



PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

www.elsevier.es/rprh



REVISIÓN

Reemplazo estrogénico en pacientes con síndrome de Turner



F. Pérez Bueno*, J.R. Aguilera Pérez y P. Garza Ríos

Coordinación de Peri-Posmenopausia, Instituto Nacional de Perinatología, México D.F., México

Recibido el 20 de abril de 2015; aceptado el 3 de agosto de 2015

PALABRAS CLAVE

Pubertad;
Estrógenos;
Progestágenos;
Síndrome de Turner;
Terapia hormonal
de reemplazo

KEYWORDS

Puberty;
Estrogen;
Progesterone;
Turner Syndrome;
Hormone replacement
therapy

Resumen El síndrome de Turner (ST) es un trastorno genético asociado con anomalías del cromosoma X, que ocurre un 1 caso por cada 2,000 a 2,500 mujeres nacidas vivas. Se asocia generalmente con talla baja, disgenesia gonadal y niveles circulantes insuficientes de esteroides sexuales que conducen a insuficiencia ovárica e infertilidad. El manejo de la terapia hormonal de reemplazo (THR) en la adolescente, es aún un tema controversial. La terapia con estrógenos está disponible en diversas formulaciones y diferentes regímenes, que requieren estudios de las diferencias en los efectos sobre la salud y seguridad.

Este artículo revisa la literatura médica sobre terapia hormonal de reemplazo en pacientes con ST. Se realizó una búsqueda en la base de datos de PubMed y en las principales revistas de endocrinología, concentrando los artículos publicados de ST con especial énfasis en la literatura reciente.

Por el tipo de estudios publicados, el número de pacientes involucrados, el tiempo de seguimiento y la diversidad de esquemas de tratamiento utilizados; fue difícil tener una comparación objetiva, por lo que consideramos imprescindible la realización de estudios prospectivos multicéntricos que permitan formular guías de atención de las pacientes con ST.

© 2015 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Estrogen replacement in women with Turner's syndrome

Abstract The Turner syndrome (TS) is a genetic disorder associated with abnormalities in the chromosome X, which occur in 1 out of 2,000 to 2,500 female live births. Usually is associated with low size, gonad dysgenesis and insufficient circulating levels of sex steroids leading to ovarian failure and infertility. The use of the hormonal replacement therapy (HRT) in the adolescents is still a controversial topic. Estrogen therapy is available in many formulations and different regimes, requiring studies of differences in the effects on health and safety.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: flor_pb@yahoo.com.mx (F. Pérez Bueno).

This article reviews the literature on HRT in patients with TS. A search was conducted in the PubMed database and the main magazines of Endocrinology, concentrating TS published articles with special emphasis on recent literature.

By the type of published studies, the number of patients involved, time tracking and the diversity of schemes of treatment used; it is difficult to have an objective comparison, so multi-center prospective studies that allow to formulate guidelines is essential.

© 2015 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Definición de síndrome de Turner

El síndrome de Turner es un trastorno cromosómico que se caracteriza por la presencia de un número variable de cambios en el fenotipo y en los órganos internos, siendo la disgenesia gonadal y la talla baja los hallazgos más típicos. El síndrome es causado por la ausencia parcial o completa de un cromosoma X en al menos un tejido del organismo¹.

Historia y terminología

En 1938 Henry H. Turner describió en siete mujeres un cuadro caracterizado por estatura baja, ausencia de caracteres sexuales femeninos, *pterygium colli* y *cubitus valgus*; él consideró que una alteración hipofisaria era la causa responsable de la falta de función ovárica de estas pacientes. Previamente, Otto Ullrich había descrito el mismo cuadro clínico en 1930. En 1959 Ford et al comunicaron la pérdida de uno de los cromosomas X en las pacientes con síndrome de Turner.

Prevalencia

La prevalencia descrita en el mundo es de 1 X 2,000 a 1 X 5,000 recién nacido vivos del sexo femenino. Cerca del 1 a 2% de todas las concepciones presentan una monosomía X; de ellas 99% terminan en abortos espontáneos, generalmente durante el primer trimestre del embarazo². En México se desconoce la prevalencia exacta. En Noviembre del 2011 la Asociación del Síndrome de Turner de México A.C. contaba con 300 pacientes inscritos³.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por las diversas características clínicas, puede sospecharse prenatalmente por la presencia de hallazgos ultrasonográficos específicos como edema fetal, aumento en la translucencia nucal e higroma quístico; también pudiera encontrarse coartación de la aorta, anomalías renales, polihidramnios y retardo en el crecimiento intrauterino, además de los resultados del triple o cuádruple marcador materno (alfa feto proteína, hGC, inhibina A y es-triol no conjugado)⁴. Después del nacimiento del 20 al 30%

de las pacientes afectadas son diagnosticadas por sus características fenotípicas; en la adolescencia el 35% por la baja estatura; además se pueden encontrar niveles elevados de FSH y ausencia de características sexuales secundarias. En México el diagnóstico se suele realiza en promedio entre los 6 y 12 años de edad³.

Cuando se sospecha el diagnóstico de ST debe realizarse un cariotipo. Cuando realizamos el estudio cromosómico convencional en cultivo de sangre periférica, cerca del 50% de los casos muestran una monosomía X (45,X). Otros cariotipos que se encuentran en el ST son mosaicismos con otras líneas celulares, tales como 46,XX o 46,XY ó 47,XXY. Las anomalías estructurales del cromosoma X son también frecuentes tales como isocromosoma de brazos largos del cromosoma X, deleciones, anillos o translocaciones.

Pacientes con cariotipo 45X0 tienen más características clínicas que aquellos que tienen mosaïcismo con una línea celular normal; pero en los casos de mosaïcismo, es importante investigar la presencia de una línea celular que tenga el cromosoma Y, el cual se encuentra en aproximadamente en el 5% de los casos, ya que cuando este cromosoma está presente existe un riesgo incrementado de 7-10% de desarrollar un gonadoblastoma y disgerminoma en la glándula disgenésica, por lo que se recomienda una gonadectomía profiláctica⁵.

Algunos autores consideran que todos los fetos viables son mosaicos y que la inactivación del cromosoma X faltante ocurre después de la fertilización. En general el ST no es familiar, y no existe mayor riesgo para las mujeres que ya tuvieron un hijo (abortado o vivo) con este síndrome de tener otro hijo con el mismo padecimiento.

Modificaciones hormonales

Las modificaciones hormonales presentes en el ST derivan principalmente de la alteración de la función ovárica. El proceso de diferenciación del ovario que ocurre en el feto con ST inicia normalmente en la 4ª semana de gestación, las células germinales migran a las crestas genitales y a la semana 18 de gestación inicia una degeneración prematura de los folículos del ovario, los que son reemplazados por abundante tejido conectivo (estrías gonadales) lo que resulta en falla ovárica.

En el momento de la pubertad no se produce el aumento de los niveles estrogénicos, por lo que no se produce el crecimiento y maduración del útero, vagina y mamas. Las hormonas hipofisarias que controlan la función ovárica, LH y

particularmente FSH están aumentadas. Este aumento es ya aparente en los primeros meses de vida, como resultado de la involución ovárica. Durante la infancia, entre los 3 y los 7 años, los niveles de LH y FSH son normales, aunque después de la administración de Gn-RH se observa un aumento de ambas en mayor grado que en sujetos normales. Después de los 8 años de vida los niveles comienzan a aumentar nuevamente por encima de la normalidad; por ello, a esta edad, la determinación de las gonadotropinas puede tener valor diagnóstico. El mecanismo de feedback entre el ovario y los centros reguladores hipófisis e hipotálamo esté intacto, lo que se demuestra por el hecho de que las gonadotropinas pueden reducirse a niveles normales con el tratamiento sustitutivo con estradiol y progesterona.

La tasa de estradiol es muy variable y no se correlaciona con la tasa basal de gonadotropinas. Los niveles de andrógenos suprarrenales son normales y se elevan en la adrenarquia, pero por encima de los 15 años los niveles de testosterona, androstenediona y dehidroepiandrosterona son bajos a causa de la hipofunción ovárica.

A mediados de la década de los 80's se sugirió que la disminución del crecimiento en las pacientes con ST se relacionaba con una baja producción de GH al final de la niñez y principio de la adolescencia; sin embargo, es probable que sea debido a la falta del aumento inducido de la secreción de GH por esteroides sexuales en el periodo puberal. También podría influir en este sentido el exceso de peso que suelen presentar estas pacientes. Parece ser poco probable que exista un déficit en la capacidad para sintetizar IGF-1 o de responder a la IGF-I ya que la secreción de este inducida por GH parece ser normal; así como la sensibilidad celular a la IGF-1⁶.

Unos niveles de hormona del crecimiento adecuados que están asociados a una producción normal de esteroides sexuales, son necesarios para que ocurra el episodio de crecimiento que se presenta durante la pubertad y que es conocido como el estirón puberal.

Fenotipo - clínica

La mayoría de los pediatras están familiarizados con las características clínicas clásicas del ST, por lo que el diagnóstico se sospecha sobre todo por la talla baja, linfedema de manos y pies, cuello alado, línea de implantación del cabello baja en el cuello y cúbito valgo. En la tabla 1 se muestran algunas de las anomalías clínicas y la frecuencia con que se presentan.

La presentación clínica varía con la edad. Desde el periodo de la infancia es muy característico la talla baja, motivo por el que en toda niña con talla corta debe considerarse en el diagnóstico diferencial el ST, sobre todo si se acompaña de soplo cardíaco. El retraso de la menarquia con talla corta debe considerarse como ST mientras no se demuestre lo contrario. La presencia de vello axilar y púbico no debe considerarse como evidencia de pubertad, pues se deben a la presencia de andrógenos de origen adrenal⁷. En las mujeres adultas con talla corta, con infertilidad o irregularidades en la menstruación debe descartarse ST. No obstante algunas mujeres con ST tienen menarquia, Da Silva Negreiros y cols.⁸ evaluaron 123 pacientes y encontraron que la pubertad es-

Tabla 1 Fenotipo del síndrome de Turner

Hallazgo	Frecuencia %
Estatura baja	100
Infertilidad	97-99
Fallo ovárico prematuro	90-96
Manos y pies hinchados	80
Tórax ancho	80
Mamas hipoplásicas y muy separadas	80
Línea posterior del cabello baja	80
Rotación y forma anormal de las orejas	80
Mandíbula inferior baja	70
Brazos hacia el exterior en su unión con el hombro	70
Uñas débiles y dobladas hacia arriba	70
Osteopenia, Osteoporosis y fracturas a edades tempranas	50-80
Dedos anulares cortos	60
Hipertensión arterial	50
Nevos pigmentados	50
Cubito valgo	47
Anormalidades cardíacas	45-55
Cuello corto	40
Anomalías renales	39-70
Bóveda del paladar estrecha	38-50
Obesidad	30
Sordera neurosensorial	27-40
Intolerancia a carbohidratos	15-50
Hipotiroidismo	15-30
Estrabismo	18
Escoliosis	10
Gonadoblastoma	7-10
Diabetes mellitus tipo 2	5-10
Alopecia	2-5
Vitiligo	3-5
Psoriasis	< 5
Artritis reumatoide juvenil	< 5
Enfermedad celiaca	4-6

pontanea ocurrió en el 78.4% de las pacientes, y el 21.6% requirió terapia estrogénica para presentar la pubarca. Aunque en otras series se ha visto que únicamente el 15-30% presentan pubertad espontánea. La conclusión es que todas las pacientes con ST necesitan estrógenos exógenos.

La mayoría de las pacientes con ST tienen inteligencia normal (IQ 90), aunque pueden existir trastornos de aprendizaje, sobre todo en lo que se refiere a la percepción espacial, lectura, coordinación visual-motora y matemáticas. También pueden presentar hiperactividad, inmadurez, ansiedad y depresión⁹. Lepage¹⁰ encontró en un estudio de 46 pacientes con ST y un grupo control de 45 pacientes que las mujeres con ST, jóvenes y adolescentes presentaban una reducción del volumen de materia gris, materia blanca y área

de superficie sobre la corteza parietal y occipital que pudiera ser consecuencia de la deficiencia de estrógenos. Las características clínicas varían según la anomalía citogenética que presenta la paciente con ST. Los hallazgos clínicos característicos los presentan las pacientes con monosomía X, y de la variedad con isocromosoma del Xq; los pacientes con delección del Xp presentan sobre todo estatura corta y malformaciones congénitas y aquellas con delección de Xq a menudo solo presentan disgenesia gonadal.

Calidad de vida

En un estudio Mexicano que incluyó 45 pacientes con ST de edades entre 2 y 42 años se encontró un ausentismo escolar y laboral en 51.1% de las pacientes siendo la causa más común la necesidad de atención médica (46.7%); un 57.8% expresaron que han sido objeto de burla de compañeros de trabajo, escuela o familiares; 15.5% refirieron sentirse insatisfechas con su vida y, a pesar de esto, 60% no buscó apoyo en un grupo de ayuda. En la población total se refirió un gasto mensual alto para medicamentos relacionados con su atención, sin incluir el costo de la hormona de crecimiento, la cual fue recibida en algún momento de su vida en el 73.3% de las pacientes; mientras que 70.3% de las mayores a 14 años recibieron terapia con estrógenos³.

En un estudio en población con hipogonadismo congénito, donde se incluyeron 26 pacientes con Sx de Turner y 62 pacientes con hipogonadismo por otras causas, se encontró que las pacientes con ST tuvieron menor excitación que la población general, pero las pacientes con otra causa de hipogonadismo presentaron aún menor excitación sexual, orgasmo y dolor¹¹.

Tratamiento

El tratamiento de las pacientes con ST requiere la valoración y seguimiento periódico a diferentes edades. Además de ser un manejo multidisciplinario; como ya se ha mencionado anteriormente nosotros nos centraremos en la terapia hormonal de reemplazo.

Tratamiento de la talla baja

La terapia con hormona del crecimiento (GH) cual fue aprobada por la FDA en 1996. La talla de las pacientes sajonas con ST en promedio es de 145 cm. Con la GH se obtiene una talla final media de 1.50 y con GH más oxandrolona 152.1, casi 6 cm más que los controles históricos¹².

La aceleración de la velocidad de crecimiento es contemporánea al inicio puberal, seguida por una fase de enlentecimiento hasta el cierre de los cartílagos de crecimiento. Durante la pubertad la ganancia en talla es de aproximadamente 20 cm. Las niñas con ST no presentan el estirón puberal, lo que sumado a su talla baja previa, explica los 20 cm bajo la media de la talla familiar.

La terapia con hormona del crecimiento recombinante humana debe de iniciar tan pronto como la talla este por

debajo de la percentil 5 para la edad. Se aplica por vía subcutánea en una dosis de 0.375 mg/kg por semana.

La talla adulta depende de la talla al inicio del tratamiento, respuesta en el primer año, talla genética, edad al inicio del tratamiento, dosis media semanal del GH, edad al finalizar el tratamiento, uso de oxandrolona, cuya aplicación aun está en debate y peso al nacimiento. El cariotipo no ha mostrado ninguna influencia¹³.

Los efectos adversos de esta terapia incluyen hipertensión intracraneal, escoliosis, deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral y metabolismo anormal de glucosa.

Tratamiento del hipogonadismo

El objetivo de la terapia hormonal de reemplazo es simular la pubertad normal, incluyendo las siguientes metas:

- Inducir y mantener un desarrollo sexual y sangrado uterino cíclico.
- Permitir un pico de densidad mineral ósea adecuada para prevenir la pérdida de masa ósea y la necesidad de tratamiento de osteopenia, osteoporosis y fracturas a futuro.
- Mantener un adecuado desarrollo de la piel y musculatura¹⁴.
- Mantener y desarrollar la memoria relacionada a la organización y planteamiento de metas futuras (Memoria de trabajo)¹⁵.
- Prevención de enfermedades cardiovasculares
- Factor protector de riesgos para cáncer Endometrial y ovárico.

La inducción de la pubertad comienza a la edad de 11-12 años para tratar de simular lo mayor posible a la pubertad natural. La edad de inicio puede ser anterior o posterior en función de factores individuales. Para la edad de inicio se busca el equilibrio entre momento óptimo para el ámbito psicológico, la formación de hueso y la estatura. Antes de iniciar la inducción de la pubertad se tendrán que determinar LH y FSH para excluir maduración tardía.

La formulación optima de estrógenos, dosis, vía de administración y tiempo de inicio de progesterona es controversial. Al inicio se comienza con una dosis baja de estrógeno, que durante un período de 2-4 años se elevara a la dosificación para adultos. La mayoría de los expertos en el tema recomiendan que se inicie con 1/10 a 1/8 de la dosis de sustitución del adulto, seguido de un aumento gradual en un periodo de 2-4 años.

El efecto de los estrógenos es en realidad bifásico, por una parte estimulan el crecimiento en bajas dosis (1/10-1/8 de la dosis de sustitución adulta), y por otra parte, a altas dosis (sobre 50 pmol/Lt [1.3 ng/dL]) son inhibidores del crecimiento¹⁶.

Para la sustitución de estrógenos hay diferentes preparaciones disponibles. Típicamente se utiliza la forma oral del 17 beta estradiol; esta preparación es idéntica a la de estradiol de origen natural y tiene los efectos benéficos de los estrógenos; es seguro de usar y no tiene efectos colaterales sobre los parámetros metabólicos de los factores de coagulación y los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), así como aumentar la densidad ósea. La ventaja de la preparación transdérmica es que no tiene

ningún efecto de primer paso en el hígado, causando menos inducción de proteínas hepáticas. Puede utilizarse estrógenos equinos conjugados, pero su formulación contiene múltiples sustancias estrogénicas con diferentes potencias biológicas que pueden no ser indicadas en esta población.

Hay controversia de cual vía es la más adecuada: en un estudio de Torres-Santiago y Taboada¹⁷ en donde participaron 40 pacientes con ST de 16.7 ± 1.7 años de edad, se encontró que ambos grupos tuvieron concentraciones de estradiol normales, después de 6 a 12 meses el porcentaje corporal de grasa, la DMO y oxidación de lípidos fueron similares en ambos grupos. El IGF-1 fue más bajo con el estradiol oral, pero la supresión de gonadotropinas fue comparable. El estril y SHBG fueron más altas en el grupo de terapia oral. La vía transdérmica resultó más fisiológica que la vía oral. En otro estudio el estradiol transdérmico resultó en mayor DMO, así como mayores incrementos en la talla final y el volumen uterino¹⁸.

La administración oral de estradiol conduce a la concentración farmacológica de la hormona en la vena portal antes de que se metabolice en el hígado; este primer paso resulta en un aumento de la producción hepática de globulinas transportadoras de varias hormonas, factores de coagulación, lipoproteínas y angiotensinógeno, efectos que son evitados vía transdérmica¹⁹.

A continuación presentamos algunos de los esquemas más utilizados, aunque, como hemos mencionado, no hay un consenso y cada experto utiliza algún esquema según su propia experiencia:

1. Administración oral de 17 beta estradiol: tabletas 0.5 mg 17 β -estradiol.

Esquema:

- 1^{er} año: 5 mcg/kg/día
- 2^o año: 7.5 mcg/kg/día
- 3^{er} año: 10 mcg/kg/día
- 4^o año: 15 mcg/kg/día
- Dosis de adultos: 1-2 mg/día

Esquema de dosificación transdérmica²⁰:

- Los primeros 0-12 meses se aplica el parche antes de dormir para eliminarse a la mañana siguiente.
 - < 40 kg: 1/8 del parche de 25 mcg (= 3.1 mcg).
 - 40-55 kg: 1/6 del parche de 25 mcg (= 4.2 mcg).
 - > 55 kg: 1/4 de parche 25 mcg (= 6.2 mcg).
- 12-18 meses: aplicar antes de dormir, retirar la mañana siguiente:
 - Si se inicia el primer año con 1/8 aumentar a 1/6 del parche de 25 mcg (= 4.2 mcg).
 - Si ha iniciado con 1/6, aumentar a 1/4 del parche de 25 mcg (= 6.2 mcg).
 - Si se inicia con 1/4 pase a la mitad del parche de 25 mcg (= 12.5 mcg).
- 18-30 meses:
 - Si se usó a los 12-18 meses 1/6 parte del parche de 25 mcg, pasar a 1/4 (= 6.2 mcg).
 - Si se administró 1/4 usar la mitad del parche (= 12.5 mcg).
 - Si durante los 12-18 meses se administro la mitad, utilizar 3/4 del parche (= 18.8 mcg).

- 30-36 meses: antes de dormir cortar el parche de 25 mcg en dos partes iguales y colocar ambas partes, por la mañana quitar una parte y solo antes de dormir volverla a colocar.
- 36 meses
 - 2 veces por semana parche de 50 mcg, o
 - 1 parche por semana de 75-100 mcg

Método de administración: el parche debe colocarse en una parte no dañada de la piel, en un lugar que no sea demasiado móvil (parte superior de glúteos, abdomen, espalda), colocar el nuevo parche en otra parte de la piel.

2. Terapia con Etinilestradiol: presentación en cápsulas.

- Año 1: 5 mcg/kg/día
- Año 2: 7.5 mcg/kg/día
- Año 3: 10 mcg/kg/día
- Año 4: 15 mcg/kg/día
- Dosis para adultos: 1-2 mg por día

Vía transdérmica con Gel de 17 beta estradiol:

- mg el primer año.
- mg el segundo año.
- 0.5 mg el tercer año.
- mg el cuarto año.
- 1.5 mg el quinto año.

Se puede iniciar con dosis de estradiol en parche de 5-7 mcg/kg, se puede tomar determinación sérica de estradiol después de 1-2 semanas lo que hace posible ajustar la dosis individualmente; si el desarrollo mamario inicia dentro de los primeros 3 meses se debe considerar reducir la dosis²¹.

En un estudio donde participaron 50 niñas de entre 12 y 14 años en tratamiento con GH y datos de insuficiencia ovárica (FSH elevada) se les indujo el desarrollo puberal utilizando en la mitad de ellas una dosis individualizada de 5-15 mcg/kg por día durante 2 años y en el otro grupo se utilizó una dosis fija de 0.2 mg diarios durante el primer año seguido de 0.5 mg diarios durante el segundo año, se observó que el inicio del desarrollo de caracteres sexuales medido por escala de Tanner inicio antes en el grupo de dosis fijas (733 días) vs el grupo de dosis individualizado (818 días) ($p = 0.046$), la edad ósea no mostró aceleración inadecuada y no hubo alteración en la estatura esperada en ninguno de los grupos²².

Tratamiento con progestágenos

Este tratamiento se comienza dos años después de iniciar la terapia con estrógenos, o antes si se produce spotting. Debe coincidir idealmente con una ecografía ginecológica que muestre un útero > 55 mm y un endometrio mayor de 3 mm.

Nuevamente se prefieren los progestágenos naturales; se dan durante 10-14 días al mes, sobre todo si se desea hemorragia por privación. Los esquemas más utilizados son:

- Didrogesterona (Duphaston®) 5-10 mg/día del día 1 al 14 del mes, con estrógenos continuos. Es el más utilizado porque es lo más similar a la progesterona natural. Puede dar la hinchazón como efecto secundario.
- Progesterona micronizada (Gestlutin®) (idéntica a la progesterona), la dosis es generalmente 200 mg por día por la

noche antes de acostarse, si fuera necesario, 100 mg por la mañana, del día 1 al 10, con estrógenos continuos.

- Medroxiprogesterona (Provera®) de 10 mg por 10 días al mes con estrógenos continuos.
- Noretisterona 5 mg. (Primolut®-Nor) Los estudios en animales han demostrado que tiene ligero efecto residual androgénico.

Terapia de reemplazo hormonal cíclico vs continuo

Al prescribir la terapia de reemplazo hormonal se puede hacer la distinción entre una administración bifásica con estrógeno continuo y progestina durante 14 días por ciclo, y el esquema continuo, con el uso de estrógenos y progestágenos de manera continua. El uso continuo produce un riesgo de sangrado irregular, especialmente durante el primer año de uso de un 12-22% frente a 8% que producen los bifásicos²³.

Efectos de reemplazo estrogénico a baja dosis durante la infancia

Como ya mencionábamos anteriormente la disgenesia ovárica que afecta al 90% de nuestras pacientes con ST resulta en una deficiencia estrogénica desde la infancia y que resulta en efectos perjudiciales en diversos tejidos por lo que en los últimos años se han llevado a cabo estudios de los efectos del reemplazo estrogénico utilizando ultra bajas dosis.

En Indianápolis se realizó un estudio en 123 pacientes: 62 de ellas recibieron placebo y las 61 restantes recibieron 0.025 mcg/kg/día (25 ng) de los 5 a los 8 años; y 0.05 mcg/kg/día de los 8 a los 12 años; estas dosis fueron reducidas al 50% en menores de 12 años que presentaron desarrollo mamario, sangrado vaginal y en menores de 14 años que tuvieron un avance rápido en la edad ósea: las niñas que recibieron estrógenos tuvieron una telarca más temprana (11.6 vs 12.6 años) y un ritmo más lento de pubertad (3.3 vs 2.2 años), ambos grupos tuvieron menarca tardía (15 años), además de los efectos mencionados en la capacidad cognitiva y la ganancia de estatura mediada por hormona de crecimiento²⁴.

En un Estudio de Kodama y cols.²⁵, que incluyó 67 pacientes, se utilizó una dosis de adulto en 27 pacientes mostrando una densidad mineral ósea (DMO) mayor que los 30 pacientes tratados con bajas dosis de estrógenos, y los 10 pacientes sin terapia estrogénica (0.808 g/cm², 0.174 g/cm² y 0.664 g/cm² respectivamente). El incremento anual de DMO fue significativamente mayor cuando se iniciaron estrógenos a dosis de adultos antes de los 18 años, 4.4% antes de los 18 años vs 3.1% después de los 18 años.

Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales tienen como desventaja que no hay reemplazo de estrógeno en la semana de descanso. En esta semana suele producirse una hemorragia por deprivación

que normalmente se inicia en el segundo o tercer día después de la última tableta que contiene el ingrediente activo.

Con una paciente 45 XO sin el desarrollo puberal y la menarquia espontánea la posibilidad de embarazo es casi nula; en consecuencia, después de la inducción de pubertad no se recomienda ninguna indicación de anticonceptivos orales y debe continuar con terapia de reemplazo hormonal.

En las mujeres con mosaico que tuvieron pubertad espontánea y tienen su propio ciclo, aunque es raro, se pueden utilizar anticonceptivos orales cuando no hay deseo de tener hijos. Si en la semana de descanso surgen síntomas menopáusicos, tales como sofocos y sudores nocturnos, se llevará a cabo una evaluación de la función de la reserva ovárica y se considerará un cambio a la preparación continua.

Aquellos adolescentes que presentan un aumento del riesgo de trombosis y/o una coagulopatía no se recomienda el uso de anticonceptivos, pero si es factible el uso de THR por vía transdérmica asociado a progestágenos en forma cíclica²⁶.

Las píldoras de combinación con 30 microgramos de etinilestradiol proporcionan mayor control del ciclo que las píldoras combinadas que contienen 20 microgramos, las cuales dan un mayor riesgo de sangrado irregular y metrorragia. La nueva píldora con valerato de estradiol/ dienogest (Qlaira®) en comparación con una píldora de 20 mcg de etinilestradiol/levonorgestrel muestra relevantes ventajas en términos de control del ciclo²⁷.

Riesgos de la terapia hormonal de reemplazo en pacientes con síndrome de Turner

No se cuenta con estudios significativos sobre los riesgos y efectos secundarios de los anticonceptivos hormonales y la terapia de reemplazo hormonal en mujeres con síndrome de Turner. Casi todas las recomendaciones se basan en estudios hechos en pacientes sanas. Es necesario tomar en cuenta que pacientes con ST están expuestas a la terapia estrogénica durante décadas. Básicamente serían los mismos riesgos de uso a cualquier edad, dependiendo del estrógeno utilizado, la dosis y la vía de administración.

Hasta el momento no se han reportado pacientes con cáncer de mama en los estudios realizados. Existe el riesgo de hiperplasia endometrial por uso de Estrógenos, pero este riesgo es controlable con progestágenos cíclicos.

El riesgo de tromboembolismo venoso con los anticonceptivos orales en mujeres jóvenes es pequeño, el riesgo absoluto por la píldora es de 3.6 por cada 10,000 mujeres por año, el cual varía con la preparación, principalmente por el tipo de progestágeno. Una preparación que contiene levonorgestrel o noretindrona (píldora de segunda generación) da el menor riesgo relativo de trombosis (OR 3.6 y 3.9 respectivamente).

Los anticonceptivos orales con diferentes progestágenos dan un mayor riesgo de trombosis: gestodeno (OR: 5.6), linestrenol (OR: 5.6), norgestimato (OR: 5.9), drospirenona (OR: 6.3), acetato de ciproterona (OR: 6.8) y desogestrel (OR: 7.3)²⁸.

Cuanto más se acerca el progestágeno a la fórmula estructural de la progesterona pura (21 carbonos = didrogestrona, medroxiprogesterona), se ve un menor efecto en la glucosa y el metabolismo de los lípidos. Derivados de la tes-

tosterona (19 carbonos = linestrenol, noretindrona) tienen un efecto anabólico androgénico mayor en comparación con la progesterona pura²⁹.

Existe la posibilidad de que el uso de etinilestradiol en las dosis habitualmente requeridas pueda provocar hipertensión arterial, ya que su degradación llevaría a la producción de radicales libres que potenciarían el aumento de los sustratos de renina circulantes.

Pacientes que presenten intolerancia a la lactosa son susceptibles de ser tratadas con vías alternativas a la oral, ya que un comprimido de estrógenos y/o progesterona contiene alrededor de 50-75 mg de lactosa¹⁴.

En pacientes con ST hay un aumento de los niveles séricos de enzimas hepáticas, y los resultados de diversos estudios son contradictorios: encontrando en algunos de estos estudios que los niveles están disminuidos por la THR. En un estudio en el cual se utilizó 17-beta estradiol vía oral, la capacidad hepática de conversión de galactosa, indocianina verde y antipirina fueron normales y no se modificaron por la THR³⁰.

El seguimiento indicado de las pacientes con síndrome de Turner en THR se muestra en la tabla 2.

Conclusiones

Es importante inducir y mantener el desarrollo puberal, cuya ausencia genera un serio impacto psicológico en la adolescente con ST. Se ve enfrentada a la falta de cambios físicos característicos, a la ausencia de menarquia y menstruaciones que en muchas sociedades, desde un punto de vista cultural, sería el pilar su femineidad.

Se debe hacer prevención de enfermedades cardiovasculares, reducción de la mortalidad por causa cardiovascular como la mejora del patrón del perfil lipídico.

El abordaje de las pacientes debe ser integral e incluir historia clínica completa, examen físico exhaustivo, estudios de imagen, medición de hormonas y cariotipo con bandeado G de alta resolución. En ciertas pacientes con síndrome de Turner existen situaciones especiales en las que es necesario realizar hibridación fluorescente *in situ* para detectar fragmentos del cromosoma Y; si este es el caso, debe complementarse con resonancia magnética nuclear y resección de estría gonadal debido al alto riesgo de gonadoblastoma⁵.

Es necesario el impulso de investigaciones más amplias y estandarizadas para poder llegar a resultados más confia-

Tabla 2 Seguimiento de las pacientes con síndrome de Turner

Edad	Seguimiento recomendado
Todas las edades	Presión arterial cada año Evaluación cardiológica cada 5-10 años Otorrinolaringología y audiología cada 1 a 5 años Evaluación oftalmológica Seguimiento por los distintos especialistas de las patologías detectadas en anteriores visitas
2-3 años	Control por endocrinología infantil de velocidad de crecimiento y función tiroidea
4-5 años	Capacidad de socialización
5-10 años	Prueba de función hepática y tiroidea anual Plantear tratamiento con hormona del crecimiento (GH) por endocrinólogo pediatra Prevención y/o tratamiento de obesidad Dificultad de aprendizaje, déficit de atención y concentración escolar Mal oclusión dental y anomalías de columna vertebral (principalmente escoliosis)
9-11 años	Determinación de LH y FSH para valorar falla ovárica Considerar obtención de Hormona anti-mulleriana e inhibina B Evaluación dental y de ortodoncia Rayos X para determinación de edad ósea
12-14 años	Iniciar dosis bajas de estrógenos, preferentemente vía transdérmica Evaluación del desarrollo puberal Búsqueda de enfermedad celiaca cada 2 años Resonancia magnética de tórax en busca de dilatación aórtica Pruebas de función hepática, glucosa en ayuno, lípidos, biometría hemática, creatinina, nitrógeno ureico en sangre
Siguientes 2 años	Incremento gradual de dosis de estrógenos
13-16 años	Agregar progestinas Iniciar a valorar fertilidad y/o alternativas
17-50 años	Densitometría ósea Continuar terapia de reemplazo hormonal
50 años	Valorar continuación de terapia de reemplazo hormonal con énfasis en el riesgo/beneficio

bles y que se puedan comparar entre sí con el fin de realizar guías para el mejor diagnóstico, manejo y seguimiento de las pacientes con Síndrome de Turner.

También es importante una mayor información sobre este síndrome a la población general a fin de identificar más tempranamente a las pacientes afectadas, ofrecerles un tratamiento oportuno, crear grupos de apoyo para mejorar la calidad de vida y concientizar sobre la importancia de continuar con la terapia hormonal de reemplazo hasta inicios de la 6ta década de la vida, ya que muchas pacientes al dejar de llevar un seguimiento con el endocrinólogo pediatra abandonan el tratamiento por falta de información y orientación adecuada.

Bibliografía

1. Bondy C. New issues in the diagnosis and management of Turner syndrome. *Rev Endoc Metab Dis* 2005;6:269-80.
2. Morgan T. Turner Syndrome diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007;76:405-17.
3. Domínguez H, Torres M, Álvarez H. Síndrome de Turner. Experiencia con un grupo selecto de población mexicana. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70:467-76.
4. González L, Feldman S. The patient with Turner syndrome: puberty and medical management concerns. *Fertil Steril* 2012;98:780-6.
5. Tiro Hernandez D, Guerrero Bustos R. Síndrome de Turner cariotipo 46XY. *Rev Mex Reprod* 2013;5:192-4.
6. Moreno E, Tresguerras H. Retrasos del crecimiento. 2ª ed. España: Ediciones Díaz Santos; 1996. p. 261-71.
7. Barreda Bonis AC, González Casado I, Gracia Boutheliet R. Síndrome de Turner. Asociación Española de Pediatría. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2011;1:218-27.
8. da Silva N, Bolina ER, Guimarães MM. Pubertal development profile in patients with Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:845-9.
9. Frias JL, Davenport ML; Committee on Genetics and Section on Endocrinology. Health supervision for children with Turner Syndrome. *Pediatrics* 2003;39:239-47.
10. Lepage J, Mazaika PK, Hong Ds, Raman M, Reiss AL. Cortical brain morphology in Young, estrogen-naive, and adolescent, estrogen-treated girls with Turner syndrome. *Cereb Cortex* 2013;23:2159-68.
11. Ros C, Aloid I, Balasch J. Turner's syndrome and other forms of congenital hypogonadism impair quality of life and sexual function. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:484-8.
12. Menke LA, Sas TC. Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone treated girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1151-60.
13. Labarta J, de Arriba A, Mayayo E, Longas A. Actualización en el tratamiento y seguimiento del síndrome de Turner (ST). *Esp Endocrinol Pediatr* 2010;1:74-80.
14. Wensioe K, Molina R. Revisión de la terapia hormonal de reemplazo en la adolescente. *Rev Sogia* 2005;12:71-7.
15. Ross JL, Roeltgen D. Androgen-responsive aspects of cognition in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;88:292-6.
16. Menendez AL. Inducción a la pubertad en el síndrome de Turner. *Rev Chil Pediatr* 2011;82:432-8.
17. Torres-Santiago L, Mericq V, Taboada M, Unanue N. Metabolic effects of oral versus transdermal 17 beta estradiol (E2): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2716-24.
18. Nabhan ZM, DiMeglio LA, Qi R. Conjugated oral versus transdermal estrogen replacement in girls with Turner syndrome: a pilot comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2009-14.
19. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration and progestogens: The ESTHER Study. *Circulation* 2007;115:840-5.
20. Ankarberg-Lindgren, C. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3039-44.
21. Ankarberg-Lindgren C, Kristrom B, Norjavaara E. Physiological estrogen replacement therapy for puberty induction in girls: A clinical observational study. *Horm Res Paediatr* 2014;81:239-44.
22. Labarta J, Moreno M, López J. Individualized vs fixed dose of oral 17 beta oestradiol for induction of puberty in girls with Turner syndrome: an open-randomised parallel trial. *Eur J Endocrinol* 2012;167:523-9.
23. Lethaby A. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3):CD000402.
24. Quigley CA, Wan X, Garg S, Kowal K, Cutler GB Jr, Ross JL. Effects of low-dose estrogen replacement during childhood on pubertal development and gonadotropin concentrations in patients with Turner syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;156:679-686.
25. Kodama M, Komura H, Kodama T, Nihio Y, Kimura T. Estrogen therapy initiated at an early age increases bone mineral density in Turner syndrome patients. *Endocr J* 2012;59:153-9.
26. Zacharin M. Use of androgens and oestrogen in adolescents - A review of hormone replacement treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:3-11.
27. Ahrendt HJ. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009;80:436-44.
28. Van Hylckama A. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of estrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:345-7.
29. Pitkin J. Management of premature menopause. *Menopause Int* 2007;13:44-5.
30. Højbjerg G, Henrik E, Ott P. Quantitative liver functions in Turner syndrome with and without hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2007;156:679-86.