



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado e Investigación.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
Centro Médico Nacional La Raza
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"

**¿Cuál es el Efecto de la Terapia Hormonal de Reemplazo sobre el
Metabolismo de Carbohidratos en un
Grupo de Pacientes con Síndrome de Turner?**

T E S I S

Para Obtener el Grado de Especialista en Endocrinología.

Presenta.

Dra. Liliana Hernández Lara

Asesor. Dra. Marisela Jiménez Sánchez

México D.F. 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud.

Dr. Francisco Javier Velázquez Chávez

Profesor Titular del Curso de Especialidad en Endocrinología.

Dra. Liliana Hernández Lara

Médico Residente de la Especialidad en Endocrinología.

Número de Protocolo 2013-3501-114

INDICE.

1. Índice	3
2. Resumen	4
3. Antecedentes	6
4. Material y Métodos	12
5. Resultados	14
6. Discusión	18
7. Conclusiones	20
8. Bibliografía	21
9. Anexos	24

RESUMEN

¿Cuál es el efecto de la Terapia Hormonal de Reemplazo sobre el Metabolismo de los Carbohidratos en un grupo de Pacientes con Síndrome de Turner?

Objetivos: Evaluar el efecto de la Terapia Hormonal de Reemplazo (THR) sobre el Metabolismo de Carbohidratos en pacientes con Síndrome de Turner. Determinar la Incidencia de Intolerancia a Carbohidratos y Diabetes Mellitus con y sin THR. Establecer la resistencia a la Insulina con HOMA.

Materiales y Métodos. Estudio cuasi experimental, realizado en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Incluyo pacientes Turner mayores de 18 años. La intervención fue la realización de una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) con THR y una CTOG sin tratamiento, se calculó HOMA basal. El análisis estadístico se realizó con SPSS versión 21.

Resultados. La n=31, edad promedio 26 años, IMC 27.12 ± 4.55 , 80.6% no tiene carga genética para diabetes. En la CTOG con tratamiento se reportaron 20 normales, 7 con intolerancia a Carbohidratos y 4 con diabetes mellitus. En la segunda CTOG sin tratamiento se reportaron 24 normales, 7 con intolerancia a carbohidratos y ninguna con diabetes. El HOMA promedio fue 1.90 ± 2.29 .

Conclusión. Los niveles de glucosa sérica postprandial se incrementan con la administración de Terapia Hormonal de Reemplazo, pero no existe diferencia estadística significativa al establecer el pareamiento de la muestra.

Palabras clave. Síndrome de Turner, Terapia Hormonal de Reemplazo, Diabetes e Intolerancia a Carbohidratos.

ABSTRACT

What is the effect of the Hormonal Replacement Therapy over the Metabolism of the Carbohydrates in a group of patients with Turner Syndrome?

Objectives: Evaluate the effect of the Hormonal Replacement Therapy (HRT) over the Carbohydrates Metabolism in patients with Turner Syndrome. Determine the incidence of intolerance to carbohydrates and Diabetes Mellitus with and without HRT. Establish the resistance to insulin with HOMA.

Materials and Methods: Quasi experimental Study, conducted at the Hospital Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Including Turner patients over 18 years old. The intervention was the obtaining of a Curve of oral glucose tolerance with HRT and one COGT without treatment. Basal HOMA was calculated. The statistical analysis was carried out with SPSS version 21.

Results: N=31, average age of 26 years of age, IMC 27.12 ± 4.55 , 80.6% are free of diabetes genetic load. In the COGT under treatment, 20 normal cases were reported, 7 with intolerance to carbohydrates and 4 with diabetes mellitus. In the second COGT without any treatment, 24 were reported as normal, 7 showed intolerance to carbohydrates and none with diabetes. Averaged HOMA was 1.90 ± 2.29 .

Conclusion: The levels of postprandial serum glucose are increased with the administration of the Hormone Replacement Therapy, but there is no significant statistic difference when establishing the pairing of the sample.

Key words: Turner Syndrome, Hormone Replacement Therapy, Diabetes, and Carbohydrates Intolerance.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Síndrome de Turner, Definición y Epidemiología.

El síndrome de Turner fue descrito por primera vez en 1768 por el anatomista Giovanni Morgagni. En 1930 Ullrich realizó la descripción de las características clínicas, sin embargo lleva el nombre de Henry Turner un endocrinólogo estadounidense quien destacó la presencia de disgenesia gonadal en 1938 y fue el primero en iniciar la terapia hormonal de reemplazo¹.

El síndrome de Turner es un trastorno genético común, resultado de la ausencia parcial o completa de un cromosoma sexual X. Afecta al 3% de todos los fetos mujer, tiene una incidencia de 1 por cada 2,500 a 3,000 niñas recién nacidas², se estima que solo el 1% de los fetos 45X, sobreviven hasta llegar a término, y hasta un 15% de los abortos espontáneos tiene un cariotipo 45X³. Desde el punto de vista citogenético las alteraciones en el cariotipo son variables en el 50% de los casos se demuestra una monosomía del X, (45X), 20-30% se presentan con dos o más líneas celulares derivadas del mismo cigoto (mosaicismo) y en el porcentaje restante se encuentran alteraciones estructurales en el cromosoma X (deleciones, isocromosomas y cromosomas en anillo)⁴. La expresión fenotípica del síndrome de Turner se puede explicar en base a 3 teorías; haploinsuficiencia, fenómeno de Imprinting y por desbalance cromosómico⁵.

La presentación clínica varía durante toda la vida de la paciente, el diagnóstico debe ser considerado en un feto femenino con hidropesía, aumento de la translucidez nucal, higroma quístico y linfedema. Durante la infancia la facies puede no ser evidente, y durante el periodo de pubertad lo que permite sospechar es la falta del desarrollo mamario, amenorrea y concentraciones elevadas de hormona folículo estimulante, y en la edad adulta la infertilidad es una característica. Otras manifestaciones del síndrome de Turner son estatura baja, cuello alado, implantación baja de pabellones, paladar ojival, teletelia, cúbito valgo, múltiples nevos, malformaciones cardíacas y renales^{6,7}.

El diagnóstico se realiza en la etapa posnatal en aproximadamente 15% de las pacientes, en la infancia en el 21%, en los años de adolescencia en el 26% y finalmente en la edad adulta hasta en el 38%⁸.

El estudio de citogenética es necesario para la confirmación diagnóstica, se requiere del análisis de 30 células en metafase, lo cual permite la identificación de aproximadamente el 10% de los mosaicos. Otras técnicas utilizadas son la fluorescencia in situ⁹.

Síndrome de Turner y Falla Ovárica.

La falla ovárica prematura se presenta con niveles elevados de hormona folículo estimulante (FSH>40), antes de los 40 años de edad. Esta condición ocurre en el 0.9 al 3% de la población femenina y en aproximadamente 1 de cada 1,000 en mujeres menores de 30 años y en 1 de cada 3,000 en adolescentes. El tratamiento de la falla ovárica prematura depende de la edad de la mujer y del momento en que se establece el diagnóstico si es pre o post-puberal. Las mujeres con alteraciones genéticas o cromosómicas como las pacientes con síndrome de Turner esta alteración se manifiestan con amenorrea primaria¹⁰.

En un feto cariotípicamente normal el número de células germinales se eleva progresivamente. A los dos meses posteriores a la concepción el número aproximado es de 600,000 células, llegando hasta un máximo de 7, 000,000 al quinto mes de la gestación, posteriormente el número de células germinales disminuye a un 50% al término de la misma, con una degeneración paulatina hasta la edad de la menopausia. La ausencia parcial o completa de un cromosoma X en el síndrome de Turner da como resultado, disgenesia gonadal y amenorrea primaria⁹. Las gónadas de pacientes con síndrome de Turner tienen una diferenciación normal hasta el tercer mes de gestación, posteriormente entre la semana 15 a la 18 hay una pérdida acelerada de oocitos⁴.

Durante el periodo neonatal y la infancia tardía la insuficiencia gonadal de las pacientes con Turner está asociada con altos niveles de hormona folículo estimulante y de hormona luteinizante en la primera infancia (2-5 años) y al inicio del periodo de pubertad (11 años). Mientras que en la etapa neonatal y la infancia tardía los niveles hormonales de FSH y LH son comparables a los de las niñas sin esta patología¹¹.

Aproximadamente el 95% de las pacientes con síndrome de Turner tienen disgenesia, asociada a falla ovárica primaria¹⁰. Las regiones críticas del cromosoma X que se han descrito para el desarrollo normal del ovario comprenden Xp11, Xq13-25 y Xq26-28. La insuficiencia ovárica puede ser debida a la haploinsuficiencia de un gen en el cromosoma X o bien a la existencia de un desbalance en la meiosis y la subsecuente apoptosis de las células germinales¹.

La progresión espontánea de la pubertad en las pacientes con síndrome de Turner ocurre en aproximadamente el 30%, logrando embarazo espontáneo solo en el 2 al 5% de los casos, sin embargo el pronóstico fetal es malo ya que aproximadamente el 40% termina en aborto espontáneo o muerte perinatal. Debido a la insuficiencia gonadal que presenta estas pacientes deben iniciar terapia hormonal de reemplazo¹². La sustitución hormonal con estrógenos y progestágenos favorece la inducción a la pubertad, este proceso debe ser semejante a lo que ocurre de forma fisiológica, la edad de inicio promedio son los 12 años ya que es el periodo idóneo para favorecer la maduración puberal y evitar efectos deletéreos sobre el hueso y favorecer el desarrollo uterino para una futura reproducción^{7,10}.

El reemplazo se inicia con una octava o décima parte de la dosis total adulto, con un aumento gradual en los 2 a 4 años posteriores, en los años siguientes se debe administrar dosis equivalentes para mantener el nivel de estrógenos dentro de la normalidad para mujeres adultas jóvenes.

Las dosis recomendadas de inducción son estradiol intramuscular de 0.2 a 0.4 mg/mes, estradiol transdérmico 6.25 mcg/día y por vía oral una dosis de 0.25

mg/día. Las dosis en mujeres adultas son estradiol transdérmico de 100 a 200 mcg, etinilestradiol 20 mcg/día, estrógenos conjugados de 1.25 a 2.5mg/día.

Para favorecer el desarrollo mamario se recomienda retrasar la adición de progestina por lo menos 2 años de haber iniciado la sustitución con estrógenos, o hasta que se produzca la menstruación. El tratamiento se debe mantener hasta la edad promedio de menopausia⁷.

Síndrome de Turner y Alteración en el Metabolismo de Carbohidratos.

Desde hace más de 50 años Ann Forbes y Eric Engel observaron un incremento en la frecuencia de Diabetes mellitus en la pacientes con Síndrome de Turner¹³.

La intolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina se ha observado con mayor frecuencia en este grupo de pacientes, por lo que el síndrome de Turner podría ser considerado como un estado de prediabetes. Así se ha documentado un incremento de la mortalidad relacionada a la diabetes 11 veces mayor y se ha informado a la diabetes como causa subyacente hasta en un 25% de los casos, con un incremento en la morbilidad por cardiopatía isquémica e hipertensión arterial¹⁴.

La diabetes mellitus tipo 2 es de 2 a 4 veces más común en mujeres con Turner en comparación con la población general y tiende a desarrollarse en etapas más tempranas. La intolerancia a la glucosa es aún más frecuente afectando a un 10 a 34% de estas pacientes. Se ha demostrado la existencia de un defecto metabólico temprano con disminución de la sensibilidad a la insulina e hiperinsulinemia hasta en el 50% de las pacientes¹.

El principal mecanismo fisiopatológico que explica el desarrollo de la diabetes en estas pacientes es la resistencia a la insulina debido a una respuesta de secreción anormal de la misma que es causada por la haploinsuficiencia de genes implicados en la sensibilidad de la célula beta (Glucocinasa) o de la función (Factor Hepatocítico Nuclear), también se encuentra asociada la haploinsuficiencia de un gen o genes no identificado en el brazo corto del cromosoma X (Xp) que codifiquen para factores de transcripción involucrados en

la respuesta anormal de secreción de insulina⁴. La edad de inicio de la diabetes es en promedio entre los 30 y 40 años.

Otros factores asociados con el incremento de la misma son aumento en la adiposidad o la composición corporal alterada, el uso de hormona de crecimiento y la falla ovárica prematura, el efecto de la terapia estrogénica sobre la intolerancia a la glucosa no está claro^{1,4}.

Terapia Hormonal de Reemplazo en Pacientes con Síndrome de Turner.

En 1998 Gravholt y colaboradores realizaron un estudio comparativo en el que se evaluó el efecto de la terapia hormonal de reemplazo en el metabolismo de la glucosa entre mujeres adultas con síndrome de Turner y mujeres con cariotipo normal. El estudio incluyó a 26 pacientes con Turner y 24 pacientes sanas. Todas las pacientes con Turner se encontraban recibiendo terapia hormonal, posteriormente fueron sometidas a un periodo de lavado farmacológico de 4 meses antes del examen inicial y aleatorizadas a dos regímenes de sustitución hormonal, 14 pacientes recibieron estrógenos transdérmicos y 12 estrógenos orales, los resultados observados en este estudio fue que en forma basal las pacientes con Turner tienen alteración en la primera fase de secreción de la insulina, incremento de los niveles de presión arterial y su capacidad física se encuentra disminuida.

Así mismo se observó que la administración de la terapia hormonal por 6 meses condiciona un deterioro significativo de la tolerancia a la glucosa ($p=0.03$) esto debido a la ausencia de la primera fase de secreción de la insulina lo que provoca un retraso en la supresión de la producción de glucosa hepática.

La disminución de la tolerancia a la glucosa no fue compensada con un aumento apropiado de la secreción de insulina, así mismo se encontró que los niveles circulantes de insulina no se modifican con el tratamiento hormonal y que no existe diferencia entre la vía de administración de estrógenos¹⁵.

En el año 2001 Hadassah comparó el efecto a corto plazo de dosis bajas de estrógenos conjugados orales con dosis altas de etinilestradiol, ambos

combinados con un progestágeno oral en pacientes adultas con síndrome de Turner. El objetivo de realizar este estudio fue racionalizar el suministro de la terapia hormonal y limitar el desarrollo de futuros problemas de salud.

Se seleccionaron a 17 pacientes con Turner a las cuales se les suspendió el tratamiento hormonal que recibían y después de un periodo de lavado de 4 a 6 meses fueron asignadas de forma aleatorizada para recibir estrógenos conjugados 0.625mg por 6 meses y posteriormente someterlas a una segunda preparación con etinilestradiol 30mcg. Se evaluó el efecto de cada terapia en el último mes de tratamiento. En relación al metabolismo de la glucosa se observó que los niveles plasmáticos de glucosa de ayuno y el de Hemoglobina glucosilada no se afectaron por el uso de la terapia de hormonal de reemplazo, sin embargo la respuesta insulínica está suprimida de forma significativa ($p < 0.05$) en las pacientes con Turner que se encontraban recibiendo terapia hormonal, sin diferencia entre ambos grupos¹⁶.

En la revisión de la literatura realizada en el año 2012 por la Sociedad Americana de Menopausia hacen referencia que en el Estudio de la Iniciativa en salud de la Mujer (WHI) y en el Estudio de Corazón y Reemplazo con Estrógeno y con Progesterona existe una reducción significativa de la incidencia de diabetes mellitus de aproximadamente el 21%. Sin embargo los estudios que aportaron esta información no evaluaron a las pacientes con una curva de tolerancia oral a la glucosa, por lo que se considera una evidencia inadecuada para recomendar a la Terapia Hormonal de reemplazo como una indicación para prevenir el desarrollo de diabetes mellitus en mujeres perimenopáusicas o postmenopáusicas sin diagnóstico de síndrome de Turner y en una etapa específica de la vida, por lo que aún no se logra establecer el riesgo o beneficio de la terapia con estrógenos en estas dos poblaciones de pacientes¹⁷.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Este estudio se realizó en el Departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret del Centro Médico Nacional La Raza, el periodo comprendido para su desarrollo fue de septiembre a diciembre del 2013. Este es un estudio cuasi-experimental, longitudinal y abierto.

Objetivo primario: Evaluar el efecto de la terapia hormonal de reemplazo sobre el metabolismo de carbohidratos en pacientes con síndrome de Turner.

Objetivos Secundarios:

1. Determinar la incidencia de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos (Intolerancia a carbohidratos, Diabetes mellitus) en pacientes con síndrome de Turner que se encuentren con terapia de hormonal de reemplazo y sin la administración de la misma.
2. Determinar la resistencia a la insulina de forma basal de pacientes con Turner mediante cálculo de HOMA.

Criterios de Inclusión:

- a) Pacientes con diagnóstico clínico y genético de Síndrome de Turner.
- b) Pacientes con síndrome de Turner mayores de 18 años de edad, que se encuentren en tratamiento con Terapia Hormonal de Reemplazo.
- c) Derechohabiente al Instituto Mexicano del Seguro Social, que cuenten con expediente clínico.
- d) Pacientes que firmen la carta de consentimiento informado.

Criterios de no Inclusión:

- a) Pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de Turner pero que no cuenten aun con cariotipo.
- b) Pacientes que tomen algún fármaco que altere el metabolismo de la glucosa.
- c) Pacientes con síndrome de Turner a las cuales ya se les haya establecido el diagnóstico de diabetes mellitus e intolerancia a carbohidratos previo a la realización del estudio.

Descripción general del estudio.

Se realizó entrevista y la aplicación de cuestionario a las pacientes (anexo1). Se determinó el peso, talla de cada una de ellas y con los datos se estableció el índice de masa corporal. A nivel bioquímico, se realizarán dos mediciones, en la primera evaluación se realizó una curva de tolerancia oral a la glucosa con 75 gramos de glucosa anhidra con un periodo de ayuno de 8 horas, así mismo se midió la concentración de Insulina sérica basal, posteriormente indicó la suspensión del tratamiento hormonal de reemplazo por un periodo de 4 meses, y se realizó la segunda curva de Tolerancia oral a la glucosa.

Análisis estadístico: Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central y para la correlación de variables se utilizó t pareada, la información fue procesada con el SPSS versión 21.

RESULTADOS.

La muestra fue de 31 pacientes, la edad promedio es de 26 años, su índice de Masa Corporal fue $27.12 \pm 4.55 \text{ Kg/m}^2$. En la distribución por cariotipos se registró que 22 pacientes tenían monosomía del cromosoma X (45, X), 7 pacientes fueron mosaico (45, X/46, XX), y 2 con isocromosomas. (Referirse a la tabla 1)

En relación a otros factores de riesgo para el desarrollo de diabetes se encontró que el solo el 19.4% tenían carga genética para diabetes mellitus, y el sedentarismo estuvo presente en un 58.1%.

En la evaluación de comorbilidades el 6.5% de las pacientes son Hipertensas, el 25.8% tienen Dislipidemia y el 9.7% de las pacientes tiene hábito tabáquico positivo.

Tabla 1. Distribución de Cariotipos de las Pacientes con Síndrome de Turner.

Cariotipo		Número (n=31)
45,X	45,X	22
Mosaico	45,X/46,XX	7
Iso Xq	45,X/46,X,idic (X)(p11.2) 46,X,i(X)(q)	2

Metabolismo de Carbohidratos y Efecto de la Terapia Hormonal de Reemplazo.

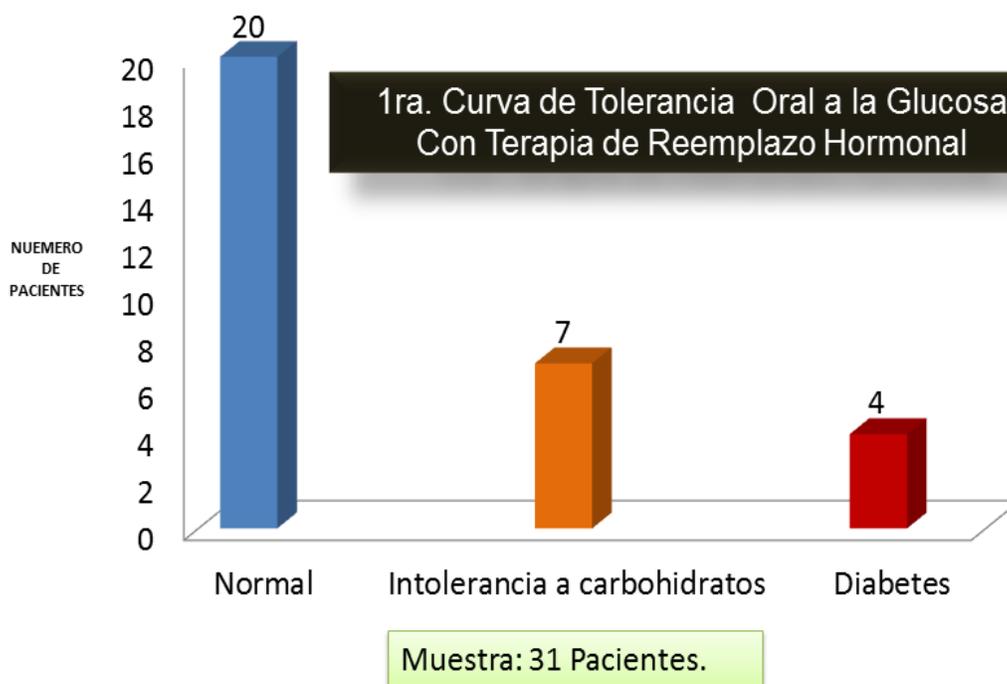
La resistencia a la Insulina en este grupo de pacientes se estableció mediante la fórmula de HOMA «[(Glucosa de ayuno en mg/dl x Insulina de Ayuno mU/ml) / 405]» reportando un promedio de 1.90 ± 2.29 , el cual es menor a lo reportado en otros estudios. (Referirse a la tabla 2)

Tabla 2. Resultado del HOMA basal de Pacientes con Síndrome de Turner

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar.
HOMA	31 31	0.35	12.70	1.9081	2.29

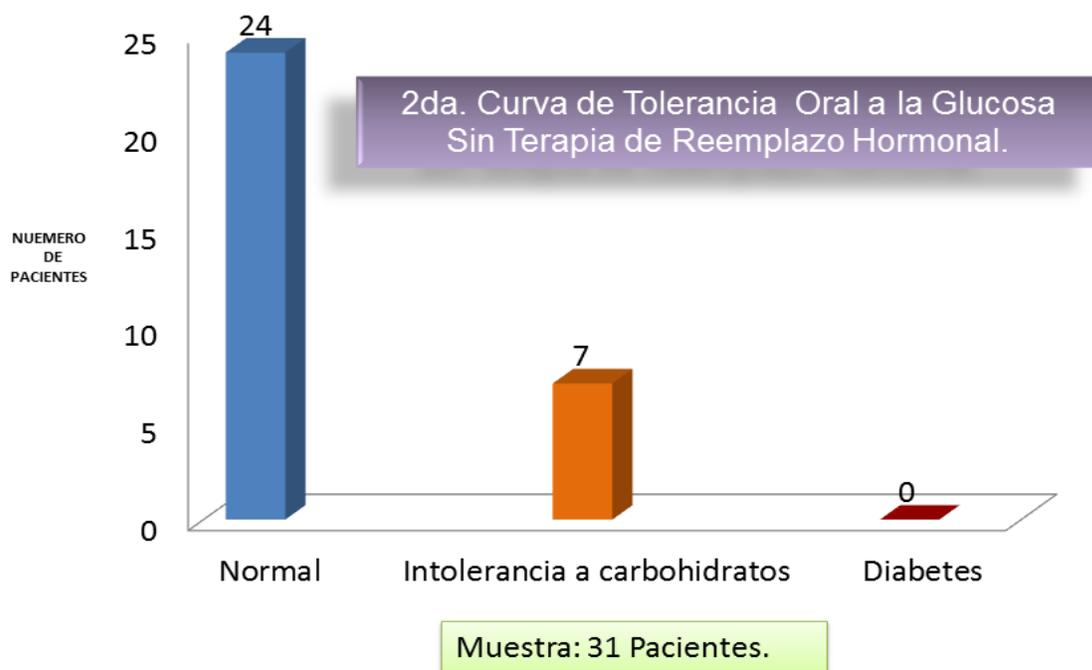
En la realización de la primera Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa (Con el efecto farmacológico de la Terapia de Reemplazo Hormonal) se diagnosticaron 20 pacientes como normales, 7 pacientes con intolerancia a Carbohidratos y 4 con Diabetes Mellitus (12.5%). (Referirse al grafico 1)

Grafico 1. Casos diagnosticados como Normales, Intolerancia a Carbohidratos y Diabetes **Con TRH.**



En la segunda Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa (Posterior a un periodo de lavada farmacológico de 4 meses) se diagnosticaron a 24 pacientes como normales, 7 con Intolerancia a Carbohidratos y ninguna paciente con diabetes mellitus. (Referirse al grafico 2)

Grafico 2. Casos diagnosticados como Normales, Intolerancia a Carbohidratos y Diabetes **Sin TRH.**



Para establecer la correlación estadística de la muestra se utilizó T-pareada. Se asoció la glucosa basal de la primera curva con la glucosa basal de la segunda observando que no existe diferencia significativa $p=0.458$, así mismo se analizaron la glucosa de 120 minutos de ambas curvas y la p no fue estadísticamente significativa ($p=0.183$). Sin embargo se observa una concentración de glucosa sérica mayor en las pacientes que se encuentran bajo tratamiento con Terapia de Reemplazo Hormonal y con mayor efecto sobre la glucosa de 120 minutos. (Referirse a la tabla 3)

Tabla 3. Curvas de Tolerancia Oral a la Glucosa **Con y Sin** Terapia de Reemplazo Hormonal.

1ra CTOG Con TRH Glucosa en mg/dl				2da CTOG Sin TRH Glucosa en mg/dl			
*Basal		**120 minutos		*Basal		**120 minutos	
Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
64	144	71	250	65	108	72	182
85.68± 13.6		130.7± 45.9		86 ±10.8		117.1± 26.7	

Correlación Estadística:

* **p=0.458**

** **p=0.183**

DISCUSIÓN.

El comportamiento global de la diabetes mellitus está en aumento rápidamente como resultado del envejecimiento de la población y los cambios asociados al estilo de vida, nuestro país no es la excepción, según lo reportado por la Federación Internacional de Diabetes en México se observó una tendencia de incremento del 4.7% en el periodo de 1998 al 2012¹⁸; las pacientes con síndrome de Turner son consideradas un grupo con mayor riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus, esto es debido a un deterioro intrínseco de la función de la célula beta y a la resistencia a la insulina, por lo que el síndrome de Turner se denomina un estado de prediabetes¹⁴.

El 90% de las pacientes con síndrome de Turner presentan falla ovárica por lo que requieren de la administración de fármacos que reemplacen la carencia hormonal, es por ello que desde la adolescencia hasta la edad de la menopausia se encuentran expuestas a terapia estrogénica, esta última se considera como un factor externo que incrementa el riesgo de Diabetes mellitus^{3, 15}, sin embargo esto no ha sido demostrado de forma contundente, por lo que el objetivo de este trabajo de investigación fue evaluar el efecto de este factor.

En nuestro estudio se observó que la alteración cariotípica más común en este grupo de pacientes es la misma a la que se reporta a nivel internacional; la monosomía del X (presente en el 70% de la muestra)⁴. El diagnóstico mediante cariotipo se estableció en las paciente a una edad promedio de 16 años, la manifestación clínica más común de la falla ovárica fue la amenorrea primaria¹⁰. El tratamiento bajo el cual se encontraban de forma basal las pacientes es con estrógenos conjugados y clormadinona en dosis correspondientes para mantener una adecuada sustitución hormonal según lo establecido en los lineamientos para el tratamiento de las pacientes con síndrome de Turner⁷, sin embargo la edad del inicio de la sustitución fue tardía (16 años) para lo referido en otras poblaciones¹².

En relación al metabolismo de carbohidratos y factores de riesgo en este estudio se reporta lo siguiente; la presencia de factor genético para diabetes mellitus fue del 19.4%, similar a la población mexicana sin esta patología. La inactividad física sigue desempeñando un papel importante como factor de riesgo ambiental, el tabaquismo está presente en el 9.7% de la muestra, sin diferencia a la población de mujeres mexicanas mayores de 20 años¹⁹. La talla promedio de este grupo de pacientes fue de 1.43 m, considerando lo anterior el sobrepeso y obesidad para mujeres de talla baja fue del 9.6% y el 67% respectivamente, es importante destacar la presencia de 2 comorbilidades encontradas en esta población hipertensión en el 6.5% y dislipidemia en el 25.8%.

En relación al desarrollo de diabetes mellitus y el uso de la terapia hormonal de reemplazo se observó lo siguiente; la concentración sérica promedio de insulina basal fue de 8.9 μ UI/ml, el 12.9% de las pacientes tienen una hiperinsulinemia (insulina >15 μ UI/ml), y al establecer la resistencia a la insulina mediante HOMA-IR esta fue de 1.90 ± 2.29 , valor que correlaciona con lo publicado en estudios previos en los cuales se informa que no hay un aumento de la secreción de insulina en las pacientes que se encuentran bajo terapia hormonal de reemplazo¹⁵.

La muestra presentó un comportamiento semejante a otras poblaciones en donde se ha evidenciado que las concentraciones de glucosa de ayuno con y sin tratamiento farmacológico no se alteran¹⁶.

La diabetes mellitus establecida por curva de tolerancia oral a la glucosa bajo tratamiento está presente en el 12.5% de las pacientes. Al realizar un segundo análisis ya sin efecto farmacológico no se reportó ningún caso de diabetes. La intolerancia a carbohidratos fue del 22.5% en los 2 momentos del estudio. Es importante resaltar que la concentración sérica de glucosa postprandial es mayor en el grupo de pacientes que se encuentran bajo efecto farmacológico, lo que traduce un deterioro significativo de la tolerancia a la glucosa, lo cual no se ha reportado en otros estudios realizados a nivel internacional.

CONCLUSIONES.

Las concentraciones de glucosa plasmática son mayores en la pacientes con síndrome de Turner que se encuentran en Tratamiento con Terapia Hormonal de Reemplazo, al retirar el fármaco las concentraciones de glucosa disminuyen, sin embargo al establecer la correlación estadística de la muestra no existe diferencia estadística significativa, esto puede deberse al tamaño de la muestra, lo cual permite continuar esta línea de investigación en un periodo futuro.

El beneficio de la administración de la Terapia de Reemplazo Hormonal sigue siendo mayor que el riesgo, por lo que se indicó a las pacientes reiniciar su tratamiento, además se orientó a las pacientes para iniciar o continuar con hábitos dietéticos saludables y se promovió la actividad física, a fin de evitar la morbilidad.

Al final del estudio no existió la necesidad de iniciar terapia farmacológica para diabetes mellitus y en las pacientes con intolerancia a carbohidratos se complementaron los parámetros clínicos y bioquímicos para el inicio de la misma.

BIBLIOGRAFÍA.

1. **Elsheikh M, Dunger D, Conway G, Wass J.** Turner's Syndrome in Adulthood. *Endocrine Reviews.* 2002; 23:120-140.
2. **Pinsker J.** Turner Syndrome: Updating the Paradigm of Clinical Cere. *J. Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E994-1003
3. **Papp C, Beke A, Mezei G.** et al. Prenatal Diagnosis of Turner Syndrome. *J Ultrasound Med.* 2006;25
4. **Davenport M.** Approach to the Patient with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*2010; 95:1487-1495.
5. **Alpara R, Borrás M, López J, Martín I.** Síndrome de Turner. Capítulo 12. *Sociedad Española de endocrinología Pediátrica.*
6. **Morgan T.** Turner Syndrome Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2007;76:405-10
7. **Bondy CA.** Care of girls and Woman with Turner Syndrome: a guideline of de Turner Syndrome Study Group 2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10-25
8. **Hjerrild B, Havmand K, Gravholt C.** Turner Síndrome and Clinical treatment. *British Medical Bulletin.* 2008; 86:77-93.
9. **Davison R, Davis C, Conway G.** The X Chromosome and Ovarian Failure. *Clinical Endocrinology.*1999; 51:673-679.

10. **Gelbaya T, Vithala S, Nardo L, Seif M.** Optimizing hormone therapy for future reproductive performance in woman with premature ovarian failure. *Gynecological Endocrinology*. 2011; 27:1-7.
11. **Gravholt C.** Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner Syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2004; 151: 657-687.
12. **Loscalzo M.** Turner Syndrome. *Pediatrics in Review*.2008;29:219-227
13. **Bakalov V, Cheng C, Zhou J, Bondy C.** X Chromosome Gene Dosage and the Risk of Diabetes in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*.2009; 94:3289-3296.
14. **Gravholt C, Nyholm B, Saltin B. et al.** Muscle Fiber Composition and Capillary Density in Turner Syndrome. Evidence of increased muscle fiber size related to insulin resistance. *Diabetes Care*.2001;24:1668-1673
15. **Gravholt C, Naeraa R, Nyholm B, et al.** Glucose Metabolism, Lipid metabolism, and Cardiovascular Risk Factors in Adult Turner's Syndrome. The Impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care*. 1998;21:1062-1070
16. **Guttman H, Weiner Z, Nikolski E, et al.** Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clinical Endocrinology*.2001; 54:159-164.
17. **Position Statement.** The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause* . 2012;19:257-271

18. **Boletín Epidemiológico. Diabetes Mellitus Tipo 2.** Primer Trimestre 2013. Secretaria de Salud.

19. **Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012.** Resultados Nacionales. Secretaria de salud.

Anexo 1 Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”

CRF: SINDROME DE TURNER

Instrucciones generales:

- 1) Todas las casillas blancas deberán ser llenadas por el investigador.
- 2) En el caso de existir código numérico, se asignará el número que corresponda a la información en el expediente.
- 3) Las casillas sombreadas se llenaran con códigos asignados por el investigador.
- 4) Se utilizara el código D para los datos no disponibles en el expediente y N cuando no aplica
- 5) Cuando se proceda: SI= 1 NO= 2

I. DATOS GENERALES Y ANTECEDENTES

1. Nombre _____ 2. Afiliación _____
 3. Teléfono _____ 4. Celular _____ 5. F. nacimiento _____
 6. Lugar de Nacimiento _____ 7. Lugar de residencia _____
 8. Fecha de ingreso al HE CMNR _____

9. Motivo por el que busco atención medica _____
 1. Edema de manos y pies
 2. Talla baja
 3. Amenorrea primaria
 4. Hipogonadismo
 5. Infertilidad

10. ¿A qué edad se estableció el diagnóstico? _____ años

11. Escolaridad _____
 1. Ninguna
 2. Primaria incompleta
 3. Primaria completa
 4. Secundaria incompleta
 5. Secundaria completa
 6. Preparatoria incompleta o Equivalente incompleto
 7. Preparatoria completa o equivalente completo
 8. Carrera técnica
 9. Estudios universitarios incompletos
 10. Licenciatura
 11. Posgrado

12. Estado civil _____
 1. Soltera
 2. Casada
 3. Viuda
 4. Divorciada
 5. Unión libre
 6. Separada

A. Características citogenéticas

13. Tiene cariotipo _____
 13.1. Fecha del cariotipo _____
 13.2. Numero de metafases analizadas _____
 13.2.1. Línea celular 1 _____
 13.2.2. Línea celular 2 _____
 día mes año
 14. Tiene FISH: _____
 14.1. Fecha del FISH _____
 14.2. Numero de metafases o interfases analizadas _____
 14.2.1. Línea celular 1 _____
 14.2.2. Línea celular 2 _____
 día mes año
 14.3. Tejido analizado _____

B. Antecedentes familiares

- | Diagnóstico de alguna de las siguientes patologías en el | Padre | Madre |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 15. Cardiopatía Isquémica _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. Evento vascular cerebral _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. Diabetes Mellitus _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. Hipertensión Arterial _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

19. Hipercolesterolemia _____
20. Obesidad _____
21. Hipotiroidismo _____
22. Hipertiroidismo _____

C. Antecedentes personales no patológicos

23. Tabaquismo _____
24. Sedentarismo _____

D. Antecedentes Gineco-obstétricos

25. Presentó en forma espontánea telarca. (Si la respuesta fue NO pase a la pregunta 26)
- 25.1. A qué edad presentó la telarca _____ años
- 25.2. Estadio de Tanner alcanzado sin terapia hormonal _____
26. Presentó en forma espontánea menarca. (Si la respuesta fue NO pase a la pregunta 27)
- 26.1. A qué edad presentó la menarca _____ años
- 26.2. Presentó ciclos regulares sin terapia hormonal _____
- 26.3. Cuantos años presentó ciclos regulares sin terapia hormonal _____ años
- 26.4. A qué edad presentó su última menstruación sin terapia hormonal _____ años
27. Tiene o ha tenido vida sexual. (Si la respuesta fue NO pase a la siguiente sección)
28. Alguna vez logró embarazarse. (Si la respuesta fue NO pase a la siguiente sección)
- 28.1. Número de embarazos _____
- 28.2. Número de partos _____
- 28.3. Número de cesáreas _____
- 28.4. Número de abortos _____
- 28.5. Número de óbitos _____
29. Utiliza terapia de remplazo hormonal actualmente _____
- 29.1. Cual (especificar nombre y dosis) _____
- 29.2. Fecha de inicio _____

E. Antecedentes personales patológicos

30. Cuenta con curva de tolerancia oral a la Glucosa _____
31. ¿Tiene o ha tenido glucosa de ayuno alterada? (Si la respuesta fue NO pase a la pregunta 34) _____
- 31.1. Fecha o edad al diagnóstico _____,
- 31.2. ¿Cuándo se inició tratamiento? (Fármaco y Dosis) _____
- 31.3. Tratamiento actual _____.
32. ¿Tiene o ha tenido intolerancia a la glucosa? (Si la respuesta fue NO pase a la pregunta 35) _____
- 32.1. Fecha o edad al diagnóstico _____,
- 32.2. ¿Cuándo se inició tratamiento? (fármaco y dosis) _____
- 32.3. Tratamiento actual _____.
33. ¿Tiene diabetes mellitus? _____
- 33.1. Fecha o edad al diagnóstico _____,
- 33.2. ¿Cuándo se inició tratamiento? (fármaco y dosis) _____
- 33.3. Tratamiento Actual _____

