

EFFECTO DE LA TERAPIA CON HORMONA DE CRECIMIENTO Y DE LA PUBERTAD (INDUCIDA CON ESTRÓGENOS O ESPONTÁNEA) SOBRE LA TALLA FINAL ALCANZADA POR NIÑAS CON SÍNDROME DE TURNER

Roberto Lanes

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Clínicas Caracas, Caracas Venezuela

Rev Venez Endocrinol Metab 2020;18(2): 47-56

RESUMEN

El síndrome de Turner es una entidad clínica que resulta de una pérdida parcial o total del segundo cromosoma sexual. Este trastorno es una de las anomalías cromosómicas humanas más comunes, con una incidencia de aproximadamente 1:2500 nacimientos vivos femeninos. La severidad de este síndrome puede variar y las manifestaciones clínicas incluyen por lo general una talla baja e insuficiencia gonadal. En esta revisión se describen las posibles causas de la baja talla en el síndrome de Turner y la eficacia de la terapia con hormona de crecimiento, a diferentes dosis y edades, sobre la velocidad de crecimiento y la talla final de estas niñas. Se revisa también la incidencia, el cariotipo y la cronología de la pubertad espontánea en este síndrome y el efecto que una pubertad inducida con estrógenos o espontánea tienen sobre la talla final alcanzada. Se mencionan además, las diferentes preparaciones estrogénicas, su vía de administración y efectividad a lo largo del tiempo.

Palabras clave: Síndrome de Turner; hormona de crecimiento; pubertad; talla final

EFFECT OF GROWTH HORMONE THERAPY AND OF EITHER ESTROGEN INDUCED PUBERTY OR SPONTANEOUS PUBERTY OVER THE FINAL HEIGHT REACHED BY GIRLS WITH TURNER SYNDROME

ABSTRACT

Turner syndrome is a clinical entity, which results from the partial or total loss of the second sexual chromosome. It has an incidence of approximately 1:2500 live female births. The severity of this syndrome may vary and generally includes short stature and gonadal insufficiency. In this revision, we briefly discuss the different causes for short stature in Turner syndrome and the efficacy of growth hormone therapy at different dosages and ages on the growth velocity and final height of these girls. We also review the incidence, karyotype, and chronology of spontaneous puberty in this syndrome and the effect that estrogen induced puberty or spontaneous puberty have on the final height reached by girls with Turner syndrome. We also discuss the different estrogen preparations used, their effectiveness and their routes of administration over time.

Keywords: Turner Syndrome; growth hormone; puberty; final height.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Turner (ST) es una entidad clínica que resulta de una pérdida parcial o total del segundo cromosoma sexual. La severidad de este síndrome puede variar y las manifestaciones clínicas incluyen talla baja, disgenesia gonadal, a menudo con estigmas dismórficos y anomalías urinarias, cardiovasculares, esqueléticas y endocrinas^{1,2}.

Este trastorno es una de las anomalías cromosómicas humanas más comunes, con una incidencia de aproximadamente 1:2500 nacimientos vivos femeninos³. Es una anomalía cromosómica fetal aun más común, y se ha estimado que sobre 99% de los fetos con un cariotipo 45,X son abortados espontáneamente, típicamente en el primer trimestre del embarazo. En consecuencia, solo fetos con las formas más leves del ST son viables y resultan en nacimientos vivos. Algunos casos se pueden detectar a temprana edad, especialmente aquellos con un cariotipo 45,X, en los cuales, las alteraciones dismórficas o cardíacas pueden sugerir un ST. Sin embargo, a menudo el diagnóstico de ST puede retrasarse hasta la niñez, cuando una evaluación por talla baja puede sugerir el diagnóstico o hasta la adolescencia cuando la combinación de talla baja y retraso puberal sugieren la posibilidad de ST, o en algunos casos, desafortunadamente, hasta la adultez, cuando una evaluación por infertilidad o amenorrea determina el diagnóstico correcto. En 40-60% de los casos la anomalía es una monosomía 45,X, pero se han detectado una variedad de otras anomalías cromosómicas incluyendo mosaicismos, deleciones Xp o Xq e isocromosomas del brazo largo del cromosoma X. Una línea celular con un cromosoma Y también puede presentarse en 5% de los casos¹.

Virtualmente todas las niñas con ST presentan alteraciones del crecimiento y son tratadas con hormona de crecimiento (HC), si está disponible, para acelerar su velocidad de crecimiento y aumentar su talla final. Adicionalmente, la mayoría de ellas presentan insuficiencia gonadal y requieren de tratamiento sustitutivo estrogénico

para completar la pubertad y obtener los efectos beneficiosos de los estrogénos sobre hueso, el sistema cardiovascular, útero y otros tejidos estrógeno-sensibles.

TALLA BAJA EN EL ST

La talla baja es la manifestación clínica más común del ST. El retardo del crecimiento intrauterino, seguido por alteraciones en el crecimiento durante la niñez (Figura 1) y la ausencia del estirón puberal, resultan en una talla final aproximadamente 20 cm por debajo de la población femenina normal. La talla de una niña promedio con ST se encuentra debajo del quinto percentil para la edad a los 1,5 años^{4,5}.

Etiología de la Talla Baja

La etiología del retardo del crecimiento en el ST no es bien conocida. Existen resultados contradictorios acerca de la secreción espontánea de la HC en el ST. Ross y col⁶ reportaron una secreción normal de HC hasta la edad de 9 años en niñas con ST, edad tras la cual esta secreción se encontró por debajo del de niñas normales. Sin embargo, en un estudio de 74 niñas prepuberales con ST, Albertsson-Wikland y Rosberg⁷ encontraron concentraciones plasmáticas de HC menores a las de un grupo control de niñas prepuberales de talla normal. Lanes y col⁸ reportaron una secreción disminuida de HC en niñas de edad puberal con ST, tanto en lo que se refiere a la secreción espontánea nocturna, como al área debajo de la curva y al número de picos nocturnos de HC (Tabla 1). Si bien, la concentración de IGF1 en niñas con ST de 0-5 años de edad fue similar a la de niñas controles, ya para una edad de 6-10 años esta era significativamente menor a la de los controles y disminuyó aun más entre los 11-14 años⁶. Una resistencia periférica al IGF1 también es posible. Además de la bien conocida insuficiencia estrogénica del ST, una secreción defectuosa de andrógenos ha sido sugerida como un componente del retardo de crecimiento en esta entidad. Hoy en día se considera que una haploinsuficiencia del gen SHOX contribuye más a las alteraciones de crecimiento en el ST que una alteración del eje hormona de crecimiento-IGF1⁹.

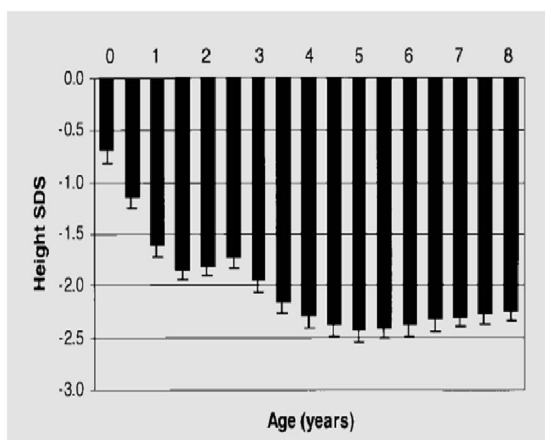


Figura 1. SDS de altura en niñas con síndrome de Turner de 0-8 años de edad. Tomada de la referencia 5.

Tratamiento de la talla baja con HC

Aun cuando la HC ha sido utilizada para mejorar la talla final de pacientes con ST por décadas, la respuesta a la HC es variable y depende del protocolo utilizado. La mayoría de los estudios han demostrado que la talla final se puede mejorar

si la terapia con HC es comenzada a temprana edad y si la terapia estrógena es retardada. Dos estudios recientes^{10,11} han demostrado que la altura al comienzo de la HC (mientras más alta, mejor), la edad al comienzo de la terapia (mientras más joven, mejor), la respuesta a la HC (mientras mayor la dosis, mejor) y la edad al comienzo de la pubertad (mientras mayor, mejor) determinan la talla casi final o final de las niñas tratadas con HC.

En un estudio de dos años de duración, randomizado con controles, en el cual la HC fue iniciada entre los 9 meses y los 4 años de edad ($2,0 \pm 1,0$ años de edad), el SDS de altura promedio de las niñas con ST aumentó 1,1 y fue muy similar al de la población normal ($-0,3$ SDS). Por el contrario, la altura del grupo control de niñas con ST (sin tratamiento) disminuyó en 0,5 SDS, resultando en una diferencia entre la ganancia en altura de los grupos de 1,6 SDS (6,8 cm; Figura 2)¹². Beneficios potenciales del tratamiento temprano con HC en niñas con ST incluyen una disminución en costos, una normalización rápida de la talla, la eliminación de limitaciones físicas relacionadas a

Tabla I. Secreción de la HC en el Síndrome de Turner (Tomada de la referencia 8).

Patient no.	Mean overnight GH ($\mu\text{g/L}$)	Total basal GH output (AUC \pm SD/9 h; U)	Total nocturnal GH pulses	Mean peak nocturnal GH ($\mu\text{g/L}$)
Turner syndrome patients				
1	5.0	266.0	3.0	15.0
2	1.7	95.5	2.0	5.4
3	1.5	80.0	2.0	5.6
4	8.2	477.0	4.0	30.3
5	3.7	211.0	3.0	12.0
6	2.6	156.0	3.0	8.0
7	6.9	267.0	2.0	17.0
8	1.5	90.0	1.0	7.0
9	3.8	233.0	2.0	15.0
10	3.3	178.0	2.0	15.0
Mean \pm SD	3.8 \pm 2.2	205.4 \pm 118.7	2.4 \pm 0.8	13.0 \pm 7.4
Controls	4.5 \pm 2.4	251.4 \pm 122.0	2.9 \pm 0.7	13.2 \pm 3.3

AUC, Area under the curve.

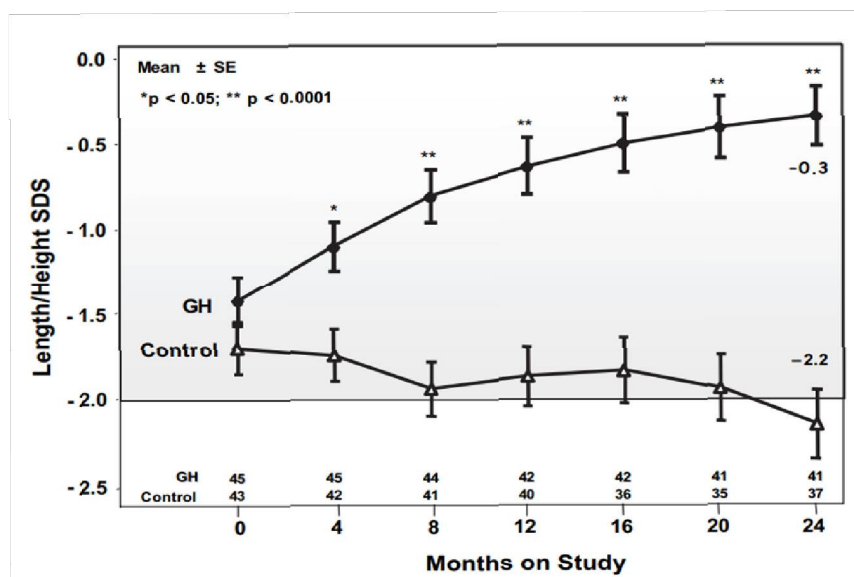


Figura 2. Altura en SDS alcanzada por infantes con ST de 9 meses a 4 años de edad con o sin tratamiento con HC por 2 años. Tomada de la referencia 12.

la baja estatura, un mayor chance de ser tratadas acorde a su edad y la posibilidad de una inducción de la pubertad a una edad normal. Por lo tanto, se recomienda hoy en día que la terapia con HC en niñas con ST sea considerada tan pronto la talla baja sea identificada (una disminución en los percentiles de altura en la curva normal de crecimiento).

Estudios previos han demostrado que la HC acelera la velocidad de crecimiento y aumenta la talla final de niñas con ST. Un estudio randomizado con controles completado en Norteamérica por Rosenfeld y col¹³ concluyó que niñas tratadas con HC por un promedio de 5,7 años alcanzaron una talla final 8,4 cm mayor que la del grupo control, mientras que aquellas que recibieron HC + oxandrolona alcanzaron una talla final 10,3 cm mayor que la de las pacientes controles (Figura 3). Estudios iniciales de Nilsson y col demostraron como la HC en combinación con la oxandrolona oral aceleran la velocidad de crecimiento y la predicción de talla final. Tras 4 años de tratamiento, las niñas en este grupo mejoraron su talla y redujeron la diferencia en talla que existía con sus compañeras. Estudios posteriores de este mismo grupo¹⁴ concluyeron que también la talla final de estas niñas mejoraba significativamente, encontrándose la mejor respuesta en el grupo

de niñas recibiendo HC + oxandrolona, que alcanzaron una talla final promedio de 154,2 cm. Esto fué equivalente a un aumento neto de 8,5 cm sobre la predicción de talla final hecha al comienzo del estudio, y todas las niñas en este grupo alcanzaron una talla final de más de 150 cm. Sin embargo, el grupo que recibió además etinil estradiol desde el comienzo del tratamiento, desaceleró su velocidad de crecimiento después de 1-2 años de terapia, de manera que su talla final fué de 151,1 cm, alcanzando una mejora neta en talla de solo 3 cm. Resultados aun mejores se obtuvieron en el estudio de Sas y col¹⁵ en el cual niñas con ST que recibieron dosis mayores de HC (6 o 8 UI/m²) alcanzaron una talla final mayor que el de las niñas tratadas con una dosis menor de 4 UI/m² (un aumento de 12,5 cm con la dosis menor vs 14,5 o 16 cm con las dosis mayores, tras 7 años de tratamiento).

Las dosis típicas de HC recomendadas para el tratamiento de niñas con ST hoy en día son de 0,375-0,4 mg/Kg/semana de peso administradas en forma subcutánea diaria antes de acostarse. Si el monitoreo de la paciente (cada 3-4 meses) determina una velocidad de crecimiento lenta, hay que considerar un incumplimiento de la terapia por parte de la paciente u otra patología asociada al ST (como el hipotiroidismo). Se recomienda que el

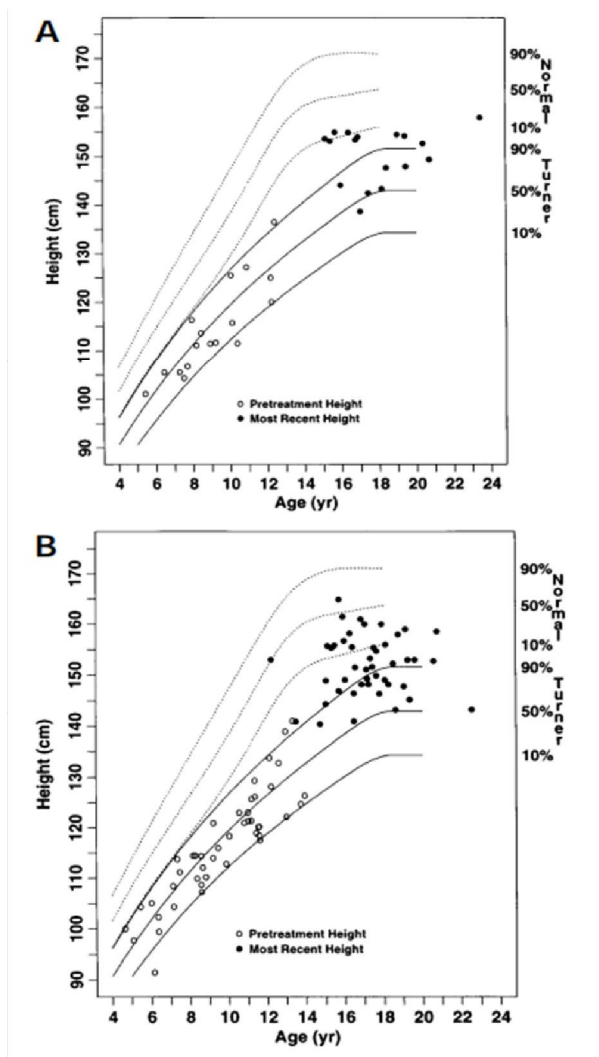


Figura 3. Altura pre-tratamiento y talla final tras terapia con HC (A) o con HC y oxandrolona (B). Tomada de la referencia 13.

tratamiento con HC sea continuado hasta que la paciente alcance una talla final satisfactoria o que su velocidad de crecimiento durante tratamiento se frene a menos de 2 cm/año. La dosis de HC puede además ajustarse basado en la velocidad de crecimiento y/o en los niveles de IGF1 de la paciente durante la terapia. Estudios de Carel y col¹⁶ claramente demostraron una mejor talla final en niñas tratadas con una dosis adaptada al peso o a su superficie corporal, que la obtenida en aquellas que recibieron una dosis fija convencional.

Riesgo relacionado al uso de la HC

Las pacientes y sus familias deben ser informadas

acerca de los riesgos del tratamiento con HC. Un estudio de 5.220 niñas con ST¹⁷ tratadas con HC reveló una incidencia elevada de escoliosis (0,39%), de diabetes (0,19%) y de eventos cardiovasculares severos (0,32%), además de presión intracraneal elevada (0,23%), epífisis femoral capital desplazada (0,24%), pancreatitis (0,06%) y de tumores malignos nuevos (0,11%). No se detectaron efectos adversos sobre la masa y función cardíaca o sobre el diámetro aórtico. Sin embargo, sí se detectó una resistencia a la insulina durante el tratamiento, aunque esta puede disminuir después de discontinuar la HC debido al efecto beneficioso que la HC tiene sobre la masa corporal.

La administración de un esteroide anabolizante no aromatizable, como la oxandrolona, a una dosis de <0,05 mg/Kg/día, junto a la HC puede acelerar la velocidad de crecimiento, sobre todo en niñas con ST mayores a 8-9 años de edad con una talla baja extrema¹⁸. El uso de oxandrolona a dosis mayores puede causar virilización y un posible avance en la maduración osea de estas niñas.

PUBERTAD INDUCIDA vs. ESPONTÁNEA

Incidencia y cariotipo

La incidencia de una pubertad espontánea en el ST es de 5 a 10% y en algunas series más recientes hasta del 20%¹⁹. Lanes y col²⁰ reportaron muy recientemente que un 17,8% de las niñas con pubertad espontánea, cuya pubertad continuó progresando a lo largo del tiempo, presentaron un cariotipo 45,X, mientras que casi la mitad de las niñas con una pubertad espontánea inicial, que posteriormente se estancaba y casi las tres cuartas partes de las pacientes que requirieron de estrógenos desde un comienzo para inducir su pubertad, tenían un cariotipo 45,X. En un estudio retrospectivo multicéntrico de 522 pacientes con ST de más de 12 años de edad, Pasquino y col²¹ reportaron que 14% de las pacientes con una monosomía X presentaron una pubertad espontánea, mientras que ésta estaba presente en un 32% de pacientes con líneas celulares de

más de un cromosoma X. Estos datos también concuerdan con los de Folsom y col²² que recientemente reportaron que 10 de 53 pacientes con ST (19%) tuvieron una menarquia espontánea y que las niñas con una pubertad espontánea eran más jóvenes y tenían un mayor chance de tener un mosaicismo, que aquellas que requirieron una inducción de la menarquia. Por lo tanto, la presencia de un segundo cromosoma X parece tener una influencia determinante en la aparición de una pubertad espontánea.

También es de interés notar que aunque solo un 16,9% de la población total de niñas con ST presentaba una pubertad espontánea antes del año 1995, este número de pacientes había aumentado a 30% para el año 2010²⁰. Esto puede deberse, tal y como fué sugerido por Pasquino y col²¹ a un diagnóstico temprano en niñas con talla baja con stigmata leve o no presente, y en nuestro caso, a una inclusión mayor de niñas con mosaicismo en la base de datos de KIGS en los últimos años²⁰.

Cronología de la pubertad

En el estudio de Lanes y col²⁰, niñas con ST y una pubertad espontánea entraron en pubertad 2 años más tarde que una población norteamericana control de niñas blancas²³ (un promedio de 12 vs. 10,3 años), aunque su menarquia fué menos retrasada (un promedio de 13,8 vs 12,7 años). En niñas que requirieron de estrógenos para inducir su pubertad o para mantener la misma, el desarrollo puberal fué aún más tardío, con un desarrollo mamario a los 13,4 años y una menarquia a los 15,2 años de edad. El tiempo promedio entre el comienzo de la pubertad y la menarquia fue de 1,2 años en las niñas con ST y una pubertad espontánea, de 1,8 años en las niñas que requirieron inducción de su pubertad o mantenimiento de la misma y de 2,4 años en la población control. La disminución marcada en el período de tiempo entre el comienzo de la pubertad y la menstruación en niñas con ST y una pubertad espontánea no es de extrañar, dado los hallazgos de estudios previos que demostraron una disminución de estos intervalos en niñas de poblaciones generales sanas con una pubertad tardía. Marti-Henneberg y Vizmanos reportaron en 1997 que niñas que comienzan su pubertad

a los 12 años de edad tardaron un promedio de 1,44 años en alcanzar la menarquia, mientras que aquellas que comenzaron su pubertad a los 13 años promediaron solo 0,65 años hasta su menarquia²⁴. Recientemente, German y col²⁵ también demostraron una relación significativa entre la edad de la telarquia y el tempo puberal ($r = 0.23$, $p < 0.001$). Mayor investigación será necesaria para dilucidar los mecanismos que expliquen este fenómeno.

Efecto de la edad de la pubertad sobre la talla final

Una serie de estudios previos han evaluado el efecto de la edad de inducción de la pubertad sobre la talla final alcanzada por niñas con ST. Chernausk y col²⁶ reportaron que aquellas pacientes cuya pubertad fué inducida tardíamente (a una edad de 15 años) alcanzaron una talla final 3,3 cm mayor que la alcanzada en niñas cuya pubertad fué inducida a edad más temprana (12 años de edad) (Figura 4). Sin embargo, otros estudios no han encontrado que la edad de inducción de la pubertad afecte la talla final de niñas con ST^{27,29}. Un estudio randomizado reciente que evaluó el efecto de la inducción de la pubertad a temprana edad (12-12,9 años) o más tardíamente (14-14,9 años), demostró que la terapia sustitutiva a una edad temprana con dosis muy bajas de estrógenos permite una feminización a edad apropiada y no interfiere sobre la talla final alcanzada con HC²⁷. Otro estudio doble ciego, randomizado con controles evaluó como optimizar la terapia estrogénica y demostró que combinando una dosis ultra baja de estrógenos con HC en la niñez puede contribuir a mejorar el crecimiento y al mismo tiempo lograr que la paciente se beneficie de otros efectos positivos potenciales asociados al uso temprano de los estrógenos²⁸.

Esto sugeriría que niñas con una pubertad espontánea podrían presentar un fenotipo más leve e intrínsecamente tener un potencial de crecimiento mayor. Además, podrían haber secretado espontáneamente pequeñas cantidades de estrógenos en el período prepuberal. Lanes y col determinaron que en niñas con una pubertad espontánea la velocidad de crecimiento tendía

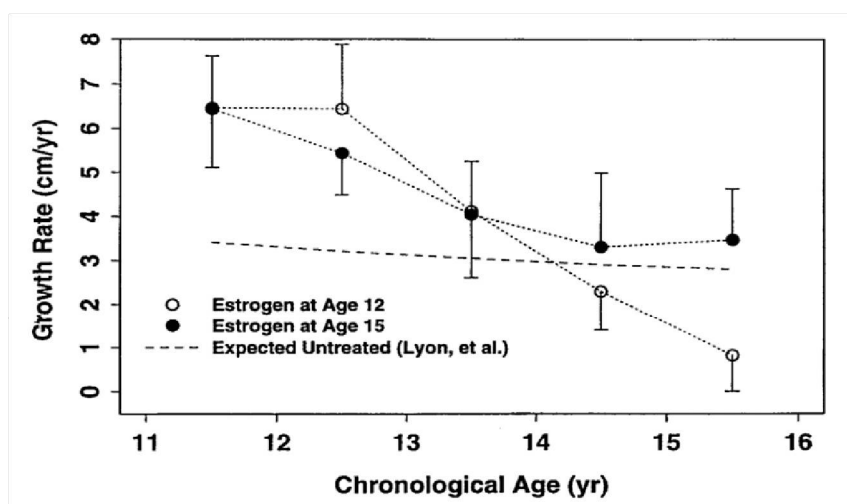


Figura 4. Efecto de la edad de inducción de la pubertad sobre la velocidad de crecimiento en niñas con ST tratadas con HC. Tomada de la referencia 26.

a ser mayor que en aquellas que requerían de una inducción de la pubertad. Este efecto es probablemente multifactorial. Sin embargo, aunque las niñas con pubertad espontánea tendían a crecer un poco más durante la pubertad que aquellas cuya pubertad fue inducida, o que requerían de estrógenos para el mantenimiento de la pubertad, este crecimiento no fue suficiente como para producir una diferencia significativa en el SDS de altura o talla casi final, de manera que el SDS de altura antes y después de la pubertad no cambió significativamente (Figura 5)²⁰. Estos resultados coinciden con los de Massa y col²⁷. Se puede por lo tanto concluir que si se quiere lograr un aumento en SDS de altura con el tratamiento con HC, este debe obtenerse más que nada antes de alcanzar la pubertad.

Estrógenos orales vs transdérmicos

Datos del estudio retrospectivo Francés¹¹ sugieren que una pubertad inducida con estrógenos transdérmicos permite alcanzar una talla final significativamente mayor que la obtenida con el uso de otros estrógenos, incluyendo el estradiol oral. En contraste, 2 estudios^{30,31}, uno de ellos randomizado con controles, que evaluó si el estradiol transdérmico tenía un efecto diferente al del estradiol oral sobre un rango de mediciones, no encontraron diferencias en las velocidades

de crecimiento; estos estudios incluyeron, sin embargo, un número pequeño de sujetos. En su estudio, Lanes y col²⁰ no encontraron que niñas con ST crecieran mejor con estradiol transdérmico que con estradiol oral. Más bien, encontraron que el crecimiento puberal fue mayor en el grupo oral que en el transdérmico. Pero de nuevo, este análisis fue complicado por el pequeño número de pacientes en el grupo transdérmico (n = 43), la dosis mayor de HC usada en este grupo (0,34 vs 0,3 mg/Kg/semana) y el hecho inesperado de que niñas recibiendo estradiol transdérmico tuvieran un crecimiento prepuberal mejor que el de aquellas recibiendo estrógenos orales. A pesar de patrones de absorción y niveles plasmáticos diferentes, no se encontraron mayores diferencias en talla casi final entre niñas tratadas con distintas formulaciones de estrógenos, aun cuando estos fueran administrados por diferentes vías. Esto puede deberse al hecho de que el promedio potencial máximo de crecimiento de aproximadamente 7 cm se obtiene en un período relativamente corto tras el inicio de tratamiento con HC. El crecimiento mayor con HC en el ST ocurre en el período prepuberal y este efecto se mantiene, pero generalmente no aumenta más, hasta alcanzar talla casi final. Aún más, Lazar y col³⁰ demostraron en niñas normales, que la manipulación farmacológica de la pubertad después de los 8 años de edad tiene poco o ningún efecto sobre la talla final y en el estudio de Lanes

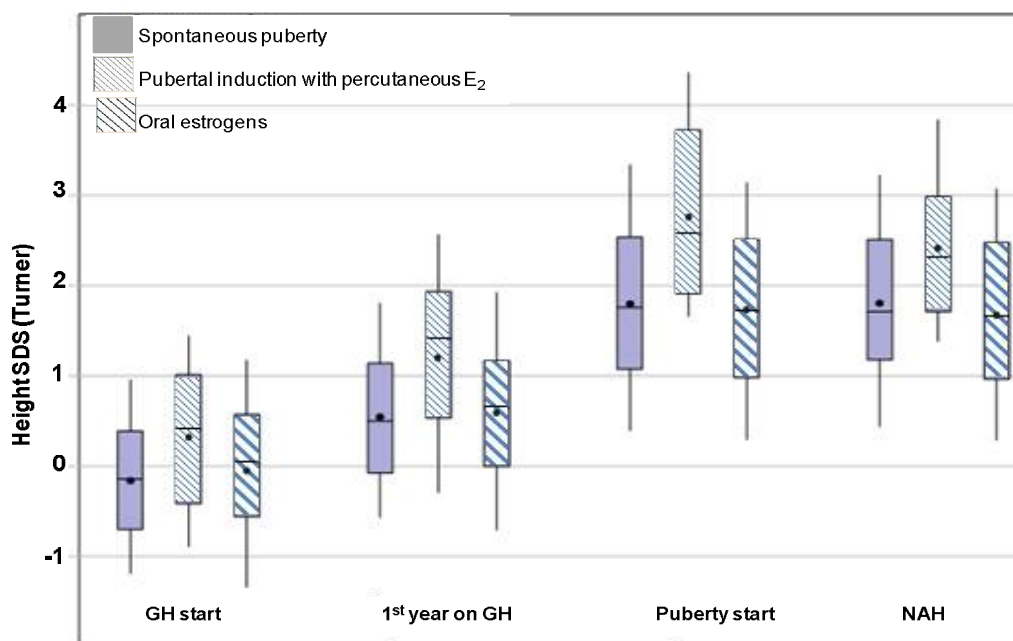


Figura 5. Comparación de la talla en diversos momentos claves en niñas con ST y una pubertad inducida o espontánea recibiendo estrógenos percutáneos u orales. SDS para altura reportados utilizando las curvas para ST. Tomada de la referencia 20.

y col²⁰ la terapia estrogénica (o una pubertad fisiológica) ocurrió mucho después de los 8 años.

Una variedad de preparaciones estrogénicas fue utilizada por los investigadores KIGS²⁰. La preparación estrogénica más comúnmente recetada antes del año 1995 fue el etinil estradiol oral. Sin embargo, a partir del año 2000 el estradiol oral se convirtió en el estrógeno de preferencia. Es de notar que el porcentaje de pacientes en tratamiento con estrógenos conjugados, al igual que con E2 transdérmico u oral aumentó a través de los años. El porcentaje relativamente grande de niñas que recibieron estrógenos conjugados en este estudio probablemente refleja el número creciente de pacientes norteamericanas incluidas en la base de datos de KIGS, ya que un mayor número de niñas recibieron estrógenos conjugados en los Estados Unidos que en Europa. Actualmente no se recomienda el uso de estrógenos conjugados, pues ellos contienen hormonas equinas no producidas por humanos y pueden tener efectos perjudiciales sobre factores de coagulación, marcadores inflamatorios y lípidos²⁰.

Los diversos estrógenos utilizados, con sus diferentes vías de administración afectan de manera diversa a factores de coagulación, marcadores inflamatorios, lípidos, la maduración uterina y la maduración ósea, como ha sido claramente establecido en mujeres postmenopáusicas, pero no así en adolescentes con ST. Torres-Santiago y col³¹ demostraron que la administración transdérmica de 17beta E2 resultaba en concentraciones de E2, estrona y bioestrógeno más parecidas al patrón fisiológico que el obtenido con la administración de 17beta estradiol oral. Resultaba además, en una mayor supresión de LH/FSH, pero en concentraciones similares de IGF1 y de lípidos. Por su lado, Nabham y col³² reportaron que el estradiol transdérmico fue más efectivo en obtener un aumento de la densidad mineral y el contenido mineral óseo y en la inducción de una maduración uterina más rápida (largo, diámetro y grosor) que los estrógenos orales.

CONCLUSIÓN

De esta revisión se concluye que virtualmente

todas las niñas con ST presentan alteraciones del crecimiento y deberían ser tratadas con HC para acelerar su velocidad de crecimiento y aumentar su talla final. La altura al comienzo de la HC (mientras más alta, mejor), la edad al comienzo de la terapia (mientras más joven, mejor) y la respuesta a la HC (mientras mayor la dosis, mejor) influyen la talla final de las niñas tratadas con HC. El crecimiento mayor al administrar HC ocurre en el período prepuberal y la manipulación farmacológica después de comenzar la pubertad tiene poco efecto sobre la talla final.

La mayoría de las niñas con ST presentan insuficiencia gonadal y requieren de tratamiento sustitutivo estrogénico para completar la pubertad. Sin embargo, aun no está claro si la edad de inducción de la pubertad afecta su talla final. Niñas tratadas con distintas formulaciones de estrógenos, administradas por vía oral o transdérmica, no presentan mayor diferencia en su talla final.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez-Nava F, Soto M, Sánchez MA, Fernández E, Lanes R. Molecular analysis in Turner syndrome. *J Pediatr* 2003;142:336-340. doi:10.1067/mpd.2003.95.
2. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, Lin AE, Mauras N, Quigley CH, Rubin K, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner syndrome meeting. *Eur J Endocrinol* 2017;177:G1-G70. doi:10.1530/EJE-17-0430.
3. Stochholm K, Juul S, Juel K, Weis Naeraa R, Højbjerg Gravholt C. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3897-3902. doi:10.1210/jc.2006-0558.
4. Even L, Cohen A, Marbach N, Brand M, Kauli R, Sippell W, Hochberg Z. Longitudinal analysis of growth over the first 3 years of life in Turner's syndrome. *J Pediatr* 2000;137:460-464. doi: 10.1067/mpd.2000.109110.
5. Davenport ML, Punyasavatsut N, Stewart PW, Gunther DF, Sařvendahl L, Sybert VP. Growth failure in early life: an important manifestation of Turner syndrome. *Horm Res* 2002;57:157-1646.
6. Ross JL, Meyerson Long L, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Growth hormone secretory dynamics in Turner syndrome. *J Pediatr* 1985;106:202-206.
7. Albertsson-Wikland K, Rosberg S. Analyses of 24-hour growth hormone profiles in children: relation to growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:493-500.
8. Lanes R, Brito S, Suniaga M, Moncada G, Borges M. Growth hormone secretion in pubertal aged females with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:770-772.
9. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, Muroja K, Binder G, Kirsch S, Winkelmann M, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997;16:54-63.
10. Ranke MB, Lindberg A, Ferrández Longás A, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Dunger D, Cutfield WS, Tauber M, Wilton P, Hartmut A, et al, on behalf of the KIGS International Board. Major determinants of height development in Turner syndrome (TS) patients treated with GH: Analysis of 987 Patients from KIGS. *Pediatric Res* 2007;61:105-110.
11. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Leger J, Tauber M, Cabrol S, Nicolino M, Brauner R, Chaussain JL, Carel JC. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5197-5204.
12. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, Gunther DF, Liu C, Geffner ME, Thraikill K, et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3406-3416.
13. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel JA, Burstein S, Cara JF, Chernausk S, Gotlin RW, Kuntze J, Lippe BM, et al. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998;132:319-324.
14. Nilsson KO, Albertsson-Wikland K, Alm J, Aronson S, Gustafsson J, Hagenäs L, Häger A, Ivarsson SA, Karlberg J, Krüström B, et al. Improved final height in girls with Turner's syndrome treated with growth hormone and oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:635-640.
15. Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, Hoorweg-Nijman JJ, Vulsma T, Massa GG, Rouwe CW, Reeser HM, et al. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-

- response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4607-4612.
16. Carel JC, Mathivon L, Gendrel C, Ducret JP, Chaussain JL. Near normalisation of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1462-1466.
17. Blethen SL, Allen DB, Graves D, August G, Moshang T, Rosenfeld R. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1704-1710.
18. Mohamed S, Alkofide H, Adi YA, Amer YS, AlFaleh K. Oxandrolone for growth hormone-treated girls aged up to 18 years with Turner syndrome. *Cochrane Library* 2019. Doi: 10.1002/14651858.CD010736.pub2.
19. Bondy CA, Turner Syndrome 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.
20. Lanes R, Lindberg A, Carlsson M, Chrysis D, Aydin F, Camacho-Hübner C, King D, Davenport M. Near adult height (NAH) in girls with Turner syndrome (TS) treated with growth hormone (GH) following either induced or spontaneous puberty. *J Pediatr* 2019;212:172-179.
21. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1810-1813.
22. Folsom LJ, Slaven JE, Nabhan ZM, Eugster EA. Characterization of spontaneous and induced puberty in girls with Turner syndrome. *Endocr Pract* 2017;23:768-774.
23. Wu T, Mendola P, Buck GM. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among us girls: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Pediatrics* 2002;110:752-757.
24. Marti-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *J Pediatr* 1997;131:618-621.
25. German A, Shmoish M, Belsky J, Hochberg Z. Outcomes of pubertal development in girls as a function of pubertal onset age. *Eur J Endocrinol* 2018;179:279-285.
26. Chernašek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frane J. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. Genentech, Inc. Collaborative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2439-2445.
27. Massa G, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Malvaux P. Linear growth in patients with Turner syndrome: Influence of spontaneous puberty and parental height. *Eur J Pediatr* 1990;149:246-250.
28. Rosenfeld RL, Devine N, Hunold, JJ, Mauras N, Moshang T, Jr, Root AW. Salutary effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6424-6430.
29. Ross JL, Quigley CA, Dachuang Cao M, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, Cutler GB. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome *N Engl J Med* 2011;364:1230-1242.
30. Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, Phillip M. Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2090-2094.
31. Torres-Santiago L, Mericq V, Taboada M, Unanue N, Klein KO, Singh R, Hossain J, Santen RJ, Ross JL, Mauras N. Metabolic effects of oral versus transdermal