



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

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D<sub>3</sub>  
TRATAMIENTO CON ESTRÓGENOS Y HORMONA DE  
CRECIMIENTO EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE TURNER

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. Mónica Valdez Campuzano

TUTOR:

Dr. Darío Jorge Mario Molina Díaz

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023





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.

**HOJA DE FIRMAS**

---

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



---

**M. en C. DARÍO JORGE MARIO MOLINA DÍAZ**

**MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por quien esto y todo es posible.

A mis padres, quienes me apoyan incondicionalmente desde la distancia y me dan fuerzas cuando siento que ya no las tengo. Las personas que más amo y admiro en el mundo.

A Erik, mi pilar del día a día, quien me escucha, me apoya y me alienta desde el primer día que decidí tomar este camino.

A mis hermanos, a quienes amo con el alma, gracias por los ánimos desde lejos. Hacen que todo el proceso sea menos difícil.

A mi maestro, el Dr. Mario Molina, quien es una inspiración para mí y fue crucial para la realización de esta tesis. Gracias por tanta paciencia, por las palabras de apoyo, por cada momento dedicado a aclarar mis dudas.

A mis compañeros de lucha que se volvieron mis hermanos, Linda, Nancy, Rodrigo y Michelle. Gracias por los buenos momentos, por convertir momentos difíciles en alegrías, por apoyarnos en situaciones de tanto estrés, y por hacer que este camino complicado sea una muy linda etapa juntos.

A mi mamá de la residencia, mi querida R6 de diabetes. Gracias Mariana por el apoyo incondicional, por estar presente para mí en cada duda, por tantas enseñanzas y tanta paciencia todos los días.

A Adriana y a Daniel, gracias por las risas de todos los días. Por hacer más llevadero el día a día y darme fuerzas para culminar.

A los niños de México, por quienes trabajamos diariamente, para los que dedicamos nuestra vida y quienes han sido los que nos han forjado como endocrinólogos peditras.

Les agradezco, y hago presente mi gran afecto hacia todos ustedes.

## INDICE

RESUMEN .....	5
ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO .....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	24
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	25
HIPÓTESIS.....	26
OBJETIVOS .....	26
General.....	26
Específicos .....	26
MÉTODOS.....	27
Diseño:.....	27
Universo de trabajo: .....	27
Límite de tiempo: .....	27
Límite de Espacio: .....	27
Criterios de inclusión: .....	27
Criterios de exclusión: .....	27
Variables de estudio .....	27
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES .....	28
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	32
RESULTADOS .....	33
DISCUSIÓN .....	39
CONCLUSIÓN.....	44
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	46
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	51

## RESUMEN

El Síndrome de Turner es el conjunto de rasgos fenotípicos que incluye hipogonadismo por disgenesia gonadal, talla baja y otros trastornos del desarrollo esquelético que hacen de este síndrome una auténtica displasia ósea.

Distintos autores han observado que el tratamiento con GH en niñas con síndrome de Turner incrementa la densidad mineral ósea, aunque esto no ocurre en todos los casos. La osteopenia persiste en la edad adulta, con disminución del pico de masa ósea a pesar del prolongado tratamiento con E2. El fallo del tratamiento con E2 o GH en normalizar totalmente la densidad mineral ósea, sugiere que estas hormonas no son las únicas causantes de la osteopenia.

Los objetivos de este trabajo son determinar el estado de la densidad mineral ósea evaluada mediante densitometría en pacientes con síndrome de Turner, relacionar las alteraciones esqueléticas a una posible deficiencia de vitamina D, así como evaluar el estado nutricional de las pacientes con ST.

**Materiales y Métodos:** Estudio transversal, analítico. Se incluyeron a las adolescentes con ST atendidas en la consulta externa de endocrinología en el Hospital Infantil de México Federico Gómez desde enero del 2000 a diciembre del 2021. El estudio se basó en la revisión de 42 expedientes. Se dividió a las pacientes en tres grupos de acuerdo con los niveles de 25-OH vitamina D según la SAE en deficiencia, insuficiencia y suficiencia, y se correlacionó con los resultados de la densitometría tomando como referencia la osteopenia valores de z-core menor o igual a -1.5.

**Resultados:** Se incluyó a 42 niñas con edades comprendidas entre los 6,6 años y 19,6 años, una media de  $14,82 \pm 3,1$  años. Del total de niñas el 66,7% tuvo baja densidad mineral ósea. Se encontró una media de valores de 23.10 ng/ml con DMO baja en comparación con una media de 29,2 ng/ml, quienes tuvieron DMO normal. El cariotipo más frecuente fue 45X0 con un 64,3 %. En cuanto a la suficiencia de vitamina D el 38,1 % está en deficiencia, el 35,7 % en insuficiencia y el 26,2 % en suficiencia. Se observó que existe diferencia significativa entre las mediciones de la densitometría de cuerpo total basal y de control ( $p < 0,001$ ), intervalo de confianza del 95% (-0.54 y -0.32), presentándose una mejoría en ambas.

**Las limitaciones del estudio:** Se trata de un estudio transversal en donde no se puede determinar causalidad, solo asociación.

## ANTECEDENTES Y 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<sup>1</sup>.

La primera descripción corresponde a Ullrich en 1930<sup>2</sup>, documentando Henry H. Turner en 1938 siete casos con el síndrome, pero no fue hasta 1959 cuando C. E. Ford descubre su base genética<sup>3</sup>.

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, hipótesis más aceptada actualmente<sup>4</sup>.

Existen diferentes fórmulas cromosómicas en el ST: el denominado ST “clásico” o cariotipo 45 X0 (45-50%), mosaicos (45 X0/46 XX) (15-25%), englobado dentro de la disgenesia gonadal mixta (45 X0/46 XY) (10-12%), con anomalías estructurales en uno de los cromosomas X (10%): cromosoma X en anillo, isocromosoma X, deleciones selectivas (en Xp22.3 ocasionan displasia ósea más marcada, las deleciones en Xq) y formando parte de mosaicismo triple X (45 X0/47 XXX; 45 X0/46 XX/47 XXX) (3%)<sup>6</sup>.

Estos diferentes cariotipos no son predictores del fenotipo, especialmente en casos de mosaicismo, debido a la imposibilidad de conocer la carga genética exacta en la globalidad de los tejidos diana<sup>6</sup>. Generalmente los mosaicismos presentan fenotipos más atenuados, con menor frecuencia y gravedad de cardiopatías, alteraciones linfáticas y mayor tasa de embarazos espontáneos, aunque también de abortos tempranos<sup>7</sup>. No obstante, aquellos mosaicismos 45 X0/46 XX con diagnóstico posnatal suelen tener mayor gravedad clínica que algunos casos detectados intraútero, ya que en muchos de ellos el diagnóstico es incidental dentro de un cariotipo realizado en otros contextos, por ejemplo, la edad materna avanzada. Los cromosomas X en anillo a veces se asocian a discapacidad intelectual<sup>8</sup>. La ausencia de los brazos cortos del cromosoma X se asocia a talla baja y fenotipo característico, cardiopatía e hipotiroidismo autoinmune, este último también más prevalente en los isocromosomas Xq. Por el contrario, la falta de brazos largos se relaciona con mayor tasa de disgenesia gonadal y menos estigmas físicos, como la talla baja<sup>7,8</sup>.

La expresión fenotípica del ST se puede explicar en base a tres teorías: estado de haploinsuficiencia de genes que normalmente se expresan en los dos cromosomas

sexuales y que escaparían al fenómeno de inactivación, fenómeno de imprinting que modifica la expresión del gen en función de su procedencia, paterna o materna, y por efectos inespecíficos secundarios al desbalance cromosómico<sup>9</sup>. El amplio espectro de signos somáticos presente en el ST indica que diferentes genes localizados en el cromosoma X pueden ser responsables del fenotipo completo. La talla baja se ha asociado con haploinsuficiencia de la región pseudoautosómica de los cromosomas X o Y (región distal a la región Xp22.2); en esta región asienta el gen SHOX (short-stature homeobox) (Xp22.33) responsable del crecimiento y de otros hallazgos esqueléticos como la deformidad de Madelung; posiblemente otros genes localizados en el brazo corto del cromosoma X contribuyan a la variabilidad observada en el retraso de crecimiento<sup>10</sup>. Aunque no existen hallazgos genéticos que expliquen la afectación visceral y de tejidos blandos, algunos datos fenotípicos como el linfedema, el pterigium colli y las anomalías cardíacas se han asociado con la hipoplasia linfática relacionada con genes que escapan a la inactivación del cromosoma X próximos a la región Xp11.3. Hay varios genes relacionados con la disgenesia gonadal como el DFFRX (Drosophilla fat facets related X en la región Xp11.4), ZFX (zinc finger X en la región distal Xp) y los genes RPS4X (gen que codifica una isoforma de la proteína ribosomal S4) y DIAPH2 (gen necesario para una normal función ovárica) que mapean en el Xq. Para otros autores la atresia prematura de los oocitos radica en un desbalance cromosómico<sup>9,10</sup>.

### Diagnóstico prenatal

Las anomalías de los cromosomas sexuales se detectan cada vez más prenatalmente mediante muestreo de vellosidades coriónicas o amniocentesis, y el asesoramiento genético antes de cualquier procedimiento de diagnóstico prenatal siempre debe incluir la discusión de la posibilidad de detectarlas<sup>11</sup>. Ciertos hallazgos ecográficos indican una mayor probabilidad de ST. La presencia de higromas quísticos hace más probable el diagnóstico<sup>12</sup>. Otros hallazgos ecográficos sugestivos son coartación de aorta y/o defectos cardíacos del lado izquierdo, braquicefalia, anomalías renales, polihidramnios, oligohidramnios y retraso del crecimiento<sup>13</sup>. La detección anómala del suero materno triple o cuádruple (fetoproteína, gonadotropina coriónica humana, inhibina A y estriol no conjugado) también puede sugerir el diagnóstico de ST<sup>14</sup>. La ecografía y el cribado del suero materno no son diagnósticos, y para realizar un diagnóstico prenatal de ST es obligatoria la confirmación del cariotipo.

El resultado posnatal y el cariotipo constitucional de las personas con monosomía cromosómica sexual diagnosticada prenatalmente son inciertos, especialmente en los casos de mosaico. Por lo tanto, los cromosomas deben reevaluarse en el periodo posnatal en todos los casos. El grado de mosaicismo detectado prenatalmente generalmente no es predictivo de la gravedad del fenotipo<sup>15</sup>. En general, cualquiera de las características del ST se puede ver prácticamente con cualquiera de las constituciones cromosómicas comunes. Los fetos 45,X sin mosaico con derrame pleural o higroma quístico a menudo abortan espontáneamente<sup>14,15</sup>. No obstante, un cariotipo 45,X, incluso con evidencia ecográfica de higroma quístico, linfedema y derrames, es compatible con el parto de un recién nacido viable<sup>11</sup>.

La consejería prenatal siempre debe involucrar la discusión de la variabilidad de las características, la probabilidad de baja estatura e insuficiencia ovárica y su manejo. Debe enfatizarse que la mayoría de las personas con ST tienen puntajes de inteligencia en el rango normal, aunque pueden tener tipos específicos de problemas de aprendizaje. Niñas y mujeres en un estudio indicaron que luchar con su infertilidad fue el mayor desafío que enfrentaron para adaptarse a una vida con ST<sup>16</sup>.

#### Diagnóstico posnatal

A todas las personas con sospecha de ST se les debe realizar un cariotipo. El American College of Medical Genetics recomienda un cariotipo estándar de 30 células e identifica al menos un 10 % de mosaicismo con un 95 % de confianza<sup>11</sup>, aunque se pueden contar metafases adicionales o realizar estudios de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) si existe una fuerte sospecha de mosaicismo no detectado<sup>11,17</sup>. Aunque un cariotipo de sangre periférica suele ser adecuado, si existe una fuerte sospecha clínica de ST, a pesar de un cariotipo de sangre normal, se puede examinar un segundo tejido, como la piel.

La prueba de material del cromosoma Y se debe realizar en cualquier paciente (o feto) con ST con un cromosoma marcador (un fragmento cromosómico sexual de origen desconocido, es decir, X frente a Y). Esto se puede lograr mediante estudios de ADN o FISH utilizando una sonda centromérica Y, complementada según sea necesario con sondas de brazo corto y largo. La presencia de virilización en un paciente con ST debe impulsar la búsqueda de un tumor gonadal, suprarrenal o de la línea media, así como la investigación del cariotipo en busca de material Y. La prevalencia y la importancia clínica del material Y críptico detectado solo por FISH o análisis de ADN en pacientes sin virilización o un marcador cromosómico necesita investigación adicional. Los falsos

positivos pueden ser un problema con los métodos de detección de Y basados en PCR altamente sensibles<sup>17</sup>.

La prevalencia se estima en torno a 1/2500-3000 recién nacidas vivas, aunque hoy se conoce que los fetos 45 X0 suponen un 1-1.5% de las concepciones, siendo un 99% abortos espontáneos y un 1% aquellos que sobrevivirían<sup>4</sup>. De hecho, el ST se implica en un 10% de las pérdidas acaecidas durante el primer trimestre de gestación<sup>5</sup>.

### **Factores de riesgo endocrinos y metabólicos**

#### **A. Deficiencia o resistencia a la hormona del crecimiento**

La haploinsuficiencia de SHOX provoca una talla final reducida en el 95-99 % de las mujeres con ST<sup>18</sup>. Además de esta perturbación genética del crecimiento, existe un desequilibrio no resuelto en el eje "GH-IGF-1-proteína vinculante". Esta alteración puede implicar una resistencia relativa a las acciones de la GH<sup>19</sup>, falla en la producción hipofisaria de GH o aumento de la unión al suero. Algunos autores han encontrado que la secreción espontánea y/o estimulada de GH está disminuida, mientras que otros han demostrado una secreción normal de GH<sup>20</sup>. La bioactividad de la GH circulante también puede reducirse, y hay niveles bajos de IGF-1, así como de IGF-1 libre y bioactiva<sup>21</sup>. Además, aumenta la proteólisis de las proteínas de unión de IGF, lo que posiblemente impide el suministro normal de IGF-1 a los tejidos<sup>22</sup>.

La señalización desordenada dentro del eje GH-IGF-1 puede muy bien extenderse más allá del ámbito de la estatura física en el ST, afectando otros sistemas de órganos como el sistema cardiovascular. Comparativamente, el pronóstico cardiovascular se altera en la deficiencia manifiesta de GH, y los niveles bajos de IGF-1 aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio, incluso en ausencia de una desviación claramente patológica del eje GH-IGF-1<sup>23</sup>. Sin embargo, la GH estimula la producción hepática de IGF-1 a través de acciones autocrinas y paracrinas, que a su vez regulan una miríada de células cardiovasculares, incluidos los miocitos cardíacos, los fibroblastos y las células del músculo liso vascular. Está bien establecido que muchas características cardiovasculares y metabólicas del ST están presentes en otros estados de deficiencia de GH. Se necesitan estudios adicionales para evaluar el papel de una desviación en el eje GH-IGF-I a estas características comunes que incluyen resistencia a la insulina y adiposidad visceral, así como cambios desfavorables en el grosor íntima-media, función del ventrículo izquierdo, presión arterial, impulso simpático, rendimiento en el ejercicio y el sistema de coagulación<sup>18</sup>. El aumento de la actividad del eje GH-IGF-1 desde niveles

normales bajos beneficia a los marcadores de riesgo cardiovascular, como la presión arterial, la resistencia vascular y la sensibilidad a la insulina, así como a los niveles del sistema inmunitario<sup>24</sup>.

#### B. Deficiencia de estrógenos

La deficiencia de estrógenos es común en el síndrome de Turner, donde aproximadamente el 80% no experimenta la pubarquia o la menarquia espontánea. La insuficiencia ovárica prematura a menudo se produce en la adolescencia o en la edad adulta temprana y es causada por la apoptosis de los folículos ováricos que comienza en la vida fetal y progresa a ritmos variables<sup>25</sup>. La etiología de esta muerte gonadal no está definida. Las muestras de sangre del cordón umbilical han mostrado un aumento de la apoptosis espontánea, así como niveles más altos de apoptosis mediada por las vías TNF y CD95, y también puede estar involucrada la sobreexpresión de la sustancia inhibidora de Müller en las células de la granulosa ovárica. Debido a esta pérdida de la función ovárica, la deficiencia de estrógeno y progestágeno de por vida a menudo prevalece, y solo entre el 2% y el 5% pueden lograr un embarazo sin ayuda<sup>18</sup>. Por lo tanto, la terapia de reemplazo de estrógenos es necesaria para la feminización, el logro y el mantenimiento de una densidad mineral ósea normal. Las preocupaciones iniciales sobre la introducción temprana de estrógenos como causa del cierre de la placa de crecimiento y la reducción de la altura final están siendo rechazadas. Para la estatura final, se muestran efectos positivos con la GH humana recombinante a pesar del comienzo temprano del tratamiento con estrógenos<sup>26</sup>. Después de la introducción, la terapia de reemplazo estrogénica debe continuar durante toda la edad adulta, con el objetivo de un tiempo total de exposición comparable al de la síntesis normal de hormonas sexuales<sup>18</sup>.

La síntesis endógena de estrógenos por parte de los ovarios es crucial para la salud cardiovascular, como se aprecia por el impacto pronóstico adverso de la disminución de la función ovárica en la menopausia normal y la insuficiencia ovárica prematura<sup>27</sup>. El estrógeno ejerce efectos cardiovasculares directos sobre los receptores nucleares de las células del músculo liso vascular, las células endoteliales y los cardiomiocitos<sup>26</sup>. El estrógeno endógeno regula la síntesis hepática de factores de coagulación sanguínea y lipoproteínas y promueve la pérdida de grasa visceral y aumenta la sensibilidad a la insulina<sup>26</sup>. Al mismo tiempo, el estrógeno regula a la baja el sistema inmunitario y antagoniza el sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>28</sup>.

Puede haber influencias complejas e individualizadas de la terapia de reemplazo de estrógenos en diferentes estados de deficiencia de éstos. Se cree que los beneficios cardiovasculares están inversamente relacionados con la duración de la deficiencia de estrógenos antes de la introducción de la terapia de reemplazo de éstos<sup>26</sup>. El estrógeno exógeno se conceptualiza como una hormona pleiotrópica que puede mejorar y agravar el pronóstico cardiovascular, dependiendo del sustrato aterosclerótico del individuo y siendo crucial el momento del tratamiento. En general, los hallazgos son congruentes con los efectos conocidos de los estrógenos en las células cardiovasculares, lo que provoca una liberación aguda de monóxido de nitrógeno y una regulación positiva de la expresión de la sintasa de monóxido de nitrógeno en el endotelio, lo que a su vez relaja las células del músculo liso vascular y tiene efectos antiinflamatorios<sup>26</sup>. El estrógeno también parece influir de manera beneficiosa en la síntesis de la matriz extracelular y en la proliferación de células del músculo liso vascular<sup>26</sup>. Por estas razones, la terapia de reemplazo de estrógenos en dosis apropiadas podría proteger contra la aterosclerosis en el ST, e incluso puede antagonizar una regulación positiva tentativa del eje de metaloproteinasa de matriz de células de músculo liso vascular TGF- $\beta$ 1 en la pared aórtica. Sin embargo, la terapia de reemplazo de estrógeno también puede promover un estado procoagulante y contribuir a un riesgo aparentemente mayor de formación de trombos venosos. Este efecto adverso se observa en el entorno anticonceptivo y posmenopáusico<sup>27</sup> y se ha propuesto que los estrógenos orales provocan un estado procoagulante secundario a los hepatocitos que responden a niveles altos de estrógeno a través de una mayor síntesis de proteína<sup>26</sup>. En teoría, esto puede evitarse mediante la administración transdérmica o subcutánea. Algunos estudios informan niveles estacionarios de factores de coagulación, mientras que otros encuentran niveles elevados de fibrinógeno durante el tratamiento con estrógenos<sup>29</sup>. Aunque la vía transdérmica puede ofrecer un perfil más fisiológico, la vía de administración no tuvo influencia sobre otros marcadores de riesgo cardiovascular en el ST<sup>30</sup>. Más allá de la vía de administración, el componente de progestina de la terapia de reemplazo de hormonas sexuales también puede ser relevante para los efectos cardiovasculares; algunas progestinas activan los receptores de andrógenos y mineralocorticoides y potencialmente se oponen a los efectos ventajosos de los estrógenos<sup>18,29,30</sup>.

Los cambios metabólicos durante la terapia de reemplazo de estrógenos pueden afectar la enfermedad cardiovascular. Se ha inferido que el suministro de estrógeno en síndrome de Turner mejora el metabolismo con una disminución del tejido adiposo visceral, un

aumento del colesterol de lipoproteínas de alta densidad y niveles mejorados de adipoquinas circulantes<sup>18</sup>.

Si bien más del 20% de las pacientes con ST desarrollan pubertad espontáneamente, la gran mayoría no lo hace, y es en este grupo en el que la inducción de la pubertad por medio de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) es de gran importancia, ya que promueve el desarrollo oportuno de los caracteres sexuales secundarios, mejor funcionamiento psicosocial y adecuada adquisición del pico de masa ósea en las adolescentes<sup>31</sup>. El inicio, la dosis y la forma de dicha inducción puberal debe asemejarse lo más posible al proceso fisiológico. La administración oral de estrógenos es muy utilizada, sin embargo, las vías transdérmica e inyectable parecieran ser alternativas más fisiológicas. Bondy et al.<sup>11</sup> aconsejan el inicio temprano a la edad de 12 años con dosis bajas de estradiol (la décima parte de la dosis de reemplazo en el adulto) y un aumento gradual en un período de 2 a 4 años, hasta alcanzar la dosis que garantiza niveles adecuados de estradiol en la mujer adulta (estradiol oral 2 mg/d; estradiol transdérmico 0,1 mg/d; cipionato de estradiol inyectable 2,5 mg/mes). Se recomienda postergar la combinación con progestágenos hasta la aparición del primer sangrado o 2 años posterior al inicio del tratamiento con estrógenos<sup>31</sup>.

### C. Defectos en el crecimiento y desarrollo óseo

El retardo en el crecimiento esquelético y la talla baja presentes en las pacientes con ST suelen estar acompañados de otras anomalías óseas como metacarpianos cortos, cubitus valgus, genu valgum, deformidad de Madelung, micrognatia y paladar ojival, las cuales también se hallan presentes, con mayor o menor frecuencia, en otras patologías como el síndrome de Léri-Weill y la displasia mesomélica de Langer. Se ha detectado que estas últimas patologías son productos de diferentes deleciones del gen SHOX ubicado en la región pseudoautosómica PAR 1 cercana al telómero de los cromosomas sexuales. Dado que todas las pacientes con ST presentan deleción heterocigota de dicho gen por la ausencia total o parcial del cromosoma X, se sostiene que las anomalías desarrollo óseo son consecuencia de la haploinsuficiencia del gen SHOX<sup>31</sup>.

El gen SHOX codifica para un factor de transcripción SHOX que estaría involucrado, entre otras funciones, en el crecimiento y desarrollo óseo. Estudios de inmunohistoquímica mostraron su expresión en los condrocitos hipertróficos del cartílago de crecimiento humano fetal y puberal, lo que sugiere que podría regular la diferenciación de los condrocitos a este nivel. La insuficiencia de SHOX podría promover la proliferación atípica

y la diferenciación defectuosa de los condrocitos, siendo de esta manera responsable del retardo de crecimiento y, por ende, de la baja talla, así como también de las anomalías esqueléticas del ST y demás patologías que muestran delecciones de SHOX<sup>32</sup>.

### Salud ósea en niños y adolescentes con síndrome de Turner

La densidad mineral ósea reducida no es infrecuente en las personas con ST, y es una preocupación importante para los profesionales de la salud y los pacientes. Los huesos corticales y trabeculares pueden verse afectados<sup>33</sup>.

La masa o densidad ósea se ha medido mediante diversas técnicas. Estos incluyen la radiografía esquelética convencional, la fotodensitometría radiográfica, la absorciometría de energía única, la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) o la tomografía computarizada cuantitativa (QCT). La densidad mineral ósea (DMO) se puede medir en sitios apendiculares o axiales, como el talón y la muñeca o la cadera y la columna, respectivamente<sup>32</sup>. La osteoporosis se caracteriza por una masa ósea baja y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad ósea y, en última instancia, las fracturas<sup>33,34</sup>. La osteoporosis puede ser primaria, como en la osteogénesis imperfecta, o secundaria, como en la movilidad reducida, los esteroides sistémicos, los trastornos de la pubertad, la desnutrición y el bajo peso corporal y los trastornos inflamatorios<sup>35</sup>. En adultos jóvenes, la osteopenia y la osteoporosis se definieron como una DMO entre 1 y 2,5 DE y > 2,5 DE por debajo de la media, respectivamente<sup>34</sup>. En los niños, la DMO medida por DXA puede verse afectada por el tamaño del cuerpo. En consecuencia, esta metodología, por su naturaleza bidimensional, es notablemente influenciada por la talla baja, por lo que es probable que las personas de baja estatura reciban un diagnóstico erróneo de osteoporosis, a menos que se utilice la DMO volumétrica (DMOv)<sup>36</sup>. La DMO medida por DXA representa la densidad de área (gramos por centímetro cuadrado) pero no la densidad volumétrica (gramos por centímetro cúbico). La DMOA, denominada densidad mineral ósea aparente, de la columna lumbar se ha calculado y utilizado para tener en cuenta las diferencias en el tamaño de los huesos<sup>33</sup>.

No obstante, aun después de realizar las correcciones correspondientes a la talla, se detectó en reiterados estudios –tanto por DXA como por QCT– osteopenia y osteoporosis en sitios con claro predominio de hueso cortical como el cuello de fémur y el tercio proximal del radio, lo que sugiere un déficit real y selectivo del hueso cortical en estas

pacientes. Este déficit cortical es evidente en las niñas, pero es más notorio en las pacientes adultas, lo que sugiere que podría estar relacionado con una deficiencia estrogénica o andrónica en el momento clave de adquisición de la densidad mineral ósea<sup>37</sup>. En niñas sanas, los niveles de estrógenos experimentan una elevación característica antes y durante la pubertad, que favorece tanto la tasa de aposición ósea en endostio como la formación ósea periostica, lo que se traduce en un aumento del grosor de la cortical. La ausencia de pubertad espontánea y el inicio tardío de la terapia hormonal de reemplazo (THR) en las pacientes con ST impediría una formación normal del hueso cortical, el cual no mejora con la THR posterior. No se descarta que este déficit cortical pudiera producirse, al menos en parte, por la haploinsuficiencia de algún gen del cromosoma X como el gen SHOX, clave en el desarrollo y crecimiento óseo o por algún defecto propio del tejido conectivo que podría justificar también la elevada mortalidad por disección aórtica en pacientes estas. Defectos en el metabolismo de la vitamina D podrían también participar en la patogénesis de la osteopenia en el ST. Gravholt et al.<sup>38</sup> reportaron la existencia de niveles normales o bajos de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , disminución de 25OHD3 e incremento de PTH, lo que sugiere una adecuada conversión de 25OHD3 en  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , pero quizás disminuya en la captación del 25OHD3 o menor ingesta de vitamina D. Además, los pacientes con ST presentan disminución de DMO trabecular, producto de la deprivación crónica y sostenida de estribillos, que es más acuciante en pacientes que discontinúan la THR<sup>31</sup>.

El hueso cortical y trabecular comprenden el 80% y el 20% de la masa esquelética, respectivamente. El hueso cortical constituye la parte externa de todas las estructuras esqueléticas, mientras que el hueso trabecular se encuentra en el extremo de los huesos largos, a lo largo de los cuerpos vertebrales y en las porciones internas de la pelvis<sup>35</sup>. Se ha informado una DMO baja en el hueso cortical en individuos con síndrome de Turner. Bakalov et al.<sup>37</sup> sugirieron que las pacientes con síndrome de Turner experimentan una reducción selectiva de la DMO cortical. En un estudio de 41 mujeres con síndrome de Turner (de 18 a 45 años de edad) y 35 mujeres de control de la misma edad con insuficiencia ovárica prematura, pero cariotipo normal, aquellas con síndrome de Turner experimentaron una DMO cortical más baja en el tercio distal del radio en comparación con el grupo de control. Sin embargo, no se han observado diferencias significativas en la DMO en el radio ultradistal (sitio trabecular) entre los dos grupos<sup>37</sup>. Se sugiere que la deficiencia en la DMO del hueso cortical podría estar relacionada con la haploinsuficiencia del gen del cromosoma X más que con la exposición a hormonas ováricas<sup>37</sup>.

Una reducción selectiva en la DMO cortical fue confirmada por Holroyd et al.<sup>39</sup> en un estudio de 22 niñas con síndrome de Turner (edad media, 12,7 años) y 21 niñas con cariotipo normal (edad media, 12,9 años), donde aquellas con síndrome de Turner tenían una densidad ósea trabecular normal con una densidad ósea cortical reducida en comparación con las demás<sup>39</sup>. Se informó que la puntuación Z de DMOA en el cuello femoral y la vDMO cortical en el radio proximal, pero no la puntuación Z de DMOA en la columna lumbar, eran bajas en sujetos con síndrome de Turner<sup>39</sup>.

Los valores de vDMO en los sitios del hueso trabecular, que se ven afectados por los estrógenos, pueden disminuir en niñas con hipogonadismo puberales y pospuberales con ST y pueden deteriorarse a medida que las niñas crecen con ausencia de desarrollo puberal. En 67 niñas con ST (de 6 a 19 años de edad), Soucek et al.<sup>40</sup> informaron que se produjo una disminución de la DMOv trabecular en los grupos puberal y pospuberal, pero no en el grupo prepuberal; sin embargo, la DMOv cortical disminuyó en todos los grupos, donde las puntuaciones Z de la DMOv trabecular fueron -0,2, -0,7 y -1,4 en los grupos prepuberal, puberal y pospuberal, respectivamente, mientras que los valores respectivos de la DMOv cortical fueron -2,0, -1,6 y -1,0, respectivamente<sup>40</sup>.

En 57 pacientes con síndrome de Turner, de 16 a 54 años de edad, las pacientes con ciclo menstrual espontáneo experimentan una mayor DMO en la columna lumbar, en comparación con aquellas con amenorrea primaria<sup>41</sup>. En 58 pacientes, de 5 a 29 años, Costa et al. mostró que las pacientes con pubertad espontánea experimentan una mayor DMO de la columna lumbar, en comparación con aquellos con desarrollo puberal espontáneo ausente. En pacientes con pubertad inducida, se han informado puntuaciones Z de DMO más altas en aquellas que recibieron terapia con estrógenos durante más de 2 años<sup>42</sup>.

Las pacientes con ST pueden experimentar un aumento del 25% en el riesgo de fracturas causadas por trauma de impacto alto a medio. Este incremento del riesgo de fracturas muestra dos picos etarios bien destacados, el primero en la infancia, período en el que predominan enormemente las fracturas del antebrazo, y el segundo, después de los 45 años<sup>31</sup>. La existencia de estos dos picos etarios es reflejo de la complejidad etiológica del trastorno de la mineralización ósea que presentan estas pacientes, la cual obedece a un conjunto de factores que interactúan entre sí. La osteopenia/osteoporosis secundaria, anteriormente mencionada, podría llevar al aumento en el riesgo de fracturas después de los 45 años<sup>36</sup>.

El pico de incremento en el riesgo de fracturas presente en la infancia podría estar determinado, al menos en parte, por un defecto primario de la formación ósea. La haploinsuficiencia de genes situados en el cromosoma X podría ser responsable de una alteración mecánica en el sistema esquelético de las pacientes con ST. Estas pacientes poseen reducción en el tamaño de huesos tales como los del antebrazo (53%), las vértebras lumbares (18%) y los de la cadera (2%)<sup>36</sup>, siendo un factor de riesgo de fracturas. La alteración de la geometría ósea también constituye otro factor de riesgo importante.

Cabe destacar la mayor propensión de las pacientes con ST a las caídas, debido a cierto deterioro en la audición y el equilibrio, así como en la visión y en la función cognitiva visuoespacial y en la motricidad<sup>31</sup>.

En un estudio de 78 niñas con síndrome de Turner (de 4 a 13 años) y 28 controles de la misma edad, Ross et al.<sup>43</sup> demostraron que las fracturas de muñeca son mayores en las niñas con ST en comparación con el grupo control, con una tasa de incidencia anual de 9.1 de 1000 en las primeras y 3.5 de 1000 en las segundas.

El ejercicio físico y una dieta saludable con un aporte adecuado de calcio y vitamina D son fundamentales para optimizar la salud ósea. Se recomienda una ingesta adecuada de calcio y vitamina D porque muchas mujeres tienen niveles bajos de vitamina D<sup>11</sup>. Se debe evitar un índice de masa corporal alto para minimizar los riesgos de hipertensión y resistencia a la insulina. Los suplementos de vitamina D y/o calcio deben considerarse en pacientes con deficiencia de vitamina D y/o bajo consumo de calcio, respectivamente. El tratamiento adecuado con estrógenos mejora la DMO y es el pilar de la protección ósea. La terapia de reemplazo hormonal según la recomendación internacional es el pilar de la protección ósea en pacientes con ST<sup>11,33</sup>. Los pacientes con ST que presentan osteoporosis y riesgo de fracturas deben iniciar el tratamiento médico habitual para la osteoporosis. En niños con osteoporosis es necesario un abordaje multidisciplinario, con aportes del pediatra, fisioterapeuta y terapeuta ocupacional. La actividad física puede tener un efecto beneficioso sobre la densidad ósea<sup>33</sup>. La aptitud física es beneficiosa para la DMO y el grosor cortical.

La ingesta adecuada de calcio y vitamina D es esencial para la salud de los huesos. Ingesta de calcio de > 1000 mg y 1200-1500 mg de calcio elemental diariamente en los años previos a la adolescencia y después 11 años, respectivamente, es lo recomendado por el grupo de estudio del síndrome de Turner<sup>11</sup>. La suplementación con calcio y vitamina

D3 en pacientes con ST con niveles bajos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] es beneficiosa para la densidad ósea de la columna lumbar.

Los pacientes con ST tienen una función osteoblástica normal, pero no un metabolismo renal de la vitamina D.

### **Hormona de crecimiento y estrógenos**

La talla baja es el hallazgo más frecuente y uno de los problemas más preocupantes para las pacientes con ST<sup>31</sup>. Aquellas que no reciben tratamiento alcanzan estaturas de alrededor de 20 cm por debajo de la media de las mujeres sanas de su respectiva población<sup>44</sup>. A pesar de tener niveles séricos normales de GH, estas pacientes se benefician con la administración farmacológica de la hormona. La respuesta individual a la GH está determinada por numerosos factores, entre los que se destacan la altura individual y la edad al inicio de la terapia, la altura de los padres, la duración y la dosis empleada. Hamelin y col.<sup>45</sup> obtuvieron resultados que sugieren que la impronta ligada al cromosoma X también podría jugar un rol de importancia en la respuesta al tratamiento, ya que observaron que la retención del cromosoma X materno se asocia a una mejor respuesta al tratamiento con GH, si se la compara con la de aquellas niñas que presentan intacto el cromosoma paterno. Esto podría estar determinado por polimorfismos en genes relacionados con el mecanismo de acción de la hormona, como el gen del receptor de GH entre otros.

La edad óptima para el inicio del tratamiento con GH no se ha establecido, y debe ser considerado tan pronto como el fallo de crecimiento se haga evidente. Se recomienda comenzar con una dosis de 0,375 mg/kg/sem, que será más efectiva si se aplica diariamente por la noche. Esta dosis puede adaptarse de acuerdo con la respuesta individual del paciente y sus niveles de IGF-1<sup>31</sup>.

Los efectos positivos de la suplementación con GH y estrógenos sobre la DMO cortical y trabecular han sido informados por Sas et al.<sup>46</sup>. En un estudio de 19 niñas con ST (edad media de 13.3 años) mediante radiografía de falange, las puntuaciones medias de DMOv de los huesos corticales y trabeculares aumentaron significativamente durante el tratamiento con GH en combinación con dosis bajas de estrógenos. Este efecto se mantuvo 3 años después de la suspensión del tratamiento con GH y con el uso de

estrógenos en dosis para adultos. Sas et al. informaron que la puntuación DMOv ajustada por edad ósea en los huesos corticales y trabeculares aumenta significativamente en 68 niñas (de 2 a 11 años de edad) con ST durante 7 años de tratamiento con GH<sup>46</sup>. No está claro si el efecto de la GH es predominantemente en el hueso cortical y/o trabecular. Los datos son contradictorios, con un efecto positivo sobre la DMO cortical y trabecular, la DMO total y el grosor cortical, la DMO total y lumbar, y DMO cortical<sup>33</sup>. La GH tiene un efecto positivo en la DMOv trabecular, medida por QCT periférico (pQCT).

Resultados obtenidos en varios estudios realizados sugieren también un efecto positivo del tratamiento sobre la cortical. Durante el primer año la cortical se incrementa bruscamente y más tarde se estabiliza y según la ecuación de regresión esta evolución es significativa<sup>47</sup>. El incremento obtenido al cuarto año es de 0,6 DS con respecto al momento de iniciar el tratamiento, aunque el contraste de medias no es estadísticamente significativo. A ello habrá que añadir que la GH ha evitado el descenso experimentado de forma espontánea en las pacientes en las que a una edad similar su cortical estaba situada en -1,5 DS y en niñas tratadas al cuarto año estaban en 0,3 DS. Un fenómeno similar se ha observado con el diámetro; en los 4 años de tratamiento se produce un incremento de 0,5 DS, quedándose en -0,9 DS, mientras que las niñas a similar edad estaban en -1,9 DS<sup>47</sup>. Si el tratamiento con GH puede compensar el déficit de estrógenos en el hipogonadismo, no es un hecho bien conocido. En experimentación animal, en situación de hipogonadismo farmacológico, el tratamiento con GH preservó la masa ósea<sup>48</sup>. En niñas adolescentes con síndrome de Turner que han recibido GH, la masa ósea estaba normalizada y al añadir estrógenos se incrementó<sup>49</sup>.

Los efectos de los estrógenos sobre la DMO no están relacionados con el cariotipo<sup>33</sup>. En 26 pacientes adultas con ST y 12 mujeres adultas con disgenesia gonadal pura, las pacientes que recibieron terapia de reemplazo de estrógeno a largo plazo, según lo recomendado, experimentaron una disminución en los marcadores de recambio óseo, en comparación con los grupos no tratados o tratados de manera insuficiente.

La disminución de la cortical a partir de los 9-12 años observada pudiera deberse a la falta de incremento de aposición endostal que ocurre normalmente con la llegada de la adolescencia lo cual indica un papel importante de los estrógenos en la adquisición del pico de masa ósea durante la pubertad, entre los 10 y 14 años en las niñas sanas<sup>47</sup>. Carrascosa et al<sup>50</sup> detectan que la densidad mineral ósea en L2-L4 en niñas con síndrome de Turner en pubertad espontánea se encuentra en el rango de lo normal, mientras que

las pacientes con pubertad inducida presentan osteopenia, lo cual sugiere que se requiere una función gonadal normal desde la infancia para adquirir un PMO adecuado. De todo esto se deduce que una alteración en el proceso puberal como ocurre en el síndrome de Turner puede tener un efecto negativo sobre la masa ósea<sup>50</sup>.

La interacción entre estrógenos, GH y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) puede ser también importante en la adquisición y mantenimiento de la masa ósea. En condiciones normales, durante la pubertad el incremento de los esteroides sexuales produce un aumento de la secreción de GH e IGF-1. En el síndrome de Turner se considera que la secreción de GH es similar a la de la población prepuberal normal pero existen datos contradictorios en la adolescencia. Mientras unos autores han comunicado una disminución del valor medio de GH de 24 h, de la amplitud y el número de pulsos entre los 9 y 20 años de edad, otros no han encontrado cambio en la secreción de GH con la edad<sup>51</sup>. Con respecto al IGF-1, Cuttler et al.<sup>52</sup> observaron descenso de sus concentraciones a partir de los 10 años sin presentar el incremento fisiológico de la adolescencia. También se ha constatado que la administración de etinilestradiol incrementa los valores de GH e IGF-1 y disminuye cuando se interrumpe el tratamiento<sup>52</sup>.

Es posible también que en las mujeres, los andrógenos ováricos y suprarrenales tengan un papel en la adquisición y el mantenimiento de la masa ósea. Las niñas con síndrome de Turner menores de 10 años no padecen alteraciones en la secreción de andrógenos, pero a partir de esa edad no experimentan incremento en su secreción, siendo a los 13 años los valores de dehidroepiandrosterona entre el 20 y el 30 % más bajos que en las niñas normales y los de testosterona y androstenediona el 50 y 60 %, respectivamente. El origen de la osteopenia en el síndrome de Turner parece ser de naturaleza multifactorial, ambos factores endógeno y hormonales se ven condicionados por la presencia de una anomalía génica en el cromosoma X<sup>47</sup>.

Diversos autores han descrito un efecto positivo del tratamiento con estrógenos sobre la recuperación de la masa ósea, aunque este efecto no se observa en todos los casos, atribuyéndolo al corto período de administración o al inicio del tratamiento en la adolescencia, respectivamente<sup>47</sup>. Pacientes adultas con síndrome de Turner presentan osteopenia a pesar del tratamiento prolongado con estrógenos, indicando que esto no es el único causante de la osteopenia. El momento de inicio de la terapia con estrógenos y la dosis a suministrar para normalizar el PMO es controvertido. Mientras que unos autores sugieren el inicio ya en plena adolescencia, debido a que las adolescentes que habían

sido tratadas con GH no presentaban osteopenia, para otros debería iniciarse en la niñez ya que las niñas que tomaron estrógenos antes de los 12 años, tenían una mayor DMO que las tratadas posteriormente, si bien no se evaluaron antes de iniciar el tratamiento para saber si las diferencias ya se encontraban presentes. La tendencia actual es disminuir la dosis y retrasar el inicio del tratamiento, para evitar el efecto negativo que los estrógenos ocasionarían sobre el crecimiento, siendo que la GH que se les suministra durante la niñez puede actuar como preventivo de la osteopenia<sup>47</sup>.

## **Vitamina D**

La vitamina D es una prohormona que tiene un papel central en el balance de calcio y fosfatos, así como en la estructura ósea. Existe en dos formas: colecalciferol (vitamina D3), que es sintetizada como resultado de la acción de la luz ultravioleta (UVB) sobre el 7-hidroxicolesterol y ergocalciferol (vitamina D2), que es la forma derivada de las plantas, metabolizado en una vía similar<sup>53</sup>.

La vitamina D proveniente de la dieta es absorbida desde el duodeno y el yeyuno hasta los vasos linfáticos, el 50% de la vitamina D es transferida a la proteína de unión a la vitamina D (DBP) en la sangre antes de su captación en el hígado. El colecalciferol es convertido en hormona 25-hidroxicolecalciferol (25-OHD) en el hígado, un paso altamente dependiente de sustrato, haciendo que los niveles de éstos sean un biomarcador útil de las reservas de vitamina D en el organismo. El tiempo de vida media es de 2-3 semanas. Un paso adicional de hidroxilación por la 1-alfa-hidroxilasa en los túbulos proximales del riñón produce la forma bioactiva de la vitamina D, la 1,25 hidroxicolecalciferol 1,25 (OH)<sub>2</sub>D o calcitriol<sup>53,54</sup>.

La parathormona (PTH), la hipocalcemia y la hipofosfatemia son los mayores inductores de la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa. Un incremento en la producción de calcitriol se vuelve aparente a las pocas horas después del estímulo, con un tiempo de vida media de pocas horas<sup>54</sup>.

La vitamina D y sus metabolitos son transportados en el suero, aproximadamente en un 85% por la proteína de unión a la vitamina D (DBP), mostrando mayor afinidad por la 25-OHD. El restante 15% de la vitamina D y sus metabolitos son transportados por unión a la albúmina.

Recientemente la megalina, un receptor parecido a lipoproteínas que tiene afinidad por la DBP, ha sido propuesto como mediador de la toma de metabolitos de la vitamina D en el

túbulo proximal, lo cual sugiere que tiene un papel en asegurar la disponibilidad de 25-OHD para su hidroxilación en el riñón<sup>53</sup>.

El calcitriol se une al receptor de vitamina D (VDR), miembro de la familia de los receptores nucleares de los factores de transcripción, que se expresa en el intestino, células de los túbulos distales, osteoblastos, células de la paratiroides y otros tejidos no directamente involucrados en la homeostasis del calcio.

Tras la unión del VDR a su ligando, 1,25 (OH)<sub>2</sub>D, el receptor forma un heterodímero con el receptor X retinoide. El control transcripcional de genes específicos de respuesta a 1,25 (OH)<sub>2</sub>D se logra a través de la unión del VDR, vía su dominio de unión a ácido desoxirribonucleico (ADN), a un específico elemento de respuesta a vitamina D (VDRE) localizado en la región 5' promotora del gen regulado<sup>53,54</sup>.

En el hueso, la unión del calcitriol al VDR promueve la producción de osteocalcina y fosfatasa alcalina por los osteoblastos, teniendo los niveles de ambas correlación positiva con formación ósea, marcando un efecto neto en la movilización del calcio y el fosfato en el hueso. En el riñón el calcitriol facilita la acción de la PTH en el túbulo distal en la reabsorción de calcio. El mayor impacto del calcitriol es en el intestino delgado donde promueve la absorción del calcio y fosfatos en el yeyuno y duodeno.

Aún cuando la vitamina D3 y D2 poseen las mismas acciones fisiológicas, diferencias en la afinidad de DBP y los VDR, soportan la aseveración de que el colecalciferol y sus metabolitos son más biodisponibles que aquellos derivados del ergocalciferol.

La deficiencia de vitamina D en la actualidad se reconoce como un problema de salud pública. Desde la mediana edad hasta los adultos mayores, la deficiencia de vitamina D se ha asociado con enfermedades musculoesqueléticas, y cada vez hay más pruebas que demuestran que es un factor de riesgo en muchas enfermedades, entre ellas: osteoporosis, fracturas, sarcopenia y debilidad muscular, cáncer, enfermedades autoinmunes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades infecciosas, caídas, y cognición<sup>53</sup>

La Sociedad Americana de Endocrinología clasifica el estado de vitamina D en base a niveles de 25-OHD como deficiente en menores de 20 ng/ml, insuficiente entre 21-30 ng/ml y suficiente con niveles de 25-OHD entre 30-100 ng/ml<sup>55</sup>.

En un estado de deficiencia de vitamina D, además de un decremento en la absorción total de fosfatos, la absorción intestinal de calcio es del 10 al 15%, comparado con el 30%

en estados de suficiencia y hasta 80% en periodos de crecimiento activo. En condiciones de deficiencia de vitamina D los niveles bajos de calcio ionizado estimulan la secreción de PTH, la cual incrementa la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa, aumentando la síntesis de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ .

Esta elevación de la PTH también tiene efecto fisiológico en la pérdida de fósforo en la orina. Los niveles de calcio y fósforo bajos, así como el producto entre ellos, da como resultado la baja mineralización del hueso. Adicionalmente, el bajo nivel de fósforo causa falla en la apoptosis de condrocitos hipertróficos con abalonamiento celular y desorganización de la placa de crecimiento. La falla o retraso de la calcificación del osteoide lleva a la osteomalacia en huesos maduros. La osteomalacia en huesos inmaduros se conoce como raquitismo<sup>55</sup>.

Muchos tejidos como macrófagos, colon, próstata, cerebro y otros tienen la enzima 1-alfa-hidroxilasa para producir localmente  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Por lo tanto, en estos tejidos que no regulan el calcio, la vitamina D tiene el potencial de regular una serie de genes para facilitar el crecimiento y la diferenciación celular y posiblemente disminuir el riesgo de transformación celular en células cancerosas. La vitamina D es esencial para una gran cantidad de procesos fisiológicos, además de la homeostasis del calcio. También se ha demostrado que induce la diferenciación celular, inhibe la angiogénesis y posiblemente reduce la invasividad y el potencial metastásico de los tumores. Además, los receptores de vitamina D (VDR) están presentes en la mayoría de los tejidos y células del cuerpo, lo que permite  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  para ser uno de los reguladores más potentes del crecimiento celular tanto en células normales como cancerosas. Muchas proteínas que codifican genes que regulan la proliferación, la diferenciación y la apoptosis celular están moduladas en parte por la vitamina D. Por lo tanto, hay un número creciente de informes que implican enfermedades con insuficiencia de vitamina D<sup>53</sup>.

Desde un punto de vista fisiológico, parece natural considerar el papel de la vitamina D en las enfermedades óseas y articulares. De hecho, existe una correlación entre los valores de colecalciferol y la densidad mineral ósea<sup>56</sup>. La osteoporosis se caracteriza por la fragilidad ósea y la propensión a la fractura, lo que afecta morbilidad y mortalidad de los pacientes. En consecuencia, la osteoporosis en particular ha sido objeto de una serie de estudios que examinan el papel de la vitamina D y los complementos de calcio, demostrando un beneficio directo en la prevención de la osteoporosis con el mantenimiento de concentraciones adecuadas de vitamina D y calcio<sup>56</sup>.

En un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios que evaluaron el riesgo de fractura y calcio con suplementos de vitamina D realizado por Tang et al.<sup>57</sup>, demostraron una reducción general del riesgo del 12 % en fracturas de todos los tipos ( $p < 0,001$ )<sup>57</sup>.

La tasa de pérdida de densidad mineral ósea también disminuyó entre los estudios.

La actividad biológica de VTD está mediada por su receptor (VDR), que forma un complejo con el receptor de retinoides X (RXR). El heterodímero VDR-RXR se une a secuencias de ADN específicas, los VDRE (elementos de respuesta a la vitamina D), controlando así la transcripción de genes relacionados con el sistema inmunitario y el metabolismo del calcio. Se han descrito diferentes polimorfismos del receptor de vitamina D (VDR), entre ellos Cdx-2 (G > A), ubicado en la región promotora, y FokI (C > T), dentro del exón 2, que son polimorfismos funcionales asociados a cambios en el VDR proteína. Sin embargo, no se ha investigado a fondo un vínculo directo entre la presencia de estos polimorfismos y las condiciones clínicas que presentan los pacientes con ST. De hecho, pocos estudios se han ocupado de un análisis comparativo de ST y controles sanos en diferentes poblaciones, así como de la investigación de una relación entre los genotipos de VDR y las manifestaciones clínicas en pacientes con ST. En general, los datos disponibles aún no brindan un consenso con respecto a una asociación positiva entre el polimorfismo VDR y las condiciones clínicas en ST<sup>58</sup>.

Peralta López et al.<sup>59</sup> que demostraron que el genotipo T/T FokI en pacientes con ST estaba más asociado con la osteopenia de lo esperado por casualidad en comparación con pacientes con otros genotipos<sup>58,59</sup>.

Sin embargo, hay estudios que concluyen que las pacientes con ST poseen alteraciones en el metabolismo renal de la vitamina D en respuesta a estímulos fisiológicos. Además de esto, niveles bajos de 25 OH vitamina D fueron reportados en pacientes con ST, asociado a menor exposición solar por aislamiento social, ingesta deficiente y metabolismo alterado la vitamina D<sup>31</sup>.

Los sitios polimórficos Bsm I y Fok I del receptor de vitamina D pueden ser genéticos determinantes de la densidad ósea en pacientes con ST. Se informaron valores más bajos de DMO en pacientes portadores del genotipo bb (Bsm I) o ff (Fok I), en comparación con otros genotipos. Se sugirió que los sitios polimórficos Bsm I y Fok I del receptor de vitamina D son determinantes genéticos de la densidad ósea en pacientes con ST<sup>46</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El síndrome de Turner se define como el conjunto de rasgos fenotípicos que resulta de una anomalía cualitativa o cuantitativa de un cromosoma X. Incluye, entre otros, hipogonadismo por disgenesia gonadal, estatura baja y otros trastornos del desarrollo esquelético que hacen de este síndrome una auténtica displasia ósea.

El proceso de mineralización es paralelo al de crecimiento, siendo durante los primeros años de la vida y durante el desarrollo puberal cuando se produce una mayor aposición mineral del esqueleto, lo cual sugiere que los esteroides sexuales representan un factor importante en la adquisición del pico de masa ósea.

La GH de origen recombinante es el tratamiento fundamental para mejorar la baja talla; y el tratamiento con estrógenos persigue inducir la aparición de caracteres sexuales secundarios.

Distintos autores han observado que el tratamiento con GH en niñas con síndrome de Turner incrementa la masa ósea, aunque esto no ocurre en todos los casos. La osteopenia persiste en la edad adulta, con disminución del pico de masa ósea a pesar del prolongado tratamiento con estrógenos. El fallo del tratamiento con GH o estrógenos en normalizar totalmente la masa ósea, sugiere que estas hormonas no son las únicas causantes de la osteopenia, ya que todo ello se produce en el contexto de una posible alteración intrínseca del órgano diana que determinaría una cierta insensibilidad a los factores de crecimiento locales y asociado a una alteración cromosómica con los efectos que una aneuploidía puede causar en el crecimiento y diferenciación celular.

Por otro lado, es importante considerar el papel de la vitamina D en las enfermedades óseas y articulares. De hecho, existe una correlación entre los valores de colecalciferol y la densidad mineral ósea. En consecuencia, la osteoporosis en particular ha sido objeto de una serie de estudios que examinan el papel de la vitamina D y los complementos de calcio, demostrando un beneficio directo en la prevención de la osteoporosis con el mantenimiento de concentraciones adecuadas de vitamina D y calcio.

Sin embargo, hay estudios que concluyen que las pacientes con síndrome de Turner poseen alteraciones en el metabolismo renal de la vitamina D en respuesta a estímulos fisiológicos. Además de esto, niveles bajos de 25 OH vitamina D fueron reportados en estas pacientes, asociado a menor exposición solar por aislamiento social, ingesta deficiente y metabolismo alterado la vitamina D, sumado a polimorfismos del receptor de

vitamina D que podrían ser determinantes genéticos de la densidad mineral ósea en pacientes con síndrome de Turner.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el efecto de la suplementación con vitamina D<sub>3</sub>, el tratamiento con estrógenos y hormona de crecimiento en la densidad mineral ósea en pacientes pediátricos con síndrome de Turner?

## **JUSTIFICACIÓN**

La densidad mineral ósea reducida no es infrecuente en las pacientes con síndrome de Turner, y es una preocupación importante para los profesionales de la salud y los pacientes.

Es bien sabido que este déficit cortical está relacionado con una deficiencia estrogénica en el momento clave de adquisición de la masa ósea. Sin embargo, la osteopenia muchas veces persiste en la edad adulta, a pesar del tratamiento prolongado con estrógenos.

Distintos autores han observado que el tratamiento con hormona de crecimiento incrementa la masa ósea, aunque esto tampoco ocurre en todos los casos.

Además de esto, se ha documentado una mayor deficiencia de vitamina D en pacientes con síndrome de Turner, asociado a alteraciones del metabolismo renal y a polimorfismos del receptor de vitamina D.

Por lo tanto, la osteopenia documentada en estas pacientes es de etiología multifactorial, por lo que el tratamiento es complejo y multidisciplinario.

Existen pocos estudios que hayan evaluado el impacto del suministro de vitamina D y el tratamiento con estrógenos y hormona de crecimiento en la densidad mineral ósea en estas pacientes.

## **HIPÓTESIS**

El suministro de vitamina D<sub>3</sub>, el tratamiento con hormona de crecimiento y estrógenos incrementa la densidad mineral ósea en adolescentes con síndrome de Turner.

## **OBJETIVOS**

### General

- Determinar densidad mineral ósea evaluada mediante densitometría en pacientes con síndrome de Turner.

### Específicos

- Relacionar las alteraciones esqueléticas a una posible deficiencia de vitamina D.
- Evaluar el estado nutricional de las pacientes con ST.

## **MÉTODOS**

**Diseño:** Es un estudio transversal, analítico.

**Universo de trabajo:** Adolescentes con ST que acuden al Hospital Infantil de México Federico Gómez

**Límite de tiempo:** De enero del 2000 a diciembre del 2021

**Límite de Espacio:** Servicio Endocrinología. Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

### **Criterios de inclusión:**

Adolescentes con ST confirmado por cariotipo

Pacientes quienes se realizaron densitometrías óseas al inicio del tratamiento y de control.

### **Criterios de exclusión:**

Pacientes con expediente incompleto.

### **Variables de estudio**

**Dependiente / resultado:** Densidad mineral ósea

**Variable independiente:** Edad, peso, IMC, niveles de 25-OH vitamina D, suplementación con vitamina D, tratamiento con estrógenos vía oral, tratamiento con hormona de crecimiento, ejercicio.

## DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de Medición</b>
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección	Cuantitativa continua	Años
Edad ósea	Indicador de la edad biológica del individuo.	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección	Cuantitativa continua	Años
Peso	Parámetro antropométrico que valora el estado nutricional del organismo determinado mediante báscula de pie y aproximado a la décima de kilogramo más próxima.	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Parámetro antropométrico que valora el crecimiento del organismo y es la distancia entre el vértex y el plano de sustentación, obtenido mediante un estadímetro y	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección	Cuantitativa continua	Metros

	ajustado al centímetro más próximo.			
IMC	Índice que representa la proporción de grasa corporal, se expresa como el peso en kilogramos dividido entre la talla al cuadrado, expresada en metros.	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección	Cuantitativa continua	Kg/m <sup>2</sup>
Cariotipo	Patrón cromosómico expresado a través de un código, establecido por convenio, que describe las características de los cromosomas.	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección	Cualitativa nominal	45 X0 45 X0/46XX 45 X0/46XY 45 X0/47XXX 46Xi (X) 45 X/46 Xi
Densitometría ósea basal	Prueba diagnóstica que mide la densidad mineral ósea.	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección	Cualitativa ordinal	Baja (z-core ≤ -1.5) Normal (z-core > -1.5)
Vitamina D	Niveles de 25-OH vitamina D categorizados en 3 grupos según la Sociedad Americana de Endocrinología.	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección.	Cualitativa ordinal	Deficiencia <20 ng/ml Insuficiencia 21-30 ng/ml Suficiencia 31-100 ng/ml
Niveles de 25-OH Vitamina D	Biomarcador útil de las reservas de vitamina D en el organismo. Determinado por	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección.	Cuantitativa continua	ng/ml

	quimioluminiscencia.			
Suplementación con Vitamina D	Aporte de vitamina D durante el tratamiento.	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección.	Cualitativa nominal	Sí No
Tiempo de suplementación con Vitamina D	Tiempo transcurrido desde el inicio del aporte de vitamina D durante el tratamiento.	Se obtendrá de los datos proporcionados en la hoja de recolección.	Cuantitativa continua	Meses
Dosis de suplementación con Vitamina D	Dosis de suplementación de vitamina D durante el tratamiento.	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección.	Cuantitativa continua	UI/día
Tratamiento con GH	Tratamiento con hormona de crecimiento recombinante subcutánea.	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección.	Cualitativa nominal	Sí No
Tiempo de tratamiento con GH	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con hormona de crecimiento.	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección.	Cuantitativa continua	Meses
Dosis de tratamiento con GH	Dosis de tratamiento con hormona de crecimiento recombinante.	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección.	Cuantitativa continua	mg/kg/semana
Tratamiento con estrógenos	Terapia de reemplazo hormonal con estrógenos.	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección.	Cualitativa nominal	Sí No
Tiempo de	Tiempo transcurrido	Se obtuvo de	Cuantitativa	Meses

tratamiento con estrógenos	desde el inicio del tratamiento con estrógenos.	los datos proporcionados en la hoja de recolección.	continua	
Dosis de tratamiento con estrógenos	Dosis de tratamiento con estrógenos.	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección.	Cuantitativa continua	mg/día
Ejercicio	Actividad física cardiovascular realizada en promedio de 5 horas semanales.	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección.	Cualitativa nominal	Sí No
Densitometría de control	Prueba diagnóstica que mide la densidad mineral ósea.	Se obtuvo de los datos proporcionados en la hoja de recolección.	Cualitativa ordinal	Baja (z-core < -1.5) Normal (z-core > -1.5)

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **Análisis estadístico**

Se obtuvo estadística descriptiva (medidas de concentración y dispersión) de las variables estudiadas. Las variables con distribución normal a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se utilizaron medias y desviación estándar y las variables que no tengan una distribución normal se utilizaron medias e intervalos intercuantiles.

### **Análisis inferencial**

Se realizó el análisis bivariado con  $X^2$  o exacta de Fisher dependiendo de la variable.  $t$  de student para muestras independientes.

Los datos fueron capturados y analizados en el paquete estadístico SPSS V23.0.

### **Resultados**

El estudio se basó en la revisión de 42 expedientes de pacientes con diagnóstico de síndrome de Turner. Se realizó el llenado de la tabla de recolección de datos, buscando dirigidamente edad actual, edad ósea, el cariotipo, el valor de la densitometría basal documentado por z-zcore de cuerpo total y de columna lumbar, los niveles de vitamina D al diagnóstico, si recibió suplementación con vitamina D, hormona de crecimiento y estrógenos, la dosis y el tiempo, la realización de ejercicio y el valor de la densitometría de control. Se organizó la información en una base de datos electrónica para su posterior análisis estadístico. Se dividió a las pacientes en tres grupos de acuerdo con los niveles de 25-OH vitamina D según la Sociedad Americana de Endocrinología en deficiencia, insuficiencia y suficiencia, y se correlacionó con los resultados de la densitometría tomando como referencia la osteopenia valores de z-core menor o igual a -1.5.

## RESULTADOS

Se incluyó a 42 niñas con edades comprendidas entre los 6,6 años y 19,6 años, una media de  $14,82 \pm 3,1$  años. La mediana de edad es de 15,6 años. Del total de niñas el 66,7% tiene baja densidad mineral ósea. En la Tabla 1 se muestran los datos sociodemográficos con relación a la densidad mineral ósea donde no se encontraron variables con significación estadística. Sobre el estado nutricional de las pacientes, el 64,3% es eutrófica, el 23,8 % tiene sobrepeso y el 11,9 % obesidad. El estado nutricional con respecto a la densidad mineral ósea se observa en el Gráfico 1.

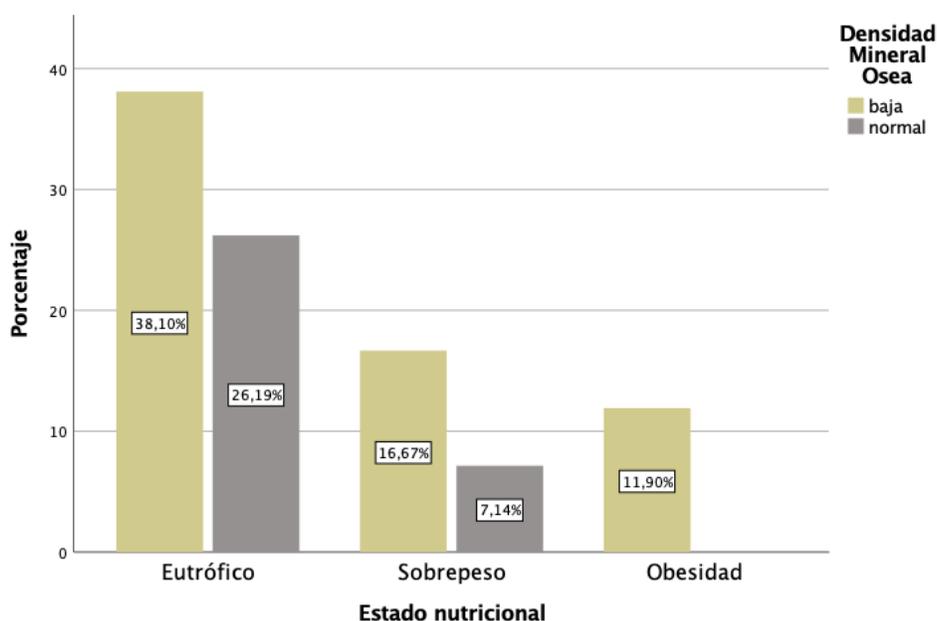
**Tabla 1. Datos sociodemográficos en relación con la DMO (n=42).**

Variable	Población Total (42)	Densidad Mineral Ósea Normal (14)	Densidad Mineral Ósea baja (28)	<i>P</i> <sup>b</sup>
Edad <sup>a</sup>	14,82 ± 3,08	13,67 ± 3,97	15,39 ± 2,41	0,089
Peso <sup>a</sup>	43,26 ± 12,84	42,72 ± 16,25	43,53 ± 11,09	0,851
Talla <sup>a</sup>	136,9 ± 12,13	135,54 ± 16,19	137,58 ± 9,78	0,612
IMC <sup>a</sup>	22,6 ± 4,46	22,36 ± 5,19	22,72 ± 4,14	0,810

a. Media y Desviación estándar

b. Prueba de t de Student para muestras independientes

**Gráfico 1. Estado nutricional en relación con la densidad mineral ósea (n=42).**



En cuanto a los valores de densitometría y los niveles de vitamina D se encontraron los datos presentados en la Tabla 2, donde como es de esperar se encontró relación con los valores cuantitativos de la densitometría y la densidad mineral ósea.

Respecto a los niveles de 25-OH vitamina D, se encontró una media de valores de 23.10 ng/ml con DMO baja en comparación con una media de 29,2 ng/ml, quienes tuvieron DMO normal ( $p=0.058$ ).

**Tabla 2. Datos de densitometría en relación con la DMO (n=42).**

Variable	Población Total (42)	Densidad Mineral Ósea Normal (14)	Densidad Mineral Ósea baja (28)	$P^b$
Densitometría cuerpo total <sup>a</sup>	-2,35 ± 0,76	-1,65 ± 0,48	-2,7 ± 0,61	$p<0,001$
Densitometría columna <sup>a</sup>	-1,82 ± 0,96	-0,86 ± 0,76	-2,31 ± 0,63	$p<0,001$
25-OH Vitamina D <sup>a</sup>	25,14 ± 9,9	29,22 ± 9,15	23,1 ± 9,78	0,058

a. Media y Desviación estándar

b. Prueba de t de Student para muestras independientes

Para los valores relacionados con el tratamiento se pueden ver en la Tabla 3. Se encontró diferencias significativas entre la dosis de suplementación de vitamina D y la densidad mineral ósea ( $p=0,033$ ).

Se pudo observar una mayor tendencia de bajas dosis de estrógenos con una media de 1,52 mg/día en pacientes con DMO baja, en comparación a dosis con una media de 2,11 mg/día con DMO normal ( $p= 0.068$ ).

**Tabla 3. Datos de densitometría en relación con la DMO (n=42).**

Variable	Población Total (42)	Densidad Mineral Ósea Normal (14)	Densidad Mineral Ósea baja (28)	$P^b$
Suplementación con vitamina D (meses) <sup>a</sup>	42,98 ± 16,08	42,23 ± 19,41	43,32 ± 14,67	0,843
Dosis de suplementación en UI/día <sup>a</sup>	2912,2 ± 2011,49	1938,46 ± 1233,92	3364,29 ± 2156,17	0,033
Tiempo de tratamiento con GH (meses) <sup>a</sup>	29,96 ± 19,19	26,78 ± 22,91	31,56 ± 17,55	0,552

Tratamiento con GH (mg/kp/semana) <sup>a</sup>	0,34 ± 0,02	0,34 ± 0,02	0,34 ± 0,02	0,43
Tratamiento con estrógenos (meses) <sup>a</sup>	28,59 ± 15,01	35,11 ± 17,32	26,04 ± 13,56	0,126
Tratamiento con estrógenos (mg/día) <sup>a</sup>	1,68 ± 0,84	2,11 ± 0,6	1,52 ± 0,87	0,068

- Media y Desviación estándar
- Prueba de t de Student para muestras independientes

En esta investigación se realizó densitometría de columna y cuerpo total en dos momentos: una al inicio, denominada basal y otra al final denominada de control. Para determinar si existen diferencias significativas post-tratamiento se presentan la Tabla 4 donde se puede observar que sí existe diferencia entre ambas mediciones de la densitometría de cuerpo total ( $p < 0,001$ ), intervalo de confianza del 95% (-0.54 y -0.32), presentándose una mejoría en ambas.

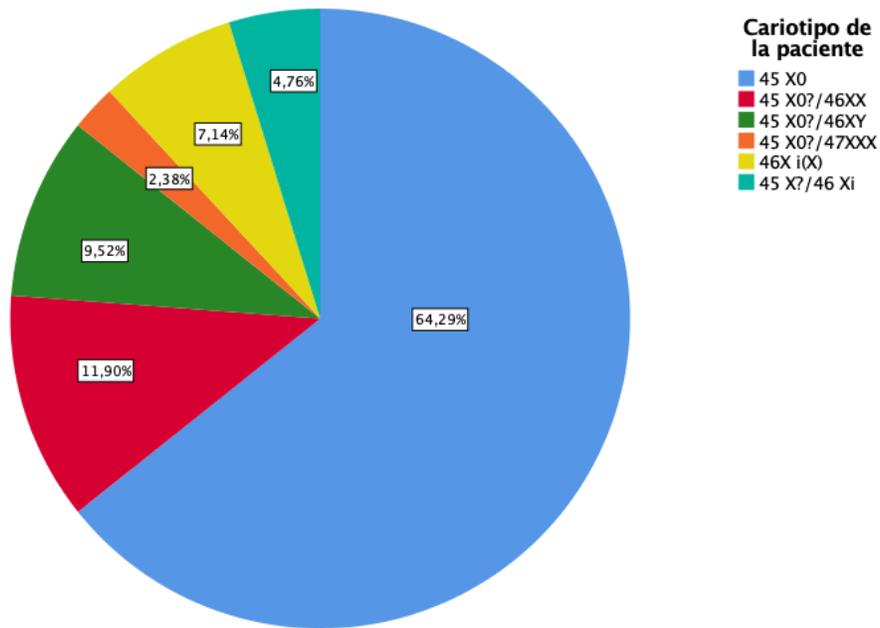
**Tabla 4. Diferencias en mediciones de densitometría basal y de control (n=42).**

Variable	Población Total (42)	Densidad Mineral Ósea basal (14)	Densidad Mineral Ósea control (28)	<i>P</i> <sup>b</sup>
Densitometría columna <sup>a</sup>	-2,35 ± 0,76	-1,82 ± 0,96	-1,99 ± 2,79	0,697
Densitometría de cuerpo total <sup>a</sup>	-1,82 ± 0,96	-2,35 ± 0,76	-1,91 ± 0,72	$p < 0,001$

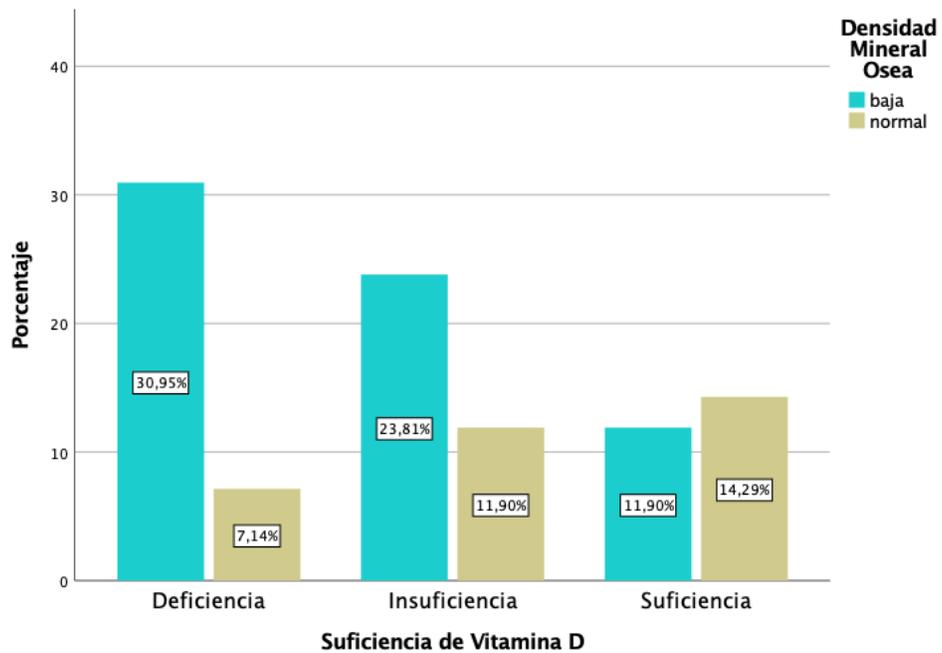
- Media y Desviación estándar
- Prueba de t de Student para muestras pareadas

El cariotipo más frecuente fue 45X0 con un 64,3 % según se puede ver en el Gráfico 2. En cuanto a la suficiencia de vitamina D el 38,1 % está en deficiencia, el 35,7 % en insuficiencia y el 26,2 % en suficiencia, esto en relación a la densidad mineral ósea se aprecia en el Gráfico 3.

**Gráfico 2. Cariotipos en las pacientes estudiadas (n=42).**



**Gráfico 3. Deficiencia de vitamina D según la DMO (n=42).**



En cuanto a la relación que existe entre las variables cualitativas en relación a la densidad mineral ósea se presentan en la Tabla 5. Se puede ver que no se encontraron diferencias significativas entre los distintos cariotipos, la suficiencia de vitamina D, la suplementación con vitamina D, el tratamiento con GH y el tratamiento con estrógenos.

Respecto al ejercicio, el 28.5% de los pacientes realizan actividad física cardiovascular realizada en promedio de 5 horas semanales; se observó una tendencia a mayor frecuencia de DMO baja en las pacientes sedentarias, en comparación a aquellas, aunque no se encontraron diferencias significativas.

**Tabla 5. Datos de las pacientes en relación con la DMO (n=42).**

Variable	Densidad Mineral Ósea Normal (14)	Densidad Mineral Ósea baja (28)	P <sup>a</sup>
Cariotipo n (%)	14 (33,33)	28 (66,66)	0,665
45 X0	9 (64,29)	18 (64,29)	
45 X0/46XX	3 (21,43)	2 (7,14)	
45 X0/46XY	1 (7,14)	3 (10,71)	
45 X0/47XXX	0 (0)	1 (3,57)	
46X i(X)	1 (7,14)	2 (7,14)	
45 X/46 X	0 (0)	2 (7,14)	
Suficiencia de Vitamina D	14 (33,33)	28 (66,66)	0,153
Deficiencia	3 (21,43)	13 (46,43)	
Insuficiencia	5 (35,71)	10 (35,71)	
Suficiencia	6 (42,86)	5 (17,86)	
Suplementación con Vitamina D	14 (33,33)	28 (66,66)	0,333
No	1 (7,14)	0 (0)	
Sí	13 (92,86)	28 (100)	
Tratamiento con GH	14 (33,33)	28 (66,66)	1,00
No	5 (35,71)	10 (35,71)	
Sí	9 (64,29)	18 (64,29)	
Tratamiento con estrógenos	14 (33,33)	28 (66,66)	0,111

No	5 (35,71)	4 (14,29)	
Sí	9 (64,29)	24 (85,71)	
Realiza ejercicios físicos	14 (33,33)	28 (66,66)	0,072
No	6 (42,86)	20 (71,43)	
Sí	8 (57,14)	8 (28,57)	

a. Prueba Chi cuadrado.

## DISCUSIÓN

La densidad mineral ósea baja en el síndrome de Turner está bien documentada en numerosos trabajos, tanto en adolescentes como en adultas, siendo más prevalente en éstas. Su patogenia ha sido motivo de controversia, planteándose como posibles factores etiológicos la deficiencia estrogénica, un defecto inherente de la estructura ósea como parte de otras alteraciones esqueléticas características de estas pacientes o una disfunción en la secreción de hormona de crecimiento. La actividad reducida de esta hormona conllevaría una inadecuada adquisición de densidad mineral ósea durante la infancia y el período de crecimiento y, por tanto, un menor pico de masa ósea. En consecuencia, el origen de la osteopenia en el síndrome de Turner parece ser de naturaleza multifactorial que se ven condicionados por la presencia de una anomalía génica en el cromosoma X.

Los datos sociodemográficos analizados en relación con la DMO en las pacientes, los cuales incluyeron la edad, el peso, la talla y el índice de masa corporal, no demostraron diferencias entre las pacientes. Si bien, la edad es un factor determinante en la salud ósea, en este caso, no fue posible analizar la variable aislada, por lo cual cobra relevancia el tratamiento que estaba recibiendo en ese momento. Igualmente, se encontró una mayor tendencia a la DMO baja en niñas con una media de edad de 2 años mayor en comparación a las que presentaban DMO normal. Con respecto al índice de masa corporal, se esperaría encontrar una menor densidad mineral ósea en las pacientes con desnutrición, sin embargo, en nuestra cohorte de pacientes, la mayoría de ellas se encontraban eutróficas, siguiendo las pacientes con sobrepeso y obesidad, por lo que no se encontraron diferencias entre ellas.

Existen numerosos estudios que demuestran la correlación entre los valores de colecalciferol y la densidad mineral ósea<sup>56</sup>. La osteoporosis se caracteriza por la fragilidad ósea y la propensión a la fractura, lo que afecta morbilidad y mortalidad de los pacientes. En consecuencia, la osteoporosis en particular ha sido objeto de una serie de estudios que examinan el papel de la vitamina D y los complementos de calcio, demostrando un beneficio directo en la prevención de la osteoporosis con el mantenimiento de concentraciones adecuadas de vitamina D y calcio<sup>56</sup>. En un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios que evaluaron el riesgo de fractura y calcio con suplementos de vitamina D realizado por Tang et al.<sup>57</sup>, demostraron una reducción general del riesgo del

12 % en fracturas de todos los tipos. En nuestro estudio, se pudo ver que las pacientes que se encontraban con DMO baja, mantenían niveles de vitamina D inferiores en comparación a las que presentaban DMO normal, sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, por lo que podemos ver que los demás factores también influyen en la salud ósea. Basado en lo anterior, se encontró que las pacientes con densidad mineral ósea baja requerían una mayor dosis de suplementación en comparación a las que mantenían la densidad ósea normal, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre estas pacientes.

Varios autores afirman que la disminución del hueso cortical a partir de los 9-12 años pudiera deberse a la falta de incremento de aposición endostal que ocurre normalmente con la llegada de la adolescencia lo cual indica un papel importante de los estrógenos en la adquisición del pico de masa ósea durante la pubertad, entre los 10 y 14 años en las niñas sanas. Se ha señalado que las niñas sanas con concentraciones de estrógenos más bajos durante la pubertad tienen una masa ósea menor en hueso cortical y trabecular. Carrascosa et al<sup>50</sup> detectan que la densidad mineral ósea en L2-L4 en niñas con síndrome de Turner en pubertad espontánea se encuentra en el rango de lo normal, mientras que las pacientes con pubertad inducida presentan osteopenia, lo cual sugiere que se requiere una función gonadal normal desde la infancia para adquirir un pico de masa ósea adecuado.

De todo esto se deduce que una alteración en el proceso puberal, como ocurre en el síndrome de Turner tiene un efecto negativo sobre la masa ósea, por lo que estas pacientes se benefician del efecto positivo del tratamiento con estrógenos sobre la recuperación de la masa ósea.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes que recibieron estrógenos, el tiempo y la dosis, concordando con algunos autores que refieren que el efecto citado anteriormente no se observa en todos los casos. Esto se podría atribuir al corto período de administración, al tratamiento irregular o al inicio del tratamiento tardíamente en la adolescencia.

La interacción entre estrógenos y GH y factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) puede ser también importante en la adquisición y mantenimiento de la densidad mineral ósea. En condiciones normales, durante la pubertad el incremento de los esteroides

sexuales produce un aumento de la secreción de GH e IGF-1. En el síndrome de Turner se considera que la secreción de GH es similar a la de la población prepuberal normal, pero existen datos contradictorios en la adolescencia. Mientras unos autores han comunicado una disminución del valor medio de GH de 24 h, de la amplitud y el número de pulsos entre los 9 y 20 años de edad, otros no han encontrado cambio en la secreción de GH con la edad. Con respecto al IGF-1, Cuttler et al<sup>52</sup> observaron descenso de sus concentraciones a partir de los 10 años sin presentar el incremento fisiológico de la adolescencia. También se ha constatado que la administración de etinilestradiol incrementa los valores de GH e IGF-I y disminuye cuando se interrumpe el tratamiento.

Con respecto al posible impacto del tratamiento con GH en las pacientes con síndrome de Turner incluidas en un estudio<sup>47</sup>, los resultados obtenidos sugieren un efecto positivo del tratamiento sobre la cortical. Durante el primer año la cortical se incrementó bruscamente y más tarde se estabiliza. A ello habrá que añadir que la GH ha evitado el descenso experimentado de forma espontánea en las pacientes del grupo 1 en las que a una edad similar su cortical estaba situada en  $-1,5$  DS y en niñas tratadas al cuarto año estaban en  $0,3$  DS. Un fenómeno similar se ha observado con el diámetro; en los 4 años de tratamiento se produce un incremento de  $0,5$  DS, quedándose en  $-0,9$  DS, mientras que las niñas del grupo 1 a similar edad estaban en  $-1,9$  DS. En experimentación animal, en situación de hipogonadismo farmacológico, el tratamiento con GH preservó la masa ósea. En otros estudios de niñas adolescentes con síndrome de Turner que han recibido GH, la densidad mineral ósea estaba normalizada y al añadir estrógenos se incrementó.

En cuanto a los resultados obtenidos al determinar la DMO los distintos trabajos reportan que la osteoporosis es más significativa a nivel de la columna lumbar, dado que el hueso trabecular se afecta en mayor medida en el déficit estrogénico. En un estudio la media de los valores de DMO a nivel vertebral en las pacientes que realizaron terapia de sustitución hormonal fue de  $-2,3$  DE (Z-score) frente a un valor de Z-score de  $-4,5$  DE en las que no habían sido tratadas. Además la masa ósea a dicho nivel se correlaciona con la duración del tratamiento.

En contraste con los estudios previamente realizados, en este estudio, se compararon la densitometría basal y de control de cuerpo total y de columna lumbar posterior al tratamiento con estrógenos y hormona de crecimiento, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los valores de DMO a nivel de cuerpo total, no así de columna lumbar.

Este hallazgo nos indica que el efecto positivo de la hormona de crecimiento podría actuar a nivel de cuerpo total, aunque deben realizarse más estudios al respecto aumentando el tamaño de la población.

Por otra parte, no hay diferencias en la prevalencia de osteoporosis según el cariotipo entre la monosomía y el mosaicismo, lo cual concuerda con la literatura.

En cuanto a lo observado en las frecuencias de cariotipo de nuestra población pediátrica con ST, podemos observar que el cariotipo mayormente presentado (64.2% de los casos) corresponde a la deleción total del segundo par sexual, es decir, 45 X0. En la literatura se ha encontrado que aproximadamente el 50% de los casos de síndrome de Turner poseen este cariotipo. Para el mosaico de líneas celulares obtuvimos el 22% con una incidencia en la literatura de 30-40% de las pacientes con ST. El hecho de que nuestras frecuencias de cariotipo 45 X0 sea más alta a la descrita en la literatura probablemente se deba a que la población mexicana tiende a no asistir a los servicios de salud hasta que las manifestaciones de la enfermedad sean graves. El cariotipo 45 X0 es aquel que genera el fenotipo más adverso y las manifestaciones clínicas de mayor incidencia en la salud como coartación de la aorta, manifestaciones renales, hipertensión arterial, hipoplasia renal, entre otras. Esto puede hacer que las pacientes con cariotipo 45 X0 sean mayormente las que acuden al servicio de endocrinología pediátrica antes que las pacientes con mosaicismo o deleción parcial, cuyo diagnóstico usualmente se adquiere “incidentalmente” al asistir por otras causas o manifestaciones clínicas (retraso de la pubertad, talla baja, otitis a repetición, entre otras) a una avanzada edad, a los diversos servicios del Hospital infantil de México.

Diversos autores han informado que aproximadamente el 50% de los pacientes con deficiencia de vitamina D corresponden a la población pediátrica. Nuestra población muestra un porcentaje mayor de deficiencia de vitamina D, comparado con lo reportado por autores, correspondiente a 74% entre deficiencia e insuficiencia, por lo que es muy posible que el ST esté relacionado con esta baja en los niveles de 25-OH-Vitamina D. Las causas de esta deficiencia pueden deberse a diversos factores como sedentarismo, poca exposición solar debido al aislamiento social por la propia patología, ingesta inadecuada de vitamina D en los alimentos, metabolismo alterado la vitamina D, entre otros.

En cuanto a la realización de ejercicio, como es bien sabido, es un factor importante en el mantenimiento de una adecuada salud ósea. Se encontró una tendencia a menor densidad mineral ósea en pacientes sedentarias, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Basado en todo lo anterior, podemos afirmar que el tratamiento con estrógenos y hormona de crecimiento tienen un impacto positivo en la densidad mineral ósea de estas pacientes. Sin embargo, se requieren más estudios aumentando el número de la población, para poder determinar todos los factores que pudieran favorecer la mejoría en la salud ósea.

## **CONCLUSIÓN**

En este estudio se encontró que las pacientes con síndrome de Turner quienes recibieron tratamiento con hormona de crecimiento y estrógenos tuvieron una mejoría estadísticamente significativa en la densidad mineral ósea de cuerpo total posterior al tratamiento.

Se observó que las pacientes con DMO baja mantenían niveles de vitamina D más bajas en comparación con las que tenían DMO normal, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre la dosis suministrada, mayor a las pacientes con osteopenia en comparación a las que mantenían densidad mineral ósea normal.

Se documentó que solo el 26% de las pacientes con síndrome de Turner tenían niveles de vitamina D en suficiencia.

No se encontraron diferencias en la densidad mineral ósea entre los distintos cariotipos.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES 2021-2022	Mar	Ab	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oc	Nov	Dic	Ene Feb	Mar Abr	May	Jun
Diseño del protocolo	R	R	R											
Investigación bibliográfica				R	R	R	R	R						
Redacción del protocolo					R	R	R	R						
Presentación y revisión								R						
Recolección de datos									R	R	R	R		
Análisis estadístico													R	
Resultados													R	
Análisis, discusión y conclusión													R	R

R= Realizado

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barreda Bonis AC, González Casado I. Síndrome de Turner. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:267-83.
2. Ullrich O. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. *Eur J Pediatr.* 1930;49:271-6.
3. Ford C, Jones K, Polani P, De Almeida J, Briggs J. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis. *Lancet.* 1959;4(1):711-3.
4. Hook EB, Warburton D. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss. *Hum Genet.* 2014 Apr 30;133(4):417-24.
5. Eiben B, Bartels I, Bähr-Porsch S, Borgmann S, Gatz G, Gellert G, et al. Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum Genet.* 1990 Oct;47(4):656-63.
6. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017 Sep 13;177(3):G1-70.
7. Tokita MJ, Sybert VP. Postnatal outcomes of prenatally diagnosed 45,X/46,XX. *Am J Med Genet Part A.* 2016 May;170(5):1196-201.
8. Backeljauw P. Clinical manifestation and diagnosis of Turner syndrome. En: UpToDate [en línea] [consultado el 29/10/2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-turner-syndrome>.
9. Síndrome de Turner. Rosa Alpera Lacruz. Ma Victoria Borrás Pérez. Juan Pedro López Siguero. Isabel Martín Delgado. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Capítulo 12.
10. Ranke M, Saenger P. Turner syndrome. *Lancet* 2001;358:309-314.
11. Bondy, CA; 2007. Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 92(1) 10-25.
12. Koeberl DD, McGillivray B, Sybert VP 1995. Prenatal diagnosis of 45,X/ 46,XX mosaicism and 45,X: implications for postnatal outcome. *Am J Hum Genet* 57:661-666.

13. Hook EB, Warburton D 1983. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet* 64:24–27.
14. Baena N, De Vigan C, Cariati E, Clementi M, Stoll C, Caballin MR, Guitart M 2004. Turner syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet A* 129:16–20.
15. Hamamy HA, Dahoun S 2004. Parental decisions following the prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 116:58 – 62.
16. Sutton EJ, McInerney-Leo A, Bondy CA, Gollust SE, King D, Biesecker B 2005. Turner syndrome: four challenges across the lifespan. *Am J Med Genet A* 139:57–66.
17. Nishi MY, Domenice S, Medeiros MA, Mendonca BB, Billerbeck AE 2002. Detection of Y-specific sequences in 122 patients with Turner syndrome: nested PCR is not a reliable method. *Am J Med Genet* 107:299–305.
18. Kristian H. Mortensen, Niels H. Andersen, Claus H. Gravholt. Cardiovascular Phenotype in Turner Syndrome. Integrating Cardiology, Genetics, and Endocrinology. *Endocrine Reviews*, October 2012, 33(5):677–714.
19. Westwood M, Tajbakhsh SH, Siddals KW, Whatmore AJ, Clayton PE 2011. Reduced pericellular sensitivity to IGF-1 in fibroblasts from girls with Turner syndrome: a mechanism to impair clinical responses to GH. *Pediatr Res* 70: 25–30.
20. Lanes R, Brito S, Suniaga M, Moncada G, Borges M 1990. Growth hormone secretion in pubertal age patients with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 71:770 –772.
21. Gravholt CH, Hjerrild BE, Mosekilde L, Hansen TK, Rasmussen LM, Frystyk J, Flyvbjerg A, Christiansen JS 2006. Body composition is distinctly altered in Turner syndrome: relations to glucose metabolism, circulating adipokines, and endothelial adhesion molecules. *Eur J Endocrinol* 155: 583–592.
22. Gravholt CH, Chen JW, Oxvig C, Overgaard MT, Christiansen JS, Frystyk J, Flyvbjerg A 2006. The GH-IGF-IGFBP axis is changed in Turner syndrome: partial normalization by HRT. *Growth Horm IGF Res* 16:332–339.
23. Johnsen SP, Hundborg HH, Sorensen HT, Orskov H, Tjonneland A, Overvad K, Jorgensen JO. 2005 Insulin-like growth factor (IGF) I, -II, and IGF binding protein-3 and risk of ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5937– 5941.
24. Colao A 2008. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69: 347–358.
25. Modi DN, Sane S, Bhartiya D 2003. Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads. *Mol Hum Reprod* 9:219–225.

26. Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, Mendelsohn ME, Wise PM 2006. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: insights from basic science and clinical studies. *Endocr Rev* 27:575– 605.
27. Maclaran K, Horner E, Panay N 2010. Premature ovarian failure: long-term sequelae. *Menopause Int* 16:38–41.
28. Komukai K, Mochizuki S, Yoshimura M 2010. Gender and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Fundam Clin Pharmacol* 24:687– 698
29. Calcaterra V, Gamba G, Montani N, de Silvestri A, Terulla V, Lanati G, Larizza D 2011. Thrombophilic screening in Turner syndrome. *J Endocrinol Invest* 34:676 – 679.
30. Taboada M, Santen R, Lima J, Hossain J, Singh R, Klein KO, Mauras N 2011. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and transdermal 17-OH estradiol in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 96:3502–3510.
31. María Elena Peralta López, Mirta Miras, Adriana Pérez, Nori Tolosa de Talamoni. El hueso en el síndrome de Turner. *Actualizaciones en Osteología*. VOL. 5 - No 1 – 2009.
32. Marchini A, Marttila T, Winter A et al. The short stature homeodomain protein SHOX induces cellular growth arrest and apoptosis and is expressed in human growth plate chondrocytes. *J Biol Chem* 2004; 279: 103- 14.
33. Montasser Nadeem, Edna F. Roche. Bone health in children and adolescent with Turner Syndrome. *J Pediatr Endocr Met* 2012; 25(9-10): 823–833.
34. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group, WHO Technical Report Series 843. Geneva: WHO, 1994.
35. Shaw NJ. Osteoporosis in pediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2007;92:169–75.
36. Bakalov VK, Chen ML, Baron J, Hanton LB, Reynolds JC, et al. Bone mineral density and fractures in Turner syndrome. *Am J Med* 2003;115:259–64.
37. Bakalov VK, Axelrod L, Baron J, Hanton L, Nelson LM, et al. Selective reduction in cortical bone mineral density in turner syndrome independent of ovarian hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5717–22.
38. 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: 2798-808.
39. Holroyd CR, Davies JH, Taylor P, Jameson K, Rivett C, et al. Reduced cortical bone density with normal trabecular bone density in girls with Turner syndrome. *Osteoporos Int* 2010;21:2093–9.

40. Soucek O, Lebl J, Snajderova M, Kolouskova S, Rocek M, et al. Bone geometry and volumetric bone mineral density in girls with Turner syndrome of different pubertal stages. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:445–52.
41. Sakakibara H, Yoshida H, Takei M, Katsuhata Y, Koyama M, et al. Health management of adults with Turner syndrome: an attempt at multidisciplinary medical care by gynecologists in cooperation with specialists from other fields. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:836–42.
42. Costa AM, Lemos-Marini SH, Baptista MT, Morcillo AM, Maciel- Guerra AT, et al. Bone mineralization in Turner syndrome: a transverse study of the determinant factors in 58 patients. *J Bone Miner Metab* 2002;20:294–7.
43. Ross JL, Long LM, Feuillan P, Cassorla F, Cutler GB Jr. Normal bone density of the wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:355–9.
44. Sutton EJ, McInerney-Leo A, Bondy CA, Gollust SE, King D, Biesecker B. Turner syndrome: four challenges across the lifespan. *Am J Med Genet A* 2005; 139: 57-66.
45. Hamelin CE, Anglin G, Quigley CA, Deal CL. Genomic imprinting in Turner syndrome: effects on response to growth hormone and on risk of sensorineural hearing loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3002-10.
46. Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, van Teunenbroek A, van Leeuwen WJ, et al.; Dutch Advisory Group on Growth Hormone. 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;50:417–22.
47. E. Cancer Gaspara, M. Ruiz-Echarri Zelayab, J.I. Labarta Aizpúnc, E. Mayayo Dehesac y A. Ferrández Longásc. Estudio de la masa ósea en el síndrome de Turner. *An Pediatr (Barc)* 2005;62(5):441-9.
48. Mann DR, Rudman CG, Akinbami MA, Gould KA. Preservation of bone mass in hypogonadal female monkeys with recombinant human growth hormone administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:1263-9.
49. Neely EK, Marcus R, Rosenfeld RG, Bachrach LK. Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;75:861-6.
50. Carrascosa A, Gussinye M, Terradas P, Yeste D, Audi L, Vicens-Calvet E. Spontaneous, but not induced puberty permits adequate bone mass acquisition in adolescent Turner syndrome patients. *J Bone Miner Res.* 2000;15:2005-10.
51. Van ES A, Massarano AA, Wit JM. 24-hour growth hormone secretion in Turner syndrome. En: Ranke MB, Rosenfeld RG, editors. *Turner syndrome: growth promoting therapies.* Amsterdam: Elsevier; 1991. p. 29-33.

52. Cuttler L, Van Vliet GV, Conte FA, Kaplan SA, Grumba CH MN. Somatomedin-C levels in children and adolescents with gonadal dysgenesis: differences from age matched normal females and effect of chronic estrogen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60:1087-92.
53. Autier, P; Boniol M; Pizot C y Mullie P. 2104. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinology.* 2014; 2: 76-89.
54. Michael P Chu, Kannayiram Alagiakrishnan, Cheryl Sadowski .The cure of ageing: vitamin D magic or myth?. *Postgrad Med J* 2010;86:608-616.
55. Bischoff-Ferrari, HA. 2012 “Vitamin D – why does it matter?”- defining vitamin D deficiency and its prevalence. *Scandinavian Journal of clinical and laboratory investigation.* 2012;243:3-6.
56. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus Vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669e83.
57. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a metaanalysis. *Lancet* 2007;370:657e66.
58. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and expression profile influence upon the immunological imbalance in Turner syndrome. L. O. Santos, et al. *Journal of Endocrinological Investigation.* Italian Society of Endocrinology 2019.
59. Peralta López M, Miras M, Silvano L et al (2011). Vitamin D receptor genotypes are associated with bone mass in patients with Turner syndrome. *J Pediat Endocrinol Metabol* 24:307–312.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

- 1.- Debido al diseño de la investigación, al tratarse de un estudio transversal no es posible establecer una relación de causalidad, pero si de asociación.
- 2.- Hubo pacientes que no contamos con su primer tomo de expediente, lo que impidió valorar la historia clínica inicial y la continuidad del tratamiento, ya que se encontraba en bodega, siendo imposible su valoración.
- 3.- Debido a la contingencia actual en la que nos encontramos, disminuyó la consulta externa de endocrinología, así también la realización de estudios como la densitometría ósea, por lo que el tamaño de muestra se redujo considerablemente.