

Optimización del tratamiento del síndrome de Turner

R. Gracia Bouthelie y A. Oliver Iguacel

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista endocrinológico, dos causas son de interés primordial, el hipocrecimiento y el hipogonadismo. A ellos nos vamos a referir, intentando optimizar su tratamiento. Numerosos estudios han demostrado que la GH biosintética es el tratamiento primordial para mejorar la talla en el síndrome de Turner bajo dos perspectivas: el impacto sobre la velocidad de crecimiento y la mejoría sobre la talla final. En relación al hipogonadismo, es necesario realizar un tratamiento con estrógenos para inducir la pubertad en el síndrome de Turner, en un 70-80% de los casos.

La talla final del ST no tratado da lugar a un hipocrecimiento severo, con valores que dependen de factores étnicos o raciales; de esta manera, la serie japonesa presenta la evolución espontánea más pobre, con una talla de 136,4 cm de media, y las series alemanas y danesas, las más elevadas con una media 146,8 cm. En el estudio de Lyon¹, que asocia series europeas, la talla final del ST no tratado es de 142,9 cm.

La disgenesia ovárica del ST, determina que en un 75% del mismo es necesario realizar una inducción de su pubertad, e incluso dentro del 25% restante, un porcentaje muy significativo, debido a la insuficiente reserva ovárica, no tienen capacidad para completar el desarrollo puberal iniciado, y es preciso completar con una terapia estrogénica de inicio y de progestágenos posteriormente.

La optimización de ambos tratamientos viene determinada en relación a la dosis de GH, la duración del mismo, la edad cronológica al inicio, la asociación con otras terapias, etc.

De esta manera, vamos a tratar separadamente estos apartados. En primer lugar con respecto al tratamiento con GH biosintética (la dosis de GH, la edad de inicio de la misma, asociación de GH + oxandrolona, GH + estrógenos a dosis bajas antes de los 12 años), y en segundo lugar en relación a la inducción de la pubertad (la dosis de estrógenos y edad de inicio en la aplicación de los mismos), para intentar optimizar la mejoría en la talla final.

DOSIS ÓPTIMA DE GH

La dosis de GH utilizada varía desde 0,5 a 1,9 U/kg/semana. Las experiencias de autores que emplean una dosis de 0,7 U/kg/semana o inferior, obtienen tallas finales inferiores a 150 cm²⁻⁴, aunque algunos autores, consiguen con estas dosis superar esta altura. En relación a la dosis standard usada por la mayoría de los autores 1 ± 0,1 U/kg/semana, la talla final supera la barrera de 150 cm⁵, aunque en países en los cuales el factor racial presenta un condicionante de la talla, no se consigue superar esta altura⁶.

Las dosis superiores a 1,5 U/kg/semana han mejorado la talla final⁷, consiguiendo superar la talla de 160 cm. Por tanto se demuestra una ganancia de talla dependiendo de la dosis.

El estudio internacional KIGS⁸ con 3.000 pacientes es el trabajo que más casos de síndrome de Turner reúne. Con este trabajo se determinan los factores que se relacionan positivamente con una mejoría de la talla final, y la variable más significativa está en relación a la dosis empleada, y en segundo lugar, a otros factores, como la talla parental, edad al inicio del tratamiento, duración del mismo, etc. Otra valoración significativa en este estudio, corresponde a la respuesta al tratamiento durante el primer año, que va a correlacionarse con una respuesta positiva en la talla final conseguida. De esta manera, algunos autores propugnan, utilizar las dosis más altas en los dos primeros años de tratamiento, para posteriormente ajustarlas a la dosis standard de 1 U/kg/semana.

En este apartado de la dosis, hay que matizar, que otros factores como la edad cronológica de inicio y edad ósea, el tiempo de tratamiento, etc; son variables que condicionan la altura que se puede obtener, por lo cual la dosis de GH utilizada, habrá que valorarla siempre en relación a todos los factores.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO CON GH

Los pacientes con síndrome de Turner que han recibido una duración del tratamiento inferior a 3,5 años, prácticamente en ningún caso consiguieron superar la talla de 150 cm. De esta manera Plotnick⁹ en un período de 3,5 años consigue una talla media de 148,3 ± 5,6 cm y

TABLA 1.

	Revisiones	Talla final	Tiempo tratamiento	Ganancia talla
Grupo 1	4	147,7 cm	2,6 años	4,0 cm
Grupo 2	4	152,4 cm	5,3 años	6,9 cm

TABLA 2.

	Revisiones	Edad media (años)	Talla final (cm)	Ganancia de talla (cm)
Grupo 1	5	13	148	4,9
Grupo 2	5	10	153	9

una ganancia de talla de $6,4 + 4,9$ cm. Rochiccioli² en el mismo período de tiempo $147,7 \pm 5,6$ cm y una ganancia de talla (talla final menos talla proyectada) de 3,6 cm. Cacciari¹⁰ en un período de 2,5 años la talla media final es de $146,4 \pm 4,9$ cm. y una ganancia de talla en relación a la talla proyectada de 3 cm. Dacou¹¹ en un período de 2 años, la talla media de su grupo es de $146,1 \pm 6,6$ cm y una ganancia de talla de 2,9 cm.

En las situaciones en las que el período de tratamiento ha pasado de 3,5 años, prácticamente se ha superado en todos los casos la talla final de 150 cm. Así Haeusler¹², con un período de 5,7 años obtiene una talla de 152,9 cm y una ganancia de talla de 9,3 cm. Heinrich¹³ con 4,5 años de tratamiento, su ganancia de talla es de 7,9 cm y la talla final de $152,1 \pm 4,9$ cm. Masso¹⁴ durante 5 años, la ganancia de talla fue de $4,7 \pm 3,5$ y la talla definitiva de $150,2 \pm 5,2$ cm. Cacciari¹⁵ en un período de 6 años consigue una talla de 153,8 y una ganancia de talla de 6 cm.

Haciendo un estudio comparativo de los dos grupos se obtiene una media de talla 147,7 cm, para las 4 revisiones con un tiempo medio de tratamiento de 2,6 años y una ganancia de talla en relación a la talla proyectada de 4 cm. En los 4 trabajos del segundo grupo con un tiempo medio de 5,3 años la talla media fue de 152,4 y la ganancia de talla de 6,9 cm (tabla 1).

Igualmente que hemos determinado al valorar la dosis de GH, los resultados son relativos, al no asociar a la vez otras variables, que pueden modificar los resultados; pero, de todas las maneras, significativamente se aprecia que con mayor tiempo de tratamiento, se obtiene una mejora en la talla final y en la ganancia de talla.

EDAD DE INICIO DEL TRATAMIENTO CON GH

Vamos a valorar 10 revisiones de la literatura, 5 de ellos con una edad media de inicio a los 13 años y otros 5 con la edad de inicio a los 10 años, y de esta forma poder hacer un estudio comparativo de su talla final y ganancia de talla en relación a la talla proyectada.

En el primer grupo, con inicio tardío, citamos a Plotnick⁹ con una edad de inicio de $12,9 \pm 2,5$ años sobre un estudio de 622 pacientes, la talla final conseguida fue de $148,3 \pm 5,6$ y la ganancia de talla de $6,4 \pm 4,9$. Rochicciolo² con una edad de inicio a los 12,7 años, la talla obtenida fue $147,7 \pm 7,2$ y una ganancia de talla de 3,6 cm. Dacou¹¹, inició el tratamiento a los 12,5 años, con una talla final 148 cm y una ganancia de talla de 3 cm. Cacciari¹⁵, inició el tratamiento a la edad de $13,4 \pm 1,2$, la talla media fue de $146,4 \pm 4,9$ y la ganancia media de 4 cm. Taback¹⁶ inicia el tratamiento a los 12,4 años, la talla media final es de 148 cm y la ganancia de talla son 5 cm.

El segundo grupo, de inicio más precoz comprende: Rosenfield⁵ con una edad media de inicio a los 9,3 años, la talla final de $150,4 \pm 5,5$ cm y una ganancia media de $8,4 \pm 4,5$ cm. Hoesler¹² lo inicia a la edad media de 11,8 años, la talla final fue de $152,9 \pm 3,5$ cm y la ganancia media de talla 9,3 cm. Heinrich¹³ inicia a los $10,9 \pm 1,6$ años, la talla obtenida es de $152,1 \pm 5,2$ cm y la ganancia de talla de $4,7 \pm 3,5$ cm. Massa¹⁴ empieza el tratamiento a la edad de 10 años, la talla final es de $150,2 \pm 5,2$ cm y la ganancia media de talla de $4,7 \pm 3,5$ cm. El estudio que comienza más precozmente, corresponde a Muinck¹⁷ a la edad de 6,7 años, consiguen una talla final de $158,8 \pm 7,1$ cm y la ganancia de talla de 12,5 cm. en relación a la talla proyectada.

Valorando ambos grupos, se aprecia una diferencia significativa con una ganancia de talla y de talla final, en los casos de inicio más temprano (tabla 2).

En algunos de estos 10 trabajos analizados, otros factores como mayor tiempo de tratamiento se asociaban, con lo que, igual que hemos expresado en los apartados anteriores, los resultados son siempre relativos; pero, en cualquier caso, yo creo que se puede apreciar una cierta mejoría cuando el tratamiento ha sido realizado precozmente.

ASOCIACIÓN DE GH Y OXANDROLONA

Dentro del grupo de tratamientos que puedan potenciar la acción de la GH, el más frecuentemente empleado ha sido la oxandrolona.

Los trabajos de Rosenfeld⁵ dando GH a la dosis de 1 U/kg/semana y oxandrolona a dosis de 0,06 mg/kg/semana, obtuvo con tratamiento aislado de GH una talla de $150,4 \pm 5,5$ cm y una ganancia de talla en relación a la talla proyectada de $8,4 \pm 4,5$ cm. Con la terapia combinada la talla conseguida es de $152,1 \pm 5,9$ cm y la ganancia de talla de $10,3 \pm 4,7$ cm. Si inició el tratamiento a los 9,3 años con una edad osea de 8 años.

Rochiccioli² no obtuvo diferencias significativas, con una talla final de $147,7 \pm 7,2$ cm en terapia aislada de GH y de $148,1 \pm 6,4$ cm, con HG + Oxandrolona, a una edad de inicio de 12,7 años.

Bramswig¹⁸, con dos grupos de estudio, obtiene una ganancia de talla de 5,1 cm en el grupo de GH aislado y de 6,4 cm si la terapia es combinada.

Stahnke¹⁹, en un estudio sobre 99 ST realiza dos grupos, el primero de ellos con tratamiento de GH a dosis de 0,2 mg/kg/semana, y el segundo grupo con GH a la misma dosis y además oxandrolona a la dosis de 0,1 mg/kg/día. La talla conseguida en el primer grupo correspondió a 151,7 cm y el segundo grupo a 155,1, con una mejoría significativa cuando se asocia oxandrolona.

El estudio de KIGS (Ranke, 8), en los casos que se asoció a la GH, oxandrolona, fue un factor que influye positivamente en el pronóstico de la talla final.

Con todo esto se aprecia una mejoría en la talla con la asociación de oxandrolona a la GH, y por tanto, es una terapia que no se puede desdeñar, aunque existe la preocupación de que la Oxandrolona produzca una aceleración de la edad osea. La dosis a utilizar deben ser bajas y oscilar entre 0,05 y 0,0625 mg/kg/día, ya que a dosis más altas si se tiene la seguridad de producir un cuadro de virilización y por supuesto una aceleración de la maduración osea.

Determinar en que momento es el más apropiado para asociar oxandrolona no es sencillo, ya que muchos autores no lo aconsejan. Podría ser una indicación cuando la respuesta a la GH sea deficiente y situaciones de diagnóstico tardío con un tiempo de crecimiento más acertado.

TRATAMIENTO CON GH Y ESTRÓGENOS A PEQUEÑAS DOSIS EN EDAD TEMPRANA

En los estudios de Nilsson²⁰ compara los resultados obtenidos con un tratamiento de GH aislada, con GH asociada a la oxandrolona y GH asociada al etinilestradiol a pequeñas dosis. Efectúa el tratamiento a la edad de 12 años cronológicos con una edad osea de 10 años. Los peores resultados se obtienen en el grupo que asocia el estrógeno con una pérdida de 3,1 cm con respecto al grupo que asocia GH y oxandrolona. La ganancia de talla comparativamente también fue significativa, el grupo que tenía estrógeno tuvo una ganancia de $3 \pm 0,8$ cm, y el grupo de GH + oxandrolona: $8,5 \pm 4,6$ cm.

En el trabajo de Quigley-Charman²¹ se realiza un estudio comparativo de un grupo de S. de Turner con GH a dosis de 0,36 mg/kg/semana y otro grupo similar con estrógenos a pequeñas dosis. La edad de inicio fue de $10,9 \pm 2,3$ años, y el tiempo de evolución con el tratamiento en ambos grupos fue de $5,5 \pm 1,8$ años. La talla conseguida corresponde a $152,4 \pm 5,2$ cm en el tratamiento aislado de GH y de $149,1 \pm 6$ cm en el tratamiento de GH asociado al estrógeno a pequeña dosis.

Johnston²², sobre 58 ST, realizó dos grupos, uno de ellos con GH a la dosis de 28 UI/m²/semana y otro grupo con GH a análoga dosis y asociado etinil-estradiol a dosis de 50-75 ng/kg/día. La edad media de inicio fue de 9,1 años. La talla media del grupo con GH fue de 150 cm y del grupo combinado de GH y estrógenos, 146,8 cm.

Los estudios realizados, tenían por objeto optimizar el crecimiento con pequeñas dosis de estrógenos en el período fisiológico de la pubertad, pero se ha visto, en la

TABLA 3. Optimización del tratamiento con GH en síndrome de Turner

Dosis
1,5 U/kg/semana (el 1.º o 2.º años)
1 U/kg/semana posteriormente
Inicio de tratamiento: 4-7 años de edad cronológica
Tiempo de tratamiento: 5-8 años
Asociación de oxandrolona (Opcional) Dosis: 0,06 mg/kg/semana
Si se cumplen los requisitos 1.º, 2.º y 3.º no asociar Oxandrolona
En diagnóstico tardío de ST asociar Oxandrolona
Con respuestas de GH insuficientes asociar Oxandrolona
Asociación de estrógenos en dosis bajas y edad temprana
No es aconsejable iniciar la terapia estrogénica antes de los 12 años de edad cronológica, con las dosis usadas hasta ahora en la literatura

ST: síndrome de Turner.

mayoría de los estudios realizados, su efecto negativo, con una menor talla final y menor ganancia de talla, por la aceleración de la edad osea que produce.

Estos trabajos nos harían pensar que, los estrógenos se deberían introducir en un período tardío para realizar la inducción en el síndrome de Turner.

En cualquier caso, no se puede descartar, que con dosis más bajas de las utilizadas hasta la actualidad, no se pueda conseguir un beneficio para la talla final, y realizar una mejoría de la mineralización osea en edades fisiológicas de adquisición de la misma.

Con respecto a la optimización del tratamiento con GH en el ST, en primer lugar planteamos *el inicio de tratamiento* en el momento en el que la paciente evidencie una pérdida de talla por debajo de $-2DS$, y generalmente se presenta en el ST a partir de los 2-4 años de edad cronológica, no debiendo retrasarse a una edad superior a los 7 años de edad. El inicio precoz de este tratamiento, permitirá iniciar la estrogenización a una edad más acorde con el desarrollo puberal. De esta manera en la tabla resumen especificamos un período comprendido entre los 4-7 años de edad (tabla 3).

La *dosis de GH* corresponden a 0,36 mg/kg/semana que prácticamente corresponde a 1 U/kg/semana. Con dosis menores se pierde en general pronóstico de talla. Cuando al inicio del mismo el retraso de la talla fuera importante, se puede valorar iniciar con una dosis superior de aproximadamente 1,5 U/kg/semana, durante un período de un año a un año y medio, teniendo en cuenta, que corresponde al tiempo de mayor respuesta de crecimiento al tratamiento con GH.

El *tiempo de duración con la terapia con GH* es aconsejable que corresponda como mínimo a un período de 5 años, ya que los estudios realizados con ciclos de 2-3 y 4 años, consiguen en general, una talla final inferior a 150 cm.

Si los tres parámetros anteriores, de inicio precoz, dosis adecuada y tiempo significativo se cumplen, no es necesario valorar antes de iniciar la estrogenización, ninguna

terapia concomitante. Si, en cambio, estas condiciones no son apropiadas, se puede valorar la *asociación de oxandrolona* a dosis de 0,05 a 0,065 mg/kg/día, si el inicio del tratamiento es tardío, para potenciar el primer año de tratamiento con GH.

De la misma manera la *asociación de estrógenos a dosis bajas*, a la terapia con GH, en un edad temprana, o sea entre los 11-12 años, ha determinado una pérdida de talla, que determina que, con las dosis utilizadas en la literatura, no sea aconsejable adelantar la estrogenización, aunque si los parámetros iniciales de inicio, dosis y duración han sido realizados correctamente, se podrá realizar una estrogenización en esta edad de 11-12 años. De esta manera, en el estudio de Reiter²⁴, sobre 344 casos de ST, que inician el tratamiento con GH, en 4 períodos de edad, la talla mayor la consigue el grupo de inicio más temprano, a una edad de (8,2 + 1,5 años), incluso aunque la estrogenización fue más precoz que en los restantes grupos (edad de 12,7 + 1,6 años). Todo ello, determina, que un inicio precoz, permite no demorar la estrogenización y de esta manera, evitar el riesgo de osteoporosis.

TRATAMIENTO DEL HIPOGONADISMO EN EL SÍNDROME DE TURNER

El fracaso ovárico del ST (disgenesia ovárica) comprende desde la ausencia total de ovarios (sustituídos por cintillas de tejido conjuntivo), a la hipoplasia ovárica. Esta alteración determina una disminución o deficiencia en la secreción de estradiol y progesterona. La función gonadal en el S. de Turner está alterada en el 80% de los casos aproximadamente, mientras que en un 20% la conserva, presentando una pubertad espontánea²⁴⁻²⁶. Incluso en este 20% de pubertad espontánea, un porcentaje significativo presenta una reserva ovárica insuficiente, que va a dar lugar a una pubertad incompleta con una estabilización en estadio II, y en un pequeño porcentaje, llegará a presentar menstruaciones espontáneas y regulares, y con el riesgo en su evolución de provocar una menopausia precoz.

Únicamente en un 1-2% de los síndromes de Turner pueden tener su fertilidad normal y presentan embarazos naturales y en los casos que se producen, da lugar con mayor frecuencia, a la presencia de abortos y malformaciones congénitas.

La inducción de la pubertad con tratamiento estrogénico la realizaremos en ese 80% de los casos. Determinar la edad apropiada para iniciar el tratamiento es complicado. Si el comienzo es excesivamente tardío puede repercutir en la ganancia de masa ósea, ya que la pubertad es un período significativo para la adquisición porcentual de la misma. Teóricamente, la terapia sustitutiva estrogénica debería realizarse en el momento fisiológica puberal más tardío; o sea + 2DS de la edad standard, y eso corresponde aproximadamente, sobre los 12,8 años. De esta ma-

nera, si las circunstancias de su crecimiento son favorables, esta edad de inicio podría ser factible.

Los trabajos de Sas²⁵ para determinar la densidad mineral ósea (BMD) en ST, valoran en un grupo sin tratamiento de GH y 3 grupos más con una dosis de GH progresiva (4 U/m²/d – 6 U/m²/d – y 8 U/m²/d), y todos ellos recibieron 17 beta-estradiol (5 microgramos/kg/d) a la edad de 12 años. La BMD en todos los casos se encontró dentro de valores normales, pero los que recibieron GH tuvieron valores más elevados.

El riesgo de osteopenia, a pesar de innumerables estudios, está controvertido en el S. de Turner, y se duda si proviene de la deficiencia estrogénica o corresponde a un desorden esquelético que compromete la masa ósea. El BMC (contenido mineral óseo) y la BMD (densidad mineral ósea) en niños y adultos con S. de Turner está disminuida, pero estos valores quedan prácticamente anulados cuando se corrigen, en relación al pequeño tamaño óseo y a la maduración ósea retrasada. De todas las maneras, existe una evidencia clínica de un aumento de fracturas en adolescentes y adultos con ST²⁸, aunque no está aclarado la importancia de la BMD en la producción de las mismas.

El crecimiento que se desarrolla durante la pubertad, va asociado a la mineralización del hueso, y para la realización de este proceso se requiere la interacción entre las diversas células óseas. El estradiol posee receptores en osteoblastos, osteoclastos y condrocitos y sobre ellos va a producir efectos biológicos. Por tanto durante la pubertad va a tener un efecto significativo en relación a la masa ósea. El incremento en la BMD se produce en la pubertad en los estadios III-IV.

Los trabajos de Chernausk²⁷ en 60 casos de ST tratados durante 6 años con GH a dosis de 0,375 mg/kg/semana y con una inducción de la pubertad en dos grupos, a los 12 y 15 años de edad cronológica con un preparado de estrógenos sintéticos a la dosis de 0,3 mg/día el primer año y de 0,6 mg/día al segundo año. El resultado en la talla final fue de 3,3 cm superior en el grupo de inicio más tardío.

En los trabajos de Attie²⁸, en un grupo de ST con inducción de la pubertad, las pacientes que iniciaron tratamiento estrogénico a una edad inferior a los 14 años llegaron a una talla final de 147,6 y los que iniciaron este tratamiento después de los 14 años, su talla final fue de 150,4.

Estos resultados, determinan, que un gran porcentaje de autores, aconsejan una inducción tardía de la estrogenización para mejora de su talla final. De esta manera se propugna iniciar este tratamiento, pasados los 13 años de edad cronológica, y muchos autores recomiendan valorar para su inicio la maduración ósea y, en este sentido, no iniciar el mismo antes de los 12 años de edad ósea. En relación a la dosis, se aconseja una estrogenización baja en el inicio, a razón de 0,3-0,5 mg/d de V. de estra-

diol y de 2,5-5 mcg/día de etinil estradiol. En aquellas situaciones en las que presentan una talla óptima, se puede valorar iniciar su estrogenización antes de los 12 años de edad osea y antes de los 13 años de edad cronológica.

ESTRÓGENOS Y PROGESTÁGENOS

Los estrógenos que se pueden utilizar en la inducción de la pubertad en el ST, corresponden principalmente a *Valerato de estradiol* (progynova): iniciar con 1/2 mg para progresivamente durante un período de 2 años llegar a 2 mg. *El 17-beta-estradiol*, se administra a dosis de 5 microgramos/kg/día, pudiendo llegar a 10-15 mcg/kg/d. Es un estrógeno natural, pero no está comercializado. El *etinilestradiol*, en un estrógeno sintético, y tampoco está comercializado, pero se puede conseguir por fórmula magistral. La dosis inicial es de 2,5 mcg/día y llegar al año y medio-dos años a 15 mcg/día. El grupo de *estrógenos conjugados* (Equin), se inicia con 0,3 mg en el primer año y se llega a dosis de 0,6 mg/día.

Los preparados con efectos progestágenos, corresponden al acetato de medroxiprogesterona y al acetato de noretisterona. Al año y medio o dos años de tratamiento estrogénico en el ST, se valora en función del volumen mamario y la estrogenización general, iniciar tratamiento con progestágenos, para reducir el riesgo de endometriosis y tumores y para favorecer la aparición de la hemorragia periódica.

El tratamiento con progesterona en el ST, se realiza en un período de 7-10 días de cada mes, a dosis de 5-10 mg con la Medroxiprogesterona, y con igual dosis con el A. de Noretisterona (por vía oral) (tablas 4 y 5).

OPTIMIZACIÓN DE LA INDUCCIÓN PUBERAL EN EL SÍNDROME DE TURNER

El tratamiento estrogénico, en general lo iniciaremos a una edad tardía, pasados los 13 años de edad cronológica y sobre 12 de edad osea. Con respecto a la dosis, lo iniciaremos con una dosis baja al inicio, a razón de 0,3-0,5 mg/día de Valerato de Estradiol o de 2,5 a 5 mcg/día de etinil estradiol. La dosis se aumentará progresivamente hasta llegar a la dosis máxima de 2 mg/día de V. de estradiol y de 50 mcg/día de etinil estradiol, en un período de 1 1/2 años-2 años. Para conseguir esta feminización lenta, además de emplear dosis bajas, también se aconseja la vía oral en la administración estrogénica, debido a su absorción disminuida. En cualquier caso el objetivo será conseguir una buena feminización sin comprometer la talla final ni alterar la mineralización.

Al año y medio a 2 años del tratamiento estrogénico, se iniciará una terapia progestágena, asociada a los estrógenos. Normalmente se usa el acetato de medroxiprogesterona a dosis de 5-10 mg durante 7-10 días de cada mes, y este tratamiento se mantiene hasta la menopausia (tabla 6).

TABLA 4. Tratamiento estrogénico

<i>Inicio:</i> 12 a 15 años de edad y edad osea de 12 a 13
<i>Dosis:</i> Reducida para una feminización lenta, de esta forma se aconseja la vía oral para esta absorción lenta.
<i>Tiempo:</i> De 1 año y medio a 2 y medio
<i>Objetivo:</i> Buena feminización, sin comprometer la talla final ni alterar la mineralización (BMD)
<i>Antes del inicio valorar nivel de gonadotropinas</i>

TABLA 5. Tratamiento estrogénico: esquema de dosis

Principio activo	Nombre comercial	Dosis de inicio	Dosis final
V. estradiol	Progynova	0,5 mg/d	2 mg/día
V. estradiol	Progynon depot	0,2 mg/m	0,8 mg/m
Estradiol	Estraderm M parches	0,5 mg/s	1 mg/s
E. conjugados	Equin	0,3 mg/d	1,25 mg/día
Etinil estradiol	Etinil estradiol	5-10 µg/d	50 µg

V: valerato. E: estrógenos.

TABLA 6. Inducción de la pubertad: resumen

<i>Inicio:</i> 12-13 años de edad osea
<i>Estrógenos</i> , a dosis bajas, en los dos primeros años. Estradiol 0,5 a 2 mg por v. oral/diario
<i>Progestágenos</i> , a partir del 2º año, durante 7-10 días/mes Medroxiprogesterona (5-10 mg/d)
<i>Se mantiene hasta la menopausia:</i> con parches de estrógenos las dos primeras semanas de cada mes y estrógenos y progesterona las dos siguientes

NUESTRA EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DE LA CLÍNICA INFANTIL "LA PAZ" DE MADRID

Sobre 41 casos de S. de Turner que han conseguido talla definitiva, su evolución puberal y su terapia con GH han sido los siguientes:

Pubertad

Presentaron una pubertad espontánea 15 de los 41, y 26 necesitaron inducción de la misma. Sin embargo 8 casos de P. espontánea la hicieron de forma incompleta y precisaron ayuda estrogénica posterior. De esta manera en 34 casos de los 41 casos (83%), necesitaron terapia estrogénica, y sólo en 7 casos (17%), llegaron a tener una menarquia espontánea.

Edad media de la inducción: 12,2 años

Tiempo medio de tratamiento estrogénico: 2,1 años.

La talla final conseguida es aceptable y se encuentra dentro de los valores tolerables por la mayoría de autores, con una mejoría de la talla en relación a la talla proyectada de 6,8 cm, y una pérdida con respecto a la talla diana de 8,5 cm. La edad de inicio media y el tiempo de tratamiento entran dentro del valor consentido para una

TABLA 7. Tratamiento con GH

	Media	DE	Rango
Talla diana	159,8 cm	5,1 cm	150 – 171 cm
Talla DS al inicio	-2,8 DS	0,9 DS	-5,95 – -0,95 DS
Talla proyectada	144,5 cm	7 cm	122 – 169,5 cm
Edad inicio (años)	8,2 años	3,2 años	1,5 – 13,3 años
GH dosis U/kg/s	1,06	0,1	0,7 – 1,25
Duración tratamiento años	5,9 años	2,9 años	1,2 – 14 años
Talla final cm	151,3 cm	5,66 cm	140 – 166 cm

optimización correcta, aunque los rangos de ambos fueron demasiado dispersos (tabla 7).

BIBLIOGRAFÍA

- Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985;60:932-5.
- Rochiccioli P, Chaussain JL. Final height in patients with Turner syndrome treated with growth hormone (n: 117). Turner syndrome in a life-span perspective. Research and clinical aspects. Albertsson Wikland K, Ranke MB (eds). Elsevier Science, Amsterdam, 1995;129-35.
- Taback SP, Collu R, Deal CJH, et al. Does growth hormone supplementation affect adult height in Turner's syndrome? *Lancet*, 1996;348:25-7.
- Chu CE, Paterson WF, Kelnar CJH, et al. Variable effect of growth hormone on growth and final adult height in Scottish patients with Turner's syndrome. *Acta Paediatr*, 1997;86:160-4.
- Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, et al. Growth hormone therapy of Turner syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr*, 1998;132:319-24.
- Takano K, Ogawa M, Okada Y, et al. Final height and long term effects after growth hormone therapy in Turner syndrome: results of a 6-year multicentre study in Japan. Turner syndrome in a life-span perspective. Research and clinical aspects. Albertsson Wikland K, Ranke MB(eds). Elsevier Science, Amsterdam, 1995;113-21.
- Muinck Keizer- Schrama S, van de Broeck J, Sas T, et al. Final height of growth hormone treated GD-deficient children and girls with Turner's syndrome: The Dutch Experience. *Hum Res*, 1999;51(Suppl. 3):127-31.
- Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, et al. Turner syndrome; Demography, auxology and growth during growth hormone therapy in KIGS. Growth hormone therapy in KIGS- 10 years' experience (eds) 1999 Joham Ambrosius Barth Verlag. Heidelberg; Leipzig: 245-58.
- Plotnick L, Attie KM, Blethen SL, et al. Growth hormone treatment of girls with Turner's syndrome: The national cooperative growth study experience. *Pediatrics*, 1998;102:479-81.
- Cacciari E. Spontaneous growth and results of growth hormone therapy in patients with Turner syndrome. Turner syndrome in a life-span perspective. Research and clinical aspects. Albertsson Wikland K, Ranke MB (eds) Elsevier Science, Amsterdam, 1995:129-35.
- Dacou-Voutetakis C, Karavanaki-Karanassiou K, et al. The growth pattern and final height of girls with Turner's syndrome with and without human hormone treatment. *Pediatrics*, 1998; 101:663-8.
- Haeusler G, Schmitt K, Blumel P, et al. Growth hormone in combination with anabolic steroids in patients with Turner syndrome: effect on bone maturation and final height. *Acta Paediatr*, 1996;85:1408-14.
- Heinrich C, Shepper J, Tomas M, et al. Final height in 46 girls with Turner syndrome treated with growth hormone in Belgium: evaluation of height recovery and predictive factors. Turner syndrome in a life-span perspective. Research and clinical aspects. Albertsson Wikland K, Ranke M (eds). Elsevier Science, Amsterdam, 1995;137-46.
- Massa G, van de Broeck J, Attanasio A, et al. Final height results of the Lilly European Turner studies. Turner syndrome in a life-span perspective. Research and clinical aspects. Albertsson Wikland K, Ranke MB (eds). Elsevier Science, Amsterdam, 1995;155-8.
- Cacciari E, Mazanti L, et al. Final height of patients with Turner's syndrome treated with growth hormone (GH): Indications for GH therapy alone at high doses and late estrogen therapy. Italian study group for Turner syndrome. *J. Clin Endocrinol Metab*, 1999;84:4510-5.
- Taback SP, Collu R, et al. Does growth hormone supplementation affect adult height in Scottish patients with Turner's syndrome. *Acta Paediatr*, 1997;86:160-4.
- Muinck Keizer. Schrama S, van de Broeck J, Sas T et al. Final height in Turner syndrome: Dutch study. 5th. International Turner Symposium. Optimizing Health care for Turner patients in the 21st. Century. 23-25 March- 2000. Naples (Italia).
- Bramswig JH. Long-term results of growth hormone therapy in Turner syndrome. *Endocrine* 2001 Jun;15:5-13.
- Stahnke N, Keller E, Landy H, the Serono Study Group. Favorable final height outcome in girls with Ullrich-Turner syndrome treated with low-dose growth hormone together with oxandrolone despite starting treatment after 10 years of age. *J. Clin Endocrinol Metab*, 2002;15:129-38.
- Nilsson KO, Albertsson Wikland K, Alm J, et al. Improved final height in girls with Turner syndrome treated with growth hormone and oxandrolone. *J. Clin Endocrinol Metab*, 1996;81: 635-40.
- Quigley Charmian A, Crowe Brenda J, et al. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2002;87:2033-41.
- Johnston DI, Betts P, et al. A multicentre trial of recombinant growth hormone and low dose oestrogen in Turner syndrome: near final height analysis. *Arch Dis Child*, 2001;84:76-81.
- Reiter EO, Blethen SL, et al. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86:1936-41.
- Guarneri MP, Abusrewil SA, et al. Turner 's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001 Jul;14 Suppl 2:959-65.
- Sas TCJ, Sabine MPF, et al. Bone mineral density assessed by phalangeal radiographic absorptiometry before and during long-term growth hormone treatment in girls with Turner 's syndrome participating in a randomized dose-response study. *Ped. Research*, 2001;50:417-22.
- Ross JL, Cassorla FG, et al. A preliminary study of the effect of estrogen dose on growth in Turner's syndrome. *N Eng J Med*, 1983;309:1104-6.
- Chernauek SD, Attie KM, et al. Growth hormone therapy of Turner syndrome: The impact of age of estrogen replacement on final height. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000;84:2439-45.
- Attie KM, Chernauek S, et al. Growth hormone use in Turner syndrome: a preliminary report on the effect of early versus delayed estrogen. Turner syndrome in a life-span perspective. Research and clinical aspects. Albertsson Wikland K, Ranke MB (eds). Elsevier Science, Amsterdam, 1995;175-81.