

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL "GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
DELEGACIÓN 2 NORTE, D.F.**

Resistencia a la insulina medida por HOMA IR en pacientes con Síndrome de Turner  
en tratamiento con hormona de crecimiento biosintética: Estudio comparativo.

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el título de especialidad en:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Presenta:

Dra. Oswelia Costilla Gómez

ASESORES:

Dr. Héctor Manuel Cárdenas Tirado

Dra. Patricia Montero González

ASESOR METODOLÓGICO:

Dra. Blanca E. Aguilar Herrera

México, D.F.

2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

Dr. José Luis Matamoros Tapia  
Director de Educación e Investigación en Salud  
UMAE Dr. Gaudencio González Garza  
Centro Médico Nacional "La Raza"

---

Dr. Jorge E. Menabrito Trejo  
Jefe de la División de Pediatría  
UMAE Dr. Gaudencio González Garza  
Centro Médico Nacional "La Raza"

---

Dr. Héctor Manuel Cárdenas Tirado  
Profesor Titular del curso de Endocrinología Pediátrica  
UMAE Dr. Gaudencio González Garza  
Centro Médico Nacional "La Raza"

---

Dra. Patricia Montero González  
Médica adscrita al servicio de Endocrinología Pediátrica  
UMAE Dr. Gaudencio González Garza  
Centro Médico Nacional "La Raza"

---

Dra. Blanca E. Aguilar Herrera  
Médica adscrita al servicio de Endocrinología Pediátrica  
UMAE Dr. Gaudencio González Garza  
Centro Médico Nacional "La Raza"

---

Dra. Oswelia Costilla Gómez  
Médica residente de segundo grado de Endocrinología Pediátrica  
UMAE Dr. Gaudencio González Garza  
Centro Médico Nacional "La Raza"

***DEJA LO MEJOR DE TI POR DONDE PASES...  
PORQUE NO TIENES LA CERTEZA DE REGRESAR AL MISMO LUGAR.***

## **AGRADECIMIENTOS**

*A Dios:*

*Por darme la oportunidad de hacer mejor las cosas cada día y dejarme existir.*

*A mis padres:*

*Por llevarme hacia el camino del triunfo con su ejemplo, su apoyo, sus consejos y mostrarme el camino a la felicidad a través de su amor.*

*A Denni, Tani, Roger, Tammy y Mafey:*

*Por su cariño, su compañía, su amor incondicional y la alegría que me transmiten diariamente y que me impulsa a hacer las cosas bien.*

*A Eli y Efraín:*

*Por todo el apoyo y la amistad que me han brindado a través del tiempo.*

*A Marino:*

*Por el tiempo, la paciencia, el cariño, la amistad, por ser parte de mi familia y por la tolerancia de todos los años pasados, que nos ha llevado a culminar con una de nuestras más grandes metas y por todos los buenos momentos.*

*A Mayra Torres, Jesús Monroy, Ariel Cruz y Carlos Juárez:*

*Porque han hecho que la residencia sea una de las mejores etapas de mi vida y han dejado una huella imborrable en mi corazón.*

*A Zhuly Omar:*

*Por su cariño, apoyo, amistad y sobre todo por enseñarme a disfrutar esta aventura llamada vida.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*A la Dra. Blanca Aguilar:*

*Por su apoyo incondicional para la realización de este trabajo.*

*A Fernando Muñoz y Omar Saltijeral:*

*Porque conocerlos me hizo tomar el camino correcto y su ejemplo de vida me ayuda a afrontar los obstáculos en la mía.*

*Al Dr. Cárdenas, Dra. Montero, Dra. Gutiérrez, Dra. Bravo, Dr. Guzmán, Dra. Lizárraga, Dr. Nuñez, Dra. Cázares, Dra. Jacobo:*

*Por dejarme formar parte del mejor equipo de trabajo y por todo el apoyo para mi formación profesional.*

*¡Gracias!*

## ÍNDICE

RESUMEN	1
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	6
OBJETIVO	6
HIPÓTESIS	7
MATERIAL Y MÉTODOS	7
VARIABLES	8
CONSIDERACIONES ÉTICAS	13
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFÍA	24
ANEXOS	27

## RESUMEN

**TÍTULO:** Resistencia a la insulina medida por HOMA IR en pacientes con Síndrome de Turner (ST) en tratamiento con Hormona de Crecimiento biosintética (HCb): Estudio comparativo.

**INTRODUCCIÓN:** El ST es una cromosopatía que se origina por la pérdida de material genético de uno de los cromosomas X, afecta a 1 de cada 2000 a 2500 recién nacidas vivas. Las manifestaciones clínicas son variables, siendo la más constante la talla baja, con reportes hasta en el 100% de los casos.

Desde 1987, el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” cuenta con HCb que administrada a dosis suprafisiológicas, mejora la talla final de las pacientes; sin embargo es conocido que las mujeres con ST presentan como morbilidad asociada la resistencia a la insulina como el principal defecto metabólico. Algunos eliminan pubertad, índice de masa corporal (IMC) o administración de esteroides sexuales como causa intrínseca de la reducción en la sensibilidad a la insulina.

Varios estudios demuestran que el tratamiento con HCb disminuye significativamente la sensibilidad a la insulina, sobre todo durante el primer año, sin una mayor reducción en los siguientes años y el retorno a niveles previos al tratamiento cuando se suspende la HCb.

La técnica de la pinza euglucémica- hiperinsulinémica es considerada el estándar de oro para medir la sensibilidad a la insulina; sin embargo esta técnica es compleja, costosa y de larga duración. En la edad pediátrica se han validado otros modelos que requieren una sola punción venosa en ayuno, como el índice del modelo homeostático (HOMA IR: Homeostatic Model Assessment). Keskin en el 2005 concluye que es el más confiable en niños y adolescentes, Lee en el 2006 reporta que el percentil 95 para el HOMA IR de adolescentes y niños hispanos es 3.08, por lo que un resultado de HOMA IR igual o mayor a esta cifra implica resistencia a la insulina.

Por otro lado, sabemos que nuestra población está predispuesta para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, muchas veces predicha por la resistencia a la insulina, por lo que consideramos importante la determinación de la prevalencia de la resistencia a la insulina a través del modelo HOMA IR en las pacientes con ST en tratamiento con HCb.

**OBJETIVO:** Medir la resistencia a la insulina por HOMA IR en pacientes con ST con y sin tratamiento con HCb del servicio de endocrinología pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” de la Unidad Médica de Alta especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional (CMN) La Raza.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional, analítico, transversal. El muestreo: Consecutivo continuo. La variable independiente corresponde al tratamiento con HCb, la variable dependiente a la resistencia a la insulina medida por HOMA IR. Se consideraron variables de confusión: peso, talla, IMC, tratamiento con estrógenos y edad.

El estudio se realizó en la UMAE del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN La Raza. Previo consentimiento informado se incluyeron a todas las pacientes con ST que al momento del estudio cumplían con 6 meses por lo menos, de recibir HCb y se formó un grupo con mujeres con ST que no habían recibido HCb, hasta igualar el número de las pacientes con tratamiento. Se tomó muestra sanguínea por venopunción en ayuno de 12 horas para calcular HOMA IR. El mismo día se midió peso, talla y se llenó la hoja de recolección de datos. Las variables de confusión se controlaron en el diseño del estudio, se parearon los grupos por peso, talla, IMC, tratamiento con estrógenos y edad. Se realizó estadística descriptiva: frecuencia, porcentaje, medidas de tendencia central y dispersión. Se utilizó chi cuadrada para asociación de las variables dependiente e independiente. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 15 y la presentación de los resultados en gráficas de Microsoft Office Excel 2007.

**RESULTADOS:** Las pacientes en tratamiento con HCb presentaron valores más elevados de insulina y HOMA IR. La prevalencia de resistencia a la insulina en el grupo en tratamiento con HCb fue de 21.05% y en el grupo sin tratamiento de 5.26%, sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p > 0.05$ ). No se encontró asociación con la edad al inicio del tratamiento ni con la duración del mismo.

**CONCLUSIONES:** El tratamiento con HCb para mejorar el pronóstico de la talla final en las pacientes con ST aumenta los valores de insulina en ayuno y la presencia de resistencia a la insulina, sin que haya una diferencia estadísticamente significativa en relación a las pacientes con ST que no han recibido HCb. Es conveniente buscar resistencia a la insulina a través del HOMA IR en las pacientes con ST con y sin tratamiento con HCb.

**Palabras clave:** Síndrome de Turner, Tratamiento con Hormona de Crecimiento Biosintética, Resistencia a la insulina, HOMA IR.

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El Síndrome de Turner (ST) es una cromosomopatía basada en la presencia de un único cromosoma X normal en la mujer. La primera descripción clínica conocida la hizo Ulrich en 1930<sup>1</sup>, pero el epónimo se debe a Henry Turner que en 1938 publicó 7 casos de mujeres con talla baja, cuello alado, cúbito valgo e infantilismo sexual<sup>2</sup>; más tarde Ford en 1959 demostró que la causa de este cuadro era la ausencia de uno de los cromosomas X en el cariotipo de estas mujeres.

El ST afecta a una de cada 2000 a 2500 recién nacidas vivas,<sup>3,4</sup> lo que corresponde aproximadamente a 1.5 millones de mujeres afectadas en todo el mundo<sup>5</sup>. El cariotipo en linfocitos periféricos muestra una pérdida completa de un cromosoma X en aproximadamente el 50% de las pacientes<sup>6-8</sup>, sin embargo, se conoce que aproximadamente del 1 al 2% de todos los embriones tienen un cariotipo 45 X; de éstos, 99% culminan en aborto espontáneo, sobre todo durante el primer trimestre del embarazo y un porcentaje menor se pierde en el segundo trimestre<sup>3, 6,7</sup>. El mecanismo de producción de la aneuploidía 45 X reside en una no disyunción de los cromosomas sexuales en la meiosis paterna o materna o por pérdida cromosómica en la gametogénesis o en las primeras divisiones mitóticas del embrión. Existen estudios que demuestran mayor porcentaje de casos en los que el cromosoma ausente es el paterno<sup>9,10</sup>. Entre otras anomalías citogenéticas habituales se encuentran: la existencia de mosaicos (40%), originados por la no disyunción en las primeras divisiones del cigoto con dos o más clones celulares supervivientes y las anomalías estructurales del X (10%) las cuales incluyen la ausencia parcial de un brazo del cromosoma X, la duplicación de un brazo del cromosoma X con pérdida del otro brazo, etc.<sup>11</sup>

Al igual que en la mayoría de las cromosomopatías, en el ST no existen criterios clínicos diagnósticos concretos, pero sí múltiples signos cardinales, a pesar de que la única forma de confirmar el diagnóstico sea la realización de un cariotipo convencional que demuestre el defecto cromosómico<sup>12</sup>. Aunque el fenotipo es muy variable, los hallazgos clínicos típicos del ST<sup>13-16</sup> son talla baja (95 a 100%) y disgenesia gonadal (90 a 96%); pero existen otras alteraciones comunes entre las que podemos mencionar: cardiopatía congénita (23 a 55%), cúbito valgo (47%), cuello corto (40%), intolerancia a carbohidratos (40%), malformaciones renales (30 a 39%), tiroiditis de Hashimoto (10 a 34%), edema en dorso de manos y pies (22%), escoliosis (13%) y ptosis palpebral (11%).

Existen varios estudios que revelan que la talla baja es el signo clínico más frecuente de estas pacientes, reportándose hasta en el 100% de los casos, con una talla final 20 cm menor a la esperada según el grupo étnico al que pertenecen<sup>6</sup>, por esta razón existen gráficas de crecimiento

específicas para pacientes con ST <sup>17</sup>, así como el gran interés en investigaciones que buscan mejorar la talla final. Se sabe que el ST no cursa con deficiencia de hormona de crecimiento<sup>18</sup>, sin embargo, la administración de dosis suprafisiológicas por tiempos prolongados ha logrado resultados variados en la ganancia de estatura <sup>19,20</sup>, por lo que desde la década de los 80's se han realizado numerosos estudios en busca de los efectos del tratamiento con HCb.

La morbi - mortalidad de las pacientes con ST es claramente más elevada, en comparación con la población general. Entre los factores condicionantes se encuentran hipertensión arterial, obesidad central, alteraciones en los lípidos, intolerancia a la glucosa, reducción de la sensibilidad a la insulina y diabetes mellitus, alteraciones que algunos autores incluyen en el síndrome metabólico<sup>5</sup>, todas éstas asociadas a enfermedad cardiovascular como causa principal de mortalidad y que representa el doble de riesgo de la población general.

A lo largo de los años, los estudios efectuados para conocer las características metabólicas del ST han demostrado distintos resultados. Existen artículos que mencionan que la intolerancia a la glucosa es una característica propia del síndrome con una prevalencia elevada (10 a 34%)<sup>21</sup>, incluso si se excluyen causas secundarias como la composición corporal<sup>22</sup>, el tratamiento con hormona de crecimiento o el efecto de esteroides sexuales<sup>23</sup>. Otros ensayos en cambio, como el realizado en el 2001 por Ladin y colaboradores, manifiestan que los casos de intolerancia a la glucosa son comparables con los casos observados en pacientes de grupos control que no padecen ST.

También se encuentran publicaciones que proponen a la resistencia a la insulina como el principal defecto metabólico. <sup>24</sup> Algunos eliminan pubertad, IMC <sup>25</sup> o administración de esteroides sexuales <sup>23</sup> como causa intrínseca de la reducción en la sensibilidad a la insulina, por lo que Salguin y colaboradores concluyen que la anomalía cromosómica es la responsable de la presentación temprana de la resistencia a la insulina <sup>26</sup>. Varios estudios demuestran que el tratamiento con HCb disminuye significativamente la sensibilidad a la insulina; sobre todo durante el primer año de la administración, con el retorno a niveles previos al tratamiento cuando se suspende la HCb <sup>21, 23,26</sup>. Sin embargo, también existen referencias que demuestran que la resistencia a la insulina se presenta aún en mujeres con ST que no recibieron en ningún momento tratamiento con HCb. En el año 2000, una investigación realizada en EEUU señala que el tratamiento con HCb no origina efectos metabólicos secundarios significativos; Saenger expone que la sensibilidad a la insulina en niños que recibieron tratamiento con HCb secundario a talla baja idiopática o insuficiencia renal crónica es debida a que la HCb puede prolongar el estado fisiológico de resistencia a la insulina observado en condiciones normales durante la pubertad y que en algunos casos en pacientes predisuestas (ST) puede acelerar el desorden metabólico<sup>27</sup>.

La técnica de la pinza euglicémica- hiperinsulinémica es considerada el estándar de oro para medir la sensibilidad a la insulina, ya que es el único procedimiento donde el investigador controla las variables insulina y glucosa<sup>28</sup>, sin embargo esta técnica es compleja, costosa y de larga duración, pero las punciones venosas seriadas podrían ser la principal causa que disuade al clínico a utilizarla en la población pediátrica.

Actualmente se han validado otros modelos que requieren una sola punción venosa en ayuno, como el índice de glucosa/insulina en ayuno (FGIR: Fasting Glucose/Insulin Ratio), el índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) y el índice del modelo homeostático (HOMA IR: Homeostatic Model Assessment)<sup>29</sup>, Keskin en el 2005 concluye que este último, es el más confiable en niños y adolescentes, ya que se correlaciona con la pinza euglicémica- hiperinsulinémica en 0.91<sup>30</sup>. Lee en el 2006 reporta que el percentil 95 para el HOMA IR de niños y adolescentes hispanos es 3.08, por lo que un resultado de HOMA IR igual o mayor a esta cifra implica resistencia a la insulina. La realización de esta prueba es simple, barata y más aceptada por los pacientes pediátricos.

En el servicio de endocrinología pediátrica de la UMAE CMN La Raza, desde marzo de 1987, se han manejado pacientes con ST con HCb, con la finalidad de mejorar la talla final. Sabemos que nuestra población, se encuentra predispuesta para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (predisposición genética, hábitos de alimentación, prevalencia de sobrepeso y obesidad), muchas veces predicha por la resistencia a la insulina, por lo que consideramos importante conocer la presencia de la resistencia a la insulina a través del modelo HOMA IR en las pacientes con ST y saber si existe diferencia entre aquellas que reciben tratamiento con HCb y las que no lo reciben.

## OBJETIVO GENERAL:

Conocer la resistencia a la insulina por HOMA IR en pacientes con ST con y sin tratamiento con HCb del servicio de Endocrinología pediátrica del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" de la UMAE del CMN La Raza.

## MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal por medio de muestreo consecutivo continuo.

El estudio se llevó a cabo en la UMAE del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del CMN La Raza. Previo consentimiento informado, se incluyó a todas las pacientes con diagnóstico de ST por cariotipo con bandas GTC, en tratamiento con HCb, que estaban en control médico por Endocrinología Pediátrica de la UMAE "Dr. Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza" y que contaron con todos los datos solicitados en la hoja de recolección de datos.

Se tomó por venopunción muestra sanguínea en ayuno de 12 horas, en sedestación y con 20 minutos previos de reposo para obtener valores séricos de insulina ( $\mu\text{UI/L}$ ) y glucosa (mg/dl) para calcular el HOMA IR mediante la fórmula:  $\text{Glucosa (mg/dl)} \times \text{insulina } (\mu\text{UI/L}) / 405$ , en el que la percentila 95 para los adolescentes hispanos es de 3.08 por lo que los valores iguales o mayores son considerados de resistencia a la insulina.

El mismo día se midió el peso de las pacientes en una báscula de pie marca Braunker modelo 140 con el paciente descalzo, en ropa ligera, talones juntos, puntas ligeramente separadas, expresado en kilogramos y gramos. La talla fue medida en un estadímetro de Harpenter calibrado en metros y centímetros, con el paciente descalzo, talones juntos, los brazos a los costados en forma natural, la cabeza en el plano de Frankfurt, los talones, glúteos, espalda y parte posterior de la cabeza en contacto con el soporte vertical del altímetro, deslizando la parte móvil hacia abajo hasta ponerla en contacto con la cabeza, presionando ligeramente para desplazar el cabello para no afectar la lectura, la medición se expresó en centímetros y milímetros. Se llenó la hoja de recolección de datos el día de la toma de la muestra.

Previo consentimiento informado se formó otro grupo con pacientes con diagnóstico de ST por cariotipo con bandas GTC que acuden a la consulta externa de Endocrinología Pediátrica de la

UMAE “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN “La Raza” y que no estaban recibiendo HCb al momento del estudio, a quienes se les realizó el mismo procedimiento. Se excluyó a los casos en los que no se contó con resultados de laboratorio.

La variable independiente correspondió al tratamiento con HCb y la dependiente la resistencia a la insulina medida por HOMA IR. Las variables de confusión se controlaron en el diseño del estudio, se parearon ambos grupos por peso, talla, IMC, tratamiento con estrógenos y edad.

No se calculó tamaño de la muestra, dado que participaron todas las pacientes con ST en tratamiento con HCb del servicio de endocrinología pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN La Raza.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó estadística descriptiva: frecuencia, porcentaje, medidas de tendencia central y dispersión. Se utilizó chi cuadrada para asociación de las variables dependiente e independiente. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS versión 15 y la presentación de los resultados en gráficas de Microsoft Office Excel 2007.

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se realizó conforme a las normas institucionales, nacionales e internacionales establecidas para la investigación en seres humanos. Con la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, artículo cuarto, publicado en el Diario Oficial de la Federación, el día 6 de abril de 1990 y a la declaración de Helsinki (1964) y sus modificaciones en Tokio (1995), Venecia (1983) y Hong Kong (1989).

De acuerdo con el artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación <sup>31</sup>, este estudio presentó riesgo mínimo, previo a la toma se explicó a cada una de las pacientes la técnica de la obtención de la muestra.

Fue aprobado por el comité local de investigación para su realización.

## RESULTADOS

El estudio incluyó a 38 pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner confirmado por cariotipo, de éstas 19 en tratamiento con HCb y 19 sin tratamiento con HCb.

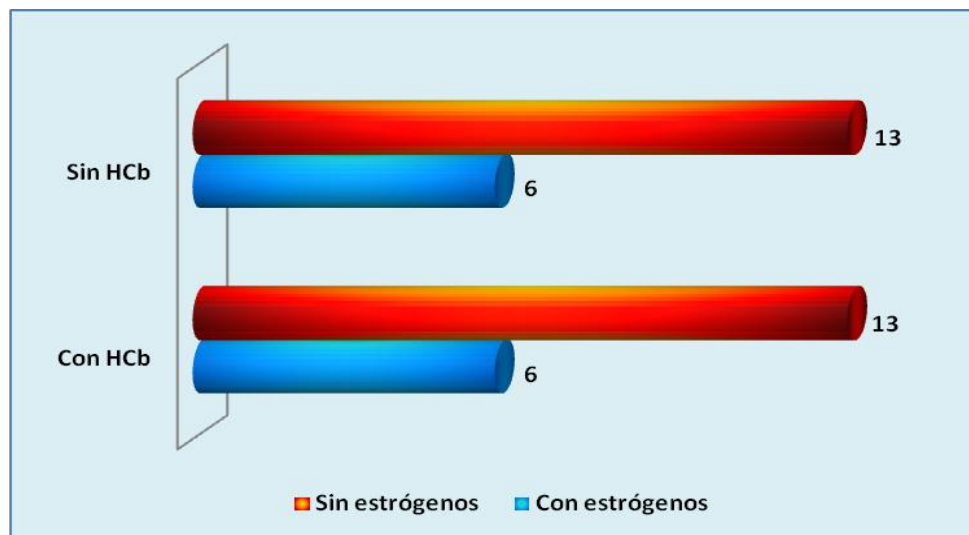
Se realizó comparación de ambos grupos para determinar que no hubiera diferencia entre las variables confusoras para el estudio, mediante la prueba de t de Student para igualdad de medias, donde ninguna de las variables resultó con p estadísticamente significativa ( $p \leq 0.05$ ).

A continuación se presentan las gráficas y tablas sobre las características clínicas de los grupos en tratamiento con HCb y sin tratamiento con HCb para su mejor comprensión.

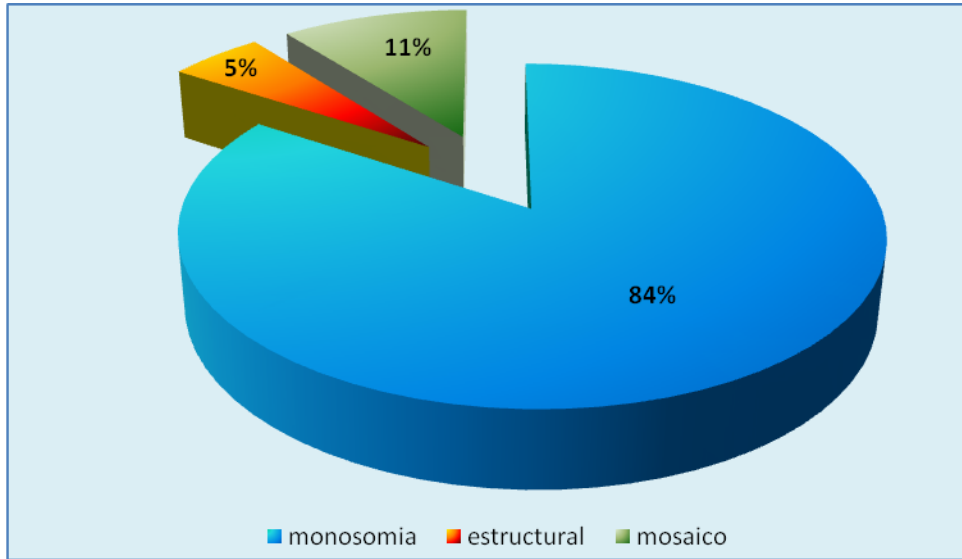
Grupo	Con HCb		Sin HCb		Con HCb	Sin HCb
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	$\bar{x} \pm DE$	$\bar{x} \pm DE$
<b>EDAD</b>	7	15	6	15	$11.74 \pm 2.47$	$11.95 \pm 3.19$
<b>PESO</b>	18.1	47.5	19.0	52.0	$35.121 \pm 9.396$	$34.558 \pm 10.7$
<b>TALLA</b>	109.0	150.0	109.0	143.7	$132.337 \pm 12.453$	$127.237 \pm 12.45$
<b>IMC</b>	14.4	24.0	13.8	28.5	$19.691 \pm 2.704$	$20.868 \pm 3.83$
<b>INSULINA</b>	4.4	25.9	1.9	15.7	$11.107 \pm 6.518$	$7.884 \pm 4.064$
<b>GLUCOSA</b>	66	98	64	97	$81.95 \pm 9.24$	$81.32 \pm 8.86$
<b>HOMA</b>	1.05	5.80	0.33	3.16	$2.2621 \pm 1.4669$	$1.5811 \pm 0.8376$

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de las pacientes con ST en tratamiento con HCb y sin tratamiento con HCb.

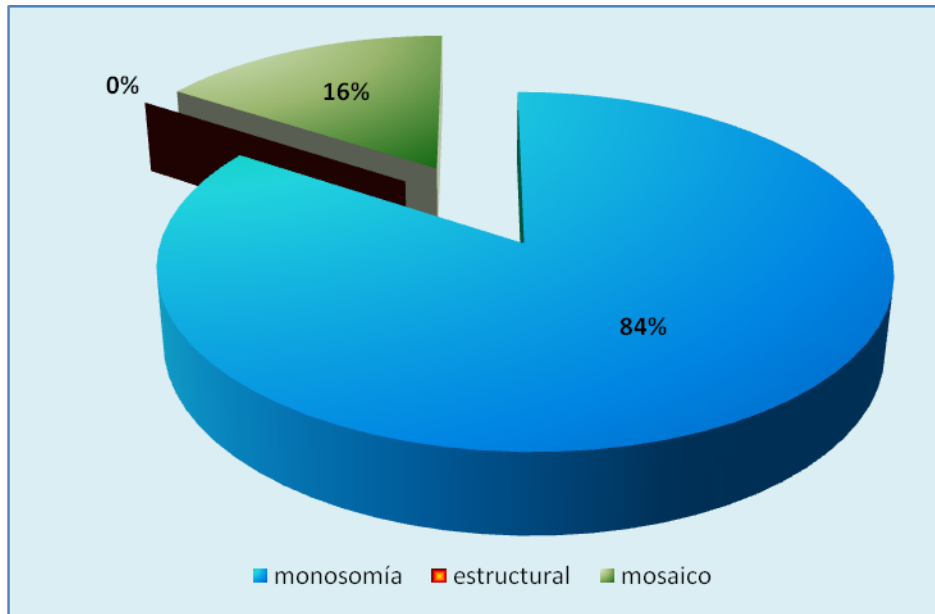
El grupo en tratamiento con HCb presentó edad media de 11.74 años, con un rango de 7 a 15 años, mientras que el grupo sin tratamiento con HCb presentó edad media de 11.95 años, con un rango de 6 a 15 años.



Gráfica 1: En los dos grupos el 31.5% se encuentra en tratamiento sustitutivo con estrógenos.

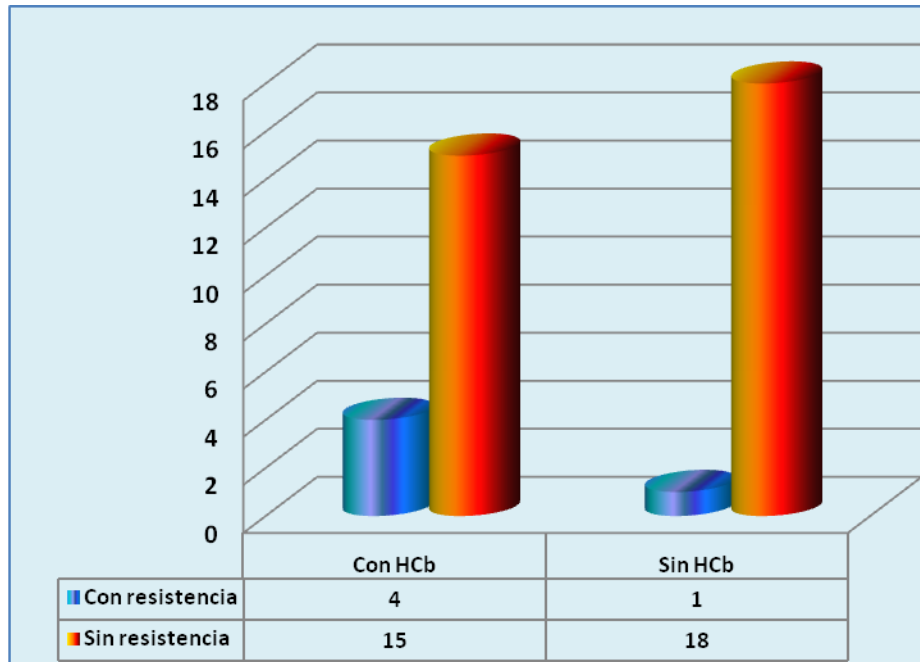


Gráfica 2: Distribución de las pacientes con ST en tratamiento con HCb, de acuerdo con el cariotipo.



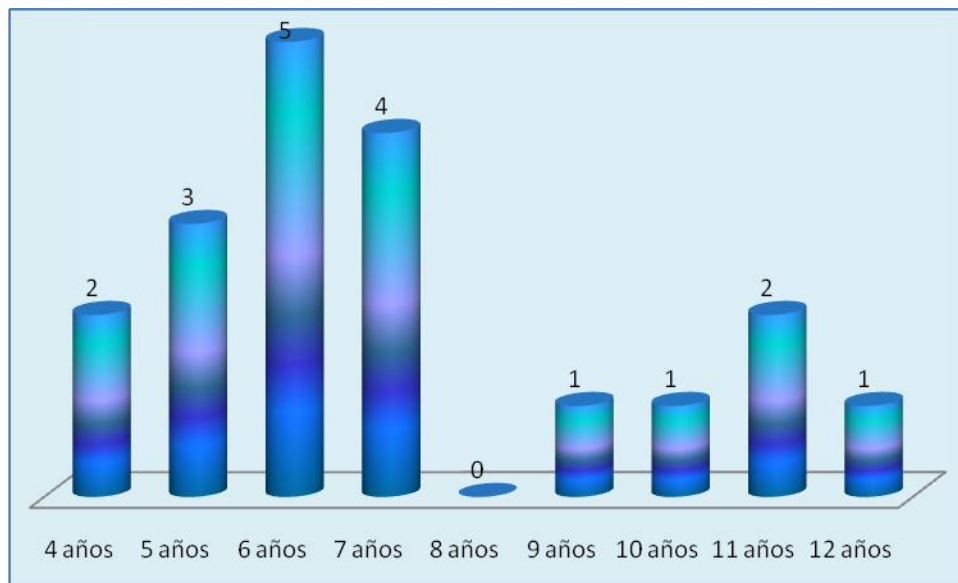
Gráfica 3: Distribución de las pacientes con ST sin tratamiento con HCb, de acuerdo al cariotipo.

Al realizar la frecuencia de acuerdo con el cariotipo, ambos grupos presentaron 84% de los casos con monosomía, seguido de mosaicos y sólo se presentó una paciente con alteración estructural en el grupo en tratamiento con HCb.



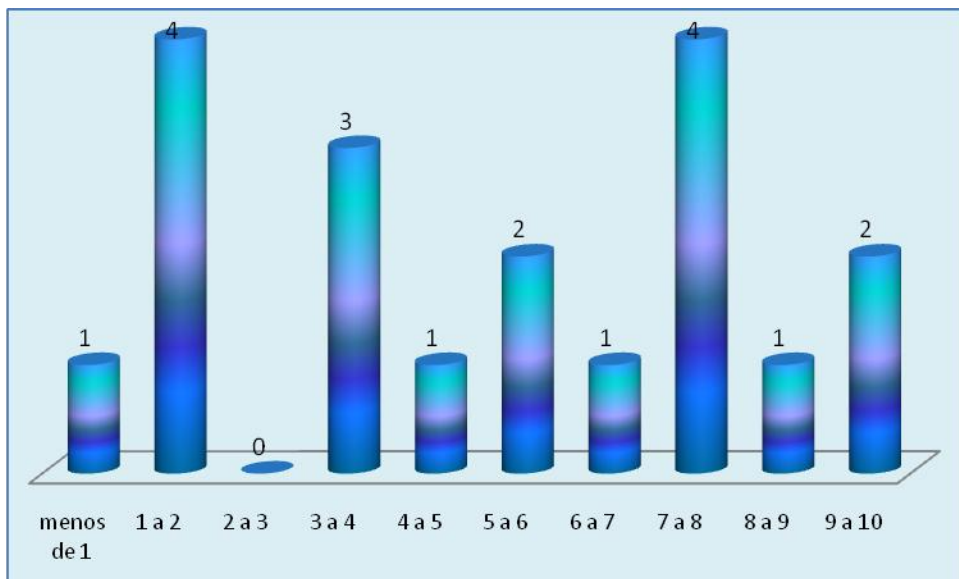
Gráfica 4: Resistencia a la insulina, definida por HOMA IR igual o mayor a 3.08

El grupo de ST en tratamiento con HCb, presentó resistencia a la insulina en el 21.05% de los casos, mientras que el grupo sin tratamiento con hormona en 5.26%. Todos los casos de resistencia a la insulina se presentaron en adolescentes.



Gráfica 5: Edad de inicio (años) del tratamiento con hormona de crecimiento biosintética.

En el grupo de pacientes con ST en tratamiento con HCb, el inicio del tratamiento fue con una media de 7.6 años, con edad mínima de 4 años y edad máxima de 12 años 2 meses.



Gráfica 6: Duración del tratamiento (años) con hormona de crecimiento biosintética.

La duración del tratamiento, al momento del estudio se encontró entre 8 meses y 10.1 años, con un promedio de 4.5 años. No se encontró asociación entre la edad al inicio de tratamiento con HCb y la presencia de resistencia a la insulina ni tampoco con la duración del tratamiento.

Aunque la resistencia a la insulina fue más frecuente en el grupo en tratamiento con HCb, al realizar el análisis para la asociación entre el tratamiento con HCb y la presencia de resistencia a la insulina, el resultado no fue estadísticamente significativo, con  $p > 0.05$ .

## DISCUSIÓN

El HOMA IR es uno de los modelos matemáticos que han sido diseñados para calcular la resistencia a la insulina, éste se basa en la concentración de insulina sérica en una muestra única en ayuno<sup>30</sup> a diferencia de la pinza euglucémica- hiperinsulinémica (estándar de oro)<sup>32</sup> que requiere de punciones múltiples. Hay una correlación alta entre HOMA IR y pinza euglucémica – hiperinsulinémica en niños y adolescentes, lo que permite utilizarlo en estudios epidemiológicos para estandarizar el punto de corte que señale la presencia o no de resistencia a la insulina.

En el año 2004 Loya y cols.<sup>33</sup> en Ciudad Juárez Chihuahua estudiaron a una población de 147 varones y mujeres entre 9 y 12 años, reportando como punto de corte para resistencia a la insulina 3.6; sin embargo el estudio del Dr. Lee de la Universidad de Michigan, en el año 2006, reportó como percentil 95 del HOMA IR ajustado para la población hispana 3.08 (2.94 -3.23) en una población de 4902 niños y adolescentes<sup>34</sup> por lo que tomamos este valor como referencia, ya que es el más representativo en la literatura mundial tomando en consideración que no encontramos ningún estudio que indique el punto de corte para resistencia a la insulina en pacientes con Síndrome de Turner.

La resistencia a la insulina es la principal alteración metabólica del ST<sup>24</sup> y se ha propuesto como una característica propia del síndrome, relacionada con el cariotipo<sup>35</sup> incluso en algunos artículos se menciona que se sugiere que la alteración del cromosoma X ocasiona una disminución del número de receptores de insulina<sup>36</sup>.

De acuerdo con estudios europeos como los de Massa en Bélgica y Pasquino en Italia, el cariotipo más frecuente es la monosomía, seguido por alteraciones estructurales y finalmente mosaicos;<sup>23,37, 38</sup> en nuestra población el comportamiento es diferente ya que las alteraciones estructurales ocupan el tercer lugar y los mosaicos son más frecuentes ocupando el segundo lugar, similar a la población de España.

Una de las características clínicas que se ha asociado con la resistencia a la insulina es el índice de masa corporal, con base en el incremento de los valores del HOMA IR en los individuos con mayor IMC<sup>33, 34</sup>, sin embargo, en estudios como los de Radetti<sup>23</sup> y Bakalov<sup>22</sup> se ha investigado esta asociación, no encontrándose significativa. En el grupo estudiado, si bien observamos que las pacientes sin tratamiento con HCb tienen mayor peso y menor talla, al realizar la comparación entre los grupos, se controlaron estas variables consideradas como confusoras, de tal forma que no hay diferencia estadísticamente significativa del IMC entre las pacientes con y sin tratamiento con HCb, por lo que la obesidad no parece asociarse de manera directa con la resistencia a la insulina en la población con ST.

Algunos autores como Radetti<sup>23</sup> han considerado que otro factor para la resistencia a la insulina son los estrógenos; se ha reconocido que la disgenesia gonadal seguida por falla ovárica prematura se presenta entre el 90 y 96% de las pacientes con ST,<sup>39</sup> en quienes la conducta a seguir es el reemplazo hormonal con estrógenos conjugados, por lo que se ha buscado asociación de los estrógenos con el incremento de la resistencia a la insulina, sin embargo los resultados no son contundentes, aunque sí se han encontrado diferencias, éstas no son estadísticamente significativas.

Bakalov<sup>22</sup> realizó un estudio sobre la resistencia a la insulina en pacientes con ST comparándolas con mujeres con cariotipo normal, pero con falla ovárica prematura, donde el resultado mostró una disminución del 20 a 25% de la sensibilidad periférica a la insulina en las pacientes con ST.

En nuestro estudio, ambos grupos tienen el mismo número de adolescentes con estrógenos conjugados, por lo que se eliminó a esta variable como un factor que contribuya a la resistencia a la insulina; sin embargo, un seguimiento de la evolución del grupo completo, con un número mayor de pacientes en tratamiento con estrógenos conjugados.

Otra característica que se ha relacionado con la presencia de resistencia a la insulina es la edad, puesto que en la pubertad se presenta una disminución fisiológica de la sensibilidad a la insulina por el inicio de la secreción de estrógenos y el aumento de las hormonas contrarreguladoras, específicamente de la hormona de crecimiento que incrementa la liberación de glucosa hepática a través de mecanismos de glucogenólisis y gluconeogénesis, así como la inducción de lipólisis, con aumento de los ácidos grasos libres que reduce la captación de glucosa por el músculo esquelético, favoreciendo la reducción de la sensibilidad a la insulina.<sup>40</sup> A este respecto, hay estudios realizados en población italiana, donde se compara la sensibilidad a la insulina en pacientes prepuberales con ST y en mujeres prepuberales con cariotipo normal, encontrándose más baja en las niñas con ST<sup>23</sup>.

En nuestros resultados todas las pacientes con resistencia a la insulina son adolescentes, coincidiendo con los estudios referidos, donde se plantea que la pubertad por sí sola es un factor predisponente para la resistencia a la insulina por los mecanismos hormonales fisiológicos que la caracterizan.

Como hemos mencionado, la talla baja es una de las características clínicas más constantes en el ST, de acuerdo con el reporte del KIGS (Pfizer International Growth Database)<sup>41</sup> las pacientes con ST adultas tienen una talla final 20 cm en promedio por debajo del percentil 50 de talla de las mujeres con cariotipo normal de su grupo étnico, por lo que desde el inicio del uso de hormona de crecimiento, se han realizado varios protocolos para mejorar el pronóstico final de talla,

consiguiendo un incremento en la población francesa de 8.5 cm por arriba de la talla predicha y en la población canadiense de 7.2 cm.

En cuanto a la prevalencia de resistencia a la insulina en ST, Mazzanti reporta una prevalencia entre 10 y 34 %<sup>21</sup> mientras que Radetti y cols.<sup>23</sup> encontraron un 4.7% en pacientes que no han recibido hormona de crecimiento biosintética y 10 % en pacientes en tratamiento con HCb. En nuestro estudio, encontramos que las pacientes con ST que no han recibido HCb presentan resistencia a la insulina en un 5.2% mientras que las pacientes que se encuentran recibiendo la hormona, tienen una prevalencia de resistencia a la insulina de 21% coincidiendo con Radetti en que las pacientes que se encuentran en tratamiento con HCb presentan valores más elevados de HOMA IR en comparación con las pacientes que nunca han recibido HCb.

Ninguna de nuestras pacientes presentó glucosa anormal en ayuno o diabetes, pero la presencia de la resistencia a la insulina es una característica predictiva para los estados prediabéticos (glucosa anormal en ayuno, intolerancia a carbohidratos) y por supuesto para diabetes. Al revisar la literatura internacional, se señala que si bien la administración de HCb a corto plazo (6 meses) se asocia a cambios favorables en la composición corporal, también se presenta una disminución en la tolerancia a la glucosa<sup>42</sup> y la presencia de resistencia relativa a la insulina<sup>43</sup>, sin embargo, estudios a largo plazo (administración de HCb entre 2 y 7 años) y con seguimiento posterior al término del tratamiento con HCb han reportado que el incremento de los niveles de insulina en ayuno y la resistencia a la insulina regresan a valores normales después de concluir la administración de HCb<sup>21,23,26,42,43</sup> en este caso, las pacientes estudiadas no han terminado el tratamiento con HCb, por lo que para comprobar estos hallazgos en nuestra población, es conveniente continuar con el seguimiento del grupo una vez que el tratamiento con HCb haya terminado.

Es importante señalar que este es el primer estudio que se realiza comparando pacientes con ST en tratamiento con HCb con pacientes con ST sin tratamiento, en el que las características como el peso, talla, edad, IMC y administración de estrógenos son similares, de tal forma que no influyeron de forma independiente en la presencia de la resistencia a la insulina, quedando como único factor en estudio la administración de HCb, lo que nos permite sugerir, de acuerdo con los resultados obtenidos, que la búsqueda de resistencia a la insulina por medio del HOMA IR en las pacientes con ST con y sin tratamiento con HCb nos permitirá una detección oportuna de los factores de riesgo que predisponen a enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, para tomar medidas que mejoren la calidad de vida de las mujeres con ST.

## CONCLUSIONES

Las pacientes con Síndrome de Turner del CMN La Raza del IMSS difieren de algunas poblaciones europeas con ST en la etiología genética, siendo la primera causa las monosomías, los mosaicos en segundo lugar y en tercer lugar las alteraciones estructurales como en la población Española.

La resistencia a la insulina solo se presentó en pacientes adolescentes con ST con y sin tratamiento con HCb.

Aunque la prevalencia de resistencia a la insulina es más elevada en las pacientes con ST en tratamiento con HCb que en las pacientes con ST sin tratamiento con HCb, no existe diferencia estadísticamente significativa.

No es posible, por el momento, corroborar que los valores de insulina basal y resistencia a la insulina medidos por HOMA IR regresen a los determinados antes del tratamiento, porque las pacientes aún se encuentran recibiendo HCb, sin embargo, puede continuarse la vigilancia para proseguir con el estudio de las alteraciones metabólicas y su evolución en las pacientes con ST con y sin tratamiento con HCb, quedando este trabajo como base para futuras investigaciones sobre el tema.

Podemos recomendar la búsqueda intencionada de resistencia a la insulina medida por el modelo estadístico HOMA IR en niñas y adolescentes con ST con y sin tratamiento con HCb.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ullrich O. Turner's syndrome and status Bonnevie-Ullrich. *Am J Hum Genet* 1949; 1: 179-202.
2. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; 23:566-574.
3. Frías JL, Davenport ML. Committee on Genetics and Section of Endocrinology. Health Supervision for Children with Turner Syndrome. *Pediatrics* 2003; 111: 692-702.
4. Stochholm K, Juul S, Juul K, et al. Prevalence Incidence, Diagnostic Delay, and Mortality in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3897- 3902.
5. Travassos De Figueiredo S, Tavares GC, Martins GM. Insulin resistance and body composition in Turner syndrome: Effect of sequential change in the route of estrogen administration. *Gynecological Endocrinology* 2006; 22: 590-594.
6. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet* 2001; 358: 309- 314.
7. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, et al. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. *Br Med J* 1996; 312:16-21.
8. Gravholt CH. Epidemiological, Endocrine and Metabolic Features in Turner Syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49: 145- 156.
9. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark. *Hum Genet* 1991; 87:81-83.
10. Mathur A, Stekol L, Schatz D, et al. The parental origin of the single X chromosome in Turner syndrome: Lack of correlation with parental age or clinical phenotype. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 682- 686.
11. Hook EB, Warburtow D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner syndrome: live-birth prevalence and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet* 1993; 64: 24- 27.
12. Saenger P, Albertsson WK, Conway GS, et al. Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3061- 3069.
13. Halac I, Zimmerman D. Turner Syndrome: The Pediatrician of primary care as coordinator of medical equipment that serves the patients. *Pediatric Annals* 2004; 33:189- 196.
14. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, et al. Turner's Syndrome in Adulthood. *Endocrine Reviews* 2002; 23: 120- 140.
15. Bernasconi S, Larizza D, Benso L, et al. Turner's syndrome in Italy: familial characteristics, neonatal data, standards for birth weight and for height and weight from infancy to adulthood. *Acta Paediatr* 1994; 83: 292– 298.

16. Ranke MB, Pfluger H, Rosendhal W, et al. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1983; 141: 81– 88.
17. Lyon AL, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985; 60: 932- 935.
18. Cavallo L, Gurrado R. Endogenous growth hormone secretion does not correlate with growth in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 623– 627.
19. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH. Growth Hormone Treatment of Early Growth Failure in Toddlers with Turner Syndrome: A Randomized, Controlled, Multicenter Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3406- 3416.
20. Sas TC, de Muinck S, Stijnen T, et al. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4607– 4612.
21. Mazzanti L, Bergamaschi R, Castiglioni L, et al. Turner Syndrome, Insulin Sensitivity and Growth Hormone Treatment. *Horm Res* 2005; 64: 51- 57.
22. Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ, et al. Impaired Insulin Secretion in Turner Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3516- 3520.
23. Radetti G, Pasquino B, Gottardi E. Insulin sensitivity in Turner's syndrome: influence of GH treatment. *Europ J Endocrinol* 2004; 151: 351– 354.
24. Caprio S, Boulware S, Diamond M, et al. Insulin Resistance: An Early Metabolic Defect of Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 832- 836.
25. Salgin B, Amin R, Yuen K, et al. Insulin Resistance Is an Intrinsic Defect Independent of Fat Mass in Women with Turner's syndrome. *Horm Res* 2006; 65: 69–75.
26. Pareren YK, De Muinck S, Stijnen T, et al. Effect of Discontinuation of Long-Term Growth Hormone Treatment on Carbohydrate Metabolism and Risk Factors for Cardiovascular Disease in Girls with Turner Syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5442– 5448.
27. Saenger P. Metabolic Consequences of Growth Hormone Treatment in Paediatric Practice. *Horm Res* 2000; 53: 60– 69.
28. Canova C, Castañeda O, Coloma E, et al. Resistencia a la insulina. *Rev Per Endocrinol y Met* 2002; 5: 23-32
29. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics* 2005;115: 500-503
30. Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, et al. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2000; 151:190 - 198.
31. Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. Consulta electrónica [www.sesa-qro.gob.mx/ez/reglamentoinves.pdf](http://www.sesa-qro.gob.mx/ez/reglamentoinves.pdf)

32. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ: Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care* 2004; 144: 47-55
33. Loya Y, Carrasco K, Reyes G: Determinación de resistencia a la insulina mediante HOMA IR en una población escolar de Ciudad Juárez. Laboratorio de Genética Aplicada, UACJ. 2º Congreso Nacional de Química Médica.
34. Lee LM, Okumura MJ, Davis MM, et al. Prevalence and determinants of insulin resistance Among US Adolescents. *Diabetes Care* 2006; 29: 2427 -2431.
35. Parenen Y, Stijnen T, Sas T, et al. Effect of discontinuation of long term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 5442 -5448.
36. Kumon Y, Hisatake K, Suehiro T, et al. Insulin resistance in a patient with diabetes mellitus associated with Turner's Syndrome. *Internal Medicine* 33.1994: 560 – 562.
37. Pasquino, A: Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 6:1810- 1813.
38. Massa G: Late or delayed induced or spontaneous puberty in girls with Turner Syndrome Treated with Growth Hormone does not affect final height. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88: 4168 -4174.
39. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, et al: Turner's Syndrome in adulthood, *Endocrine Reviews* 2002; 23: 120-140.
40. Ranke M, Price DA, Reiter E: Growth Hormone Therapy in Pediatrics. 20 years of KIGS. *Karger.* 2007: 477- 484.
41. Ranke M, Price DA, Reiter E: Growth Hormone Therapy in Pediatrics. 20 years of KIGS. *Karger.* 2007: 326- 331
42. Gravholt CH, Weis NR, Brixen K, et al. Short – Term Growth Hormone Treatment in Girls With Turner Syndrome Decreases Fat Mass and Insulin Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Pediatrics* 2002; 110: 889-896.
43. Sas TCJ, Muink KS, Stijnen T, et al. Carbohydrate Metabolism during Long- Term Growth Hormone (GH) Treatment and after Discontinuation of GH treatment in girls with Turner Syndrome Participating in a Randomized Dose- Response Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000. 85: 769- 775.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

GRUPO 1

FECHA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

NOMBRE: \_\_\_\_\_ No.AFILIACION: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_ años Fecha de Nacimiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Cariotipo: \_\_\_\_\_

SOMATOMETRIA

Peso: \_\_\_\_\_ Kg. Talla: \_\_\_\_\_ cm. IMC: \_\_\_\_\_

Fecha de inicio del tratamiento con Hormona de Crecimiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Edad de inicio del tratamiento: \_\_\_\_\_

Tiempo que ha recibido tratamiento: \_\_\_\_\_ meses.

¿Recibe tratamiento de sustitución con estrógenos? Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Desde cuándo? Fecha de inicio: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ . Tiempo del tratamiento: \_\_\_\_\_

ESTUDIOS DE LABORATORIO Fecha de toma de la muestra: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Resultados: Insulina en ayuno: \_\_\_\_\_ Glucosa en ayuno: \_\_\_\_\_ HOMA: \_\_\_\_\_

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

GRUPO 2

FECHA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

NOMBRE: \_\_\_\_\_ No. AFILIACION: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_ años Fecha de Nacimiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Cariotipo: \_\_\_\_\_

SOMATOMETRIA

Peso: \_\_\_\_\_ Kg. Talla: \_\_\_\_\_ cm. IMC: \_\_\_\_\_

¿Recibe tratamiento de sustitución con estrógenos? Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Desde cuándo? Fecha de inicio: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ . Tiempo del tratamiento: \_\_\_\_\_

ESTUDIOS DE LABORATORIO Fecha de toma de la muestra: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Resultados: Insulina en ayuno: \_\_\_\_\_ Glucosa en ayuno: \_\_\_\_\_ HOMA: \_\_\_\_\_

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por este medio yo \_\_\_\_\_ padre, madre o tutor del paciente \_\_\_\_\_ con número de afiliación \_\_\_\_\_ autorizo, para que mi hija forme parte del estudio de investigación llamado **Resistencia a la insulina medida por HOMA IR en pacientes con Síndrome de Turner en tratamiento con hormona de crecimiento biosintética. Estudio comparativo.** Con Número de autorización del comité de investigación local \_\_\_\_\_ que se llevará a cabo en el servicio de endocrinología pediátrica de la UMAE del Centro Médico Nacional "La Raza".

Se me ha informado ampliamente sobre el objetivo del estudio y la obtención de datos mediante la contestación de una serie de preguntas en un cuestionario y la entrevista que se me realizará en una sola ocasión, así como la obtención de una muestra sanguínea tomada por venopunción periférica, cuyos efectos adversos pueden consistir en dolor local en el sitio de punción. Me queda claro que la información obtenida, no modificará el tratamiento actual o futuro de la enfermedad de mi hija, que participa de manera voluntaria.

Toda la información otorgada sobre el padecimiento de mi hija, será utilizada de manera confidencial y únicamente para la realización de este trabajo de investigación.

\_\_\_\_\_  
Firma del padre o Tutor

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Testigo