



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

**PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE TURNER.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

P R E S E N T A :

Dr. Juan Carlos Garnica Cuéllar

MÉXICO, D.F., MARZO 2011.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Profesor Titular

Dr. Fernando Larrea Gallo
Jefe del Departamento de Biología de la Reproducción
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán"

Profesora Adjunta y Asesora de Tesis

Dra. Ma. del Carmen Cravioto
Investigadora en Ciencias Médicas
Coordinadora de la Clínica de Salud Reproductiva
Departamento de Biología de la Reproducción
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán"

Director de Enseñanza

Dr. Luis Uscanga Domínguez
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubirán”

INDICE

	Páginas
Firmas	2
Resumen	5
Introducción	6
Objetivos	12
Material y métodos	13
Resultados	18
Discusión	25
Conclusiones	30
Bibliografía	31
Apéndice	35

RESUMEN

PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER.

Objetivo: Estimar la prevalencia de prediabetes, diabetes, hipertensión arterial, obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia en el síndrome de Turner (ST).

Material y Métodos: Diseño transversal, descriptivo. Sujetos: mujeres con diagnóstico clínico y genético de ST que recibieron al menos una consulta durante el periodo 2004-2010. Se recolectó la información del expediente clínico, en formularios prediseñados y previamente validados.

Análisis estadístico: Estadística descriptiva.

Resultados: Se analizaron 33 pacientes con ST, cuyos cariotipos fueron: monosomía en 42.4% (n=14), mosaico en 54.6% (n=18) e isocromosoma en 3% (n=1). La media \pm DE de la edad al momento de la evaluación metabólica fue de 34.2 ± 10.4 años. La prevalencia de prediabetes fue de 33.3% (n=11), DM 24.2% (n=8), hipertensión arterial 18.2% (n=6), obesidad 30.3% (n=10), hipercolesterolemia 66.6% (n=22), hipertrigliceridemia 39.4% (n=13) e hipoalfalipoproteinemia 27.3% (n=9).

Conclusiones: La prevalencia de prediabetes, diabetes e hipercolesterolemia es mayor en este grupo de pacientes, pero la prevalencia de hipertensión arterial y obesidad es similar a la población mexicana sana de 30 a 39 años.

Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con Síndrome de Turner.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Turner (ST), descrito por Otto Ullrich en 1930 y Henry Turner en 1938 es la alteración más frecuente que compromete los cromosomas sexuales, siendo causada por ausencia completa o parcial de un cromosoma X o por mosaicismos. Aproximadamente el 50 - 60% de los casos se debe a una monosomía 45, X; el otro 40 - 50% de los casos son mosaicos, deleciones parciales, translocaciones o cromosomas X en anillo. Afecta 1 de cada 2,500 recién nacidos del sexo femenino y se estima que el 3% de los abortos durante el primer trimestre tienen esta patología. Del 95 al 99% se llega abortar espontáneamente en el primer trimestre [1-3].

La presentación clínica varía con la edad por lo que es importante reconocer los datos clínicos dependiendo la edad. Al nacimiento el higroma y el linfaedema de manos y pies, durante la infancia la talla baja y el cúbito valgo, en la adolescencia el hipogonadismo y la amenorrea primaria son los datos más frecuentes y es en este grupo de edad donde generalmente se establece el diagnóstico. Este diagnóstico puede retrasarse a la etapa adulta (entre el 10-30% de los casos) cuando la mujer presenta amenorrea secundaria o infertilidad [2].

La información de mortalidad en mujeres con ST es limitada. Hasta el momento existe poca información en la literatura internacional que hable de la tasa de mortalidad y señale los factores de riesgo asociados.

El primer estudio sobre el tema se realizó en 781 mujeres con ST diagnosticadas en Dinamarca durante el periodo de 1970-2001. Los cariotipos de las pacientes fueron 45, X (n=349), mosaicos (n=346) e isocromosoma (n=86). Se reportó una tasa de mortalidad estandarizada (RME) para enfermedades endocrinas, metabólicas y nutricionales del 5.68 (IC 95%, 1.17-16.54), para enfermedades coronarias la RME fue de 3.47 (IC 95%, 2.06-5.48) y para enfermedades congénitas la RME fue de 24.09 (IC 95%, 11.12-46.18). Cabe señalar que no se comentaron a detalle las causas de mortalidad en este estudio [3].

El segundo estudio fue en 3,439 mujeres con ST diagnosticadas en Suecia e Inglaterra durante el periodo de 1959-2002. Los cariotipos de las pacientes fueron 45, X (n=1,246), mosaicos (n=1,869), isocromosoma (n=186), otros cariotipos (n=132) y no especificados (n=6). Se registraron 296 muertes hasta el año 2006 con una RME para enfermedades endocrinas y metabólicas del 7.6 (IC 95%, 4.2-12.8), siendo la diabetes mellitus (DM) la más frecuente de las enfermedades endocrinas, con una RME de 11.3 (IC 95%, 5.8-19.7). Para enfermedades del sistema circulatorio la RME fue de 4 (IC 95%, 3.3-4.8), siendo la cardiopatía isquémica el diagnóstico principal, con una RME de 2.8 (IC 95%, 1.9-3.8), seguida de la enfermedad cerebrovascular cuya RME fue de 3.9 (IC 95%, 2.6-5.6) y en tercer lugar el infarto agudo del miocardio con una RME de 2.6 (IC 95%, 1.6-4). Otras causas relacionadas con la mortalidad fueron la hipertensión arterial sistémica con una RME de 6.0 (IC 95%, 1.2-17.5) y la enfermedad valvular con una RME de 17.9 (IC 95%, 4.9-46) [4].

El estudio de Framingham Heart, identificó algunos factores de riesgo cardiovascular que actualmente se consideran clásicos, tales como la edad,

tabaquismo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y el colesterol de alta densidad (C-HDL) disminuido. Otros estudios han aportado otros factores de riesgo cardiovascular como son la DM y la obesidad. Teniendo en cuenta que la principal causa de mortalidad en mujeres con ST la constituyen las enfermedades cardiovasculares, resulta importante conocer la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular.

FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

1. Diabetes Mellitus y Prediabetes.

La DM es un factor de riesgo cardiovascular debido a que la enfermedad vascular aterosclerótica es más frecuente en este grupo de pacientes [5]. Recientemente la prediabetes (definida por glucosa de ayuno alterada >100 pero ≤ 125 mg/dL) se ha considerado factor de riesgo cardiovascular en la cohorte de Framingham, con una tasa de momios de 1.7 (IC 95%, 1.0-3.0) [6]. La intolerancia a la glucosa (IG) definida por glucosa de 2 horas ≥ 140 pero < 200 mg/dL posterior a la administración de 75g de glucosa, fue investigada en 2,623 participantes de la cohorte de Framingham, encontrándose que las pacientes con IG presentaban una masa ventricular izquierda mayor comparada con la del grupo de tolerancia normal a la glucosa [7]. En relación a la prevalencia de DM e IG en mujeres con ST hay poca información. Existen tres estudios al respecto.

En el 2001 Landin-Wilhelmsen estudió 71 mujeres con ST con una media \pm DE de edad de 33.7 ± 11 años, e índice de masa corporal (IMC) de 25.9 ± 5 kg/m². Se consideró diabetes mellitus si la glucosa de ayuno era ≥ 126 mg/dL,

reportándose una prevalencia del 3% (n=2) [8]. En 1998 Gravholt evaluó el metabolismo de los carbohidratos en un grupo de 24 mujeres con ST con una media \pm DE de edad de 33.1 ± 7.9 años, e IMC de 26.7 ± 4.8 kg/m². Se les realizó una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) después de haber suspendido 4 meses la terapia hormonal (TH). Posterior a la CTOG se les prescribió TH y se les realizó una segunda CTOG, definiendo IG si la glucosa de 2 horas era ≥ 140 mg/dL pero < 200 mg/dL, y DM si la glucosa de 2 horas era ≥ 200 mg/dL. La prevalencia obtenida para IG fue del 41.6% (n=10) sin TH y se incrementó a 54.1% (n=13) cuando se agregó la TH. La prevalencia obtenida para DM fue del 8.3% (n=2) sin TH y se incrementó a 20.8% cuando se agregó la TH [9]. Otro estudio evaluó el metabolismo de los carbohidratos en un grupo de 25 mujeres norteamericanas con ST con una media \pm DE de edad de 30 ± 9 años, con una media \pm DE del IMC de 22 ± 2 kg/m². Se les realizó una CTOG después de haber suspendido 2 semanas la terapia hormonal (TH), definiendo IG si la glucosa de 2 horas era ≥ 140 mg/dL pero < 200 mg/dL, y DM si la glucosa de 2 horas era ≥ 200 mg/dL. La prevalencia obtenida para IG fue del 36% (n=9) y del 12% (n=3) para DM [10].

2. Hipertensión arterial.

El primer estudio en reportar la prevalencia de hipertensión arterial (HAS) en mujeres con ST fue Nathwani en el año 2000. Estudió una población joven inglesa (n=75) con ST dentro del rango de edad de 5.4-22 años. Se les realizó un monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) y se encontró una media de la presión arterial diastólica (TAD) y la presión arterial sistólica (TAS) por arriba de la percentila 95, en el 17% y 21% de los casos, respectivamente

[11]. En el estudio de Landin-Wilhelmsen (2001) en 71 mujeres con ST, se encontró una prevalencia de HAS del 22% [8]. En el estudio de Gravholt (1998) en mujeres con ST (n=26), comparó los resultados del MAPA con los resultados obtenidos de 24 mujeres de la población general con una media \pm DE de edad de 32.7 ± 7.8 años y una media \pm DE del IMC de 23.8 ± 4.2 kg/m², y se encontró que las cifras de presión arterial como de frecuencia cardiaca nocturnas fueron mayores en el grupo con ST ($p < 0.05$) [9]. Otros dos estudios corroboraron que las cifras de la presión arterial sistólica eran mayores que el grupo control ($p < 0.005$) [12,13].

3. Hipercolesterolemia.

En mujeres con ST poco se ha escrito de dislipidemias, y cabe mencionar que los datos existentes muestran discrepancias. En el estudio de Landin-Wilhelmsen [8] y en el de Gravholt [9] se compararon las concentraciones de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos en mujeres con ST vs mujeres de la población general sin encontrar diferencia estadísticamente significativa.

Otros dos estudios reportan una concentración de triglicéridos mayor a la de mujeres de la población general. El primer estudio, se realizó en 117 mujeres con ST con una media \pm DE de edad de 31.4 ± 8.3 años, con una media \pm DE del IMC de 26.8 ± 5.8 kg/m². El grupo control estuvo integrado por 30 mujeres con cariotipo 46, XX, con una media \pm DE de edad de 33.5 ± 6.3 años, con una media \pm DE del IMC de 23.7 ± 3.2 kg/m². El resultado encontrado fue únicamente concentraciones mayores de triglicéridos ($p=0.02$), con una concentración media \pm DE de triglicéridos de 97 ± 53 mg/dL y de 71 ± 27 mg/dL

en ST y el grupo control, respectivamente [12]. El otro estudio, se realizó en 16 mujeres con ST con una media de edad de 29.9 años, con una media \pm DE del IMC de $27.9 \pm 5.4 \text{ kg/m}^2$, mientras que el grupo control fue de 16 mujeres sanas con una media de edad de 29.5 años, con una media \pm DE del IMC de $22.8 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$. En este estudio se encontraron concentraciones mayores de colesterol-LDL, y triglicéridos en mujeres con ST vs mujeres sanas, con concentraciones medias de colesterol-LDL en 92 ± 35 Vs $85 \pm 19 \text{ mg/dL}$, ($p=0.01$) respectivamente y concentraciones medias de triglicéridos de 88 ± 53 Vs $61.7 \pm 26 \text{ mg/dL}$, ($p=0.03$) respectivamente. También se encontró menor concentración de colesterol-HDL en mujeres con ST vs mujeres sanas, siendo la media \pm DE de la concentración de colesterol-HDL de 48 ± 15 Vs $63 \pm 1 \text{ mg/dL}$, ($p=0.01$) respectivamente [14].

4. Obesidad.

Hasta el momento no hay evidencia en la literatura médica en relación a la prevalencia de obesidad en mujeres con ST, utilizando el criterio del IMC.

OBJETIVOS

Objetivo General.

1. Estimar la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en mujeres mexicanas con síndrome de Turner.

Objetivos Específicos.

1. Estimar la prevalencia de diabetes mellitus en mujeres con ST.
2. Estimar la prevalencia de prediabetes en mujeres con ST.
3. Estimar la prevalencia de hipertensión arterial en mujeres con ST.
4. Estimar la prevalencia de hipercolesterolemia en mujeres con ST.
5. Estimar la prevalencia de hipertrigliceridemia en mujeres con ST.
6. Estimar la prevalencia de colesterol HDL disminuido en mujeres con ST.
7. Estimar la prevalencia de obesidad en mujeres con ST.

MATERIAL Y MÉTODOS

1) Diseño del estudio.

- a) Transversal, descriptivo

2) Sujetos de estudio:

- a) Pacientes con diagnóstico clínico y genético de síndrome de Turner, atendidas en el Departamento de Biología de la Reproducción del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" durante el periodo 2004-2010.

3) Criterios de inclusión

- a) Pacientes con diagnóstico clínico y genético (en al menos 10 metafases) de síndrome de Turner.
- b) Pacientes atendidas durante el periodo 2004-2010.

4) Criterios de exclusión

- a) Pacientes con datos clínicos y bioquímicos incompletos a recolectar del expediente clínico.
- b) Pacientes que recibieran tratamiento con glucocorticoides al momento de la evaluación metabólica.
- c) Pacientes con hipotiroidismo mal sustituido.

5) Descripción de la maniobra o intervención.

- a) Se realizó la extracción de datos del expediente clínico de las pacientes con diagnóstico clínico y genético de síndrome de Turner, que acudieron al menos en una ocasión a la consulta de Endocrinología del Desarrollo durante el periodo 2004-2010. La recolección de los datos obtenidos del expediente clínico se realizó en formatos prediseñados y previamente validados. El formato cuenta con una ficha de identificación y cuatro secciones (apéndice 1).
- b) La primera sección denominada “**datos generales y antecedentes**” en donde se recolectó información como fecha de nacimiento, edad al diagnóstico genético, escolaridad, estado civil y lugar de nacimiento. Los antecedentes recolectados fueron: antecedentes familiares, personales no patológicos y gineco obstétricos.
- c) En la segunda sección denominada “**características clínicas**”, se recolectaron las características físicas, alteraciones renales y cardiovasculares, el cariotipo y la comorbilidad previa a la evaluación metabólica.
- d) En la tercera sección denominada “**evaluación metabólica**”, se recolectó información (peso, talla, tensión arterial sistólica y diastólica) y los siguientes exámenes de laboratorio: 1) curva de tolerancia oral a la glucosa (fecha, glucosa de ayuno y 2 horas, insulina de ayuno y HOMA-RI); 2) perfil de lípidos (triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL); 3) perfil tiroideo (captación de triyodotironina, triyodotironina, tetrayodotironina y tirotrópina).

- e) En la cuarta sección denominada “**tratamiento**”, se recolectó información en relación a la prescripción médica seis meses previos a la curva de tolerancia oral a la glucosa o a la última consulta si tenía el diagnóstico previo de DM. Los medicamentos que se recolectaron de manera intencionada fueron la terapia hormonal, hipoglucemiante, hipolipemiante, antihipertensivos, glucocorticoides y un último apartado de otros medicamentos.
- f) El formato de recolección de datos y su instructivo de llenado se muestran en el apéndice. Para el análisis de los datos se utilizaron las siguientes categorías:
- g) **Lugar de nacimiento.** Se utilizaron las 4 regiones descritas en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición: **1) Centro:** DF, Hidalgo, Estado de México, Morelos, Puebla, Querétaro y Tlaxcala. **2) Centro/Oeste:** Aguascalientes, Colima, Durango, Guanajuato, Jalisco, Michoacán, Nayarit, San Luis Potosí y Zacatecas. **3) Sur:** Campeche, Chiapas, Guerrero, Oaxaca, Quintana Roo, Tabasco, Veracruz y Yucatán. **4) Norte:** Baja California Sur y norte, Coahuila, Chihuahua, Nuevo León, Sonora, Sinaloa y Tamaulipas.
- h) **Escolaridad.** Se codificó en primaria incompleta, primaria completa, secundaria completa, preparatoria completa y licenciatura completa.
- i) **Cariotipo.** Se consideró: **1) Monosomía** a la presencia de una sola línea celular que reportara 45,X. **2) Mosaico** a la presencia de 2 o más líneas celulares que incluya una línea celular 45,X. **3) Isocromosoma** a la presencia de una línea celular 46, X, iso (Xq).

- j) **DM.** Se consideró si: tenía el diagnóstico previo o recibía tratamiento con hipoglucemiantes o insulina. En caso de no contar con el diagnóstico previo, se consideró si contaba con el reporte de glucosa ≥ 126 mg/dL en 2 ocasiones en ayuno, o el reporte de glucemia fue ≥ 200 mg/dL después de 2h de haber recibido una carga oral de glucosa de 75g, o si la glucosa al azar fue ≥ 200 mg/dL acompañada de síntomas de diabetes.
- k) **Prediabetes.** Se consideró si se reportó glucosa de ayuno > 100 mg/dL pero < 126 mg/dL, o si el reporte de glucemia fue ≥ 140 mg/dL pero < 200 mg/dL después de 2h de haber recibido una carga oral de glucosa de 75g.
- l) **Resistencia a la insulina.** Se consideró si: el HOMA-RI fue > 2.5 , utilizando la fórmula de:

$$\text{HOMA-RI} = \frac{\text{Glucosa de ayuno} \times \text{insulina}}{405}$$

405

- m) **Hipertensión arterial sistémica.** Se consideró si tenía el diagnóstico previo o estaba recibiendo tratamiento antihipertensivo o si se reportó una presión arterial $\geq 140/90$ mmHg en 2 ocasiones.
- n) **Hipercolesterolemia.** Se consideró si la paciente recibía tratamiento hipolipemiente o si el colesterol total fue ≥ 200 mg/dL.
- o) **Hipertrigliceridemia.** Se consideró si la paciente recibía tratamiento hipolipemiente o si los triglicéridos fueron ≥ 150 mg/dL.
- p) **Hipoalfalipoproteinemia.** Se consideró si la paciente recibía tratamiento hipolipemiente o si el colesterol-HDL fue < 40 mg/dL.

q) **Obesidad.** Se consideró si el IMC fue ≥ 30 kg/m² si la talla, utilizando la fórmula de:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso}}{(\text{talla})^2}$$

r) **Hipotiroidismo.** Se consideró si tenía el diagnóstico previo de hipotiroidismo o recibía tratamiento con levotiroxina.

6) Análisis estadístico.

a) Se realizó estadística descriptiva.

RESULTADOS

Se revisaron 36 expedientes clínicos de pacientes con síndrome de Turner de los cuales 33 se analizaron (fig.1). Las características sociodemográficas, clínicas y el cariotipo se muestran en la tabla 1. En 28 pacientes se obtuvo el número de metafases analizadas, encontrándose dentro del rango de 10-100. En 5 pacientes el cariotipo se obtuvo de una nota del hospital de referencia.

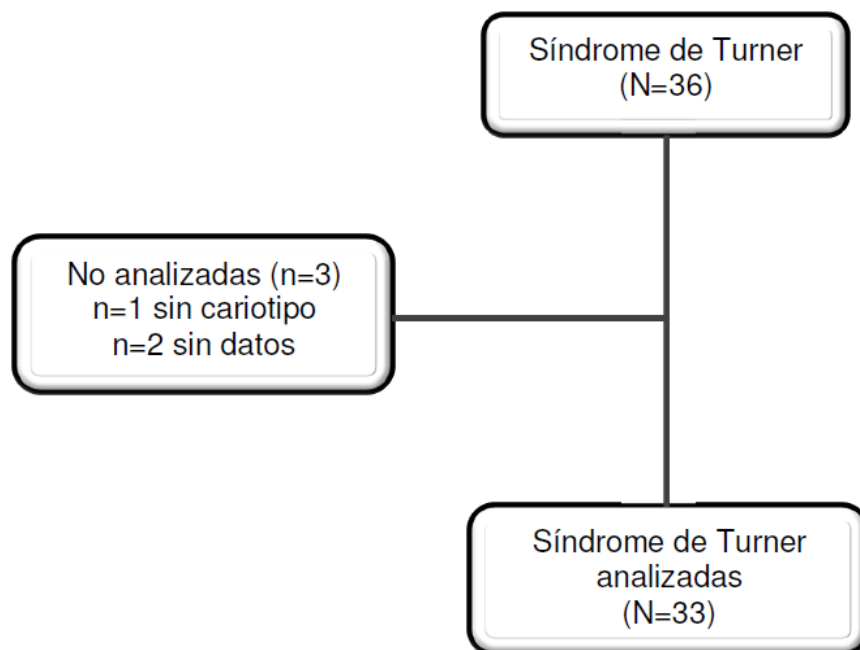


Figura 1

Las alteraciones renales y cardiovasculares se muestran en la tabla 2 y 3 respectivamente.

**Tabla 1. Características de la población con
síndrome de Turner
(N=33)**

	n	%
1) Características sociodemográficas		
a) Lugar de nacimiento (región)		
i) Centro	29	87.8
ii) Centro/oeste	2	6.1
iii) Sur	2	6.1
b) Escolaridad		
i) Preparatoria completa	9	27.3
ii) Licenciatura completa	6	18.2
iii) No disponible	6	18.2
iv) Primaria completa	5	15.1
v) Secundaria completa	5	15.1
vi) Primaria incompleta	2	6.1
c) Estado civil		
i) Soltera	24	72.7
ii) Casada	7	21.2
iii) No disponible	2	6.1
2) Características clínicas*		
a) Talla baja	27	81.8
b) Cuello corto	26	78.8
c) Amenorrea primaria	24	72.7
d) Cúbito valgo	23	69.7
e) Implantación baja del cabello	23	69.7
f) Múltiples nevos	22	66.6
g) Paladar en ojival	22	66.6
h) Metacarpos cortos	16	48.5
i) Implantación baja del pabellón auricular	15	45.5
j) Cuello alado	9	27.3
k) Otitis media crónica	9	27.3
l) Geno valgo	7	21.2
m) Hipertelorismo	5	15.1
n) Micrognatia	4	12.1
o) Cicatrices queloides	4	12.1
p) Edema de manos y pies	3	9.1
q) Ptosis	2	6.1
r) Teletelia	2	6.1
s) Catarata	2	6.1
t) Estrabismo	1	3.0
3) Cariotipo		
a) Monosomía	14	42.4
b) Mosaico	18	54.6
c) Isocromosoma	1	3.0

*Las pacientes presentaron más de una característica.

**Tabla 2. Alteraciones renales en síndrome de Turner
(N=33)**

	n	%
1) Frecuencia		
a) Ninguna	21	63.7
b) Una	8	24.2
c) Dos	4	12.1
2) Tipo de alteración renal*		
a) Doble sistema colector uni o bilateral	4	12.2
b) Ectasia pieloureteral	3	9.1
c) Mal rotación renal uni o bilateral	3	9.1
d) Riñón en herradura	2	6.1
e) Ectopia renal uni o bilateral	2	6.1
f) Riñón izquierdo con pelvis extrarrenal	1	3.0
g) Quiste simple cortical derecho	1	3.0

*La paciente puede presentar más de una alteración

Se encontró hipotiroidismo en el 27.3% (n=9) de las pacientes. Al momento de la evaluación metabólica todas las pacientes contaban con perfil tiroideo. De las 9 pacientes 8 se realizaron el perfil tiroideo y el perfil de lípidos el mismo día, solo una paciente se realizó 30 días después el perfil tiroideo. La media \pm DE de las concentraciones de TSH fue 1.3 ± 1.4 uUI/mL con un rango de 0.03-3.7 uUI/mL.

**Tabla 3. Alteraciones cardiovasculares en síndrome de Turner
(N=33)**

	n	%
1) Frecuencia		
a) Ninguna	25	75.7
b) Una	3	9.1
c) Dos o más	5	15.2
2) Tipo de alteración cardiovascular*		
a) Aorta bivalva	3	9.1
b) Insuficiencia tricuspídea	3	9.1
c) Dilatación de aorta ascendente	2	6.1
d) Dilatación de aorta descendente	1	3.0
e) Coartación de aorta	1	3.0
f) Foramen oval	1	3.0
g) Dilatación del seno coronario	1	3.0
h) Dilatación de cavidades derechas	1	3.0
i) Dilatación del tracto de salida del ventrículo derecho y pulmonar	1	3.0

*La paciente puede presentar más de una alteración

La prevalencia de tabaquismo fue del 12.1% (n=4), el dato no se encontró disponible en el 33.3% (n=11). La prevalencia de sedentarismo fue del 51.5% (n=17) y el dato no estuvo disponible en el 27.2% (n=9). Al momento de la evaluación metabólica algunas de las pacientes se encontraban recibiendo diversos medicamentos. En la tabla 4 se muestra esta información.

**Tabla 4. Medicamentos recibidos durante
la evaluación metabólica
(N=33)**

	n	%
1) Terapia hormonal		
a) Ninguno	5	15.2
b) Etinilestradiol: 30-35 µg, + progestina, VO	17	51.5
c) Estrógenos naturales + progestina, VO	7	21.2
d) Estrógenos por vía no oral	4	12.1
2) Hipoglucemiantes	3	9.1
3) Hipolipemiantes	4	12.1
4) Anti hipertensivos	4	12.1
5) Hormonas tiroideas	9	27.3

Evaluación metabólica.

Cuatro pacientes (12.1%) tenían diagnóstico previo de DM y a las 29 restantes (87.9%) se les practicó curva de tolerancia oral a la glucosa. El rango de días entre la fecha de la CTOG y la fecha de somatometria fue de -117 a 58 días. De las 29 pacientes que contaban con CTOG el 72.4% (n=21) se realizaron la CTOG y el perfil de lípidos el mismo día, el otro 27.6% (n=8) se realizó alrededor de un periodo de ± 6 meses. En la tabla 5 se muestra el rango, media \pm DE y mediana de los datos obtenidos de la somatometria y la evaluación metabólica.

**Tabla 5. Características físicas y metabólicas
de la población con ST**

N= 33

	Rango	Media ± DE	Mediana
Edad al estudio, años	19-66	36.7±10.5	37
Edad al momento de la evaluación metabólica, años	16-65	34.2±10.4	34.4
Talla, m	1.26-1.73	1.42±0.08	1.42
Peso, kg	34.2-99.2	56.1±14.4	51.6
IMC, kg/m²	17.7-50.6	27.7±6.7	26.3
Glucosa de ayuno, mg/dL*	72-127	88.7±12.5	84
Glucosa de 2 horas, mg/dL*	84-227	140±40.7	139
Presión sistólica, mmHg*	80-150	107.2±17.1	100
Presión diastólica, mmHg*	50-100	67.8±11.0	60
Triglicéridos, mg/dL*	51-319	142.2±60.6	127
Colesterol, mg/dL*	133-296	208.9±38.5	215
Colesterol HDL, mg/dL*	26-93	47.8±13.7	44
Colesterol LDL, mg/dL**	69.6-192.6	133.1±32.6	146.1

*Dato de 29 pacientes. ** Dato de 28 pacientes

La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en las 33 pacientes se muestra en la tabla 6. La media de edad al diagnóstico para diabetes, prediabetes y con glucosa de ayuno y 2 horas dentro de parámetros de normalidad fue de 27.5 ± 11.3 años, de 39.7 ± 10.7 años y de 34.1 ± 8.1 años respectivamente. En la tabla 7 se muestra las prevalencias de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome de Turner con glucosa normal, prediabetes y diabetes.

Tabla 6. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con ST (N=33)

	n	%
1) Prediabetes	10	30.3
2) Diabetes Mellitus	8	24.2
a) Diagnóstico previo	4	12.1
b) Por curva de tolerancia	4	9.1
3) Resistencia a la insulina*	5	15.2
4) Obesidad	10	30.3
5) Hipertensión arterial	6	18.2
6) Hipercolesterolemia	22	66.6
7) Hipertrigliceridemia	13	39.4
8) Hipoalfalipoproteinemia	9	27.3

*Dato de 25 pacientes

Tabla 7. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular

	Glucosa normal (n=15)	Prediabetes (n=10)	Diabetes Mellitus (n=8)
Obesidad	5 (33.3)	5 (50)	0 (0)
Hipertensión	3 (20)	2 (20)	1 (12.5)
Hipercolesterolemia	7 (46.6)	8 (80)	7 (87.5)
Hipoalfalipoproteinemia	2 (13.3)	3 (30)	4 (50)
Hipertrigliceridemia	3 (20)	5 (50)	5 (62.5)

Resultados expresados en n (%)

DISCUSIÓN

En este estudio las características clínicas más frecuentes fueron la talla baja, el cuello corto y la amenorrea primaria, consistente con lo reportado en la literatura internacional. La prevalencia de las alteraciones renales fue del 36.6%, similar con lo reportado en otras series del 30-40%, siendo la alteración renal más frecuente el doble sistema colector. La prevalencia de las alteraciones cardiovasculares fue del 24.2%, también similar a lo reportado en otras series, en las que la frecuencia ha estado entre el 20-30%, siendo la malformación más frecuente la aorta bivalva. [2] La presencia de insuficiencia tricuspídea identificada en nuestros casos no ha sido referida en la literatura previa.

Como se mencionó en la introducción los estudios de mortalidad en el ST han sido realizados sólo en poblaciones caucásicas, mediante los cuales se ha identificado a las enfermedades cardiovasculares y endocrinas como los principales problemas. No obstante, los datos sobre los factores de riesgo asociadas a los problemas cardiovasculares que conllevan a la muerte en ST han sido pobremente descritos aún en los estudios citados, y por ende, la información que tenemos sobre el tema en relación a la población de Latinoamérica es aún más escasa. Este trabajo aporta información preliminar sobre el tema, aún cuando el número de casos estudiados es reducido.

Diabetes y Prediabetes.

En nuestro estudio, el 54.5% (n=18) tuvo prediabetes o diabetes. De las 33 pacientes analizadas el 18.2% (n=6) tuvo presente el antecedente de DM2 en

padre y/o madre. De las 6 pacientes con antecedente familiar para DM 5 tuvieron la glucosa de ayuno y de 2 horas dentro de concentraciones normales y sólo una tuvo el diagnóstico de DM. Por tanto el antecedente familiar de DM no explica la prevalencia de prediabetes y DM en el síndrome de Turner. Las mujeres con síndrome de Turner requieren de terapia hormonal como parte del tratamiento y solo un estudio ha evaluado el efecto de la terapia hormonal (17 β -estradiol y noretisterona) sobre el metabolismo de los carbohidratos, encontrando un incremento estadísticamente significativo en la prevalencia de intolerancia a los carbohidratos y diabetes durante el uso de la terapia hormonal [9]. Condición contraria a lo descrito en mujeres durante la posmenopausia en donde la terapia hormonal transdérmica con 17 β -estradiol mejora el metabolismo de la glucosa [15]. Por el momento no es posible determinar si esta condición es reproducible en población latinoamericana ya que la población estudiada era de Dinamarca [9]. Otro aspecto de importancia fue la edad menor al diagnóstico en el grupo de DM comparado con el grupo de prediabetes e incluso con el grupo con glucosa normal, por lo anterior la evaluación del metabolismo de los carbohidratos debe realizarse sin importar la edad.

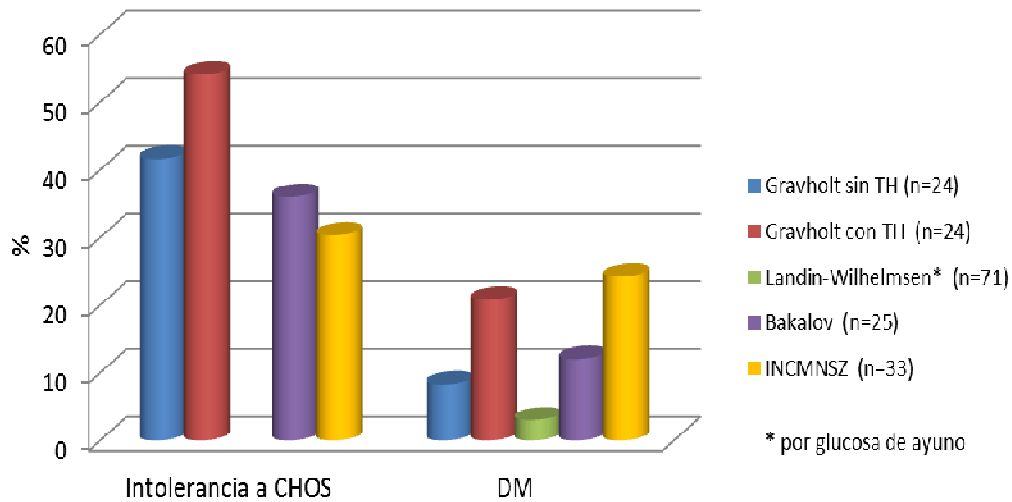
En un estudio de casos y controles se analizaron 16 mujeres inglesas con diagnóstico de síndrome de Turner con una media \pm DE de edad de 30.2 \pm 8.5 años, el grupo control estuvo constituido por 16 mujeres sanas, el 93.7% (n=15) de las mujeres con ST recibían terapia hormonal al momento del estudio. Se les realizó un clamp euglucémico hiperinsulinémico, encontrando una menor sensibilidad a la insulina estadísticamente significativa en el grupo de Turner vs el grupo control [14]. Estudios anteriores han demostrado esta

resistencia a la insulina en el síndrome de Turner [16-17]. Por tanto la resistencia a la insulina parece ser un defecto intrínseco en el síndrome de Turner, en nuestro estudio el 15.1% (n=5) tuvo resistencia a la insulina calculada por HOMA-RI, 2 tuvieron concentraciones de glucosa normal, 2 prediabetes y 1 DM 2. La resistencia a la insulina puede ser uno de los múltiples defectos primarios que explique la alta prevalencia de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos. También se ha descrito que se encuentra perdida la primera fase de secreción de insulina [10], además de un incremento en la adiposidad en este grupo de pacientes [14,18], factores que pueden influir en la prevalencia de prediabetes o DM.

La mayoría de nuestras pacientes tenían prescripción de alguna forma de terapia hormonal y esa situación pudiera haber influido en nuestros resultados sobre el estado del metabolismo de los carbohidratos. En efecto, existe un estudio en relación al efecto de la terapia hormonal (17 β -estradiol y noretisterona) sobre el metabolismo de los carbohidratos, refiriendo un incremento estadísticamente significativo en la prevalencia de intolerancia a los carbohidratos y diabetes durante el uso de la terapia hormonal [9]. Estos resultados contrastan con lo descrito en mujeres durante la posmenopausia en donde la terapia hormonal transdérmica con 17 β -estradiol mejora el metabolismo de la glucosa [15], y por lo tanto abren la posibilidad de diferencias en la respuesta metabólica a la terapia hormonal en el ST.

En la figura 1 se muestra la prevalencia de las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos en la diversas series reportadas en la literatura y las encontradas en nuestro estudio.

Fig. 1 Prevalencia de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos en ST



Dislipidemia

Este estudio es el primer reporte de prevalencia de dislipidemias en síndrome Turner. El colesterol total fue la dislipidemia más frecuente, seguida de hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia. Cuando se analizó la prevalencia de dislipidemia en base al metabolismo de los carbohidratos, la hipercolesterolemia resultó ser la más frecuente en prediabetes y diabetes, contrario a lo esperado, ya que la dislipidemia más frecuentemente asociada a DM es la hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia [19], se ha sugerido que la deleción del cromosoma X pudiera estar asociado a la dislipidemia [2], sin embargo hasta el momento esto no ha sido descrito.

Obesidad

La prevalencia de obesidad en esta población analizada fue del 30.3% similar a la reportada en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 de alrededor del 33% en sexo femenino de 30 a 39 años [20].

Hipertensión y enfermedad cardiovascular.

La prevalencia de hipertensión arterial sistémica en nuestra población fue similar a lo reportado en otras series [8,11]. Incluso la prevalencia de hipertensión arterial en mujeres de 30-39 años es alrededor del 25% [20], por lo que esta condición parece no ser más frecuente a lo esperado en la población femenina sana.

Por otra parte, la prevalencia de malformaciones cardiovasculares en nuestra población fue similar a lo reportado en otras series [20]. Una de las causas de muerte cardiovascular en este grupo de pacientes es la disección aortica. En población sana se ha descrito como factores de riesgo para disección aortica los siguientes [21-23]: 1) hipertensión arterial, 2) aorta bivalva, 3) coartación de aorta y 4) dilatación de la raíz aortica. Las prevalencias de los factores de riesgo para disección de aorta previamente mencionados se encontraron en nuestra población en el 18.2%, 9.1%, 6.1% y 3.0% respectivamente. Por lo anterior el tratamiento de la hipertensión debe ser de manera agresiva, aún falta por definir que anti hipertensivos deben ser los de primera línea en este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

Los factores de riesgo cardiovascular, específicamente prediabetes, diabetes e hipercolesterolemia son más frecuentes en el síndrome de Turner comparado con la población mexicana sana del sexo femenino de 30-39 años. La hipertensión arterial y la obesidad muestran una frecuencia muy similar a la población mexicana sin este síndrome. Teniendo en cuenta que además de estos factores la coexistencia de malformaciones cardiovasculares también representan un factor de riesgo cardiovascular per se, es importante establecer la situación metabólica en todas las pacientes con síndrome Turner, ya que se debe brindar de manera oportuna tratamiento a los factores de riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Sagi L, Zuckerman-Levin N, Gawlik A, Ghizzoni L, Buyukgebiz A, Rakover Y, et al.** Clinical significance of the parental origin of the X chromosome in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:846–52.
2. **Bondy CA. Turner Syndrome Consensus Study Group.** Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:10-25.
3. **Stochholm K, Juul S, Juel K, Weis-Naeraa RW, Hojbjerg-Gravholt CH.** Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3897-902.
4. **Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA; United Kingdom Clinical Cytogenetics Group.** Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4735-42.
5. **Milicevic Z, Raz I, Beattie SD, Campaigne BN, Sarwat S, Gromniak E, et al.** Natural history of cardiovascular disease in patients with diabetes: role of hyperglycemia. *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 2:S155-60.
6. **Levitzky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Meigs JB, Murabito JM, Vasan RS, et al.** Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:264-70.

7. **Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, et al.** Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107:448-54.
8. **Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Wilhelmsen L.** Cardiac malformations and hypertension, but not metabolic risk factors, are common in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4166-70.
9. **Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes LU, Christiansen E, Schmitz O, et al.** Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care* 1998; 21:1062-70.
10. **Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ, Luo ML, Yanovski JA, Nelson LM, et al.** Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3516–20.
11. **Nathwani NC, Unwin R, Brook CG, Hindmarsh PC.** Blood pressure and Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2000; 52:363-70.
12. **Ostberg JE, Hosseinzadeh-Attar MJ, Mohamed-Ali V, Conway GS.** Adipokine dysregulation in Turner syndrome: comparison of circulating interleukin-6 and leptin concentrations with measures of adiposity and C reactive protein. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2948–53.
13. **Gravholt CH, Hjerrild BE, Mosekilde L, Hansen TK, Rasmussen LM, Frystyk J.** Body composition is distinctly altered in Turner syndrome: relations to glucose metabolism, circulating adipokines, and endothelial adhesion molecules. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:583-92.

14. **Salgin B, Amin R, Yuen K, Williams RM, Murgatroyd P, Dunger DB.**
Insulin resistance is an intrinsic defect independent of fat mass in women with Turner's syndrome. *Horm Res* 2006; 65:69-75.
15. **Cagnacci A, Soldani R, Carriero PL, Paoletti AM, Fioretti P, Melis GB.** Effects of low doses of transdermal 17 beta-estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:1396-400.
16. **Caprio S, Boulware S, Diamond M, Sherwin RS, Carpenter TO, Rubin K, et al.** Insulin resistance: an early metabolic defect of Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:832-6.
17. **Stoppoloni G, Prisco F, Alfano C, Iafusco D, Marrazzo G, Paolisso G.** Characteristics of insulin resistance in Turner syndrome. *Diabete Metab* 1990; 16:267-71.
18. **Gravholt CH, Naeraa RW, Brixen K, Kastrup KW, Mosekilde L, Jørgensen JO, 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; 110:889-96.
19. **Haffner SM.** Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1:S68-71.
20. **Rojas R, Palma O, Quintana I.** Adultos: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, Morelos, México, pp 75-82. Disponible en: www.insp.mx/ensanut/ensanut2006.pdf
21. **Roberts WC.** Aortic dissection: anatomy, consequences, and causes. *Am Heart J* 1981; 101:195-214.

22. **Spittell PC, Spittell JA Jr, Joyce JW, Tajik AJ, Edwards WD, Schaff HV, et al.** Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980 through 1990). *Mayo Clin Proc* 1993; 68:642-51.
23. **Elsheikh M, Casadei B, Conway GS, Wass JA.** Hypertension is a major risk factor for aortic root dilatation in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54:69-73.