

# Tratamiento del hipogonadismo en el Síndrome de Turner

Emilio García García, Concepción Álvarez del Vayo, Inmaculada Domínguez Pascual, Carmen González Cejudo, M<sup>a</sup> Ángeles Martínez Maestre

*H. U. Virgen del Rocío. Sevilla*

## Resumen

El hipogonadismo es uno de los signos cardinales del síndrome de Turner. Estas pacientes sufren una insuficiencia ovárica precoz que puede tener una gran transcendencia en su salud. El tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales debe hacerse cuidadosamente y ser lo menos iatrogénico posible, dado que debe mantenerse casi cuarenta años y se trata de un grupo de mujeres que sufren muchas comorbilidades. Este manuscrito resume los objetivos del tratamiento del hipogonadismo en este síndrome, el tiempo en el que debe establecerse, sus fases, incluyendo la transición a la vida adulta. Se revisan los preparados estrogénicos y gestagénicos indicados y disponibles y las pautas de administración recomendadas en la bibliografía actual.

## Introducción

El síndrome de Turner (ST) está causado por una ausencia completa o parcial de uno de los cromosomas X y ocurre con una incidencia de 40-50/100.000 recién nacidas vivas. El hipogonadismo primario es uno de sus signos cardinales. Estas niñas sufren una insuficiencia ovárica precoz que no sólo produce un falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y del útero, sino que además se involucra en diversas complicaciones (osteoporosis, enfermedad cardiovascular, hepatopatía, alteraciones cognitivas...) incrementando notablemente su morbilidad<sup>(1,2)</sup>.

Tras el tercer mes de gestación, el feto con ST sufre una acelerada depleción de oocitos que van siendo sustituidos por fibrosis estromal. El fallo ovárico se establece en los primeros meses o años de vida. Sólo entre el 20 y el 30% de estas niñas muestran signos de pubertad y entre el 2 y el 5% pueden llegar a menstruar e incluso gestar de forma espontánea<sup>(1,2)</sup>.

El tratamiento del hipogonadismo femenino se hace

con estrógenos y gestágenos. La primera fase del mismo, la inducción puberal, se inicia con dosis pequeñas de estrógenos en monoterapia que se van aumentando progresivamente para imitar a la naturaleza. Posteriormente, si la mujer tiene útero, se añaden los gestágenos y se mantienen ambas hormonas hasta la edad de la menopausia fisiológica. Esta terapia sustitutiva debe hacerse adecuadamente y ser lo menos iatrogénica posible, dado que se va a mantener de forma prolongada (unos cuarenta años). Debemos ser aun más cuidadosos, si cabe, con las mujeres con ST, pues ya están expuestas a una alta morbilidad<sup>(1-5)</sup>.

Hay diversas pautas de tratamiento en la literatura. En general el grado de evidencia de las publicaciones sobre este tema es bajo, pues la mayoría de los estudios son observacionales, no controlados, con población heterogénea y escaso número de pacientes.

## 1. Objetivos del tratamiento

### 1.1. Objetivos en cualquier paciente con hipogonadismo femenino

#### 1.1.1. En la pubertad

Durante la primera fase del tratamiento, la inducción puberal, la terapia hormonal sustitutiva debe producir los cambios somáticos de la forma más parecida posible a cómo los experimenta la adolescente normal. Por tanto, los objetivos son desarrollar las mamas y otros caracteres sexuales secundarios, hacer crecer el útero hasta conseguir la forma y tamaño de adulto, aumentar la velocidad de crecimiento para dar el estirón puberal, completar la adquisición de masa ósea y permitir la maduración psicológica y el ajuste social de la paciente<sup>(1-5)</sup>.

Es especialmente importante lograr en esta fase del tratamiento la madurez del útero de cara a futuras posibilidades reproductivas de estas mujeres<sup>(6-8)</sup>.

Tabla 1. Pautas de estradiol natural para la inducción puberal.

Semestres	Pauta con parches de 25 mcg	Pauta oral
Primero	3,125 mcg (1/8 de parche) / 72 h ó 6,25 mcg (1/4) x 72 h y resto semana descanso ó 6,25 mcg /72 h uso nocturno, descanso diurno ó 0,05 mcg/kg uso nocturno	0,25 mg/48h o 5 µg/kg/día
Segundo	6,25 mcg (1/4 de parche) / 72 h o 0,1 mcg/kg / 72 h	0,5 mg /48h o 0,25 mg /24 h
Tercero	12,5 mcg x 72 h y 6,25 mcg resto semana o 0,2 mcg/kg / 72 h	0,5 mg/ 24 h
Cuarto	12,5 mcg / 72 h (medio parche)	0,5 y 1 mg alternando
Quinto	25 mcg / 72 h (parche entero)	1 mg /24 h
Sexto	37 mcg / 72 h (parche y medio)	1,5 mg /24 h

### 1.1.2. Tras la pubertad y en la mujer adulta

Una vez completada la pubertad, el tratamiento hormonal sustitutivo tendría como objetivos paliar los síntomas de déficit estrogénico (flushes, sequedad vaginal, sudores nocturnos, fatiga, cambios de humor, etc.), prevenir las complicaciones derivadas del mismo, tales como osteopenia / osteoporosis (9,10) y enfermedad cardiovascular precoz (10-14), y mejorar el bienestar sexual (15).

El déficit estrogénico aumenta los factores de riesgo cardiovascular pues deteriora la función endotelial, se asocia a un perfil lipídico más aterogénico y a obesidad de predominio central y visceral (11,12,16,17,18). El coiciente íntima-media en la arteria carótida se encuentra aumentado (12,13). Así pues un importante objetivo de esta terapia es la reducción de la morbilidad cardiovascular, pues reversibiliza todos estos factores.

Se especula además que la administración de estrógenos podría mejorar la circulación cerebral (19) y el estado cognitivo de las pacientes con hipogonadismo, pues se ha descrito mayor riesgo de demencia en mujeres ooforectomizadas antes de los 43 años que no han sido tratadas (20).

### 1.2. Objetivos adicionales en las pacientes con síndrome de Turner

Además de cumplir los objetivos generales de cualquier paciente con hipogonadismo enumerados en el párrafo anterior, que ya son especialmente importantes en las mujeres con ST, pues tienen un mayor riesgo de osteoporosis y de enfermedad cardiovascular que la población normal, en este síndrome se presentan otras comorbilidades que podrían estar producidas o potenciadas por el déficit estrogénico y que podemos mejorar con el tratamiento (1,2,4).

Se especula que los estrógenos podrían ser benefi-

ciosos para complicaciones típicas del ST tales como la rigidez aórtica (2,4), la hepatopatía (2,17,21,22) y ciertas alteraciones cerebrales (23-25).

A nivel hepático el estradiol disminuye los niveles de transaminasas (21) (desacelera la apoptosis en este órgano y el acúmulo de lípidos intrahepatocitario) (17, 22).

A nivel cerebral mejora la función cognitiva (23), la memoria verbal y no verbal (24,25) y otras funciones como habilidad ejecutiva, motricidad, procesamiento visual y espacial y habilidad aritmética (25).

## 2. Tiempo de tratamiento

En el hipogonadismo, como en cualquier otro tratamiento hormonal sustitutivo, se debe intentar imitar a la fisiología, iniciándose entre 11 y 12 años y finalizándose entre 50 y 51, edad media de la menopausia. En el caso concreto del ST, ha habido algunas controversias con respecto a la edad de inicio, como ahora veremos, y la edad de finalización debe ser la misma que en otros fallos ováricos prematuros (1-5).

### 2.1. Edad de inicio del tratamiento

En el ST además de la insuficiencia ovárica preocupa el hipocrecimiento severo que sufren estas niñas. El tratamiento con hormonas sexuales no debe comprometer los objetivos de ganancia de talla. A tal fin, antes se propugnaba esperar a los 14 años para iniciar la inducción puberal (26). Actualmente el Consenso Internacional (4) establece empezar a los 12 años, demostrándose que, iniciando con dosis bajas y progresivas, no hay empeoramiento de la talla adulta. Esta es la idea que apoyan actualmente la mayoría de los autores (27-32).

### 2.2. Edad de fin del tratamiento

Los esteroides sexuales no se deben prolongar des-

pués de la edad de la menopausia, pues a partir de entonces aumentarían el riesgo cardiovascular y de cáncer de mama. No hay tales riesgos si se utilizan hasta los 50-51 años<sup>(33-35)</sup>.

### 3. Fases del tratamiento

Dividimos el tratamiento del hipogonadismo femenino en dos fases: la inducción puberal y la fase postpuberal.

#### 3.1. Inducción de la pubertad

Esta fase intenta imitar lo mejor posible a la pubertad femenina normal. En ella se administra estradiol en monoterapia a dosis escalonadas: muy bajas inicialmente para ir aumentándolas progresivamente. La cantidad inicial supone entre un octavo y un décimo de la de adulto y se va subiendo semestralmente para que la inducción dure entre dos y cuatro años (Tabla 1). Si se hace demasiado rápido el ascenso y se acorta la duración de esta etapa se ven comprometidos el crecimiento mamario (se desarrolla mucho el pezón

y muy pobemente el tejido glandular) y, lo más importante de cara a la futura función reproductora, la maduración uterina<sup>(1,3)</sup>.

Por otra parte, el ascenso rápido de los estrógenos comprometería la talla final. El estradiol aumenta la velocidad de crecimiento, pero con niveles plasmáticos mayores de 50 pmol/L acelera más la edad ósea, por lo que empeoraría el pronóstico de talla adulta. Por este motivo, en el ST y otras niñas con talla baja la inducción puberal no debe durar menos de tres años y nunca se debe subir de este nivel plasmático de estradiol en los primeros 18-24 meses<sup>(1,3)</sup>.

En la tabla 2 se presentan las pautas que podemos utilizar con los preparados comerciales que disponemos en nuestro país. Al inicio de la pubertad (gonadarquia), la producción de hormonas sexuales es exclusivamente nocturna. Por ello algunos autores proponen en los primeros meses de tratamiento estrogénico la aplicación nocturna del parche, retirándolo durante el día, para que libere una dosis de 0,05 µg/kg/día y así obtener niveles de estradiol más fisiológicos<sup>(36,37)</sup>. En

Principio activo	Fármaco	Envase	Precio euros	Financiado S NS
Estradiol	Evopad 25	8 parches	2,5	Sí
	Evopad 50	8 parches	2,5	Sí
	Evopad 75	8 parches	3,45	Sí
	Evopad 100	8 parches	4,61	Sí
Estradiol	Estraderm matrix 25	8 parches		No
	Estraderm matrix 50	8 parches		No
	Estraderm matrix 100	8 parches		No
Estradiol	Estradot 25	8 parches		No
	Estradot 37,5	8 parches		No
	Estradot 50	8 parches		No
	Estradot 75	8 parches		No
Estradiol	Progynova comp 1 mg	20 comp.	16,39	Sí
Estradiol	Oestraclin gel 0,6 mg/g 1 medida 1,5 mg, Media medida 0,75 mg	tubo 80 g	4,61	Sí
Estróg. conjugados	Equin 0,625 mg	28 comp.		No
Progesterona	Progefflik 100 mg Progefflik 200 mg	30 cap 15 y 60 cap	5,81	Si No
Progesterona	Urogestran 100 mg Urogestran 200 mg	30 y 60 cap 15 y 60 cap		No No
Progesterona	Crinone 8% gel vaginal 1 aplicador 90 mg	6 aplicadores	26,88	Sí
Progesterona	Lutinus 100mg comp vaginales	21 comp.		No
Medroxi-progesterona	Progevera 5 mg Progevera 10 mg	24 comp. 30 comp.	2,29 4,79	Sí Sí
Combinados <sup>1</sup> Estradiol/medroxi-progesterona	Perifem 2 mg / 10 mg	21 comp.	4,96	Sí

Tabla 2. Estrógenos y gestágenos comercializados actualmente en España indicados en el tratamiento sustitutivo del hipogonadismo.

niñas sin problema de crecimiento y más bien preocupadas por el desarrollo del pecho propugnan empezar directamente con 0,1 µg/kg/día<sup>(37)</sup>.

<sup>1</sup>No se han incluido los medicamentos que combinan estrógenos con gestágenos sintéticos distintos a la medroxiprogesterona por no estar indicados en pacientes con Síndrome de Turner como tratamiento sustitutivo del hipogonadismo. Abreviaturas: SNS: Sistema Nacional de Salud.

### 3.2. Tratamiento postpuberal y en la mujer adulta

La dosis final o de adulta es la que llegue a un estradiol plasmático de 367 pmol/L, considerado el nivel fisiológico obtenido al integrar todo el ciclo de una mujer normal. Sin embargo, el ovario sano secreta de forma cíclica y mientras en fase folicular produce aproximadamente la mitad de este valor promediado, en fase lútea asciende su excreción hasta un tercio por encima del mismo. No se conocen las consecuencias de unos niveles tan estables en la mujer sustituida farmacológicamente<sup>(4)</sup>.

Hay una importante variabilidad interindividual en la eficacia del tratamiento estrogénico. Los niveles adecuados suelen conseguirse con dosis entre 1 y 2 mg/día de estradiol oral, entre 50 y 100 µg de estradiol en parche renovándolo dos veces por semana (sin moverlo hasta retirarlo), 2,5 mg/mes de cipionato de estradiol intramuscular, entre 20 y 30 µg/día de etinilestradiol oral y alrededor de 1,25 mg de estrógenos equinos conjugados orales. Algunos autores proponen bajar las dosis a la mitad en la cuarta y quinta década de la vida<sup>(4)</sup>.

## 4. Tipos de estrógenos

No todos los fármacos estrogénicos son iguales en cuanto a eficacia y toxicidad. Si la paciente se va a tratar durante casi 40 años debemos ofrecerle los preparados que tengan menos efectos indeseables. Al inicio, donde las dosis son bajas, no hay diferencias significativas entre los tipos de estrógenos, poniéndose de manifiesto al subirlas.

### 4.1. 17βestradiol

El 17βestradiol, al ser la hormona natural producida por el ovario, es el preferido actualmente. Es el único con el que se pueden utilizar sus niveles plasmáticos como monitorización del tratamiento. Lo disponemos por vía oral y transdérmica<sup>(1-4)</sup>. En algunos países, no en España, hay comercializado un preparado en forma de cipionato para uso intramuscular depot.

#### 4.1.1. 17 βestradiol transdérmico

El estradiol que tenemos comercializado para administrar por vía transdérmica es en parches y gel. Ambas presentaciones han demostrado eficacia en una correcta maduración del pecho y del útero<sup>(37,38)</sup>, así

como una mejor adquisición del pico de masa ósea que cuando se administra vía oral<sup>(39)</sup>. Los parches se nombran por el número de microgramos que liberan en 24 horas si se recambian dos veces por semana.

Las ventajas de esta vía con respecto a la oral son que se elimina el primer paso hepático (hay menos transformación de estradiol en estrona, metabolito con mayores efectos secundarios) y, desde el punto de vista farmacocinético, los niveles plasmáticos obtenidos son más estables, con menos picos y valles que cuando se toma por boca<sup>(40)</sup>.

Por obviar su metabolismo en el hígado, se producen menos factores de coagulación en este órgano y por tanto hay menor riesgo de trombosis y embolismo<sup>(41)</sup>, de enfermedades biliares (coleistitis y colelitiasis)<sup>(42)</sup> y, según algunos autores, no hay interferencia con la producción de IGF1<sup>(43)</sup>.

Este supuesto de que la administración transdérmica del estradiol se asocie, al parecer, con mayores niveles de IGF1 en relación a la vía oral<sup>(30,40,43,44)</sup> es muy importante en el ST y otros pacientes con hipocreimiento. Se han publicado observaciones donde los parches mejoran ligeramente la talla final<sup>(31)</sup>, producen un menor avance de la edad ósea<sup>(45)</sup> y propician una mejor relación masa magra / masa grasa<sup>(43)</sup> en comparación a la administración por boca. Sin embargo, los ensayos aleatorizados no han demostrado diferencias en las cifras de IGF1 entre ambas vías<sup>(39,46)</sup>.

Parches y gel se aplican en muslos, caderas o glúteos, con la piel limpia y seca, siempre por debajo de la cintura, estando especialmente contraindicados en las mamas. El gel tiene una absorción más errática y dependiente de si la piel está o no cubierta por ropa<sup>(38)</sup>.

El problema en pediatría viene dado por no contar con preparaciones galénicas con dosis pequeñas para la inducción puberal. El gel comercializado solo ofrece dos medidas de aplicación mientras que la pauta publicada comienza por una cantidad ínfima que va multiplicando hasta 15 veces<sup>(38)</sup>. Los parches sí ofrecen dosis pequeñas cuando son fragmentados(36,37). Desafortunadamente, la vía transdérmica es la menos preferida por las pacientes de todas las edades. No suele gustar el hecho de tener que cortar los parches y que puedan caerse (fracciones menores de un cuarto suelen necesitar adhesivo) y que los trocitos cortados tengan que conservarse (pero solo una semana) en el frigorífico.

#### 4.1.2. 17βestradiol oral

El 17βestradiol oral es menos conocido y utilizado, pero ha demostrado su eficacia tanto en desarrollo mamario y uterino óptimos<sup>(47)</sup>, como en adquisición de masa ósea<sup>(10,48)</sup>. Según un metaanálisis recientemente publicado solo aventaja a los parches en sus efectos más beneficiosos sobre el perfil lipídico (baja

más el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y sube más el unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL)<sup>(10,39)</sup>. No hay diferencias entre las dos vías de administración en otras variables como peso, proporción de masa grasa, insulinemia ni niveles de triglicéridos<sup>(39,40,46)</sup>.

Algunos autores proponen dosis individualizadas en función del peso de la paciente<sup>(37)</sup>, mientras que otros dicen no haber encontrado diferencias entre éstas y las dosis fijas<sup>(49)</sup>. Hay quien propugna su administración por la noche basándose en que tomado a esta hora aumenta la producción de IGF1 más que cuando se hace por la mañana<sup>(50)</sup>.

#### 4.2. Etnilestradiol

El etnilestradiol es un potente estrógeno sintético con escaso metabolismo hepático<sup>(1)</sup>. Actualmente no está comercializado en España salvo en preparados combinados con gestágenos también sintéticos para uso como anticonceptivos orales.

En estudios comparativos este derivado es inferior a los parches de estradiol natural para la feminización (desarrollo mamario)<sup>(51)</sup>, para la maduración uterina<sup>(6,51-53)</sup> y para la adquisición de masa ósea<sup>(54,55)</sup>. También interfiere en la producción de IGF1 por su primer paso hepático<sup>(54)</sup>.

Además de ser menos eficaz que el estradiol natural, tiene muchos más efectos secundarios. El radical “etinil” aumenta 40 veces el efecto mineralcorticoide de su precursor, elevando la presión arterial y empeorando el aclaramiento de creatinina<sup>(56)</sup>, produciendo ganancia de peso, insulín resistencia y otros factores de riesgo cardiovascular<sup>(56, 57)</sup>, así como riesgo trombogénico<sup>(57)</sup>.

Debemos evitar estos efectos indeseables en todas las pacientes con hipogonadismo, pero las niñas con ST y otros grupos de mayor riesgo de hipertensión y síndrome metabólico, tales como los supervivientes de neoplasias y trasplantes hematológicos, tienen el etnilestradiol especialmente contraindicado<sup>(3,33,56)</sup>.

#### 4.3. Estrógenos equinos conjugados

Los estrógenos equinos conjugados, aunque se han utilizado mucho en el pasado y han demostrado ser eficaces en la feminización, maduración del útero y adquisición de masa ósea<sup>(58)</sup>, actualmente están totalmente en desuso. Contienen más de 100 componentes estrogénicos de muy diferente potencia, así como incluso alguno gestagénico y androgénico<sup>(1)</sup>.

En estudios que lo comparan con el estradiol natural, se han asociado a un efecto negativo en el crecimiento estatural<sup>(28)</sup> y han sido menos eficaces que aquél en el desarrollo mamario<sup>(59)</sup>, adquisición de masa ósea y maduración uterina<sup>(60)</sup>.

### 5. Monitorización del tratamiento estrogénico

#### 5.1. Niveles de estradiol plasmático

Los niveles plasmáticos de 17 $\beta$ estradiol, que reflejan la secreción de esta hormona por el ovario sano en la mujer, sólo se pueden utilizar como monitorización del tratamiento estrogénico si se administra el natural, no los derivados sintéticos o equinos.

La mayoría de los hospitales utilizan para su determinación métodos automatizados sensibles, como *electroquimioluminiscencia*, el disponible en nuestro centro, que capta solamente niveles por encima de 18 pmol/L. Antes de la pubertad y en las primeras fases de la misma se necesitarían métodos ultrasensibles (tales como *cromatografía líquida / espectrometría de tandem masas*) que solamente suelen estar disponibles en grandes laboratorios de referencia.

Con una dosis en parche de 3,125  $\mu$ g el estradiol plasmático debe subir a 11,47 pmol/L, por lo que un laboratorio habitual no captaría este ascenso, con la dosis de 6,25  $\mu$ g a 22,9 pmol/l, con 12,5  $\mu$ g a 45,9 pmol/l y con 25  $\mu$ g a 91,8 pmol/L, aunque hay mucha variación interindividual con las mismas dosis. La extracción analítica se debe realizar al menos 6 horas tras haberlo colocado sobre la piel<sup>(1-4)</sup>.

#### 5.2 Niveles de gonadotropinas

Los niveles plasmáticos de gonadotropinas (LH y FSH) no sirven para monitorizar el tratamiento estrogénico. El grado de supresión de las mismas no tiene porqué ser completo con dosis plenas de tratamiento sustitutivo, al no haber suficiente producción de inhibina en el fallo ovárico primario<sup>(2)</sup>.

### 6. Gestágenos

#### 6.1. Objetivo del tratamiento y momento de inicio

La segunda hormona necesaria en el tratamiento sustitutivo de un hipogonadismo femenino son los gestágenos, que se requieren sólo si la mujer tiene útero para protegerla de la hiperplasia y del carcinoma endometrial<sup>(61)</sup>.

Los gestágenos se inician tras 2 ó 3 años de exposición a los estrógenos, necesitándose antes si se producen metrorragias por disrupción de forma repetida. Si se comienza con ellos muy pronto comprometen el crecimiento uterino y mamario, sobre todo si se utilizan los derivados sintéticos que tienen efecto androgénico, como la noretisterona<sup>(52)</sup>. Se deben mantener hasta que se retire la terapia sustitutiva, salvo que se realice una hysterectomía.

#### 6.2. Tipos de gestágenos

El gestágeno más natural y de primera elección, por ser el menos androgénico y tener menos efectos ad-

versos, es la progesterona micronizada. Las dosis han de ser individualizadas pues sus efectos son muy variables. Disponemos de preparados por vía oral o vaginal. Producen somnolencia como efecto secundario, por lo que se administran a la hora de acostarse<sup>(61)</sup>.

Por vía oral se suele iniciar con 100 µg/día cuando el parche de estradiol es de 25 µg (o su cantidad equivalente oral) y con 200 cuando el parche es de 50. Si el flujo menstrual es muy abundante se requiere más dosis, así como en las mujeres obesas, cuya producción de estradiol en el tejido adiposo es mayor<sup>(61)</sup>.

Al evitarse el metabolismo hepático, por vía vaginal la progesterona es más eficaz, consiguiendo el mismo efecto con la mitad de hormona que tomada por boca, produciendo también menos somnolencia. Esta sería la vía de primera elección si la mujer la acepta<sup>(62)</sup>.

Las alternativas son los gestágenos sintéticos. El más utilizado es el acetato de medroxiprogesterona, a dosis de 5 ó 10 mg/día. La noretisterona, a dosis de 5 mg/día, no se recomienda en tratamientos prolongados como el sustitutivo, por ser muy androgénico y producir dismenorrea. Tampoco están indicados a tal fin otros sintéticos como desogestrel, gestodeno y ciproterona, utilizados en píldoras combinadas anticonceptivas, pues aumentan el riesgo trombótico a largo plazo<sup>(61,63)</sup>.

### **6.3 Pautas de tratamiento**

Los gestágenos se pueden utilizar de forma cíclica o continua. En las mujeres jóvenes se utilizan en ciclos de 12 días cada 1-3 meses de calendario. Tras finalizar el ciclo de administración se produce la menstruación.

Si la mujer lo prefiere, se pueden administrar de forma continua para producir atrofia del endometrio y reducir la frecuencia de sangrados o incluso impedirlos en su totalidad. De esta manera la progesterona (oral o vaginal) o la medroxiprogesterona oral se pautarían dos o tres veces por semana todo el mes. También hay comercializados parches y comprimidos que combinan gestágenos sintéticos y estradiol para tomar de forma continua<sup>(62)</sup>.

## **7. Tratamientos no convencionales por el momento**

### **7.1. Tratamiento sustitutivo androgénico**

Puesto que el ovario produce algunos andrógenos, se ha planteado la sustitución de éstos en la mujer con insuficiencia ovárica. La experiencia con testosterona es contradictoria hasta ahora, pues algunos autores no han demostrado beneficios y sí efectos secundarios tales como hirsutismo, acné o dislipemia<sup>(64)</sup>. Sin embargo, disponemos de un ensayo clínico con 14

mujeres adultas con ST donde 1,5 mg/día de metiltestosterona oral demuestra mejoría en perfil lipídico, composición corporal, densidad mineral ósea y calidad de vida frente a placebo<sup>(65)</sup>.

### **7.2. Tratamiento estrogénico antes de la pubertad**

Se ha especulado sobre si se debería sustituir la escasa secreción fisiológica estrogénica durante la infancia, anterior a la pubertad. Esta carencia no solo podría influir en el crecimiento, adquisición de masa ósea, composición corporal, riesgo cardiovascular y calidad de vida, como en cualquier niña con hipogonadismo, sino que quizás podría estar además involucrada en problemas de desarrollo neurocognitivo (dificultades con la aritmética, función ejecutiva y visoespacial y motricidad) típicos del ST cuyo origen no se sabe si es hormonal, cromosómico o mixto<sup>(16,66)</sup>.

Contamos con algunos ensayos en los que se han utilizado estrógenos a muy bajas dosis para optimizar crecimiento en prepúberes con síndrome de Turner de 5 a 12 años<sup>(67)</sup>, mejorando memoria verbal y no verbal en edades de 7 a 9 años (24) y motricidad y procesamiento no verbal entre 10 y 12 años<sup>(25)</sup>.

### **Conceptos clave**

- El tratamiento del hipogonadismo en el ST debe hacerse cuidadosamente y ser lo menos iatrogénico posible, dado que debe mantenerse casi 40 años y se trata de una población con muchas comorbilidades.
- Como en cualquier mujer con fallo ovárico, los objetivos del tratamiento son inducir la pubertad en la adolescente y evitar las complicaciones del déficit de estrógenos en la mujer adulta (osteoporosis, enfermedad cardiovascular). Éstas son especialmente transversales en el ST pues es un grupo de riesgo de todas ellas.
- Un objetivo especialmente importante es lograr la adecuada madurez del útero de cara a las posibilidades reproductivas futuras.
- Los estrógenos podrían ser beneficiosos además para complicaciones típicas del ST tales como la rigidez aórtica, la hepatopatía y ciertas alteraciones cerebrales.
- La terapia sustitutiva se inicia generalmente a los 12 años y finaliza a la edad media de la menopausia.
- En la primera fase, la inducción puberal, se administra estradiol en monoterapia a dosis escalonadas.
- Tanto en la inducción puberal como en la edad postpuberal, actualmente se prefiere el 17 $\beta$ estradiol natural sobre los estrógenos sintéticos y equinos y

- la vía de administración más ventajosa es la transdérmica.
- El etinilestradiol no se recomienda por sus mayores efectos secundarios y está especialmente contraindicado en el ST.
  - Tras dos o tres años de estrogenización, o antes si se producen metrorragias repetidas, se debe asociar un gestágeno si la mujer tiene útero.
  - El gestágeno de primera elección es la progesterona natural y deben evitarse los sintéticos por sus mayores efectos indeseables.
- ### Referencias Bibliográficas
1. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1487-95.
  2. Trolle C, Hjerrild B, Cleeman L, Mortensen KH, Gravholt CH. Sex hormone replacement in Turner syndrome. *Endocrine.* 2012;41:200-19.
  3. Zacharin M. Pubertal induction in hypogonadism: Current approaches including use of gonadotrophins. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29:367-83.
  4. 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.
  5. Kriksuniene R, Zilaitiene B, Verkauskiene R. The current management of Turner Syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2016;41:105-21.
  6. Cleemann L, Holm K, Fallentin E, Skouby SO, Smedegaard H, Møller N, et al. Uterus and ovaries in girls and young women with Turner syndrome evaluated by ultrasound and magnetic resonance imaging. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74:756-61.
  7. Grynberg M, Bidet M, Benard J, Poulain M, Sonigo C, Cédrin-Durnerin I, et al. Fertility preservation in Turner syndrome. *Fertil Steril.* 2016;105:13-9.
  8. Oktay K, Bedoschi G, Berkowitz K, Bronson R, Kashani B, McGovern P, et al. Fertility preservation in women with Turner syndrome: A Comprehensive Review and Practical Guidelines. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29:409-16.
  9. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, Vanderhoof VH, Koziol D, Troendle JF, et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:3418-26.
  10. Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, Latortue-Albino P, Erwin PJ, Murad MH. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017;55:366-75.
  - Metanálisis de 771 mujeres con síndrome de Turner menores de 40 años. La terapia con estrógenos aumenta la densidad mineral ósea, independientemente de la vía de administración. El estradiol oral eleva los niveles de HDL colesterol más que el transdérmico.
  11. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3907-13.
  12. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, Attar MJ, Halcox JP, Conway GS. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66:557-64.
  13. Mortensen KH, Andersen NH, Hjerrild BE, Hørlyck A, Stochholm K, Højbjerg Gravholt C. Carotid intima-media thickness is increased in Turner syndrome: multifactorial pathogenesis depending on age, blood pressure, cholesterol and oestrogen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:844-51.
  - Estudio transversal con 69 mujeres adultas con síndrome de Turner. Muestran en relación a las controles un cociente íntima-media en la arteria carótida aumentado, relacionado directamente con la edad y la presión arterial e inversamente con el tiempo de tratamiento estrogénico.
  14. Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, Tao FB. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric.* 2016;19:27-36.
  15. Aydin S, Ateş S, Arioğlu Aydin Ç, Batmaz G. The role of premature ovarian failure awareness in female sexual functions and distress. *J Sex Marital Ther.* 2016;25:1-7.

16. Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, Mendelsohn ME, Wise PM. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: Insights from basic science and clinical studies. *Endocr Rev.* 2006;27:575-605.
17. Ostberg JE, Thomas EL, Hamilton G, Attar MJ, Bell JD, Conway GS. Excess visceral and hepatic adipose tissue in Turner syndrome determined by magnetic resonance imaging: estrogen deficiency associated with hepatic adipose content. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2631-5.
- Estudio comparativo de 6 mujeres con síndrome de Turner y 6 controles. Las primeras tienen mayor grasa total, visceral e intrahepatocelular, en relación a su déficit estrogénico.
18. Al-Qahtani SM, Bryzgalova G, Valladolid-Acebes I, Korach-André M, Dahlman-Wright K, Efendić S, et al. 17 $\beta$ -Estradiol suppresses visceral adipogenesis and activates brown adipose tissue-specific gene expression. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2017;29:13-26.
19. Ma Y, Guo H, Zhang L, Tao L, Yin A, Liu Z, et al. Estrogen replacement therapy-induced neuroprotection against brain ischemia-reperfusion injury involves the activation of astrocytes via estrogen receptor  $\beta$ . *Sci Rep.* 2016;6:21467.
20. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;389:7-12.
21. Elsheikh M, Hodgson HJ, Wass JA, Conway GS. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55:227-31.
- Estudio observacional de 80 mujeres con síndrome de Turner. El cambio a estradiol natural bajó en tres meses los niveles de transaminasas.
22. Lee MC, Conway GS. Liver dysfunction in Turner syndrome and its relationship to exogenous oestrogen. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:1141-5.
23. Hong DS, Reiss AL. Cognition and behavior in Turner syndrome: a brief review. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012;9 Suppl 2:710-2.
24. Ross JL, Roeltgen D, Feuillan P, Kushner H, Cutler Jr GB. Use of estrogen in young girls with Turner syndrome: effects on memory. *Neurology.* 2000; 54:164-70.
- Ensayo clínico con pequeñas dosis de etinilestradiol en niñas con síndrome de Turner de 7 a 9 años de edad durante dos años, mejorando la memoria verbal y no verbal.
25. Ross JL, Roeltgen D, Feuillan P, Kushner H, Cutler Jr GB. Effects of estrogen on nonverbal processing speed and motor function in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:3198-204.
- Ensayo clínico con pequeñas dosis de etinilestradiol en niñas con síndrome de Turner de 10 a 12 años de edad durante cuatro años, mejorando el procesamiento no verbal y la motricidad.
26. Gault EJ, Perry RJ, Cole TJ, Casey S, Paterson WF, Hindmarsh PC, et al; British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes. Effect of oxandroline and timing of pubertal induction on final height in Turner's syndrome: randomised, double blind, placebo controlled trial. *BMJ.* 2011;342:d1980.
- Ensayo clínico con 106 niñas con síndrome de Turner en el que las que empezaron el estrógeno a los 14 años ganaron 3,8 cm más de talla final que las que lo hicieron a los 12 años.
27. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ. 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.
28. Chernausek 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; 85:2439-45.
29. van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Jansen M, Otten BJ, et al. Final height in girls with turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1119-25.
30. Rosenfield 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;90:6424-30.
- Estudio aleatorizado de 14 niñas con síndrome de Turner. Las que iniciaron estrógenos con 12 años a pequeñas dosis tuvieron la misma talla final que las que esperaron a los 14 años para la inducción puberal.
31. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Léger J, Tauber M, Cabrol S, et al. Adult height and pubertal growth in Turnersyndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5197-204.
- Estudio observacional. Analiza las variables relacionadas con la talla final en 709 niñas con síndrome de Turner tratadas en Francia. La edad de inicio de la inducción puberal no influye en la talla final y el uso de

parches favorece una ganancia de talla final de unos 2 cm frente a los estrógenos orales.

32. Massa G, Heinrichs C, Verlinde S, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M, et al; Belgian Study Group for Pediatric Endocrinology. Late or delayed induced or spontaneous puberty in girls with Turner syndrome treated with growth hormone does not affect final height. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4168-74.

Estudio observacional a nivel nacional en Bélgica. En 186 mujeres con síndrome de Turner la talla final no se relacionó con la edad de la inducción puberal.

33. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA; UK Clinical Cytogenetics Group. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9:239-46.

En 3425 mujeres con síndrome de Turner en Gran Bretaña la incidencia de cáncer de mama es inferior a la de la población femenina general.

34. Bösze P, Tóth A, Török M. Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2006; 355:2599-600.

35. Fenton A, Panay N. Global consensus statement on menopausal hormone therapy - an update. *Climacteric*. 2016;19:311-2.

36. Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wiklund KA, Norjavaara E. 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.

Observación clínica de 15 niñas con hipogonadismo de diversas causas. Utilizan como dosis inicial de estradiol transdérmico 0,1 µg/kg/día en aplicación exclusivamente nocturna (supone 0,05 µg/kg/día) obteniendo niveles de estradiol comparables a las de las niñas sanas al inicio puberal.

37. Ankarberg-Lindgren C, Kriström B, Norjavaara E. Physiological estrogen replacement therapy for puberty induction in girls: a clinical observational study. *Horm Res Paediatr*. 2014;81:239-44.

Estudio multicéntrico observacional con 86 niñas con hipogonadismo (50 de ellas con síndrome de Turner). Proponen como dosis inicial de estradiol 0,05 µg/kg/día en parche si tienen talla baja y 0,1 µg/kg/día si la talla es normal. Con estas dosis obtienen niveles plasmáticos de estradiol fisiológicos para la gonadarquia (17-24 y 27-39 pmol/L, con la dosis baja y alta, respectivamente).

38. Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipilä I. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*.

2004; 89:3241-7.

Estudio observacional. Utiliza una pauta de estrogenización en 5 años con dosis progresivas de gel de estradiol (0,1 mg/d el primer año, 0,2 el segundo, 0,5 el tercero, 1 mg/día el cuarto y 1,5 el quinto) consiguiendo un desarrollo mamario y uterino óptimo.

39. Zaiem F, Alahdab F, Al Nofal A, Murad MH, Javed A. Oral versus transdermal estrogen in Turner Syndrome: a systematic review and metanalysis. *Endocr Pract*. 2017 Jan 17. doi: 10.4158/EP161622.OR. (Epub ahead of print).

Metanálisis de 4 estudios comparativos de estradiol oral y transdérmico.

40. Torres-Santiago L, Mericq V, Taboada M, Unanue N, Klein KO, Singh R, et al. Metabolic effects of oral versus transdermal 17 $\beta$ -estradiol ( $E_2$ ): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2716-24.

Ensayo aleatorizado con 40 jóvenes postpuberes con síndrome de Turner. A dosis de adulta, el estradiol oral disminuye los niveles de IGF1, sin otras claras diferencias con respecto al transdérmico en un año de tratamiento.

41. Bergendal A, Kieler H, Sundström A, Hirschberg AL, Kocoska-Maras L. Risk of venous thromboembolism associated with local and systemic use of hormone therapy in peri- and postmenopausal women and in relation to type and route of administration. *Menopause*. 2016;23:593-9.

42. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA*. 2005;293:330-9.

43. Leung KC, Johannsson G, Leong GM, Ho KK. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr Rev*. 2004;25:693-721.

Artículo de revisión de la interrelación entre estrógenos y hormona del crecimiento en sus efectos sobre crecimiento y composición corporal. El estradiol oral, a diferencia del transdérmico, disminuye la producción hepática de IGF1, reduce la oxidación grasa y la síntesis proteica, por lo que empeora la composición corporal (disminución de masa magra y exceso masa grasa).

44. Isotton AL, Wender MC, Casagrande A, Rollin G, Czepielewski MA. Effects of oral and transdermal estrogen on IGF1, IGFBP3, IGFBP1, serum lipids, and glucose in patients with hypopituitarism during GH treatment: a randomized study. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:207-13.

Ensayo aleatorizado con 11 mujeres con hipopituita-

rismo. El estradiol oral reduce un 42% los niveles de IGF1 respecto al parche.

45. Çakır ED, Sağlam H, Eren E, Özgür T, Tarım ÖF. Retrospective evaluation of pubertal development and linear growth of girls with Turner Syndrome treated with oral and transdermal estrogen. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28:1219-26.

Pequeña serie de 13 niñas con síndrome de Turner con pubertad inducida con estradiol oral en seis casos y transdérmico en los otros siete. En las últimas la progresión de la edad ósea es más lenta, aunque no analiza diferencias en talla final.

46. Maura N, Shulman D, Hsiang HY, Balagopal P, Welch SM. Metabolic effects of oral versus transdermal estrogen in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4154-60.

Ensayo cruzado randomizado con 11 niñas con síndrome de Turner donde no se demuestran diferencias significativas en los niveles de IGF1, lipoproteínas ni fibrinógeno entre las que reciben estradiol oral y transdérmico.

47. Elsedfy HH, Hamza RT, Farghaly MH, Ghazy MS. Uterine development in patients with Turner syndrome: relation to hormone replacement therapy and karyotype. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25:441-5.

Estudio observacional con 40 pacientes con síndrome de Turner que no encuentra diferencias entre distintos tipos de estrógenos y el desarrollo del útero.

48. Cleemann L, Holm K, Kobbernagel H, Kristensen B, Skouby SO, Jensen AK, et al. Dosage of estradiol, bone and body composition in Turner syndrome: a 5-year randomized controlled clinical trial. *Eur J Endocrinol.* 2017;176:233-42.

Ensayo clínico con 20 mujeres con síndrome de Turner postpúberes comparando la dosis normal de estradiol oral (2 mg/día) con una dosis doble. Ésta consigue más masa magra al cabo de 5 años, pero ninguna diferencia en densidad mineral ósea ni en marcadores de remodelamiento óseo.

49. Labarta JI, Moreno ML, López-Siguero JP, Luzuriaga C, Rica I, Sánchez-del Pozo J, et al; Spanish Turner working group. Individualised vs fixed dose of oral 17 $\alpha$ -oestradiol for induction of puberty in girls with Turner syndrome: an open-randomised parallel trial. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:523-9.

Ensayo aleatorizado multicéntrico español. En 48 niñas con síndrome de Turner la dosis fija de estradiol oral (0,2 mg/día el primer año y 0,5 el segundo) no fue inferior a la dosis individualizada por peso.

50. Naeraa RW, Gravholt CH, Kastrup KW, Svenstrup B, Christiansen JS. Morning versus evening adminis-

tration of estradiol to girls with Turner syndrome receiving growth hormone: impact on growth hormone and metabolism. A randomized placebo-controlled crossover study. *Acta Paediatr.* 2001;90:526-31.

Pequeño ensayo cruzado aleatorizado (9 niñas durante 2 meses). El estradiol oral tomado por la noche aumenta el cociente IGF1/IGFBP3 más que si se toma por la mañana.

51. Paterson WF, Hollman AS, Donaldson MD. Poor uterine development in Turner syndrome with oral oestrogen therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56:359-65.

Estudio observacional con 96 mujeres con síndrome de Turner tratadas con etinilestradiol. Solo la mitad consiguen buen desarrollo mamario y uterino.

52. Bakalov VK, Shawker T, Ceniceros I, Bondy CA. Uterine development in Turner syndrome. *J Pediatr.* 2007;151:528-31.

Estudio observacional con 86 mujeres adultas con síndrome de Turner. Los factores asociados con una buena dimensión del útero fueron el tiempo de tratamiento con estrógenos y el uso de estradiol natural frente a sintéticos.

53. O'Donnell RL, Warner P, Lee RJ, Walker J, Bath LE, Kelhar CJ, et al. Physiological sex steroid replacement in premature ovarian failure: randomized crossover trial of effect on uterine volume, endometrial thickness and blood flow, compared with a standard regimen. *Hum Reprod.* 2012;27:1130-8.

Ensayo cruzado randomizado de un año de duración comparando el tratamiento "fisiológico" (estradiol en parche y progesterona vaginal) con el "estándar" (un comprimido combinado de derivados sintéticos, etinilestradiol y noretisterona). Los preparados sintéticos llevan a un peor volumen uterino y espesor del endometrio.

54. Crofton PM, Evans N, Bath LE, Warner P, Whitehead TJ, Critchley HO, et al. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73:707-14.

Ensayo cruzado randomizado de un año de duración comparando el tratamiento "fisiológico" (estradiol en parche y progesterona vaginal) con el "estándar" (un comprimido combinado de derivados sintéticos, etinilestradiol y noretisterona), con peor adquisición de masa ósea en el segundo grupo.

55. Gussinyé M, Terrades P, Yeste D, Vicens-Calvet E, Carrascosa A. Low areal bone mineral density values in adolescents and young adult turner syndrome patients increase after long-term transdermal estradiol therapy. *Horm Res.* 2000;54:131-5.

Estudio observacional con 12 adultas con síndrome de Turner con tratamiento estropogestativo oral y baja densidad mineral ósea. Ésta mejora tras dos años con parches de estradiol.

56. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, Warner P, Webb DJ, Kelnar CJ, et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sexsteroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension*. 2009; 53:805-11.

Ensayo cruzado randomizado de un año de duración comparando el tratamiento "fisiológico" (estradiol en parche y progesterona vaginal) con el "estándar" (un comprimido combinado de derivados sintéticos, etinilestradiol y noretisterona). Los preparados sintéticos aumentan la presión arterial, activando el sistema renina angiotensina, y empeoran la función renal.

57. Bergendal A, Bremme K, Hedenmalm K, Lärfors G, Odeberg J, Persson I, et al. Risk factors for venous thromboembolism in pre-and postmenopausal women. *Thromb Res*. 2012;130:596-601.

58. Nakamura T, Tsuburai T, Tokinaga A, Nakajima I, Kitayama R, Imai Y, et al. Efficacy of estrogen replacement therapy (ERT) on uterine growth and acquisition of bone mass in patients with Turner syndrome. *Endocrinol J*. 2015;62:965-70.

Estudio observacional. Evalúan retrospectivamente 88 mujeres con síndrome de Turner tratadas con estrógenos conjugados (0,625 mg x 21 días) y medroxiprogesterona (5 mg x 10 días), realizando la inducción desde una dosis octava parte de la de adulto y duplicando semestralmente. Obtienen longitud uterina y densidad mineral ósea normales.

59. Shah S, Forghani N, Durham E, Neely EK. A randomized trial of transdermal and oral estrogen therapy in adolescent girls with hypogonadism. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2014;2014:12.

Estudio aleatorizado con 20 adolescentes con hipogonadismo. Las que reciben estrógenos equinos conjugados obtienen peor feminización que las que reciben estradiol oral o transdérmico.

60. Nabhan ZM, Dimeglio LA, Qi R, Perkins SM, Eugster EA. Conjugated oral versus transdermal estrogen replacement in girls with Turner syndrome: a pilot comparative study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:2009-14.

Estudio aleatorizado con 12 adolescentes con síndrome de Turner durante un año. Las que recibieron estrógenos equinos conjugados tuvieron peor crecimiento uterino y menor densidad mineral ósea que las que recibieron parches de estradiol.

61. Palacios S, Mejía A. Progestogen safety and tolerance in hormonal replacement therapy. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:1515-25.

62. Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. *Climacteric*. 2016;19:316-28.

63. Grandi G, Napolitano A, Cagnacci A. Metabolic impact of combined hormonal contraceptives containing estradiol. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12:779-87.

64. Guerrieri GM, Martinez PE, Klug SP, Haq NA, Vanderhoof VH, Koziol DE, et al. Effects of physiologic testosterone therapy on quality of life, self-esteem, and mood in women with primary ovarian insufficiency. *Menopause*. 2014;21:952-61.

65. Zuckerman-Levin N, Frolova-Bishara T, Militianu D, Levin M, Aharon-Peretz J, Hochberg Z. Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4820-7.

Ensayo clínico con 14 adultas con síndrome de Turner donde 1,5 mg/día de metil testosterona oral demuestra beneficio en perfil lipídico, composición corporal, densidad mineral ósea y calidad de vida frente a placebo.

66. 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;99:E1754-64.

67. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal PK, Chipman JJ, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364:1230-42.

Ensayo clínico con 149 niñas de 5 a 12 años con síndrome de Turner que reciben pequeñas dosis de etinilestradiol (25 ó 50 ng/kg/d según sean menores o mayores de 8 años, respectivamente). Las tratadas adelantan un año la telarquia.