook y cols., y se han basado en los criterios del NCEP-ATP (1991), los de la Asociación Americana de Diabetes (2004) y la Task Force para el diagnóstico de hipertensión arterial.^{7, 18}

La prevalencia de SM en la infancia se incrementa en los niños y adolescentes obesos; tanto más, cuanto más obesos son. Estudios recientes en niños con moderada obesidad entre 4 y 18 años, se observa un 18% con SM (utilizando los criterios de Cook y cols.) y un 35% con resistencia a la insulina. Otros estudios observan en niños entre 7 y 10 años, una prevalencia del 17,3%. En adolescentes en EE.UU. entre 12 y 19 años que participaron en el NHANES III observaron una prevalencia de SM del 4,2%, siendo de un 28,7% en aquellos adolescentes obesos y de un 6,1% en los que tenían sobrepeso. Por tanto, es necesaria una definición internacional para comparar los resultados de los diferentes estudios.¹⁹

Los criterios diagnósticos del SM son clínicos y su etiología multifactorial, desempeñando la genética y el estilo de vida (actividad física, dieta, tabaco, entre otros) un papel fundamental. Dentro de los factores del SM destacamos los metabólicos (obesidad, diabetes tipo 2, dislipidemia, hiperglucemia) y los no metabólicos (hipertensión arterial, inflamatorios, protrombóticos).²³

En la literatura pediátrica se han realizado diversos intentos de caracterización del SM pediátrico con un significado similar al SM del adulto. Las dificultades para concretar una definición ampliamente aceptada de SM en la infancia y adolescencia

incluyen, en algunos componentes del SM (colesterol HDL, triglicéridos, cintura abdominal y presión arterial), la falta de valores normativos que puedan aplicarse en todo el mundo, diferencias étnicas, el uso de valores normativos únicos para las diferentes edades pediátricas, el hecho de que las alteraciones en los indicadores metabólicos en la mayoría de los niños son cuantitativamente moderadas, la ausencia de un rango de normalidad para la insulina en la infancia y la resistencia a la insulina fisiológica de la pubertad.

Una de las clasificaciones más usadas para definir SM son los criterios de Cook modificados que consisten en:

Perímetro abdominal > p 90, presión arterial >p 90, glicemia en ayuno > 100mg/dL, triglicéridos > 110mg/dL, colesterol HDL <40mg/dL. ¹⁴

Recientemente, con la idea de intentar superar los conflictos generados por las diferentes definiciones, el grupo de consenso de la International Diabetes Federation (IDF) ha propuesto una definición de SM en la infancia y adolescencia, de fácil aplicación en la práctica clínica. De acuerdo con estos criterios no se puede diagnosticar síndrome metabólico en los menores de seis años, pero se sugiere seguimiento estricto en función de antecedentes familiares. ²⁶

Edad	Obesidad (cintura abdominal)	Triglicéridos (mg/dL)	HDL (mg/dL)	Presión arterial (mmHg)	Glucosa (mg/dL)
6<10	≥ P90	-	-	-	-
10<16	≥ P90 o criterio adulto, si este es menor	≥ 150	<40	Sistólica: > 130 Diastólica: > 85	SOG > 100 o diabetes tipo 2
>16 (criterios del adulto)	Varones: ≥ 94 cm Mujeres: ≥ 80 cm	≥ 150	Varones: <40 Mujeres: <50	Sistólica: > 130 Diastólica: > 85	SOG>100 o diabetes tipo 2

P90: percentil 90; SOG: sobrecarga oral de glucosa. ⁷

La mayoría de las escalas que existen en la actualidad para definir SM están basadas en población europea y norteamericana, en 2004, Journal of Pediatrics describe una distribución de acuerdo a las percentilas en población pediátrica afroamericana, europeo-americano y mexico-americano, en donde se reporta diferencias significativas entre los diferentes grupos étnicos.⁸ Es por ello que el departamento de Endocrinología del Hospital infantil de México tiene una propuesta para la determinación de síndrome metabólico en el paciente pediátrico, según los resultados obtenidos en diferentes estudios.

Circunferencia de cintura	> P 75	Fernández et al
Presión arterial	> P 90	Task Force
HDL	< P 5	NHANES III
Triglicéridos	> P 90	NHANES III
Glucosa en ayuno	> 100mg/dL	ADA

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey; ADA: American Diabetes Association

Todos los criterios son de suma importancia para el diagnóstico y efectos secundarios, sin embargo en diferentes estudios se ha observado que el SM aumenta 17 veces en presencia de obesidad abdominal. Varios estudios epidemiológicos muestran la relación de la adiposidad abdominal con el mayor riesgo de SM en la niñez y adolescencia y eventualmente de enfermedad cardiovascular, dislipidemia y DM2.⁷ El SM mostró una importante asociación con la sensibilidad insulínica y el riesgo de presentarlo se triplica en los niños con insulina basal y HOMA >p75. Hay una competencia en la captación periférica y en el transporte entre glucosa y grasa, que contribuye a la hiperglicemia y a la mayor movilización y depósito de grasa, lo que disminuye aún más la captación y metabolismo de la glucosa.¹⁷ El hiperinsulinismo

compensatorio, produce un aumento en la respuesta del sistema nervioso simpático que explicaría la HTA asociada y un compromiso en la síntesis y acción del óxido nítrico con el consecuente daño endotelial.¹⁹ Es interesante destacar que el daño endotelial se presentan en sujetos que aún no manifiestan los trastornos del SM y que la dislipidemia asociada contribuye a acelerar el proceso aterosclerótico vascular.²⁴

Son bien conocidos y han sido extensamente estudiados las consecuencias clásicas del SM, sin embargo, en la actualidad se intenta estudiar al paciente con síndrome metabólico en su totalidad, es decir, que probablemente algunas de las comorbilidades que presente simultáneamente puedan ser secundarias al SM, o bien pacientes con SM que se controla de manera adecuada puede tener consecuencias futuras.

Está descrito que mujeres con ST tienen una reducción en la esperanza de vida de 13 años aproximadamente comparada con el resto de la población, principalmente asociado a defectos cardiovasculares congénitos y adquiridos. La hipertensión es frecuente en mujeres adultas con ST, en poco más de la mitad y hasta en un cuarto de las adolescentes. El mecanismo de no se encuentra claro, ya que es independiente de la obesidad y la función renal. Incluso se deben considerar como cifras tensionales ideales menores respecto al resto de la población. La obesidad también es frecuente en mujeres adultas con ST, principalmente secundario a un estilo de vida sedentario. Como consecuencia a esto, también presentan mayor riesgo de padecer intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y padecer diabetes mellitus tipo 2. Mujeres adultas con ST tienen un perfil de lípidos más aterogénico, principalmente las que tienen cariotipo 45X0, ya que la ausencia del cromosoma X esta asociado a mayor insuficiencia gonadal. Principalmente se observan aumento de niveles de colesterol LDL y triglicéridos.²

La mayoría de estas pacientes, presentan falla ovárica y requieren terapia de reemplazo hormonal principalmente para feminización y protección ósea. Mujeres que

han recibido terapias hormonales se han beneficiado disminuyendo el riesgo de tromboembolismo y accidente cerebrovascular.⁴

En las mujeres adultas la morbilidad y mortalidad cardiovascular se encuentra incrementada en síndrome de Turner, ya que existen lesiones en grandes arterias y lesiones cardíacas congénitas que usualmente coexisten con otras entidades como diabetes, hipertensión y desordenes hormonales. Se sospecha que la combinación de estos factores, influyen directamente en un riesgo cardiovascular aumentado, como accidentes cerebrovasculares, infarto al miocardio y disección aortica.

Se han realizado estudios donde se intenta realizar una asociación de edad, tensión arterial, niveles de colesterol y tratamiento con estrógenos y un incremento en el riesgo cardiovascular, en los cuales si se ha encontrado dicha asociación, sin embargo se encontró que las pacientes que ya se encontraban con tratamiento antihipertensivo y terapia de reemplazo con estrógenos se mostró como un factor benéfico. Se describe una clara asociación de aumento de riesgo cardiovascular en pacientes con tensión arterial y niveles de colesterol aumentados, como en la población general. Se describieron como factores de riesgo en mujeres adultas con ST, hipertensión, cardiopatías congénitas, diabetes, deficiencia de estrógenos e índice de masa corporal aumentada. Incluso se describe que adultos jóvenes tienen factores cardiovasculares elevados cuando se comparan con el resto, aunque no presenten aun alguno de los factores mencionados. Con los hallazgos reportados se sugiere iniciar tratamiento profiláctico desde edades pediátricas.

Se aconseja en mujeres adultas con ST un seguimiento médico riguroso, así como una transición efectiva del cuidado del paciente pediátrico al adulto, ya que este momento es especialmente vulnerable, debido a que no existen pautas para realizar una adecuada transición, y en muchos países no hay seguimiento en la edad adulta. Principalmente seguimiento de tensión arterial e hiperlipidemia, al menos iniciar dicho

seguimiento multidisciplinario por lo menos desde los 16 años. Y así lograr aumentar la expectativa de vida.

Existe una clara relación de aumento de riesgo cardiovascular, diabetes mellitus, otras entidades endocrinológicas, hiperlipidemia, la mayor parte de los estudios realizados a lo largo de la historia son en pacientes adultas y no se ha establecido una relación clara con síndrome metabólico, aunque puede inferirse, sin embargo, los resultados obtenidos en los estudios realizados hasta el momento no arrojan resultados concluyentes y definitivos, aunque parecen sostener la existencia de un vínculo patogénico común entre el síndrome metabólico y el síndrome de Turner.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Turner se encuentra asociado a obesidad y otras alteraciones metabólicas que confieren riesgo cardiovascular, la mayoría de estas alteraciones forman parte del SM, que son manifiestas y evidentes en la vida adulta, sin embargo, no se ha estudiado la prevalencia del SM en las pacientes con ST, desde edades pediátricas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de síndrome metabólico en pacientes pediátricos con Síndrome de Turner?

JUSTIFICACIÓN

Son bien conocidos y han sido extensamente estudiados los riesgos y las consecuencias clásicas del ST y SM, aunque de manera separada, sin embargo, en la actualidad se intenta estudiar al paciente con ST en su totalidad, es decir, que probablemente algunas de las comorbilidades que se presenten simultáneamente puedan conducir a un SM y no ser tratadas como entidades independientes. Se ha establecido el aumento de riesgo cardiovascular en estas pacientes y se comienza a manejar de manera integral a la paciente adulta con ST Y SM, existe la alta sospecha de que este padecimiento tiene inicio en la adolescencia, y el diagnóstico pase desapercibido, que conlleva a la falta de tratamiento oportuno el cual puede verse reflejada en diferentes aspectos de la vida del paciente, desde disminución en la productividad hasta aumento en morbilidad y mortalidad. Si esta entidad es detectada desde etapas tempranas, puede mejorar la calidad de vida del paciente en un futuro cercano y lejano, así como disminución de costos por manejo de complicaciones. Este estudio pretende analizar si pacientes con ST presentan SM a edades tempranas.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez, es un instituto de tercer nivel de atención y de concentración para pacientes con síndrome de Turner, que incluso lleva un programa para el manejo de este grupo de pacientes. Por lo que resulta importante buscar de manera intencionada la frecuencia de síndrome metabólico en estos pacientes, ya que podría ser parte de la historia natural del padecimiento o secundario al tratamiento que reciben a lo largo de su infancia. Esperamos encontrar como resultados del estudio, pacientes con síndrome metabólico, principalmente en adolescentes con medidas antropométricas, marcadores bioquímicos, tomando en cuenta el tratamiento recibido, mediante la revisión de expedientes.

OBJETIVOS

Objetivo general.

-Describir frecuencia de síndrome metabólico en pacientes con síndrome de Turner.

Objetivo específico.

-Describir el perfil metabólico de los pacientes con síndrome de Turner.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO: Transversal, descriptivo.

- **UNIVERSO DE ESTUDIO:** Niñas y adolescentes con Síndrome de Turner que acuden a la clínica de síndrome de turner del departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con reporte de cariotipo, documentados por escrito en el expediente clínico.
- Pacientes con antropometría completa y tensión arterial.
- Estudios metabólicos: glucosa, perfil de lípidos (colesterol total, HDL y triglicéridos)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes sin reporte de cariotipo.
- Pacientes con alguna enfermedad que interfiera con el metabolismo de la glucosa, enfermedades reumatológicas y uso de esteroides, enfermedades autoinmunes, oncológicos.

VARIABLES

Sexo:

Definición operacional: Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, los animales y las plantas. En los seres humanos hace diferencia a través de los genitales externos e internos y genéticamente determinado por cariotipo.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Peso

Definición operacional: parámetro antropométrico que valora el estado nutricional del organismo, determinado mediante báscula de pie y aproximado a la décima de kilogramo más próxima.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Talla

Definición operacional: parámetro antropométrico, que indica la estatura del organismo, determinado mediante báscula de pie o cinta métrica desde el vértice de la cabeza hasta la planta del pie.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Circunferencia de cintura

Definición operacional: parámetro antropométrico, Se efectúa la medición a una distancia intermedia entre el borde inferior de la última costilla y la cresta ilíaca, en un plano horizontal, coincide aproximadamente a 2cm por debajo del ombligo, determinado por una cinta métrica calibrada en centímetros con graduaciones en milímetros.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Presión arterial

Definición operacional: presión que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias, para vencer las resistencias periféricas. La presión arterial se expresa normalmente en milímetros de mercurio (mmHg) sobre la presión atmosférica.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Glucosa sérica

Definición operacional: medida de concentración de glucosa libre en plasma sanguíneo, se mide en milimoles por litro (mmol/l) o en miligramos por decilitro (mg/dl), a través de una muestra de sangre obtenida por punción y procesada por un laboratorio.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Índice de masa corporal

Definición operacional: medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo. El valor obtenido no es constante, sino que varía con la edad, el sexo y el género, que valora el estado nutricional del organismo.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Estado nutricional:

Definición operacional: interpretación de la información obtenida de estudios bioquímicos antropométricos, bioquímicos y/o clínicos, y que se utiliza básicamente para determinar la situación nutricional de individuos o poblaciones en forma de encuestas, vigilancia o pesquisa. A través de tablas de crecimiento, que por medio de curvas de percentilas ilustra la distribución de ciertas medidas antropométricas de una persona, comparada con el promedio de la población. Que toman en cuenta género, edad, peso, talla, IMC.

Peso bajo: se define como aquella medición que cae por debajo de la percentila 5 en las curvas de crecimiento.

Peso normal: medición que se encuentra entre la percentila 10 y 84.

Sobrepeso: medición superior a la percentila 85 y debajo de la percentila 94.

Obesidad: medición superior a la percentila 95.

Escala de medición: ordinal

Perfil de lípidos

Definición operacional: es un grupo de pruebas de laboratorio clínico, solicitadas generalmente de manera conjunta, para determinar el estado del metabolismo de los

lípidos corporales, comúnmente en suero sanguíneo. Que incluye valores de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos. Cuyo reporte de medición es en miligramos/decilitro (mg/dL).

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Síndrome metabólico:

Definición operacional: conjunción de varias enfermedades o factores de riesgo en un mismo individuo que aumentan su probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus. Deben de encontrarse al menos 3 de los siguientes factores de riesgo para considerarse síndrome metabólico.

Se usarán criterios sugeridos por el departamento de endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez: circunferencia de cintura > p 75 para sexo y edad, presión arterial > p 90 para sexo, edad y talla, Colesterol HDL < p 5 para sexo y edad, triglicéridos > p 90 para sexo y edad, glucosa en ayuno \geq 100mg/dL para ambos sexos.

Escala de medición: cuantitativa, dicotómica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará estadística descriptiva (medidas de tendencia central y dispersión) de las variables estudiadas.

Los datos serán capturados y analizados a través del paquete estadístico IBM® SPSS® V 21.0 Inc, Chicago, IL, USA.

RESULTADOS

Se reclutaron 42 pacientes, de las cuales se excluyeron cuatro por no contar con reporte de cariotipo y una por presentar patología oncológica. Teniendo como muestra 37 pacientes. La mediana de edad fue de 13.4 años de edad, con un mínimo de 3.1 años y máximo de 23 años. La mayoría de las pacientes son adolescentes (tabla 1), entre la diversidad de cariotipos se encontró que el más frecuente es 45x0 (tabla 2), la mayoría de las pacientes pertenecen al grupo de peso normal, el resto de pacientes que no entra en este grupo, la mayoría se encontró con obesidad (gráfica 1). Se tomaron en cuenta otros factores que no intervinieron para determinar la presencia de SM, las cuales fueron dieta únicamente mencionada como buena o mala y si realizaban o no ejercicio, de las cuales más del 70% mantenían una dieta mala y no realizaban ninguna actividad física. También se tomó en cuenta tratamiento previo de las cuales la mayoría había recibido tratamiento hormonal sustitutivo y menos de la mitad tratamiento con hormona del crecimiento (tabla 3 y 4).

De los 5 criterios necesarios para establecer el diagnóstico de SM, 12 pacientes presentaron al menos 3 criterios, cabe mencionar que la mayoría presentaron 4 criterios (tabla 5 y 6), mostrándose como variables constantes la tensión arterial arriba de la percentila 90 para la edad, sexo y talla; circunferencia de cintura arriba de la percentila 75 para edad y sexo; triglicéridos arriba de la percentila 90 para la edad y sexo, mostrándose estas 3 variables en los 12 casos de pacientes con síndrome metabólico. La última variable mencionada, estuvo presente en 6 pacientes más y estas no presentaron síndrome metabólico. (tabla 7 y 8)

DISCUSIÓN

Entre los hallazgos más importantes que se encontraron, es que pacientes con ST, en su mayoría de los 10 años en adelante ya comienzan a presentar al menos uno de los 5 criterios para integrar SM, siendo el más frecuente alza en niveles de triglicéridos. La mayoría de las pacientes que caen en el grupo de SM presentan 4 de los criterios necesarios, por lo que refleja una situación que hay que resaltar, ya que únicamente 1 de las pacientes contaba ya con diagnóstico de síndrome metabólico y las demás se encuentran no diagnosticadas y por lo tanto sin tratamiento. La mayoría de las pacientes que presentan algún criterio para establecer síndrome metabólico no llevan una dieta adecuada y mantienen una vida sedentaria. Las variables que se presentaron con mas frecuencia fueron elevación de trigliceridos, tensión arterial, perímetro de cintura, de las cuales 2 son acciones que se realizan de rutina en la consulta médica, por lo tanto no deben ser menospreciados y deben ser percentilados, ya que son pacientes que por tener ST, van a presentar talla baja, y son predispuestas a obesidad, siendo estas comorbilidades que pueden concluir en síndrome metabólico, por lo que deben llevar un seguimiento aun más estrecho.

Un hallazgo interesante en este estudio, es que de las 36 pacientes incluidas, 30 presentan trasaminasemia tanto de alanino transferasa como aspartato transferasa, hay que mencionar que de 6 pacientes, en 2 se documentó que los niveles de transaminasas se encuentran normales para la edad, y 4 pacientes no presentaron reporte escrito en el expediente clínico, en el resto de las pacientes que son las que si mostraron elevación de transaminasas, si contaron con reporte escrito y las cifras son tan elevadas que superan por mucho los límites superiores, esto es muy sugestivo de que estas pacientes pueden estar cursando con esteatosis hepática, como comorbilidad a ST y a SM.

CONCLUSIÓN

Esta descrito que mujeres con ST en etapa adulta son propensas a presentar SM, por todas las alteraciones presentan y que son parte de la historia natural del ST, realizándose el diagnóstico en la mayoría de los casos en la vida adulta. En este estudio se refleja que desde edades pediátricas comienzan a presentar criterios para desarrollar SM, y conforme van llegando a la adolescencia presentan ya al menos 3 criterios o más, y que no son diagnosticadas como SM, estas pacientes deben llevar un seguimiento más estrecho y sensibilizar a las pacientes y sus familiares que deben continuar con control médico en esta transición entre adolescentes y adultos, por todas las complicaciones que pueden presentar en un futuro cercano.

Se necesitan otros estudios que involucren mayor cantidad de pacientes, así como establecer una rutina para que sea llevada a cabo por el médico pediatra y dar seguimeinto a las pacientes, y así el diagnóstico de SM sea parte de una búsqueda intencionada. Así como dar continuidad a las pacientes que presentan transaminasemia y solicitar estos niveles en pacientes que no cuentan con ello, para lograr identificar cual es la causa de esta y determinar si se trata de una entidad que se manifiesta como comorbilidad a SM y a ST.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional.

No se cuenta con determinaciones de insulina para establecer indice HOMA.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	<i>1-15 Octubre 2011</i>	<i>Junio 2012</i>	<i>Octubre- diciembre 2012</i>	<i>Enero- Febrero 2013</i>	<i>Marzo- Mayo 2013</i>	<i>Mayo 2013</i>
Selección de tema de tesis.						
Revisión bibliográfica.						
Realización del protocolo.						
Recolección de los datos (revisión de expedientes).						
Análisis y procesamiento de los resultados.						
Elaboración de reporte final (discusión y conclusiones).						
Entrega de tesis completa.						

BIBLIOGRAFÍA

1. Mortensen KH, Andersen NH, Hjerrild BE, Hørlyck A, Et al. Carotid intima-media thickness is increased in Turner syndrome: multifactorial pathogenesis depending on age, blood pressure, cholesterol and oestrogen treatment. *Clinical Endocrinology* 2012; 77, 844–851.
2. Turtle EJ, Sule AA, Bath LE, Denvir M, Gebbie A, et al. Assessing and addressing cardiovascular risk in adults with Turner syndrome; *Clinical Endocrinology* (2013) 78, 639–645
3. Mauras N, Torres-Santiago L, Taboada M, Santen R. Estrogen therapy in Turner syndrome: does the type, dose and mode of delivery matter? *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012 May;9 ; 718-22
4. Pinsker JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6); 994-100
5. Torres-Santiago L, Mericq V, Taboada M, Unanue N et al. Metabolic effects of Oral vs. Transdermal 17 β Estradiol (E₂): a randomized clinical trial in girls with Turner Syndrome; *J Clin Endocrinol Metab.* May 2013; 2012-4243
6. Trolle C, Mortensen KH, Hjerrild BE, Cleemann L, Gravholt CH. Clinical care of adult Turner syndrome--new aspects. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012 May; vol 9, 739-49.

7. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:299-306.
8. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist Circumference Percentiles in Nationally Representative Samples of African-American, European-American, and Mexican-American Children and Adolescents *J Pediatr* 2004;145:439-44.
9. Rodriguez RE, Navia LB, López SA, Ortega.M. Associations between abdominal fat and body mass index on vitamin D status in a group of Spanish schoolchildren. *European Journal of Clinical Nutrition* 2010; 64: 461–467
10. Jiapeng Z, Lan-Juan Z, Patrice W, Qin Z, Joan ML; Zhou et al. The effect of calcium and vitamin D supplementation on obesity in postmenopausal women: secondary analysis for a large-scale, placebo controlled, double-blind, 4-year longitudinal clinical trial *Nutrition & Metabolism* 2010, 7:62
11. Linda B, Lucy A. Weight Science: Evaluating the Evidence for a Paradigm Shift; Bacon and Aphramor *Nutrition Journal* 2011, 10:9
12. Straub RH, Cutolo M, Buttgereit F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases; *Journal of Internal Medicine* 267; 543–560
13. Sultan A, Amin TT, Abou-seif MA, Al Naboli MR. Vitamin D, parathyroid hormone levels and insulin sensitivity among obese young adult Saudis; *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*,135-147,15: 2011

14. Adnan M, Szwejkowski BR, Witham MD; Vitamin D and Cardiovascular Prevention; *Cardiovascular Therapeutics* 28(2010)
15. Reaven GB. Lecture: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
16. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Genève: World Health Organization; 1999.
17. Executive Summary of the Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
18. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz W. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:821-7.
19. Weiss R, Dziura J, Burgert T, Tamborlane W, Taksali S, Yeckel C, et al. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350:2362-74.
20. Roux C, Arabi A, Porcher R, Garnero P. Serum leptin as a determinant of bone resorption in healthy postmenopausal women. *Bone*. 2003;33: 847-52.
21. Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, Hamilton J, Recker RR, Deng HW. Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1640-6.

22. Castro JP, Joseph LA, Shin JJ, Arora SK, Nicasio J, Shatzkes J, et al. Differential effect of obesity on bone mineral density in White, Hispanic and African American women: a cross sectional study. *Nutr Metab (Lond)*. 2005;2:9.
23. Pajuelo J, Bernui I, Nolberto V, Peña A, Zevillanos L. Metabolic syndrome in overweight and obese adolescents. *An Fac Med* 2007;68(2):143-149.
24. Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adolescents using the definition from the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2008;31(3):587-589.
25. de Feranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;110(16):2494-2497.
4. Alberti KG, Zimmet P, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8(5):299-306.
26. Rodrigues AN, Perez AJ, Pires JG, Carletti L, de Araújo MT, Moyses MR, et al. Cardiovascular risk factors, their associations and presence of metabolic syndrome in adolescents. *J Pediatr* 2009;85(1):55-60.

ANEXOS

Tabla 1. Frecuencia de pacientes escolares y adolescentes incluidos en el estudio.

Frecuencia adolescentes.

	Frecuencia	Porcentaje
Escolares	20	54,1
Adolescentes	17	45,9
Total	37	100,0

Gráfica 1. Estado nutricional de los pacientes incluidos en el estudio.

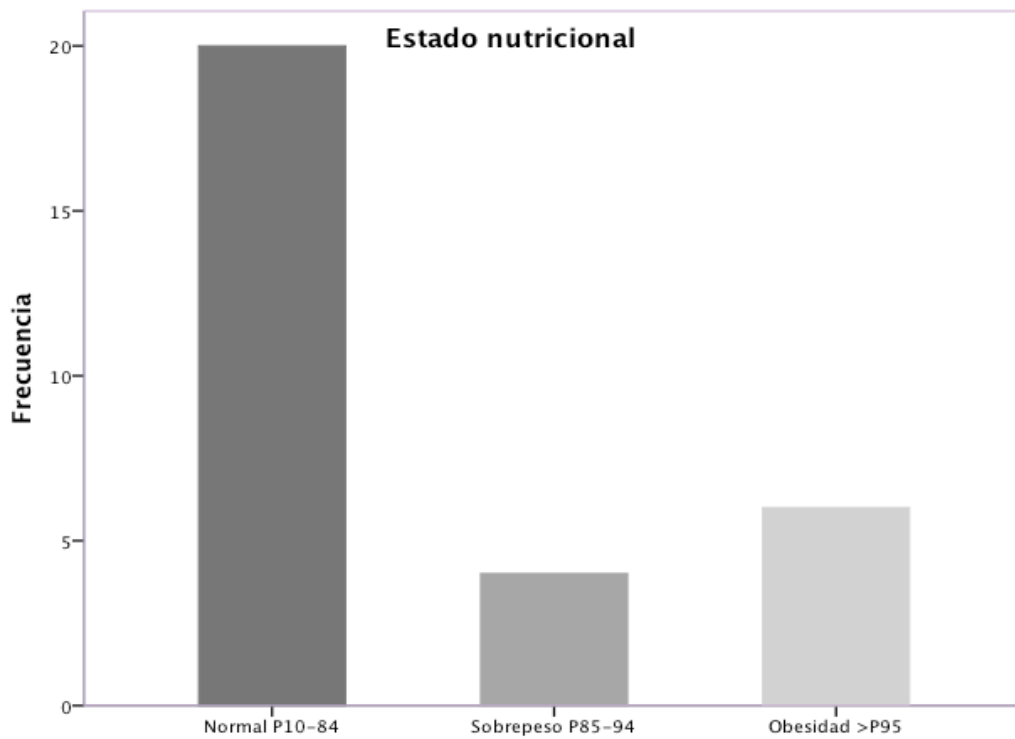


Tabla 2. Diversidad y frecuencia de cariotipos encontrados en las pacientes con Síndrome de Turner.

Distribución cariotipo

Cariotipo	Frecuencia	Porcentaje
45x0	24	64,9
45x0-46xy	6	16,2
45x0-46xx	3	8,1
45x0-47xxx	2	5,4
45xx1q	1	2,7
45x0-46xx-47xxx1gh	1	2,7
Total	37	100,0

Tabla 3. Pacientes con antecedente de terapia hormonal con estrógenos.

Tratamiento con terapia hormonal

	Frecuencia	Porcentaje
No	23	62,2
Si	14	37,8
Total	37	100,0

Tabla 4. Pacientes con antecedente de terapia hormonal con Hormona del Crecimiento.

Tratamiento con Hormona de crecimiento

	Frecuencia	Porcentaje
No	29	78,4
Si	8	21,6
Total	37	100,0

Tabla 5. Valores antropométricos tomados en las pacientes incluidas en el estudio.

Valores antropométricos	
Peso	33.8 \pm 16.3 ^a
Talla	126 \pm 28.1 ^a
IMC	20.9 (mín. 13, max 32.7) ^b
Cintura	78.4 (mín. 52, max 99) ^b

a. Mediana y desviación estándar.

b. Medias y valores mínimos y máximos.

IMC= índice de masa corporal.

Tabla 6. Valores bioquímicos tomados en las pacientes incluidas en el estudio.

Valores bioquímicos	
Glucosa	83.0 \pm 20.3 ^a
Triglicéridos	117 \pm 62.3 ^a
Colesterol HDL	44 (mín. 25, max 81) ^b
Colesterol LDL	111 (mín. 61, max 191) ^b
Colesterol total	182 \pm 34.0 ^a
ALT	68 \pm 36.8 ^a
AST	45 \pm 35.1 ^a

a. Mediana y desviación estándar.

b. Medias y valores mínimos y máximos.

HDL= high density lipoprotein; LDL= low density lipoprotein; ALT= alanino amino transferasa; AST= aspartato amino transferasa.

Tabla 7. Frecuencia en que se presentó Síndrome metabólico en pacientes con Síndrome de Turner.

Frecuencia Síndrome metabólico		
	Frecuencia	Porcentaje
No	25	67,6
Si	12	32,4
Total	37	100,0

Tabla 8. Frecuencia en que se presentaron las variables de Síndrome metabólico en las pacientes incluidas en el estudio.

Variable	n=37	Porcentaje
Glucosa \geq 100mg/dL	6/37	16.2
Triglicéridos > P90	18/37	48.6
Colesterol HDL < P5	4/37	10.8
Circunferencia cintura >P 75	12/37	32.4
Tensión arterial > P90	12/37	32.4
Síndrome metabólico	12/37	32.4

HDL= high density lipoprotein; P= percentila.