



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

Tesis

Para obtener el título de:

Especialista en Biología de la Reproducción Humana

“Cumplimiento de los tamizajes recomendados en mujeres con Síndrome de Turner atendidas en la Clínica de Salud Reproductiva y otros departamentos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán”

Presenta

Dr. Eleana Teresa Valdovinos García

Directores de Tesis:

Dr. Luis David Sol Oliva



Ciudad de México, agosto 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

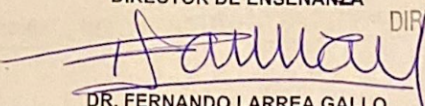
TÍTULO DE TESIS:

"Cumplimiento de los tamizajes recomendados en mujeres con Síndrome de Turner atendidas en la Clínica de Salud Reproductiva y otros departamentos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán"

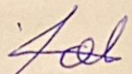
PRESENTA:

DRA. ELEANA TERESA VALDOVINOS GARCIA.

DR. JOSÉ ALBERTO ÁVILA FUNES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA


DR. FERNANDO LARREA GALLO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN "DR CARLOS GUAL CASTRO"
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIDAD DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA


DR. LUIS DAVID SOL OLIVA.
TUTOR DE TESIS

PROFESOR ASOCIADO AL DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL

DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Lista de Abreviaturas

ST	Síndrome de Turner.
SHOX	Gen que contiene homeobox de baja estatura en el cromosoma X.
FISH	Hibridación fluorescente In Situ.
FSH	Hormona Folículo Estimulante.
AMH	Hormona Anti- Mulleriana.
TSH	Hormona estimulante de la Tiroides.
ALT	Alanino Aminotransferasa.
AST	Aspartato Transaminasa.
T4L	Tiroxina.
FA	Fosfatasa Alcalina.
GH	Hormona de crecimiento.
CSR	Clínica de Salud Reproductiva.
INCMNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Índice

Lista de Abreviaturas	3
Índice	4
Resumen.....	5
Marco teórico	7
Planteamiento del problema	19
Justificación	20
Preguntas de Investigación	21
Hipótesis	22
Objetivos	23
Material y métodos	24
- Tipo de estudio	
- Ubicación temporal y espacial	
- Criterios de selección de la muestra	
- Reclutamiento y Procedimiento	
- Cálculo del tamaño de la muestra	
- Análisis estadístico	
Resultados.....	33
Discusión	45
Conclusiones.....	49
Bibliografía	50

RESUMEN

El síndrome de Turner (ST) es una de las anomalías cromosómicas sexuales más comunes y afecta aproximadamente a 1 de cada 2,500 a 1 en 3000 niñas nacidas vivas, se caracteriza por hipogonadismo hipergonadotópico, infertilidad secundaria a insuficiencia ovárica, trastornos endocrinos y metabólicos, mayor riesgo de enfermedades autoinmunes, así como otras condiciones médicas como la enfermedad cardiovascular, con un fenotipo asociado a estatura baja, cuello alado entre otras características. Las pacientes con ST también tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad tres veces más que la población general; por lo que se debe de realizar seguimiento estrecho, algunas de las pruebas de laboratorio y gabinete para el seguimiento incluyen: pruebas de funcionamiento tiroideo, pruebas de funcionamiento hepático, gammaglutamil transferasa, citometría hemática, 25-hidroxivitamina D, perfil de lípidos, hemoglobina glicosilada, ultrasonografía renal, ecocardiografía entre otros.

Objetivos: Determinar la frecuencia del cumplimiento de los tamizajes recomendados en mujeres con Síndrome de Turner que se asisten a la Clínica de Salud Reproductiva durante el periodo comprendido entre 2017 al 2021 y su comparación con mujeres atendidas en otros departamentos.

Material y Métodos: Se trata de un estudio descriptivo, observacional, transversal y retrolectivo.

Resultados: Se incluyeron un total de 65 pacientes quienes cumplieron los criterios de selección y con los que se realizó el análisis estadístico, la mediana de edad actual y de diagnóstico fue de 37 (p25-p50: 21-78) y 11 años (p25-p50: 0-26),

respectivamente, en la mayoría de la población (n=30, 46.1%) el cariotipo fue 45X0, el 44.6% (n=29) de los casos presentó antecedentes de malformaciones relacionadas con el síndrome de Turner la proporción. Al evaluar la proporción de mujeres con ST del INCMNSZ que realizan su seguimiento en la CSR, encontramos que solamente un 45 % (n=29) de ellas fueron atendidas en la CSR, el 46% (n=30) recibió su atención en el Servicio de Endocrinología y 6% (n=4) acudía al Servicio de Medicina Interna. Considerando el cumplimiento de los exámenes de detección recomendados anualmente como la realización de mínimo 4 estudios de tamizaje en 5 años de atención (>80%), se observó que las tasas de cumplimiento fueron del 30.7% (n=20) para PFT, del 23% (n=15) para BH, del 18.4% (n=12) para PFH, del 3.4% (n=1) para GGT, del 47.6% (n=31) para el perfil de lípidos, del 3.4% (n=1) para HbA1C y del 90.8% (n=59) para 25-hidroxi vitamina D, de los tamizajes sugeridos al menos una vez durante su atención se encontraron tasas de cumplimiento para los anticuerpos anti-tiroideos y anti-gliadina deaminada de un 61.5% (n=40) y 50.7% (n=33), respectivamente, de los tamizajes recomendados cada tres a cinco años, se encontró una mayor frecuencia del cumplimiento para densitometría ósea (81.5%), seguidas del ecocardiograma (49%) y la audiometría (30.7%), en la mayoría de la población (79.9%) se solicitó un ultrasonido renal.

Conclusiones: Menos del 50% de mujeres con ST que son atendidas en el INCMNSZ acuden a la CSR para recibir atención especializada; es necesario identificar a estas pacientes desde el momento de su ingreso o referencia al Instituto, asegurando así su acceso a los servicios de nuestra clínica. La mayoría de los tamizajes recomendados en esta población no se realizan de manera

adecuada durante el seguimiento, independientemente del departamento en el que se atiendan. Los tamizajes sugeridos anualmente son los que mostraron la tasa más baja de cumplimiento.

MARCO TEÓRICO

1. Definición e historia de la enfermedad de Turner

El síndrome de Turner (ST), también conocido como síndrome de hipoplasia ovárica congénita se produce por ausencia total o parcial del cromosoma X y es una de las anomalías cromosómicas sexuales más comunes. Fue descrito por primera vez hace aproximadamente 100 años por tres médicos Henri Turner, Seresevskij y Ullrich en 1938 y afecta aproximadamente a 1 de cada 2,500 a 1 en 3000 niñas nacidas vivas. Se caracteriza entre otras manifestaciones por hipogonadismo hipergonadotópico, infertilidad secundaria a insuficiencia ovárica, trastornos endocrinos y metabólicos, mayor riesgo de enfermedades autoinmunes, así como otras condiciones médicas como enfermedad cardiovascular. Existe una considerable heterogeneidad de las características fenotípicas, siendo la baja estatura y la disgenesia gonadal las más consistentes. (1-8)

2. Etiología, genética y genómica del ST

El ST es el resultado de una eliminación o la falta de funcionamiento de un cromosoma X en las mujeres. Aproximadamente la mitad de la población con ST tiene monosomía X (45 X0) y el otro 50% de la población tiene un mosaicismo de

los cuales se han reportado más de 20 alteraciones cromosómicas que incluyen delección del brazo corto o largo, anillo X, isocromosoma del brazo largo (lo que resulta en una fusión de brazos cromosómicos) y mosaicismo, una combinación de líneas celulares como 45,X y 46,XX. (9-15)

Por lo regular, las pacientes que presentan mosaicismo tiende a presentar un fenotipo menos grave del síndrome; las características físicas, comorbilidades asociadas al síndrome, compromiso de función cognitivo-conductual y la disfunción gonadal, tienden a variar en frecuencia entre los diferentes alteraciones cromosómicas asociadas al ST. (16-20)

Por lo tanto, es probable que los genes que están potencialmente asociados con aspectos del fenotipo ST sean aquellos que escapan a la inactivación X y tienen homólogos funcionales en el cromosoma Y. Uno de estos genes es el gen homeobox de baja estatura (*SHOX*) ubicado en la región pseudoautosómica del cromosoma X. *SHOX* ha sido identificado como un gen candidato para la baja estatura, así como para las anomalías esqueléticas asociadas con el ST, incluido el paladar ojival, el desarrollo auricular anormal, el cúbito en valgo, la genu valgum, la deformidad de Madelung y los metacarpianos cortos. (21-24)

3. Manifestaciones clínicas

El ST se puede identificar prenatalmente con hallazgos ecográficos anormales de translucencia nucal aumentada, higroma quístico nucal, coartación de la aorta/anomalías cardíacas del lado izquierdo, braquicefalia, riñón en herradura,

polihidramnios, oligohidramnios o hidropesía fetal no inmune. En la recién nacida puede presentarse con linfedema congénito de manos y pies, cuello corto y ancho, displasia ungueal, paladar estrecho y profundo y cuarto metacarpiano o metatarsiano cortos. En etapas posteriores a la neonatal, las niñas desarrollan baja estatura, pecho amplío con pezones muy separados, cuello corto y ancho, implantación del cabello bajo en la base del cuello, cúbito en valgo y deformidad de Madelung en el antebrazo y la muñeca. (25-26)

En la adolescencia, las mujeres presentan pubertad tardía o amenorrea primaria, secundaria a insuficiencia ovárica prematura. Las “gónadas indiferenciadas (estrías gonadales)” son una característica del ST. Estos son ovarios, que consisten principalmente en tejido conectivo y no tienen folículos o solo unos pocos folículos atresícos. Las pacientes con ST también tienen un mayor riesgo de malformaciones cardíacas como anomalías de la válvula aórtica (principalmente válvula aórtica bicúspide), arco aórtico transverso alargado, coartación de la aorta, anomalías venosas pulmonares. La pérdida auditiva es común debido a la otitis media recurrente que causa pérdida auditiva conductiva, o debido al defecto en las células ciliadas externas de la cóclea que causan pérdida auditiva neurosensorial. Las anomalías renales son comunes en el ST e incluyen malformaciones del sistema colector, anomalías posicionales y riñones en herradura. (26-29)

Las anomalías oculares pueden presentarse con el ST, como miopía o hipermetropía, estrabismo, ambliopía, pliegues epicánticos, ptosis, hipertelorismo y daltonismo. El ST aumenta el riesgo de trastornos autoinmunitarios, incluidos el hipotiroidismo, la enfermedad celíaca y la enfermedad inflamatoria intestinal.

Además, debido a la presencia de gónadas disgénicas, las pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar gonadoblastoma. (30-33)

-Morbimortalidad en enfermedad de Turner

Las pacientes con ST tienen una mayor tasa de mortalidad, tres veces mayor que la población general. La enfermedad cardiovascular debida a enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular en pacientes mayores es un factor significativo. De las enfermedades cardiovasculares congénitas, un aneurisma aórtico es la causa principal. Los pacientes también demuestran un aumento en la mortalidad debido a neumonía, diabetes, epilepsia, enfermedad hepática y enfermedad renal. (34)

Así mismo, las mujeres con ST parecen tener una mayor incidencia de fracturas, fracturas osteoporóticas en la edad adulta y fracturas no osteoporóticas en la infancia. Además, se ha observado una incidencia notablemente mayor de anomalías que constituyen el síndrome metabólico (p. ej., hipertensión, dislipidemia, diabetes, obesidad, hiperinsulinemia e hiperuricemia).(35)

4. Diagnóstico prenatal y post-natal

El ST se puede diagnosticar prenatalmente mediante una muestra de vellosidades coriónicas o una amniocentesis. El diagnóstico requiere confirmación después del nacimiento con cariotipo de células mononucleares de sangre periférica. En ocasiones, el cariotipo puede ser normal si se trata de mosaicismo, y si existe una fuerte sospecha, el estudio FISH es una opción adicional al cariotipo. También se

puede realizar un segundo cariotipo usando un tejido diferente como piel, células de la mucosa bucal o células epiteliales de la vejiga. (36-38)

5. Recomendaciones de tamizaje de la paciente con el ST

Las mujeres adultas con ST requieren un seguimiento médico cuidadoso. La intervención médica temprana y la profilaxis pueden disminuir la morbilidad y la mortalidad y mejorar la calidad de vida de las mujeres con ST. Saenger y cols.(40) presentaron las siguientes recomendaciones para el manejo del ST en mujeres adultas:

- Todos los problemas médicos presentes durante la infancia deben ser seguidos en la vida adulta (por ejemplo, cardiopatía coronaria, pérdida de audición, problemas esqueléticos y anomalías dentales y oftalmológicas). Se debe realizar un historial médico anual y una evaluación física general, incluida la presión arterial, la auscultación cardíaca, la evaluación clínica del tamaño y la función de la tiroides, el examen mamario y la prueba de Papanicolaou.
- Al igual que en los niños, el examen otológico regular es importante, ya que alrededor del 15 % de los adultos con ST experimentan una pérdida auditiva significativa, que puede ser conductiva y/o neurosensorial. Si solo hay una pérdida neurosensorial, el seguimiento debe realizarse cada 3 a 5 años. Las evaluaciones de seguimiento otológico deben realizarse cada 10 años en pacientes que no tienen problemas de audición y cuyo cariotipo es un

indicador de bajo riesgo de otitis media o depresión neurosensorial (es decir, 45 X0 o 46X,I[Xq]).

- Las pruebas de laboratorio deben realizarse anuales y deben de incluir mediciones de hemoglobina, función renal (creatinina y nitrógeno ureico en sangre), glucosa en sangre en ayunas, perfil de lípidos, enzimas hepáticas, TSH y T4 total o libre. (40)
- Las enzimas hepáticas (gammaglutamil transferasa, la alanino aminotransferasa, la aspartato transaminasa y la fosfatasa alcalina) deben ser monitoreadas, puesto que comúnmente se elevan en mujeres con ST.
- Las mediciones de la densidad mineral ósea deben realizarse en la visita inicial en adultos con ST y 3 a 5 años después. Si no hay cambios, se pueden realizar más mediciones a intervalos menos frecuentes. Si hay un deterioro significativo en la masa ósea, se deben instituir los estándares actuales de práctica para el tratamiento de la osteoporosis. Se recomienda una ingesta oral de calcio de al menos 1.2 g/día, así como ejercicio con pesas.
- Las recomendaciones para la evaluación mamaria, el autoexamen y la mamografía no difieren de las de la población general.
- Todos los pacientes con ST, independientemente de su edad, deben recibir monitorización cardiovascular. Si la dilatación de la raíz aórtica no estuvo presente durante la adolescencia, los ecocardiogramas deben repetirse aproximadamente cada 5 años durante la vida adulta, aunque este programa debe ajustarse según las circunstancias individuales. Como la calidad de las imágenes ecocardiográficas puede ser inadecuada en individuos con ciertos

hábitos corporales, la tomografía computarizada o la resonancia magnética pueden ser más adecuadas en pacientes adultos.

- Se recomienda un control cuidadoso bajo la supervisión de un cardiólogo antes y durante el embarazo espontáneo o asistido, ya que se han informado al menos dos casos de ruptura aórtica durante el embarazo/parto.
- La presión arterial debe controlarse de forma rutinaria y la hipertensión debe tratarse enérgicamente con referencia a los rangos normales específicos de la edad.
- Se recomienda que las mujeres con ST reciban estrógenos y progestágenos cíclicos. El tipo y la dosis deben ser individualizados, utilizando síntomas, hallazgos físicos y estudios de densidad ósea. Se debe prescribir la suficiente dosis de estrógenos para prevenir los síntomas, signos y secuelas de la deficiencia de estrógeno. La mayoría de las mujeres adultas con TS requerirán al menos el equivalente de 2 mg de 17 beta-estradiol al día. Al igual que con otras mujeres que reciben terapia de reemplazo de estrógenos, se debe considerar la ecografía pélvica y la biopsia endometrial cuando ocurre un sangrado menstrual anormal.

Table 1 | Recommendations for screening in Turner syndrome throughout life

Parameter	Assessed at diagnosis?	Assessed after diagnosis? (childhood)	Assessed after diagnosis? (adulthood)
Weight and BMI	Yes	Every visit	Every visit
Blood pressure	Yes	Every visit	Every visit
Thyroid function	Yes	Annually	Annually
Lipids	No	No	Annually if at least one cardiac risk factor is present ^a
Liver function ^b	No	Annually after 10 years of age	Annually
HbA _{1c} and/or fasting glucose	No	Annually after 10 years of age	Annually
25-Hydroxyvitamin D	No	Every 2 years after 10 years of age	Every 3–5 years
Coeliac disease screen	No	Every 2 years after 2 years of age	If symptoms are present
Renal ultrasound	Yes	No	If symptoms are present
Audiometric evaluation ^c	Yes	Every 3 years	Every 5 years
Ophthalmology ^d	Yes	If symptoms are present	If symptoms are present
Dental	Yes	If symptoms are present	If symptoms are present
Congenital hip dysplasia	In newborns	In newborns	No
Skin examination	Yes	Annually	Annually
BMD	No	No	Every 5 years
Skeletal assessment	No	At 5–6 years and again at 12–14 years of age	If symptoms are present

Algunos estudios previos han evaluado el cumplimiento de los tamizajes recomendados en las pacientes con ST, tal como se muestra a continuación.

Pedreira y cols evaluaron la atención que recibían y las comorbilidades presentes en una cohorte de 39 mujeres adultas con ST de edad media 30.1 (± 11.7) años. Recabaron información de expedientes y mediante entrevista directa a las pacientes en relación con el uso previo de hormona del crecimiento, tratamiento con estrógenos, pérdida auditiva y otros problemas de salud. Veinticuatro pacientes (63.2%) tenían seguimiento regular, pero solo 17 (43.6%) tenían vigilancia recomendada adecuada para comorbilidades. Cuarenta y tres por ciento tenía dos o más factores de riesgo cardiovascular. Treinta y cuatro (87.2%) fueron identificadas con uno o más trastornos asociados. El tamaño uterino era de

dimensiones adultas normales en pacientes que habían recibido estrógeno antes de los 15 años.(41)

En otro estudio, Berlinde y cols. analizaron la situación médica y psicosocial de mujeres adultas con ST a través de una encuesta. Un total de 102 completaron cuestionarios. La edad media de las pacientes que contestaron el cuestionario fue de 23.4 ± 3.3 años, talla 153.3 ± 5.2 cm, índice de masa corporal 23.7 ± 4.9 kg/m². Entre las que contestaron los cuestionarios, trece (12.7%) no estaban bajo atención médica regular; 15 (14.7%) fueron atendidas por un médico general, y 28 (27.4%) por varios especialistas. Un total de 41 (40.2%) pacientes informaron problemas de salud. El problema informado con mayor frecuencia fue la hipertensión (10.7%), seguido del hipotiroidismo (5.8%) y lumbalgia (4.9%). Solo veinticuatro (23.5%) de las 41 pacientes con comorbilidades tomaban fármacos para los problemas de salud indicados. Veintiséis (25.5%) mujeres tuvieron pubertad; 16 de ellas reportaron menstruaciones espontáneas y 10 recibieron terapia de reemplazo estrogénico. De las 76 mujeres con pubertad inducida, 11 (14.5%) ya no tomaban estrógenos; muchas mujeres no tenían prescrita terapia de reemplazo estrogénico(42).

Sakakibara y cols. en un intento por brindarles a los pacientes con ST un régimen de tratamiento integral, comenzaron una gestión médica multidisciplinaria en la Clínica de Salud Reproductiva del Hospital Universitario de la Ciudad de Yokohama y evaluaron su eficacia mediante un análisis retrospectivo. Examinaron los perfiles clínicos de 57 pacientes con ST. Se extrajo de sus expedientes información sobre historia clínica, complicaciones y datos paraclínicos. También se realizaron

mediciones de la densidad mineral ósea de las vértebras lumbares (L2–4), mediciones del título de anticuerpos antitiroideos, pruebas de audición y resonancia magnética cardiovascular. La duración media del seguimiento fue de 5.1 años (rango, 1–8 años). En el momento de la transición, se identificaron pacientes con complicaciones desarrolladas en la infancia, como amenorrea, osteopenia/osteoporosis, otitis media, disfunción tiroidea y enfermedad cardiovascular. El sistema de detección pudo identificar complicaciones comunes en la mujer con ST como intolerancia a la glucosa, disfunción hepática, hiperlipidemia e hipertensión. Las pacientes fueron derivadas a especialistas cuando fue necesario. La gestión multidisciplinaria de la salud en esta Clínica de Salud Reproductiva mejoró el estado de la atención médica para las mujeres adultas con ST. (43)

Por su parte, Devernay y cols. evaluaron el seguimiento médico de una cohorte poblacional de mujeres jóvenes con ST. Incluyeron datos de una cohorte nacional de 568 mujeres de 22.6 ± 2.6 años (rango, 18.3–31.2), una media de 6 años después de suspender el tratamiento con GH (cohorte StaTur). La mayoría de las participantes fueron seguidas por ginecólogos o médicos generales. Se realizaron evaluaciones de audiometría en el 16%, al 68 % se les realizaron determinaciones del nivel de lípidos. Solo 20 de 568 pacientes (3.5%) se sometieron a todas las evaluaciones en un período de 4 años. El análisis multivariado identificó que el tipo de médico fue el único factor consistentemente asociado con el seguimiento, el cual fue más adecuado con endocrinólogos que con otros médicos. Otras variables asociadas con al menos una evaluación de seguimiento adecuada fueron la clase

socioeconómica paterna, el nivel educativo, el número de componentes de la enfermedad del ST, el tamaño del hospital de seguimiento durante la infancia y las dimensiones de salud física del cuestionario. Short Form (43-44).

Finalmente, Freriks y cols. investigaron el rendimiento de un cribado multidisciplinario estandarizado inicial en 150 mujeres adultas con ST de edad media 31.0 ± 10.4 años; de las cuales un 47% tenían cariotipo 45,X. El 30% de las pacientes carecía de seguimiento médico y el 15% carecía de terapia de reemplazo de estrógenos en los últimos años. Los siguientes trastornos les habían sido diagnosticados recientemente: válvula aórtica bicúspide ($n = 13$), coartación de la aorta ($n = 9$), elongación del arco aórtico transverso ($n = 27$), dilatación de la aorta ($n = 34$), osteoporosis ($n = 8$), osteopenia ($n = 56$), anomalías renales ($n = 7$), hipotiroidismo subclínico ($n = 33$), enfermedad celíaca ($n = 3$), intolerancia a la glucosa ($n = 12$), dislipidemia ($n = 52$), hipertensión ($n = 39$) y pérdida auditiva que justifica un audífono ($n = 8$). Se necesitó consulta psicológica en 23 casos. (45)

Para brindar una atención integral, los programas de tamizaje desempeñan un papel fundamental en la identificación temprana de problemas de salud. Los distintos tamizajes descritos en mujeres con ST permiten la detección de comorbilidades como enfermedad cardiovascular, disminución de la densidad ósea e infertilidad, sin embargo, a pesar de la importancia clínica y el potencial impacto positivo del cumplimiento, existen barreras como la falta de calidad de atención médica y la accesibilidad limitada a servicios médicos especializados que pueden influir en la adherencia a este proceso. En este trabajo se propone analizar a fondo el cumplimiento de los tamizajes en mujeres con ST, determinando las razones

detrás del cumplimiento subóptimo, identificando estrategias efectivas para superar las barreras y resaltando la importancia crucial del seguimiento médico regular en el manejo de las pacientes. Al hacerlo, se busca mejorar la calidad de atención y el bienestar de las personas afectadas por esta condición genética.

PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA

El incumplimiento de los tamizajes en mujeres con síndrome de Turner limita la detección temprana y la intervención oportuna de comorbilidades frecuentemente presentadas en estas pacientes. Aunque la literatura médica ha abordado diversos aspectos de esta afección genética, la investigación centrada en el análisis de las razones subyacentes al incumplimiento de los programas de tamizaje y en la identificación de estrategias efectivas para mejorar la adherencia es limitada y por ello creemos prioritario comprender en profundidad las razones que contribuyen al incumplimiento e identificar estrategias para superar estas barreras, mejorar la adherencia de los tamizajes y, en última instancia, optimizar la gestión y el bienestar de las personas afectadas por esta enfermedad.

JUSTIFICACIÓN

El INCMNSZ es un centro de referencia para la atención de condiciones que requieren un tercer nivel de atención, incluyendo ST. En la Clínica de Salud Reproductiva (CSR) se da seguimiento a una población importante de mujeres con ST sin embargo desconocemos la frecuencia del cumplimiento de los tamizajes indicados en esta población. Los resultados de este estudio pueden servir como base para el desarrollo de programas de intervención y educación que aborden las barreras identificadas y fomenten el cumplimiento de los tamizajes todo ello ecaminado a mejorar la atención de las mujeres con ST.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el cumplimiento de los tamizajes recomendados en mujeres con Síndrome de Turner atendidas en la consulta de la Clínica de Salud Reproductiva comparadas con aquellas que se atienden en otro departamento del INCMNSZ?

HIPÓTESIS

- Hipótesis alterna: En mujeres con diagnóstico de Síndrome de Turner que se atienden en la Clínica de Salud Reproductiva el cumplimiento de cada uno de los tamizajes recomendados será mayor que en aquellas atendidas en otros departamentos.

- Hipótesis nula: En mujeres con diagnóstico de Síndrome de Turner que se atienden en la Clínica de Salud Reproductiva el cumplimiento de cada uno de los tamizajes recomendados no será mayor que en aquellas atendidas en otros departamentos.

OBJETIVOS

Objetivo Principal

- Determinar la frecuencia del cumplimiento de los tamizajes recomendados en mujeres con Síndrome de Turner que se asisten a la Clínica de Salud Reproductiva durante el periodo comprendido entre 2017 al 2021 y su comparación con mujeres atendidas en otros departamentos.

Objetivos Específicos:

- Describir la proporción de mujeres con síndrome de Turner atendidas en el Instituto que acuden a la CSR.
- Determinar las características clínicas y antropométricas de mujeres con Síndrome de Turner atendidas en la CSR.
- Evaluar en nuestra población las comorbilidades más frecuentemente asociadas al síndrome.
- Describir los cariotipos más frecuentes asociados a Síndrome de Turner de las mujeres incluidas.
- Describir las diferencias de las características clínicas estratificando según diagnóstico genético (45X0 vs otros cariotipos).
- Determinar la probabilidad de cumplimiento de los tamizajes de las mujeres que se atienden en la CSR comparadas con aquellas que acuden a otros departamentos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio

1. Descriptivo.
2. Observacional.
3. Transversal.
4. Retrolectivo.

Ubicación temporal y espacial

Mujeres con diagnóstico de Síndrome de Turner atendidas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante los años comprendidos del 2017 a 2021, Ciudad de México, México.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión:

- Mujeres con diagnóstico genético de síndrome de Turner diagnosticado por cariotipo.

Exclusión:

- Pacientes sin seguimiento en el periodo correspondiente para la inclusión.

Eliminación:

- Pacientes sin información disponible en los últimos cinco años.
- Pacientes que fallecieron sin completar el tiempo requerido para evaluar el cumplimiento de los tamizajes.

Tamaño de la muestra

No se requirió el cálculo del tamaño ya que se recolectaron los datos de los pacientes con diagnóstico de ST durante el periodo referido.

Procedimiento

Inicialmente se identificaron, por medio de la búsqueda en el archivo clínico pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner, atendidas en los diferentes departamentos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se realizó la búsqueda por medio del diagnóstico registrado y número de registro correspondiente para cada expediente. Se incluyeron a las mujeres que cumplían con los criterios de selección y se obtuvo un registro estandarizado de las variables clínica, bioquímicas y de imagen de interés. Los datos clínicos, bioquímicos y de imagen recolectados se tomaron de las notas del expediente físico y expediente electrónico (SOTECI) de los diferentes departamentos tratantes en los años correspondidos (2017 a 2021). Se registró el número de estudios realizados en el tiempo comprendido de los siguientes estudios perfil tiroideo, pruebas de funcionamiento hepático, citometría hemática, 25-hidroxivitamina D, perfil de lípidos, gammaglutamil transferasa, hemoglobina glucosilada. Se registró

la presencia de al menos 1 de los siguientes estudios anticuerpos anti-tiroideos, anticuerpos anti-enfermedad cética, ultrasónico renal, ecocardiograma, audiometría, densitometría ósea, también se registró la presencia o no de cariotipo en el expediente físico y el diagnóstico genético. También se registró la presencia y tipo de malformaciones cardiacas, malformaciones renales y la presencia de y tipo de enfermedades autoinmunes. Para la evaluación de los tamizajes realizados anualmente (perfil tiroideo, pruebas de funcionamiento hepático, citometría hemática, 25-hidroxivitamida D, perfil de lípidos, gammaglutamil transferasa, hemoglobina glucosilada) se consideró cumplimiento si presentaban 4 o 5 estudios en el sistema (>80%). Se considero cumplimiento de los siguientes estudios anticuerpos anti-tiroideos, anticuerpos anti-enfermedad cética, ultrasónico renal, ecocardiograma, audiometría, densitometría ósea de al menos 1 resultado en el tiempo comprendido del estudio. Con la información recolectada se integró una base de datos estadística electrónica utilizando el paquete estadístico SPSSv25 y Excel 2021 de Microsoft Office, realizando posteriormente el analisis de la misma, considerando una diferencia estadísticamente significativa un valor de $p = < 0.05$.

Definición de variables

Variable	Definición operacional	Categoría	Tipo de Variable	A. Estadísticos
----------	---------------------------	-----------	---------------------	--------------------

Edad.	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento.	Años	Cuantitativa discreta	Medida de tendencia central.
Cariotipo	Presencia del estudio cariotipo dentro del expediente (Conjunto completo de los cromosomas de un individuo)	Si No	Cualitativa nominal	Porcentaje
Mosaico Genético.	Presencia de mosaico genético/ausencia de mosaico genético	Si No	Cualitativa dicotómica	Porcentaje y razón.
Talla	Tamaño de un individuo desde la coronilla de la cabeza hasta los pies.	cm	Cuantitativa discreta	Medida de tendencia central.

Peso	Fuerza que ejerce la gravedad sobre una masa.	kg	Cualitativa discreta.	Medida de tendencia central.
Índice de masa Corporal.	Número que se calcula con base en el peso y talla de un individuo.	Kg/m ²	Cuantitativa discreta	Medida de tendencia central.
Pruebas de Función tiroidea.	Numero de resultados en los 5 años analizados (debe ser al menos 1 por año)	Si No	Cualitativa nominal	Porcentaje
Enzimas hepáticas	Numero de resultados de AST/ALT en los 5 años analizados (debe ser al menos 1 por año)	Si No	Cualitativa nominal	Porcentaje.
Fosfatasa alcalina.	Numero de resultados en los 5 años analizados	Si No	Cualitativa nominal	

	(debe ser al menos 1 por año)			
GGT (gamma-glutamil transferasa)	Numero de resultados en los 5 años analizados (debe ser al menos 1 por año)	Si No	Cualitativa nominal	
Hemoglobina glicada.	Numero de resultados en los 5 años analizados (debe ser al menos 1 por año)	Si No	Cualitativa nominal	
25-hidroxi Vitamina D	Numero de resultados en los 5 años analizados (debe ser al menos 1 cada 3 años)	Si No	Cualitativa nominal	
Densitometría osea	Presencia del al menos un estudio dentro de los 5 años analizados.	Si No	Cualitativa nominal	

Anticuerpos Anti-gliadina deaminada	Presencia o ausencia dentro de los 5 años analizados.	Si No	Cualitativa nominal	
Anticuerpos Anti-transglutaminasa	Presencia o ausencia dentro de los 5 años analizados.	Si No	Cualitativa nominal	
Anticuerpos Anti-endomiso	Presencia o ausencia dentro de los 5 años analizados.	Si No	Cualitativa nominal	
Ultrasonido renal.	Presencia o ausencia en el historial clínico.	Si No	Cualitativa nominal	
Ecocardiograma	Presencia del al menos un estudio	Si No	Cualitativa nominal	

	dentro de los 5 años analizados.			
Audiometría	Presencia del al menos un estudio dentro de los 5 años analizados.	Si No	Cualitativa nominal	

Análisis estadístico

Se realizó un análisis exploratorio para determinar la distribución de los datos y la descripción de los mismos. Las variables se evaluaron dependiendo del resultado de las pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov). Para la evaluación de las variables cuantitativas se usó media y desviación estándar (distribución normal) o mediana y P25-75 (distribución no normal). Las variables categóricas se presentan como frecuencia y porcentaje. Para realizar la comparación de distribución de variables dimensionales se usó prueba U de Mann-Whitney y para variables proporcionales prueba exacta de Fisher. Se realizó una regresión logística binomial para determinar la probabilidad del cumplimiento de los tamizajes según en departamento de atención (CSR vs otros departamentos). Se consideró significancia estadística con un valor de $p < 0.05$.

Aspectos éticos

El presente estudio cumplió con las consideraciones formuladas en la declaración de Helsinki y su modificación de Tokio en 1975, Venecia en 1983 y Hong Kong en 1989; para los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos, además, se apegó a las consideraciones formuladas en la investigación para la salud de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y al instructivo para la operación de la comisión de investigación científica y de los comités locales del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Por ser un estudio retrolectivo, descriptivo y sin intervención, no se requirió la firma del consentimiento informado por el participante. Los investigadores no realizaron intervención alguna, su labor consistió únicamente en revisar los expedientes clínicos de los sujetos incluidos y la obtención de resultados de las variables bioquímicas medidas. Se solicitó permiso por escrito al archivo clínico y por medio de la dirección de enseñanza e investigación para tener acceso a los expedientes clínicos escritos y/o electrónicos (Soteci).

Recursos, financiamiento y factibilidad

Este protocolo no requirió financiamiento externo ni gasto por el participante, por lo que se consideró factible su realización, sólo se describen los resultados de las variables sin realizar alguna intervención.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido del 2017 a 2021 se registraron 124 mujeres con diagnóstico de ST. Se excluyeron 14 mujeres en los que no coincidían con el diagnóstico y se eliminaron 45 pacientes por no contar con información disponible en el período comprendido del estudio; fueron incluidas 65 pacientes quienes cumplieron los criterios de selección y con los que se realizó el análisis estadístico.

(Gráfico 1)

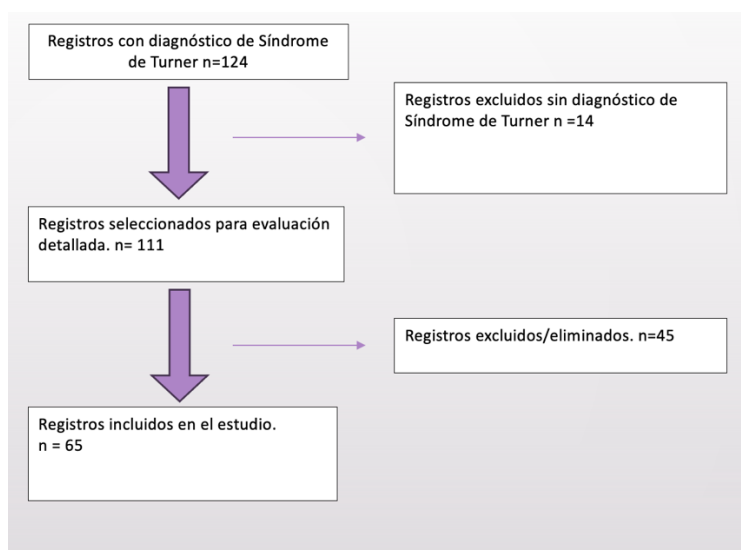


Gráfico 1. Diagrama de flujo de pacientes.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN

La mediana de edad actual y de diagnóstico fue de 37 (p25-p50: 21-78) y 11 años (p25-p50: 0-26), respectivamente. En el 12.3% (n=8) de mujeres se realizó el diagnóstico en etapa neonatal. En la mayoría de la población (n=30, 46.1%) el cariotipo fue 45XO, seguido de Isocromosoma X (n=10, 15.3%) y 45XO/46XX (n=9, 13.8%). Solo el 15.4% (n=10) de las pacientes presentaron menarca espontánea.

Al evaluar las comorbilidades de la población, el 44.6% (n=29) de los casos presentó antecedentes de malformaciones relacionadas con el síndrome de Turner, de estos, un 23.1% (n=15) presentaron malformaciones cardíacas, mientras que un 21.5% (n=14) malformaciones renales. Además, se identificó que un 15.4% (10 casos) de las mujeres tenía antecedente de aorta bivalva y 5 de ellas (7.7%) de coartación aórtica. La mediana del peso y talla de las pacientes fue 53.6 kg. (p25-p75: 38-109 kg.) y 1.43 m (p25-p75: 1.33-1.71 m), respectivamente. (Tabla 1, 2 y 3.

Gráfico 2)

Variable	Pacientes N=65
Edad (años)	37 (21-78)
Edad al diagnóstico (años)	11 (0-26)
Menarca espontánea (Si)	10 (15.4%)
Antecedente de enfermedad autoinmune (Si)	30 (46.2%)
Malformación (Si)	
- Cardíacas	15 (23.1%)
- Renales	14 (21.5%)
Peso (kg.)	53.6 (38- 109)
Talla (m)	143.4 (1.33 -1.71)
IMC (kg/m ²)	26.2 (19-45)

Variables dimensionales: mediana (p25-p75)

Variables categóricas: n(%)

Tabla 1. Características clínicas de la población. En 7 mujeres no se calculó IMC.

Cariotipo	Mujeres con ST n=65
45 X0	30 (46.1)
45X0/46XX	9 (13.8)
45X0/46XY*	3 (4.6)
Triple X	3 (4.6)
Del X	2 (3)
Isocroma	10 (15.3)
Otros **	3 (4.6)
Se desconoce	5 (7.6)

n(%)

*Disgenesia gonadal mixta

**Otros: material cromosoma Y (10-12%), isocromosomas 46,X, iXq

Tabla 2. Diagnóstico genético de ST confirmado por cariotipo de linfocitos en sangre periférica.

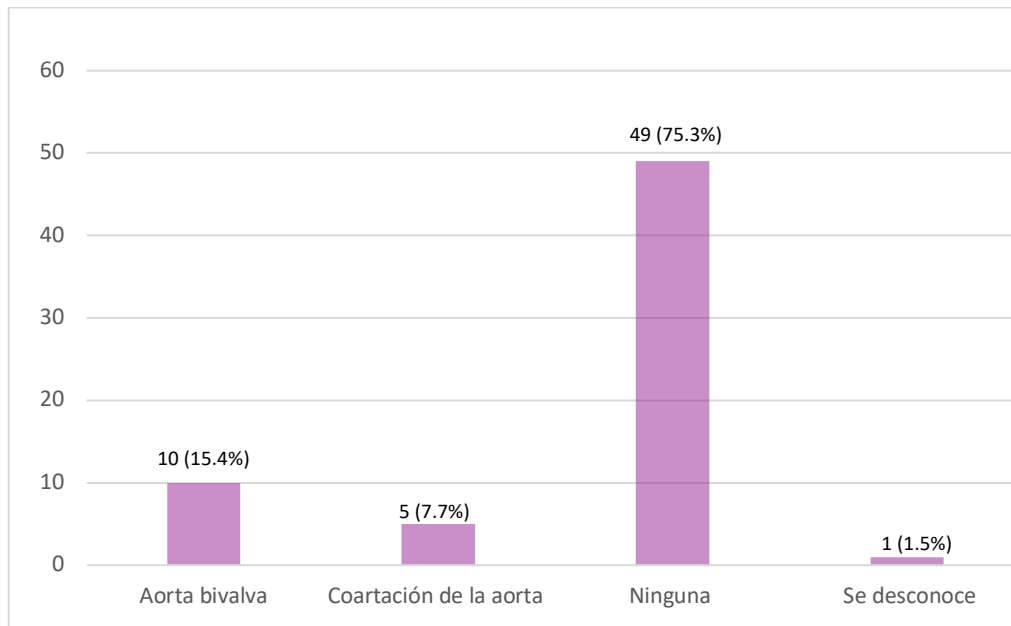


Grafico 2: Malformaciones cardiacas en la población de estudio (n=65).

Variable	Pacientes incluidos N=65
Riñon en herradura	4 (6.2)
Doble sistema colector	2 (3.1)
Hipoplasia renal	3 (4.6)
Agenesia renal	1 (1.5)
Otras*	3 (4.6)
Estenosis de unión uteropielica	1(1.5)

Variables categóricas: n(%)

*otras: Atrofia renal izquierda, mal rotación, duplicación renal derecha.

Tabla 3. Antecedente de malformaciones renales de las mujeres con ST incluidas.

Se analizaron las características clínicas y antropométricas de las mujeres dividiéndolas en grupos según el cariotipo (45XO vs otros cariotipos). En la tabla 4 se pueden observar las diferencias entre distintas variables; la edad de diagnóstico de las mujeres con cariotipo clásico fue significativamente menor que las mujeres con otros cariotipos (8 vs 13 años, $p=0.009$). A pesar de que el antecedente de menarca espontánea se presentó con mayor frecuencia en el grupo de otros cariotipos (6.5% vs 24.1%, $p=0.076$), no se encontró diferencia estadísticamente significativa. No se encontró diferencia entre otras variables de interés incluyendo antecedentes de malformaciones, enfermedades autoinmunidad y otras variables antropométricas.

Variable	45 X0 n=30	Otros* n=30	P
Edad al diagnóstico (años)	8 (1-15)	13 (9-17)	0.009**
Menarca espontanea (si)	2 (6.5)	7 (24.1)	0.076
Enfermedades Autoinmunes (Si)	15 (50)	14 (48.3)	0.59
Malformación renal (Si)	5 (16.6)	9 (30)	0.225
Malformaciones Cardiacas (Si)	8 (26.6)	6 (20)	0.214
Talla (m)	143.5 (141-149.75)	141.0 (138-145)	0.151
IMC	25.4 (23.8-29.2)	23.8(21.8-28.8)	0.314

*Otros: 45X0/46XX, 45X0/46XY, Triple X, Delección X, Isocroma

**p<0.05

Variables dimensionales: U- Mann Whitney. Mediana (p25-p75)

Variable categóricas: Prueba exacta de Fisher n(%)

Tabla 4. Variables clínicas y antropométricas según diagnóstico genético. En 5 mujeres no se conocía el cariotipo.

Al evaluar la proporción de mujeres con ST del INCMNSZ que realizan su seguimiento en la CSR, encontramos que solamente un 45 % (n=29) de ellas fueron atendidas en la Clínica durante el periodo en el que se realizó la inclusión de pacientes. El 46% (n=30) recibió su atención en el Servicio de Endocrinología y 6% (n=4) acudía al Servicio de Medicina Interna (Gráfico 3).

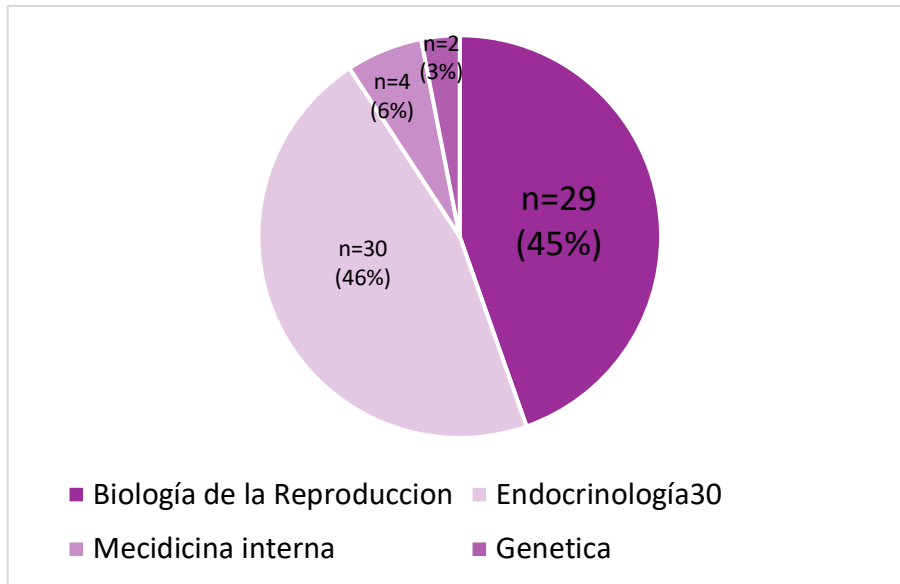


Gráfico 3: Mujeres con ST atendidas en los diferentes departamentos del INCMNSZ (n=65).

CUMPLIMIENTO DE TAMIZAJES

Considerando el cumplimiento de los exámenes de detección recomendados anualmente como la realización de mínimo 4 estudios de tamizaje en 5 años de atención (>80%), se observó que las tasas de cumplimiento fueron del 30.7% (n=20) para PFT, del 23% (n=15) para BH, del 18.4% (n=12) para PFH, del 3.4% (n=1) para GGT, del 47.6% (n=31) para el perfil de lípidos, del 3.4% (n=1) para HbA1C y del 90.8% (n=59) para 25-hidroxi vitamina D, respectivamente (Tabla 5A). Al evaluar la realización de los tamizajes sugeridos al menos una vez durante su atención se encontraron tasas de cumplimiento para los anticuerpos anti-tiroideos y anti-gliadina deaminada de un 61.5% (n=40) y 50.7% (n=33), respectivamente. Los anticuerpos anti-endomisio y anti-transglutaminasa tuvieron una menor tasa de cumplimiento (Tabla 5B)

A)

Tamizaje*	Pacientes incluidas n=65
Prueba Función Tiroidea	20 (30.7)
Biometría Hemática	15 (23)
Pruebas de Función Hepática	12 (18.4)
Gama-Glutamil Transferasa	1 (3.4)
Perfil de Lípidos	31 (47.6)
Hemoglobina Glicosilada	1 (1.5)
25-Hidroxi Vitamina D	59 (90.8)

*>80% de cumplimiento (mínimo 4 tamizajes en 5 años)
Variables categóricas: n(%)

B)

Tamizaje*	Pacientes incluidas n=65
Anticuerpos anti tiroideos	40 (61.5)
Anticuerpos anti-gliadina	33 (50.7)
Anticuerpos anti-endomisio	19 (29.2)
Anticuerpos anti-transglutaminasa	20 (30.7)

*Al menos un estudio realizado durante 5 años.
Variables categóricas: n(%)

Tabla 5: Cumplimiento de los tamizajes bioquímicos anuales (A) y sugeridos en una sola ocasión (B). Se consideró el cumplimiento de los exámenes de

detección anuales como la realización de mínimo 4 estudios de tamizaje en 5 años de atención (>80%).

Entre los tamizajes recomendados cada cinco años, se encontró una mayor frecuencia del cumplimiento para densitometría ósea (81.5%), seguidas del ecocardiograma (49%) y la audiometría (30.7%). En la mayoría de la población (79.9%) se solicitó un ultrasonido renal, que se considera necesario al menos en algún momento a lo largo de la vida de las mujeres con ST. (Tabla 6).

Variable	Total n=65
Ultrasonido renal*	50 (79.9)
Audiometría	20 (30.7)
Densitometría ósea	53 (81.5)
Ecocardiograma	32 (49.2)

*Solo recomendado realizar en una ocasión
n(%)

Tabla 6. Cumplimiento de los tamizajes sugeridos cada 5 años.

Al evaluar las diferencias en el cumplimiento de los tamizajes, según los departamentos en los que se brindó atención y seguimiento a las pacientes, no se encontraron diferencia en la mayoría de los estudios de detección. Se encontró una mayor proporción de cumplimiento en los tamizajes de enfermedades autoinmunes en mujeres que se recibieron atención en la CSR, observando una diferencia

estadísticamente significativa en la realización de anticuerpos anti-gliadina (75.9% vs 30.6%, $p < 0.001$). (Tabla 7)

A)

Tamizaje	Atendidas en CSR n=29	Atendidas en otros departamentos* n=36	p
Pruebas de función Tiroidea >80%	8 (27.6)	12(33.3)	0.788
Biometría Hemática	5 (17.2)	10(27.8)	0.384
Pruebas de Función Hepática	5 (17.2)	7(19.4)	0.54
Gama-Glutamil Transferasa	1 (3.4)	0	0.84
Perfil de Lípidos	15(51.7)	16(44.4)	0.622
Hemoglobina glicosilada	1 (3.4)	0	0.84
25- Hidroxi vitamina D	26 (89.7)	33 (91.7)	0.55

B)

Tamizaje	Atendidas en CSR n=29	Atendidas en otros departamentos* n=36	p
Anti cuerpos anti tiroideos	20 (69)	20 (55.6)	0.13
Anticuerpos anti-gliadina deaminada	22 (75.9)	11 (30.6)	<0.001**
Anticuerpos anti.- endomisio	9 (31)	10 (27.8)	0.791
Anticuerpos anti-transglutaminasa	11 (37.9)	9 (25)	0.291

*Otros departamentos: Endocrinología, Medicina Interna y Genética.

**P<0.05

n(%)

Tabla 7: Cumplimiento de los tamizajes bioquímicos anuales (A) y sugeridos en una sola ocasión (B). Se consideró el cumplimiento de los exámenes de detección anuales como la realización de mínimo 4 estudios de tamizaje en 5 años de atención (>80%).

Al evaluar las diferencias entre los tamizajes de imagen y auxiliares de diagnóstico, las mujeres atendidas en la CSR presentaron similar frecuencia de cumplimiento en la realización de USG renal (82.8% vs 72.2%, p=0.384) y densitometría ósea (86.2% vs 77.8%, p=0.524); Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la realización de audiometría y ecocardiograma mostrando mayor

frecuencia de cumplimiento las mujeres atendidas en CSR comparadas con otros departamentos del Instituto (Tabla 6).

Tamizaje	Atendidas en CSR n=29	Atendidas en otros departamentos* n=36	p
USG Renal***	24 (82.8)	26 (72.2)	0.384
Audiometría	14 (48.3)	6 (16.7)	0.008**
Densitometría ósea	25 (86.2)	28 (77.8)	0.524
Ecocardiograma	19 (65.5)	13 (31.1)	0.025**

*Otros departamentos: Endocrinología, Medicina Interna y Genética.

**P<0.05

***Solo recomendado realizar en una ocasión
n(%)

Tabla 6. Cumplimiento de los tamizajes sugeridos cada 5 años según Departamento de seguimiento.

Al evaluar la probabilidad de realizar los tamizajes dependiendo del servicio en el que se realizaba el seguimiento, las mujeres atendidas en la CSR mostraron una mayor probabilidad de cumplimiento de tamizajes en anticuerpos anti-gliadina (OR 7.14 IC95% 2.36-21.61, p=0.001), audiometría (OR 4.66 IC95% 1.49-14.58, p=0.008) y ecocardiograma (OR 3.36 IC95% 1.2-9.36, p=0.02) (Tabla 7).

A)

	β	OR	IC 95%	p
Pruebas de función Tiroidea >80%	0.272	1.31	0.45-3.82	0.618
Biometría Hemática	0.613	1.84	0.551	6.18
Pruebas de Función Hepática	0.147	1.15	0.326-4.12	0.82
Perfil de Lípidos	-0.292	0.747	0.28-1.99	0.747
Anti cuerpos anti tiroideos	0.575	0.271	0.638-4.95	0.271
Anticuerpos anti-gliadina deaminada	1.96	7.14	2.36-21.61	0.001*
Anticuerpos anti.-endomiso	0.22	1.17	0.4-3.42	0.774
Anticuerpos anti-transglutaminasa	0.606	1.83	0.63-5.31	0.264

Análisis con regresión logística binaria

B)

	β	OR	IC 95%	p
USG Renal	0.613	1.84	0.551-6.18	0.320
Audiometría	1.54	4.66	1.49-14.58	0.008*
Densitometría ósea	0.58	1.78	0.47-6.65	0.388
Ecocardiograma	1.21	3.36	1.2-9.36	0.02*

Análisis con regresión logística binaria

Tabla 7. Probabilidad de cumplimiento de tamizajes bioquímicas (A) y de imagen/auxiliares (B), de las mujeres con Síndrome de Turner según departamento de atención/seguimiento (Grupo de referencia: mujeres atendidas en CSR).

DISCUSIÓN

El incumplimiento de los tamizajes en mujeres con síndrome de Turner limita la detección temprana y la intervención oportuna de comorbilidades con alta prevalencia en estas pacientes. En la Clínica de Salud Reproductiva (CSR) se da seguimiento a una población importante de mujeres con ST por lo que la investigación centrada en el análisis de las razones subyacentes al incumplimiento de los programas de tamizaje y en la identificación de estrategias efectivas para mejorar la adherencia, es prioritario.

Existe una considerable heterogeneidad de las características fenotípicas y presentación clínica de mujeres con ST; a pesar de que el diagnóstico puede sospecharse en muchos casos desde antes del nacimiento, por medio de datos ultrasonográficos específicos, el retraso en el diagnóstico es un problema frecuente en las mujeres con esta condición. En nuestra población la mediana de edad al diagnóstico fue de 11 años (p25-p50: 0-26) lo cual es similar a lo reportado en otras cohortes; la edad de diagnóstico de las mujeres con cariotipo 45X0 fue significativamente menor que las mujeres con otros cariotipos (8 vs 13 años, $p=0.009$). Únicamente en el 12.3% ($n=8$) de mujeres de nuestra población se realizó el diagnóstico en etapa neonatal. Esto contrasta con lo reportado por otros autores que refieren que el diagnóstico en el 30% de los casos se realiza antes de la infancia, por lo que es importante mejorar los programas de detección temprana en etapa prenatal por medio de ultrasonido y herramientas de diagnóstico genético. Se han reportado más de 20 alteraciones cromosómicas asociadas al ST por lo que, al igual que las características fenotípicas, las características génicas de la

enfermedad también son diversas. Al igual que otras cohortes, la mayoría de las mujeres con ST en nuestro estudio mostraron un cariotipo 45X0 (46.1%, (n=30), seguido de Isocromosoma X (n=10, 15.3%) y 45XO/46XX (n=9, 13.8%).

La mediana de talla de nuestra población fue 1.43 m (p25-p75: 1.33-1.71 m); Berlinde y cols. encontraron en 120 mujeres adultas con ST una media de talla de 153.3 ± 5.2 cm. aunque si consideramos la menor talla de la población mexicana es difícil realizar la comparación con otras cohortes.

Una de las manifestaciones mas frecuentes en mujeres con esta afección es la ausencia de menarca; en nuestra población solo el 15.4% (n=10) de las pacientes presentaron menarca espontánea lo cual es similar a lo reportado por otros autores. De forma interesante, en nuestra población la menarca espontánea se presentó mas frecuentemente en el grupo de mosaicos; estas pacientes tienden a presentar un fenotipo menos grave del síndrome por lo que muchas de ellas no son diagnosticadas hasta la edad adulta cuando buscan embarazo o cuando presentan complicaciones asociadas al síndrome, principalmente relacionadas a enfermedad cardiovascular.

Las mujeres con ST tienen un mayor riesgo de malformaciones cardiacas principalmente válvula aórtica bicúspide y coartación aórtica; solo el 23.1% (n=15) de nuestra población presentaron malformaciones cardiacas de las cuales la mas frecuente fue aorta bivalva (10 casos) y coartación aórtica (5 casos).

El ST aumenta el riesgo de trastornos autoinmunitarios, incluidos el hipotiroidismo, la enfermedad celíaca y la enfermedad inflamatoria intestinal. En las mujeres evaluadas, se presentó alguna enfermedad autoinmune en el 46.2% (n=30) de las

mujeres, lo cual fue mayor a lo reportado en la mayoría de las cohortes. Al igual que otras poblaciones, la enfermedad autoinmune mas prevalente fue hipotiroidismo (n=26, 40%).

Al evaluar el departamento en las cuales las mujeres con ST recibían atención medica/seguimiento, solamente un 45% (n=29) de ellas se atendian en la CSR; se debe realizar un esfuerzo en identificar desde su ingreso o referencia al Instituto a estas pacientes para su atención en nuestro servicio y mejorar el porcentaje de mujeres que acuden a la Clinica. Las tasas de cumplimiento de los tamizajes de manera global fueron del 30.7% (n=20) para PFT, del 23% (n=15) para BH, del 18.4% (n=12) para PFH, del 3.4% (n=1) para GGT, del 47.6% (n=31) para el perfil de lípidos, del 3.4% (n=1) para HbA1C y del 90.8% (n=59) para 25-OH vitamina D, respectivamente. Como podría esperarse, se encontró una mayor tasa de cumplimiento de los tamizajes que requieren menor frecuencia de realización como anticuerpos anti-tiroideos 61.5% y anti-gliadina desaminada 50.7% y ecocardiograma (49%). Los tamizajes que mostraron mayor cumplimiento en nuestra población fueron densitometría ósea (81.5%) y ultrasonido renal (79.9%). No se encontraron otras cohortes en las que se evalúen el cumplimiento de los tamizajes recomendados lo cual limita la comparación de los datos obtenidos.

El examen audiométrico es importante ya que alrededor del 15 % de las mujeres con ST experimentan una pérdida auditiva significativa; en nuestra cohorte solo el 30.7% cumplió con la realización de audiometría durante su seguimiento, probablemente por la poca disponibilidad de este estudio en el Instituto lo cual

podría generar un área de oportunidad para mejorar este tamizaje dado su repercusión ya mencionada.

De forma general, se encontró una mayor proporción de cumplimiento en los tamizajes de enfermedades autoinmunes en las mujeres atendidas en la CSR. Solo en 49.2% de las mujeres incluidas se realizó ecocardiograma; se encontró una probabilidad de 3.36 (IC95% 1.2-9.36, $p=0.02$) veces mayor en el cumplimiento de este tamizaje si las mujeres se atendían en la CSR. Independientemente del departamento en el que se realice su seguimiento y si consideramos que la enfermedad cardiovascular es unas de las principales causas de mortalidad en las mujeres con ST, debe priorizarse la mejoría del cumplimiento del ecocardiograma para disminuir la frecuencia de comorbilidades y muertes cardiovasculares en nuestra población.

Como fortalezas de nuestro trabajo, el número de mujeres incluidas es mayor que el de la mayoría de otras cohortes reportadas. Además, hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa el cumplimiento de tamizajes de mujeres con ST en nuestro país. Como debilidad del estudio algunos tamizajes pudieron ser infraestimados debido a que no se cuenta de manera habitual con los servicios que se requieren, como otorrinolaringología y cardiología. Además durante el periodo de estudio algunas mujeres no acudieron a su atención médica debido a la contingencia por COVID-19 por lo cual no se pudo realizar los tamizajes correspondientes, principalmente los sugeridos anualmente.

Consideramos que se debe poner especial atención a mejorar el porcentaje de mujeres con síndrome de Turner atendidas en la CSR y que en nuestro servicio

debe priorizarse el mejorar el porcentaje de cumplimiento de los tamizajes y con este trabajo, identificar estrategias para superar estas barreras, mejorar la adherencia de los tamizajes y, en última instancia, optimizar la gestión y el bienestar de las mujeres afectadas por esta enfermedad.

CONCLUSIONES:

1. Menos del 50% de mujeres con ST que son atendidas en el INCMNSZ acuden a la CSR para recibir atención especializada; es necesario identificar a estas pacientes desde el momento de su ingreso o referencia al Instituto, asegurando así su acceso a los servicios de nuestra clínica.
2. La mayoría de los tamizajes recomendados en esta población no se realizan de manera adecuada durante el seguimiento, independientemente del departamento en el que se atiendan. Los tamizajes sugeridos anualmente son los que mostraron la tasa más baja de cumplimiento.
3. Es más frecuente la realización de anticuerpos anti-endomisio, audiometría y ecocardiograma en mujeres atendidas en la CSR en comparación con aquellas que reciben atención en otros departamentos del INCMNSZ.
4. Debido a la importancia clínica y el potencial impacto positivo en el cumplimiento de los tamizajes puede tener en la salud de las mujeres con ST, es prioritario establecer estrategias dirigidas a abordar las barreras identificadas. Estas iniciativas deben fomentar y facilitar el cumplimiento de los tamizajes, garantizando así una atención integral y de calidad para las pacientes con ST en el INCMNSZ.

BIBLIOGRAFÍA

1. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*. 1938;23(5):566–74.
2. Gravholt CH. Clinical practice in Turner syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2005;1(1):41–52.
3. Jones KL, Jones MC, Del Campo M. Smith's recognizable patterns of human malformation. Elsevier Health Sciences; 2013.
4. Jacobs PA, Millingan SR. *Oxford reviews of reproductive biology*. 1992;
5. Bondy CA, Bakalov VK. Investigation of cardiac status and bone mineral density in Turner syndrome. *Growth Horm IGF Res*. 2006;16:103–8.
6. Dhooge IJM, De Vel E, Verhoye C, Lemmerling M, Vinck B. Otologic disease in Turner syndrome. *Otol Neurotol*. 2005;26(2):145–50.
7. Güngör N, Böke B, Belgin E, Tunçbilek E. High frequency hearing loss in Ullrich-Turner syndrome. *Eur J Pediatr*. 2000;159(10):740–4.
8. Zinn AR, Tonk VS, Chen Z, Flejter WL, Gardner HA, Guerra R, et al. Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp11. 2-p22. 1. *Am J Hum Genet*. 1998;63(6):1757–66.
9. Shankar Kikkeri N, Nagalli S. Turner Syndrome. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554621/>.
10. Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med*. 2010;12(1):52–5.

11. Kleczkowska A, Dmoch E, Kubien E, Fryns JP, Van den Berghe H. Cytogenetic findings in a consecutive series of 478 patients with Turner syndrome. The Leuven experience 1965-1989. *Genet Couns.* 1990;1(3-4):227-33.
12. Suri M, Kabra M, Jain U, Sanders V, Saxena R, Shukla A, et al. A clinical and cytogenetic study of Turner syndrome. *Indian Pediatr.* 1995;32:433.
13. Ogata T, Matsuo N. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet.* 1995;95(6):607-29.
14. Kesler SR. Turner syndrome. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2007;16(3):709-22.
15. Chang SC, Tucker T, Thorogood NP, Brown CJ. Mechanisms of X-chromosome inactivation. *Front Biosci.* 2006;11(1):852-66.
16. Lyon MF. X-chromosome inactivation and human genetic disease. *Acta Paediatr.* 2002;91:107-12.
17. Carrel L, Willard HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature.* 2005;434(7031):400-4.
18. Ross MT, Grafham D V, Coffey AJ, Scherer S, McLay K, Muzny D, et al. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature.* 2005;434(7031):325-37.
19. Ellison JW, Wardak Z, Young MF, Gehron Robey P, Laig-Webster M, Chiong W. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. *Hum Mol Genet.* 1997;6(8):1341-7.

20. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al.
Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet.* 1997;16(1):54–63.
21. Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, et al.
The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet.* 2000;9(5):695–702.
22. Peeters SB, Korecki AJ, Baldry SEL, Yang C, Tosefsky K, Balaton BP, et al.
How do genes that escape from X-chromosome inactivation contribute to Turner syndrome? In: *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics.* Wiley Online Library; 2019. p. 84–91.
23. Fiot E, Zénaty D, Boizeau P, Haignere J, Dos Santos S, Leger J. X chromosome gene dosage as a determinant of congenital malformations and of age-related comorbidity risk in patients with Turner syndrome, from childhood to early adulthood. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(6):397–406.
24. Gibson CE, Boodhansingh KE, Li C, Conlin L, Chen P, Becker SA, et al.
Congenital hyperinsulinism in infants with Turner syndrome: possible association with monosomy X and KDM6A haploinsufficiency. *Horm Res Paediatr.* 2018;89:413–22.
25. Bonnard Å, Bark R, Hederstierna C. Clinical update on sensorineural hearing loss in Turner syndrome and the X-chromosome. In: *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics.* Wiley Online Library; 2019. p. 67–73.

26. Lee S, Lee JW, Lee S-K. UTX, a histone H3-lysine 27 demethylase, acts as a critical switch to activate the cardiac developmental program. *Dev Cell*. 2012;22(1):25–37.
27. Corbitt H, Gutierrez J, Silberbach M, Maslen CL. The genetic basis of Turner syndrome aortopathy. In: *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. Wiley Online Library; 2019. p. 101–9.
28. Winer A, Adams S, Mignatti P. Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy: Turning Past Failures Into Future Successes. *Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy*. *Mol Cancer Ther*. 2018;17(6):1147–55.
29. Corbitt H, Morris SA, Gravholt CH, Mortensen KH, Tippner-Hedges R, Silberbach M, et al. TIMP3 and TIMP1 are risk genes for bicuspid aortic valve and aortopathy in Turner syndrome. *PLoS Genet*. 2018;14(10):e1007692.
30. Huang AC, Olson SB, Maslen CL. A Review of Recent Developments in Turner Syndrome Research. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021;8(11):138.
31. Säwendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner’s syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr*. 2000;137(4):455–9.
32. Barrenäs M-L, Nylén O, Hanson C. The influence of karyotype on the auricle, otitis media and hearing in Turner syndrome. *Hear Res*. 1999;138(1–2):163–70.
33. Adhikary HP. Ocular manifestations of Turner’s syndrome. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1981;101:395–6.

34. Lowenstein EJ, Kim KH, Glick SA. Turner's syndrome in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(5):767–76.
35. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, Group UKCC. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4735–42.
36. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner Syndrome. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1998 Feb 1;51(2):147–58. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(97\)00237-0](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(97)00237-0)
37. Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2007;76(3):405–10.
38. Baena N, De Vigan C, Cariati E, Clementi M, Stoll C, Caballín MR, et al. Turner syndrome: Evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. 2004 Aug 15;129A(1):16–20. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30092>
39. Lunding SA, Aksglaede L, Anderson RA, Main KM, Juul A, Hagen CP, et al. AMH as predictor of premature ovarian insufficiency: a longitudinal study of 120 Turner syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(7):E1030–8.
40. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):3061–9.
41. Pedreira CC, Hameed R, Kanumakala S, Zacharin M. Health-care problems of Turner syndrome in the adult woman: a cross sectional study of a

Victorian cohort and a case for transition. Intern Med J [Internet]. 2006 Jan 1;36(1):54–7. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2005.00990.x>

42. Verlinde F, Massa G, Lagrou K, Froidecoeur C, Bourguignon J-P, Craen M, et al. Health and psychosocial status of patients with Turner syndrome after transition to adulthood: the Belgian experience. *Horm Res Paediatr*. 2004;62(4):161–7.
43. Sakakibara H, Yoshida H, Takei M, Katsuhata Y, Koyama M, Nagata T, 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(7):836–42.
44. Devernay M, Ecosse E, Coste J, Carel J-C. Determinants of Medical Care for Young Women with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 Sep 1;94(9):3408–13. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0495>
45. Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CCM, Verhaak CM, Netea-Maier RT, Otten BJ, et al. Standardized Multidisciplinary Evaluation Yields Significant Previously Undiagnosed Morbidity in Adult Women with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Sep 1;96(9):E1517–26. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0346>.
46. Gravholt, Claus H.; Viuff, Mette H.; Brun, Sara; Stochholm, Kirstine; Andersen, Niels H. (2019). *Turner syndrome: mechanisms and management*. *Nature*

Reviews Endocrinology

47. Sybert, Virginia P.; McCauley, Elizabeth (2004). *Turner's Syndrome*. *New England Journal of Medicine*, 351(12), 1227–1238.
48. Viuff, Mette; Skakkebaek, Anne; Nielsen, Morten M.; Chang, Simon; Gravholt, Claus H. (2019). *Epigenetics and genomics in Turner syndrome*. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*.