



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“TÍTULO DE TESIS”**

**ESTUDIO CLÍNICO CITOGÉNICO Y GENÓMICO EN PACIENTES  
CON SÍNDROME DE TURNER DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y  
POLIMORFISMOS DEL RECEPTOR DE VITAMINA D**

Tesis  
para obtener el título de

**Especialista en  
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

Presenta

**DR. CHRISTIAN DAVID ALVARADO ARAIZA**

Tutor

**Dra. Nelly Altamirano Bustamante  
Tutor de Tesis**



Ciudad de México 2017



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.

# Índice

<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>3</b>
<b>Síndrome de Turner.....</b>	<b>3</b>
<b>Masa ósea .....</b>	<b>6</b>
<b>Modelamiento óseo .....</b>	<b>7</b>
<b>Remodelamiento óseo.....</b>	<b>9</b>
<b>Sistema mecánico .....</b>	<b>9</b>
<b>Determinación de la masa ósea.....</b>	<b>9</b>
<b>Características del hueso en el síndrome de Turner .....</b>	<b>12</b>
<b>DXA en ST .....</b>	<b>16</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>17</b>
<b>JUSTIFICACION .....</b>	<b>18</b>
<b>PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>19</b>
<b>OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>20</b>
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>21</b>
<b>CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION .....</b>	<b>22</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>22</b>
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN .....</b>	<b>23</b>
<b>UBICACIÓN DEL ESTUDIO .....</b>	<b>24</b>
<b>TAMAÑO DE LA MUESTRA .....</b>	<b>24</b>
<b>DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>25</b>
<b>a.- Definición operacional de las variables .....</b>	<b>26</b>
<b>Cronograma de actividades .....</b>	<b>30</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>31</b>

# DETERMINACIÓN DE MASA ÓSEA POR ABSORCIOMETRÍA DE RAYOS X CON ENERGÍA DUAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

## MARCO TEÓRICO

### **Síndrome de Turner**

El Síndrome de Turner (ST) afecta aproximadamente 1 en 2500 recién nacidas vivas. (1,2) El diagnóstico requiere la presencia de alteraciones físicas características en sujetos fenotípicamente del sexo femenino, acompañado de ausencia completa o parcial del segundo cromosoma sexual, con o sin mosaicismo. Sin importar el cariotipo, no puede diagnosticarse ST en sujetos fenotípicamente del sexo masculino. Con la realización de estudio prenatal se sabe que las alteraciones cromosómicas compatibles con ST se presentan en 30 por cada 100,000 embarazos, sin embargo se estima que solo el 1% de los embriones sobreviven hasta el término. (3,4)

Se debe considerar ST en cualquier paciente del sexo femenino con talla baja o retraso puberal ya que son las manifestaciones más frecuentes, o en aquellos que presenten una combinación de las siguientes características clínicas: linfedema de manos y pies, pliegue nuchal, cuello ancho, acortamiento del cuarto metacarpiano, uñas convexas, implantación baja de cabello y pabellones auriculares, coartación aórtica u otras alteraciones de cámaras izquierdas y renales (1). Cuadro 1. En cualquier paciente con dicha presentación se debe realizar un cariotipo con al menos 30 líneas celulares que identifica mosaicismos con un 95% de confiabilidad. En todas las pacientes con ST debe buscarse material del cromosoma Y, ya que su presencia se asocia con riesgo de gonadoblastoma del 12% (5).

<b>CLINICA</b>	<b>FRECUENCIA(%)</b>
<b>MUSCULO ESQUELETICA</b>	
Talla baja	95-100
Proporción anormal de segmento superior/inferior	97
Cubitus valgus	47
Cuello corto	40
Micrognatia y paladar ojival	38
Metacarpianos Cortos	37
Escoliosis	35
Genu valgo	35
Baja masa ósea	28
<b>OBSTRUCCION LINFATICA</b>	
Edema de manos y pies	80
Implantación baja de cabello	42
Dermatoglifos característicos	35
<i>Pterigium Colli</i> (cuello de lado)	25
Displasia de las uñas	13
<b>DEFECTOS DE CELULAS GERMINALES</b>	
Infertilidad	99
Fallo gonadal	96
<b>OTRAS ANOMALIAS</b>	
Cardiovasculares	55
Nevus pigmentdos	50
Defectos de audición	50
Renales	39
Estrabismo	18
Ptosis	11
<b>ANOMALIAS ASOCIADAS</b>	
Intolerancia a Carbohidratos	40
Tiroiditis de Hashimoto	34
Hipotiroidismo	10
Anomalías gastrointestinales	3
Alopecia	2
Vitíligo	2

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas más frecuentes en ST

El cariotipo más frecuente de ST es 45,X en 47-63.3%, seguido de isocromosoma de Xq (46,XisoXq) en 16.7%, mosaico (46,XX/45,X) y delección del Xp (46,XdelXp) ambos con 6.7%. La monosomía 45,X por lo regular se asocia al fenotipo más grave (4). Las anomalías cardíacas y renales ocurren más frecuentemente en este grupo. La monosomía del X resulta de la no disyunción durante la meiosis en el gameto, si ocurre en la etapa embrionaria suele dar lugar a mosaicismos, los cuales tienen un espectro clínico variable. Las anomalías estructurales como el isocromosoma ocurren al romperse el cromosoma X con unión posterior de algunas secuencias del mismo, en estas pacientes se presentan varias de las manifestaciones clínicas del síndrome, sin embargo no suelen tener cardiopatía ni cuello alado. Al tener grados distintos de haploinsuficiencia, las manifestaciones clínicas son distintas. Cuadro 2. (2,4).

Frecuencia	SHOX		Gen linfático putativo no identificado	Genes de supervivencia gonadal fetal	Otros/desconocidos
	Físicas	Médicas			
> 50%	-Talla baja -Retrognatia -Pabellones auriculares prominentes -Paladar alto	-Falla de medro -Otitis media crónica -Fracturas - Alteración en la matriz ósea	-Implantación baja de cabello -Linfedema -Displasia ungueal	-Infertilidad -Falla gonadal -Pubertad retrasada	-Trastornos de aprendizaje
25-50%	-Cubitus valgus - Acortamiento del 4to metacarpiano -Ptosis Estrabismo	-Problemas de alimentación -Hipoacusia neurosensorial	-Cuello alado		-Malformaciones renales -Hipertensión Nevos múltiples
10-25%	-Pliegues epicanáticos	-Apnea obstructiva del	-Pliegue palmar único		-Tiroiditis -Coartación aórtica

	-Escoliosis Pectus excavatum	sueño -Problemas articulares	-Pezones hipoplásicos		-Aorta bivalva -Diabetes Mellitus
Menos del 10%	-Genu valgo -Deformidad de Madelung	-Hiperacusia			-Enfermedad Celiaca -Enfermedad de Von Willebrand -Artritis

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas con asociación genotípica.

### Masa ósea

El hueso es un sistema dinámico integrado por dos componentes: el sistema biológico y el sistema mecánico. El sistema biológico se refiere a las células y los procesos de modelamiento y remodelamiento óseo; y el sistema mecánico la capacidad de movimiento, de elasticidad y de sostén del hueso (6).

Una apropiada calidad del hueso depende de tener células apropiadas, de disponer de la maquinaria bioquímica necesaria y de la generación de energía mecánica. Existen dos tipos de hueso, cortical y trabecular. El hueso cortical o compacto, constituye el 80% del hueso mineralizado, está presente en el cráneo, escápula, mandíbula, iliaco y huesos largos. El hueso trabecular o esponjoso constituye el 20% restante del hueso mineralizado, se localiza en columna vertebral, base del cráneo, pelvis y porción distal de los huesos largos. El hueso trabecular tiene mayor área que el hueso cortical, ya que sólo del 15% al 20% está calcificado, es metabólicamente más activo con una alta tasa de remodelamiento óseo, lo que lo hace más sensible a patologías que afectan la mineralización (7).

Composición del esqueleto:

- Componente celular: constituye el 2% del peso del hueso, formada por osteocitos, osteoblastos y osteoclastos.
- Contenido mineral: constituye el 65% del peso del hueso, formada básicamente por minerales de hidroxapatita.

- Matriz orgánica: constituye el 33% del peso del hueso. El 90% es colágeno tipo I y el 10% por otras proteínas como son sialoproteínas, osteonectina, BMP, IGF-I, IGF-II, TGF- $\beta$  y heparán sulfato (proteoglicanos) (8).

### **Modelamiento óseo**

La osificación endocondral es el proceso biológico responsable del modelamiento óseo por el cual se alcanza la talla final y pico máximo de masa ósea. La densidad mineral ósea es diferente entre poblaciones relacionado con el componente racial(9). El pico máximo de masa ósea está genéticamente determinado pero la velocidad de acreción ósea está muy estrechamente relacionada con la actividad hormonal. En la vida intrauterina depende de la actividad de la insulina, IGF-2 y lactógeno placentario. En los primeros dos años fundamentalmente está regulada por hormonas tiroideas; y a partir de los dos años de vida el sistema de la hormona de crecimiento se hace el más importante, potenciado por los andrógenos suprarrenales en la adrenarca y por los esteroides sexuales en la pubertad. El pico de masa ósea es la cantidad máxima que se obtiene en la vida a través del modelamiento óseo. La edad en la que se logra dicho pico es controversial, algunos autores reportan que se alcanza a los 20 años (10,11), mientras que otros refieren que se puede medir ganancia mineral hasta los 30 años (12,13). Se alcanza en el esqueleto trabecular alrededor de los 18 años y en cortical entre los 18 y 24 años. De acuerdo con el pico alcanzado, será la masa ósea que se conserve por el resto de la vida. Cerca del 60% del riesgo de osteoporosis en la vida adulta puede explicarse por alteraciones del pico puberal. (6,14) Figura 1

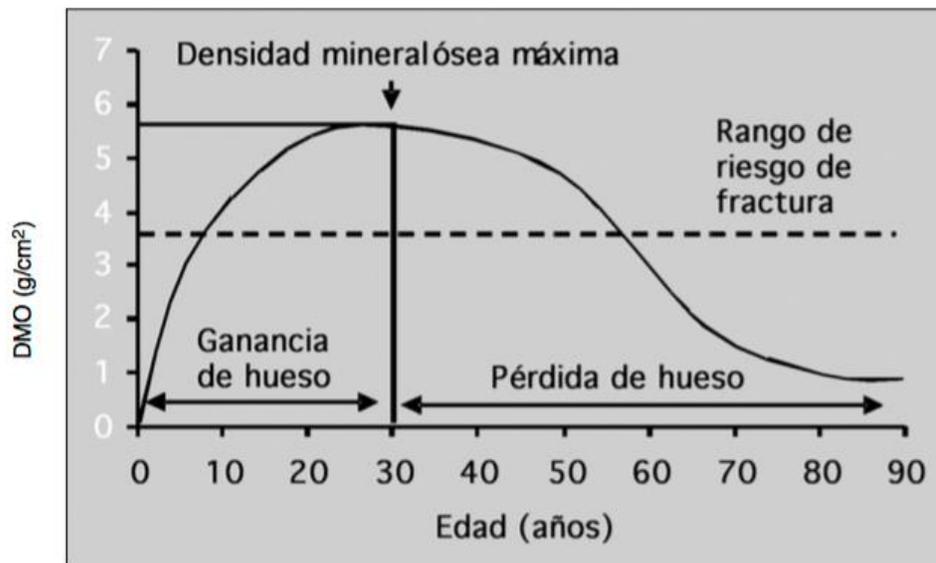


Figura 1. Durante los primeros 20 a 30 años de vida, sobre todo en etapa puberal aumenta de manera progresiva la masa ósea hasta lograr un pico máximo de acreción, el cual se conservará como reserva para el resto de la vida, con posterior pérdida continua de la masa ósea en la edad adulta.

La composición corporal, la alimentación y la actividad física son los tres factores modificadores más importantes de la masa ósea.

- **COMPOSICIÓN CORPORAL:** La densidad mineral ósea correlaciona con la masa magra. Los hombres tienen mayor masa ósea que las mujeres debido a un mayor peso corporal y mayor tamaño óseo.(6)
- **ALIMENTACIÓN:** La ingesta de calcio correlaciona con la densidad mineral en niños, adolescentes y en cualquier etapa de la vida. El aporte de calcio diario menor de 600g, sobre todo en la pubertad, es insuficiente para lograr un pico óptimo de masa ósea. La ingesta alimentaria de calcio debe mantener una relación calcio/fósforo mayor de 1, con una proporción adecuada de macronutrientes para la edad, raza y sexo(9).
- **ACTIVIDAD FÍSICA:** la cantidad de hueso que se forma depende de la cantidad de hueso que se requiere, es por ello que el ejercicio es fundamental para estimular la formación de masa ósea. Su efecto depende del tiempo, la duración y la intensidad del ejercicio. (15,16).

### **Remodelamiento óseo**

La arquitectura del hueso ya formado se mantiene a través del remodelamiento y del equilibrio que exista entre la tasa de formación y de la resorción ósea depende la posibilidad de conservar en la vida adulta una masa ósea por arriba del umbral de fractura.(16)

La unidad formadora de hueso, o unidad básica multicelular, es la unidad funcional donde se lleva a cabo el remodelamiento óseo. Es un proceso continuo en el cual el hueso viejo es destruido y reemplazado por hueso nuevo, y se realiza tanto en el esqueleto que está creciendo como en el hueso maduro. La tasa de remodelamiento óseo es más alta en el esqueleto trabecular, alrededor de 3 meses, mientras que en el esqueleto cortical se lleva el proceso de 6 a 9 meses. Cada año se puede remodelar el 10% del esqueleto.

### **Sistema mecánico**

La capacidad funcional del hueso depende del área del hueso en relación con el esfuerzo que se somete, el cual puede ser por compresión (longitudinal, transversal o por torsión) y por tensión. La relación entre el área del hueso y la carga a que se somete, depende de la intensidad pero sobre todo de la velocidad con que se recibe ese esfuerzo, es decir kilos/cm<sup>2</sup>. La capacidad mecánica del hueso se basa en el binomio esfuerzo/ deformación que sigue una curva sigmoidea. La deformación depende de la elasticidad del hueso hasta llegar al punto de deformación máxima, al superar este umbral ocurre una fractura (15)

### **Determinación de la masa ósea**

El método diagnóstico ideal para evaluar la calidad del hueso sería uno que determine los tres componentes de la masa ósea, sin embargo en la práctica esto es poco accesible, por lo que mundialmente se utiliza el componente mineral como un marcador de la masa ósea.

DXA es el método mundialmente aceptado y preferido para determinar la masa ósea en niños por su disponibilidad, precisión, rapidez y exposición a radiación modesta(17). Se encuentra estandarizado predominantemente en hueso trabecular con columna lumbar y hueso cortical con cuello de fémur, aunque puede medirse cualquier hueso que represente importancia clínica (18,19). La DXA se sustenta en la absorción diferencial de rayos X para tejidos con diferente densidad; puede además cuantificar en gramos el contenido mineral óseo (CMO) en varios sitios. Al seleccionarse regiones específicas, se utiliza el área del hueso para calcular la densidad mineral ósea (DMO) en gramos/cm<sup>2</sup>. Esta imagen bidimensional no incorpora la profundidad del hueso y como resultado puede sobrestimar la masa ósea en individuos altos y subestimar la masa ósea en individuos con talla baja. Figura 2 (19).

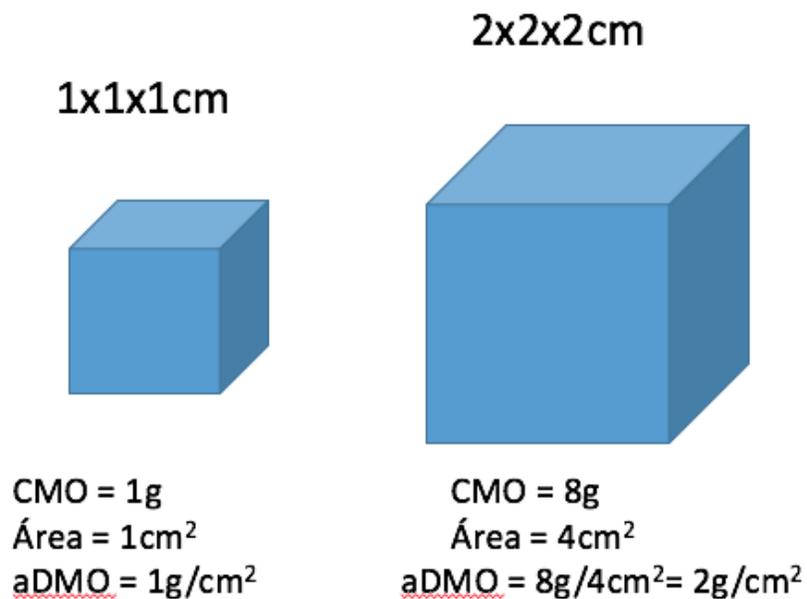


Figura 2. Para dos huesos con densidad mineral ósea real conocida de 1g/cm<sup>3</sup>, la DMO estimada por DXA será mayor en el hueso grande por no tomar en cuenta la verdadera medida volumétrica.

La tomografía computarizada cuantitativa (QCT) evita este problema ya que mide el volumen óseo directamente; sin embargo no está disponible en muchos sitios y requiere una cantidad considerable mayor de radiación. Además de que las medidas para su estandarización están más limitadas que en DXA (17). Recientemente el ultrasonido cuantitativo (qUS) ha aparecido como un método portátil y libre de radiación; sin embargo no ha reemplazado a DXA por ser menos preciso y tener menos referencia en pediatría (17)

Algunos investigadores han propuesto modelos para estimar la densidad ósea volumétrica (vDMO) y reducir la influencia del tamaño del hueso en la interpretación. Aunque es controversial la validez de estos modelos, proporcionan un abordaje razonable para ajustar el tamaño del hueso (20,21).

A diferencia del adulto, donde el volumen no cambia con la edad, mientras el esqueleto crece y se expande, el CMO incrementa exponencialmente en el tiempo en tres dimensiones de manera no uniforme, lo que complica la interpretación y el seguimiento. Así como el peso y la talla, el incremento en CMO y DMO relacionado con la edad no es lineal, y la variabilidad también incrementa con la edad, por lo que los resultados deben expresarse como puntuación Z (desviación estándar), con el fin de que el resultado de un estudio sea apropiadamente comparado con personas de la misma edad (18,22) o con la fórmula apropiada para el cálculo de la vDMO (21). La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) recomienda que se ajusten los resultados, para columna con DMO aparente o con la puntuación Z de talla y para corporal subtotal ajustar con puntuación Z de talla. No existe recomendación del ajuste apropiado para otros sitios medidos en DXA. (22)

La osteoporosis se caracteriza por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del hueso, que incrementa la fragilidad y las fracturas.(7). El hallazgo de una o más fracturas vertebrales por compresión en ausencia de enfermedad local o trauma de alta energía es indicativo de osteoporosis. El

diagnóstico de osteoporosis no puede realizarse utilizando solamente puntuación de DXA. En la ausencia de fracturas vertebrales por compresión, el diagnóstico de osteoporosis se hace con la presencia de historia significativa de fractura: 1. dos o más fracturas de huesos largos para la edad de 10 años. 2. tres o más fracturas de huesos largos en cualquier edad hasta los 19 y una puntuación Z de DMO en cualquier hueso  $\leq -2.0$  desviaciones estándar. En ausencia de fracturas se utiliza el término masa ósea baja como un factor de riesgo para la presencia de las mismas (22)

Se sabe que las diferencias raciales tienen importancia para la mineralización y el tamaño de los huesos. En general las personas de raza negra tienen mayores valores en DMO que el resto. Las personas hispanas tienen mayor DMO en cuello femoral que blancos y asiáticos, mientras que es menor en columna lumbar comparado con los mismos grupos. (14). Existen valores de referencia para población sana mexicana, con los que debe compararse los resultados de DXA por ser mas adecuados (23)

### **Características del hueso en el síndrome de Turner**

Al menos dos características del ST se considera que contribuyen con una formación inadecuada del hueso; dismorfogénesis esquelética por haploinsuficiencia de SHOX que parece ser responsable de las anomalías estructurales y deficiencia ovárica por disgenesia gonadal que favorece la desmineralización (24).

La talla baja en el síndrome de Turner se relaciona con la haploinsuficiencia del gen SHOX (short-stature-homeobox-containing gene) (1,5). Este es una secuencia de ADN de 180 pb que codifica una región de 60 aminoácidos que es llamado homeodominio. SHOX se localiza en la región pseudoautosómica 1 (PAR1), un segmento de DNA con cerca de 170 kb, a 500kb de los telómeros y situada al final del brazo corto de X y Y (Xp22.3 y Yp11.3) (24).

Se sabe que en las células somáticas de las mujeres sanas, uno de los dos cromosomas X tiene inactivación, aunque los genes pseudoautosómicos no son inactivados. El gen SHOX es uno de estos, por lo que se expresan dos copias funcionales. Su funcionamiento es dosis dependiente, esto explica la alteración en el crecimiento y en la formación ósea. SHOX consta de 7 exones, 1 no codificante y 6 codificantes. Los exones 3 y 4 codifican el dominio Homeobox(24,25).

Como resultado de una menor dosis génica de SHOX, la talla final promedio de las pacientes con ST es 20cm menor que lo esperado por parámetros familiares. Este es parte de una familia de genes que coordinan el proceso de desarrollo, por lo que las pacientes con ST presentan un patrón de crecimiento característico, con restricción del crecimiento intrauterino leve, crecimiento lento en la infancia, inicio retardado de crecimiento y ausencia de estirón puberal (1,2,5,24).

SHOX codifica un factor de transcripción en el tejido óseo del feto, en la placa de crecimiento de condrocitos, regulando su diferenciación y proliferación, predominantemente en radio, cúbito, húmero distal, fémur proximal y distal, tibia y peroné. La expresión del gen en la embriogénesis está relacionada con muchas de las anomalías esqueléticas del ST (2,24). Esto hace que el crecimiento no solamente exprese talla baja, sino que es desproporcionado y ocasiona que las pacientes con ST tengan tronco ancho con manos y pies relativamente grandes (1)(2). SHOX se expresa en tejido mesenquimal indiferenciado y al iniciar la condricación se expresa en las extremidades, SHOX se expresa inicialmente en el tejido mesenquimal indiferenciado. Cuando el mesénquima se condensa y la condricación inicia, SHOX se expresa principalmente en la lámina pericondral, lo que sugiere que está involucrado con la morfología ósea. En contraste con lo anterior, este gen no se expresa en vértebras ni falanges, lo que contribuye con el fenotipo. (24).

Por otro lado SHOX es capaz de regular la expresión del gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3). Regiones corriente arriba de FGFR3 tienen un impacto en la regulación de la transcripción dependiente de SHOX en fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF) y U2OS (células osteosarcoma humanas), sugiriendo la presencia de regiones regulatorias individuales con diferente respuesta a cofactores específicos celulares. El análisis de las células ha demostrado que esto origina activación de Sox9, un factor de transcripción necesario para la movilidad de una superfamilia de factores que son necesario para la conversión de células mesenquimales a condrocitos maduros (8). Por lo tanto se puede decir que, dependiendo del ambiente celular, la disponibilidad de cofactores y/o el sitio de unión específico, SHOX puede actuar como activador o represor de la expresión de FGFR3. Una regulación positiva de FGFR3 por SHOX, puede no ser compatible con respecto a las manifestaciones clínicas en las extremidades de las pacientes afectadas. La represión observada de FGFR3 puede ser particularmente relevante en segmentos mesoméricos donde SHOX es predominantemente activo(24). Estas anomalías corporales relacionadas con el crecimiento desde la etapa embrionaria; que pueden estar o no presentes se pueden explicar por las implicaciones de SHOX en el desarrollo y crecimiento fetales. En individuos sanos, la represión dependiente de SHOX generalmente resulta en una menor expresión de FGFR3 en los segmentos mesoméricos comparado con los segmentos rizoméricos donde la expresión de SHOX es más débil. Consecuentemente, la deficiencia de SHOX puede crear una expresión relativamente incrementada de FGFR3 en cùbito y radio así como en tibia y peroné, acelerando la fusión de las placas de crecimiento y causando un acortamiento de los huesos. El efecto en el segmento rizomérico sería menos pronunciado, lo que concuerda con el fenotipo humanos. Secundario a esta alteración se describen en el fenotipo de ST alteraciones como deformidad de Madelung (deficiencia de crecimiento del radio, resultando en subluxación del cùbito), cubitus valgus, genu valgus y acortamiento del cuarto metacarpiano. (1,5,26).

Se considera que asociado a los efectos sobre la microarquitectura que tiene SHOX específicamente en zonas con mayor cantidad de tejido cortical, la DMO en esos sitios se ha reportado menor en pacientes con ST (27).

La aparición de menstruación espontánea se considera un factor protector para la presencia de fractura, ya que la ausencia de los estrógenos puberales conlleva a un pico de acreción disminuido (28). Una terapia de reemplazo con estrógenos insuficiente ocasiona masa ósea baja en mujeres adultas con ST y la duración del tratamiento se relaciona directamente con la DMO. El efecto de los estrógenos en el hueso tiene dos mecanismos: favorece la diferenciación y el crecimiento de los condrocitos y preserva el tejido en la superficie endocortical. Por lo tanto, la falta de estrógenos puede contribuir con una talla final baja y en la disminución de la aposición endocortical de las extremidades durante la pubertad, incrementando el remodelamiento óseo en ST y en esa forma disminuyendo la DMO (29).

Entre otros factores recientemente estudiados en el ST se encuentra la 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Vitamina D). Sus efectos y los de su receptor (VDR) se encuentran en todo el organismo. Los más estudiados y conocidos son a nivel del hueso. Para una absorción adecuada de calcio, crecimiento y remodelamiento óseo la vitamina D es esencial. Independiente de la talla baja y de los efectos de SHOX sobre la formación adecuada de la matriz ósea (30). Se sabe que los niveles de vitamina D en las pacientes con ST se encuentran en su mayoría por debajo de lo recomendado por la Academia Americana de Endocrinología, lo que puede contribuir a afectar la mineralización.(citar a vladi).

El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) se considera actualmente uno de los principales mecanismos terapéuticos para la talla baja en el ST, con indicación definitiva para todas las pacientes en cuanto comienza la desaceleración de talla. Sus efectos sobre la DMO son controversiales, algunos autores han encontrado que la DMO mejora posterior al tratamiento con la misma (31,32), mientras que

otros no han observado relación alguna del tratamiento con la mineralización (29,33).

### **DXA en ST**

Se ha reportado que el riesgo relativo de fractura en mujeres adultas con ST respecto a mujeres sanas es de 1.35 (CI 95%) (29). Briody y cols encontraron una prevalencia de Osteopenia en ST del 15.8% en columna lumbar y del 24.8% en cuello de fémur al ajustarse para el cálculo de vDMO (29). Gravholt y cols encontró Osteopenia en 28% en huesos de la muñeca, comparado con 23% en columna y cuello femoral.(34) El estudio de Holroyd encontró en población pediátrica con edad media de 12.4 años una disminución de reserva ósea por pQCT del 66% solamente en radio proximal, un sitio predominantemente cortical (27). Algunos autores han reportado valores normales de vDMO con qUS en 19 y 68 pacientes en edad pediátrica con ST (32,35). Un estudio realizado en adolescentes con síndrome de Turner reporta una prevalencia de masa ósea baja del 20% (36).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El ST es una de las alteraciones cromosómicas más frecuentes y complejas. Se sabe que las pacientes con ST en la edad adulta tienden a desarrollar osteoporosis en edad temprana; lo cual se asocia con la deficiencia de estrógenos secundaria a la falla gonadal, sin embargo no se conoce bien el estado de salud ósea antes de la edad adulta.

No existe un método ideal para valorar la calidad del hueso; siendo DXA el más utilizado y mejor estandarizado a nivel mundial. Hay pocos estudios en población mexicana y la determinación de DXA se ha realizado en estudios con población pediátrica en muestras pequeñas. El Instituto Nacional de Pediatría al ser un hospital de tercer nivel y de referencia nacional, contamos con una mayor cantidad de pacientes para realizar un estudio descriptivo y poder traspolarlo a la población mexicana.

## JUSTITIFICACION

Se han descrito los efectos a largo plazo de las alteraciones en la mineralización y modelación ósea de las pacientes con ST, sin embargo hay pocos estudios que describan la reserva ósea en esta población en la etapa pediátrica en población mexicana. Dado que la masa ósea baja se relaciona con aumento en la frecuencia de fracturas y dolor lumbar crónico, la calidad de vida en este grupo de pacientes se encuentra afectada. El pico de acreción ósea desarrollado en esta etapa de la vida, determina la máxima reserva del hueso en la adultez. Es por eso que es tan importante conocer sus características durante la infancia con el fin de diseñar medidas preventivas y terapéuticas dirigidas.

## PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál es la prevalencia de masa ósea baja en las pacientes con ST atendidas en el Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero 2008 a Mayo 2016?
2. ¿Cuál es la cantidad de masa ósea baja de acuerdo a cariotipo de las pacientes con ST atendidas en el Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero 2008 a Mayo 2016?
3. ¿Cuál es la cantidad de masa ósea en las pacientes en etapa prepuberal, pubertad inducida y pubertad espontánea de las pacientes con ST atendidas en el Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero 2008 a Mayo 2016?

## **OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la prevalencia de masa ósea baja en las pacientes con ST atendidas en el Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero 2008 a Mayo 2016

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar la masa ósea de acuerdo a cariotipo de las pacientes con ST atendidas en el Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero 2008 a Mayo 2016
- Determinar la masa ósea en las pacientes en etapa prepuberal, pubertad inducida y pubertad espontánea de las pacientes con ST atendidas en el Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero 2008 a Mayo 2016

## HIPÓTESIS

1. La prevalencia de masa ósea baja es del 20% en las pacientes con ST atendidas en el Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero 2008 a Mayo 2016.
2. Habrá mayor frecuencia de masa ósea baja en el cariotipo 45X de las pacientes con ST atendidas en el Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero 2008 a Mayo 2016.
3. Habrá mayor frecuencia de masa ósea baja en etapa prepuberal en las pacientes con ST atendidas en el Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero 2008 a Mayo 2016.

## CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Transversal, observacional, descriptivo y retrolectivo

## MATERIAL Y MÉTODOS

### **Población objetivo:**

Pacientes s en edad pediátrica con diagnóstico confirmado de ST en México.

### **Población elegible:**

Pacientes en edad pediátrica con diagnóstico confirmado de ST atendidas en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo comprendido de Enero 2008 a Mayo 2016.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### **Criterios de inclusión:**

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de ST confirmado por el servicio de Genética, atendidas en el Instituto Nacional de Pediatría y que hayan sido atendidas en el Servicio de Endocrinología.
- Pacientes con edad de 5 a 18 años.
- Pacientes que tengan DXA al momento de la recolección de datos

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con patología sistémica que altere la mineralización ósea (Lupus, enfermedades gastrointestinales con malabsorción, tubulopatías que alteren la reabsorción de calcio).
- Pacientes que se encuentren tomando o hayan tomado glucocorticoides de manera crónica
- Pacientes con antecedente de tratamiento con quimioterapia o radioterapia

## UBICACIÓN DEL ESTUDIO

Se revisarán expedientes clínicos en el departamento de archivo clínico y radiológico del Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad de México.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calcula el tamaño de muestra para nuestro objetivo primario: estimar la frecuencia de masa ósea baja en pacientes con ST.

Se emplea la siguiente fórmula (37):

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 * P(1 - P)}{\delta^2}$$

Donde,

$n$ : Tamaño de muestra

$Z_{1-\alpha/2}$ : Valor de Z correspondiente al nivel de confianza

$P$ : Frecuencia relativa hipotetizada

$\delta$ : Precisión

Al calcular el tamaño de muestra para construir un intervalo de confianza de 95% con la precisión de  $\pm 0.1$

$$n = \frac{1.96^2 * 0.2(1 - 0.2)}{0.1^2} \cong 61.47 \cong 62$$

Se requieren 62 pacientes

## DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

- Se tomará del registro de pacientes de consulta externa de Endocrinología pediátrica, todas las pacientes con síndrome de Turner que asistieron a consulta entre Enero 2008 a Mayo 2016 y se elaborará un listado de historias clínicas
- Se revisarán expedientes clínicos y de radiología para determinar que pacientes cumple con los criterios de inclusión y exclusión.
- De las historias seleccionadas se extraerán se capturarán los datos en una hoja de recolección de datos
- Se capturaran en una base de datos Excel para realizar el análisis estadístico correspondiente con el programa SPSS versión 21 (IBM®) y posteriormente se redactarán las conclusiones del estudio

a.- Definición operacional de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Cuantitativa discreta	Meses
Talla	Estatura de una persona	Cuantitativa discreta	Centímetros
Puntuación Z de talla	Distancia en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra la talla respecto a la media de referencia	Cuantitativa discreta	Desviaciones estándar
Cariotipo	Juego completo de los pares de cromosomas de una célula, de forma, tamaño y número característicos de cada especie. Composición fotográfica de estos cromosomas, ordenados según un patrón estándar	Cualitativa, nominal	Todos los cariotipos encontrados, pueden ser: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monosomías</li> <li>- Mosaicos</li> <li>- Alteraciones estructurales</li> </ul>
Densidad mineral ósea corporal total (DMOCT)	Cantidad de mineral por centímetro cuadrado de hueso en la determinación de todo el esqueleto	Cuantitativa continua	Gramos/cm <sup>2</sup>
Puntuación Z de densidad mineral ósea corporal total I (ZCT)	Distancia en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra la densidad mineral ósea corporal total respecto a la media de referencia calculada por el	Cuantitativa continua	Desviaciones estándar

	equipo de DXA		
Puntuación Z de densidad mineral ósea corporal total mexicana (ZMexCT)	Sitio en el que se ubica la densidad mineral ósea corporal total respecto a los rangos de referencia mexicana	Cualitativa nominal	-Masa ósea baja < - 2.5 desviaciones estándar -Masa ósea normal de -2.5 a +2.5 desviaciones estándar -Masa ósea alta >+2.5
Densidad mineral ósea columna lumbar de L1 a L4 (DMOL1L4)	Cantidad de mineral por centímetro cuadrado de hueso en columna lumbar de la vértebra L1 a L4	Cuantitativa continua	Gramos/cm <sup>2</sup>
Puntuación Z de densidad mineral ósea columna lumbar de L1 a L4 (ZL1L4)	Distancia en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra la densidad mineral de columna lumbar de L1 a L4 respecto a la media de referencia calculada por el Equipo de DXA	Cuantitativa continua	Desviaciones estándar
Puntuación Z de densidad mineral ósea columna lumbar de L1 a L4 mexicana (ZmexL1L4)	Sitio en el que se ubica la densidad mineral ósea de columna lumbar de L1 a L4 respecto a los rangos de referencia mexicana	Cualitativa nominal	-Masa ósea baja < - 2.5 desviaciones estándar -Masa ósea normal de -2.5 a +2.5 desviaciones estándar -Masa ósea alta >+2.5
Densidad mineral ósea cuello de fémur (DMOCuello)	Cantidad de mineral por centímetro cuadrado de hueso en la media de la determinación en cuello de fémur	Cuantitativa continua	Gramos/cm <sup>2</sup>

Puntuación Z de densidad mineral ósea cuello de fémur mexicana (ZmexCuello)	Sitio en el que se ubica la densidad mineral ósea de cuello de fémur respecto a los rangos de referencia mexicana	Cualitativa nominal	<p>-Masa ósea baja &lt; - 2.5 desviaciones estándar</p> <p>-Masa ósea normal de -2.5 a +2.5 desviaciones estándar</p> <p>-Masa ósea alta &gt;+2.5</p>		
Nivel de 25-hidroxi-vitamina D	25 hidrox-Vitamina D es la forma de vitamina D circulante que se encuentra en mayor cantidad, y los niveles son el mejor indicador del estado corporal total de vitamina D.	Cuantitativa, continua	<p>Niveles séricos de 25-Hidroxi-vitamina D expresado en ng/mL y clasificados según la Sociedad Americana de Endocrinología:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiente: &lt;20 ng/mL</li> <li>- Insuficiente: 20 a 30 ng/mL</li> <li>- Suficiente &gt;30 ng/mL</li> </ul>		
Estado de desarrollo puberal según clasificación de Tanner	Los cambios físicos progresivos observados en mamas, genitales y vello púbico se describen utilizando el sistema de Tanner que divide los cambios físicos continuos en 5 etapas	Cualitativa, ordinal	Estadios de clasificación de Tanner en mujeres		
			Estado	Desarrollo mamario	Vello púbico
			1	Pecho infantil	No vello púbico
			2	Botón mamario	Vello púbico escaso, no rizado en labios mayores
			3	Aumento y elevación de pecho y areola	Vello rizado, y oscuro sobre pubis
			4	Areola y pezón sobre elevado sobre mama	Vello púbico tipo adulto no sobre muslos
5	Pecho adulto, areola no sobre	Vello adulto zona medial de			

			elevada	muslo
Pubertad inducida o Pubertad espontánea	Pubertad es el estado de crecimiento que lleva a la madurez sexual y a la capacidad reproductiva	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pubertad espontánea: pubertad que inicia sin necesidad de terapia de reemplazo hormonal</li> <li>- Pubertad inducida: cuando se requiere terapia con estrógenos para inducir desarrollo puberal, la forma, dosis y tiempo deben reflejar el proceso normal de pubertad.</li> </ul>	

- Anexo 1.- Formato de recolección de datos

## Cronograma de actividades

Actividad	1m -	5m -	11m	12m	13m	14m -
	4m	10m				15m
Búsqueda de bibliografía para ensamblado de Marco teórico	X					
Ensamblado del proyecto de investigación		X				
Aprobación por comité académico *			X			
Recolección de datos				X		
Análisis Estadístico					X	
Conclusiones					X	

## Bibliografía

1. Bondy CA, Turner T, Consensus S, Group S. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. 2015;92(June):10–25.
2. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1487–95.
3. Loscalzo ML. Turner syndrome. *Pediatr Rev* [Internet]. 2008 Jul [cited 2016 May 22];29(7):219–27.
4. Catović A. Cytogenetics findings at Turner Syndrome and their correlation with clinical findings. *Bosn J basic Med Sci*;5(3):54–8.
5. Kesler S. Turner Syndrome. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008;16(7):1–13.
6. Forces B. Bone Development. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;(432):14–33.
7. Nadeem M, Roche EF. Review article Bone health in children and adolescent with Turner syndrome. 2012;25:823–33.
8. Kobayashi T, Kronenberg H. Minireview: Transcriptional regulation in development of bone. *Endocrinology.* 2005;146(3):1012–7.
9. Bryant RJ, Wastney ME, Martin BR, Wood O, McCabe GP, Morshidi M, et al. Racial differences in bone turnover and calcium metabolism in adolescent females. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1043–7.
10. Slemenda CW, Reister TK, Hui SL, Miller JZ, Christian JC, Johnston CC. Influences on skeletal mineralization in children and adolescents: Evidence for varying effects of sexual maturation and physical activity. *J Pediatr.* Elsevier; 1994;125(2):201–7.
11. Southard RN, Morris JD, Mahan JD, Hayes JR, Torch MA, Sommer A, et al. Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. *Radiology* . 1991;179(3):735–8.
12. Teegarden D, Proulx WR, Martin BR, Zhao J, McCabe GP, Lyle RM, et al. Peak bone mass in young women. *J Bone Miner Res.* 1995;10(5):711–5.
13. Recker RR, Davies KM, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB. Bone gain in young adult women. *JAMA* [Internet]. 1992; 268(17):2403–8.
14. Bachrach LK, Hastie T, Wang M, Narasimhan B, Marcus R, B DPLK, et al. Bone Mineral Acquisition in Healthy Asian , Hispanic , Black , and Caucasian Youth: A Longitudinal Study \*. 1999;84(12):4702–12.
15. Frost HM. Bone's mechanostat: A 2003 update. *Anat Rec Part a.* 2003;275A(August):1081–101.
16. Qi Z, Liu W, Lu J. The mechanisms underlying the beneficial effects of exercise on bone remodeling: Roles of bone-derived cytokines and microRNAs. *Prog Biophys Mol Biol.* Elsevier Ltd; 2016;
17. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res.* 1996;11(6):707–30.
18. Zemel BS, Leonard MB, Kelly A, Lappe JM, Gilsanz V, Oberfield S, et al. Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1265–73.
19. Binkovitz LA, Henwood MJ. Pediatric DXA: Technique and interpretation. *Pediatr Radiol.* 2007;37(1):21–31.

20. Kröger H, Kotaniemi A, Vainio P, Alhava E. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy x-ray absorptiometry. *Bone Miner.* 1992;17(1):75–85.
21. Lu PW, Cowell CT, Lloyd-Jones SA, Briody JN, Howman-Giles R, Lu P, Cowell C, Lloyd-Jones S, Briody JH-GR. Volumetric Bone Mineral Density in Normal Subjects, Aged 5-27 Years\*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1586–90.
22. Positions O, Society I, Densitometry C, International T, Conferences PD, Ad- IS, et al. 2013 ISCD Combined Official Positions.
23. Tamayo J, Diaz R, Lazcano-Ponce E, Muñoz M, Huitrón G, Halley E, et al. Reference values for areal bone mineral density among a healthy Mexican population. *Salud Publica Mex.* 2009;51(1):56–83.
24. Oliveira CS, Alves C. The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome. *Endocrinología y Nutrición.* 2011. 58(8):433-42.
25. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: Genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(2):81–9.
26. Kronenberg HM, Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature.* 2003;423(6937):332–6.
27. Holroyd CR, Davies JH, Taylor P, Jameson K, Rivett C, Cooper C, et al. Reduced cortical bone density with normal trabecular bone density in girls with Turner syndrome. *Osteoporos Int.* 2010;21(12):2093–9.
28. Gravholt CH, Vestergaard P, Hermann AP, Mosekilde L, Brixen K, Christiansen JS. Increased fracture rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey. *Clin Endocrinol.* 2003;59(1):89–96.
29. Briody J, Moore BIN, Garnett S, Lu PEIWEN, Cowell CT, Diabetes WH, et al. Importance of Estrogen on Bone Health in Turner Syndrome: A Cross-Sectional and Longitudinal Study Using Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. 2016;89:193–9.
30. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(1):4–8.
31. Ari M, Bakalov VK, Hill S, Bondy CA. The effects of growth hormone treatment on bone mineral density and body composition in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4302–5.
32. Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, van Teunenbroek A, van Leeuwen WJ, Asarfi A, et al. Bone mineral density assessed by phalangeal radiographic absorptiometry before and during long-term growth hormone treatment in girls with Turner's syndrome participating in a randomized dose-response study. *Pediatr Res.* 2001;50(3):417–22.
33. Nour MA, Burt LA, Perry RJ, Stephure DK, Hanley DA, Boyd SK. Impact of Growth Hormone on Adult Bone Quality in Turner Syndrome: A HR-pQCT Study. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(1):49–59.
34. Gravholt CH, Lauridsen AL, Brixen K, Mosekilde L, Heickendorff L, Christiansen JS. Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult Turner syndrome: A cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2798–808.
35. Sass TC, De Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Asarfi A, Van Leeuwen WJ, Van Teunenbroek A, et al. A longitudinal study on bone mineral density until adulthood in girls with Turner's syndrome participating in a growth hormone injection frequency-response trial. *Clin Endocrinol.* 2000;52(5):531–6.
36. Bakalov VK, Foodim J, Bondy CA. Bone density and fractures in Turner syndrome.

- Int Congr Ser. 2006;1298:160–7.
37. Lemeshow S, Hosmer Jr DW, Klar J, Lwanga SK. Adequacy of Sample Size in Health Studies. 1990;247.