

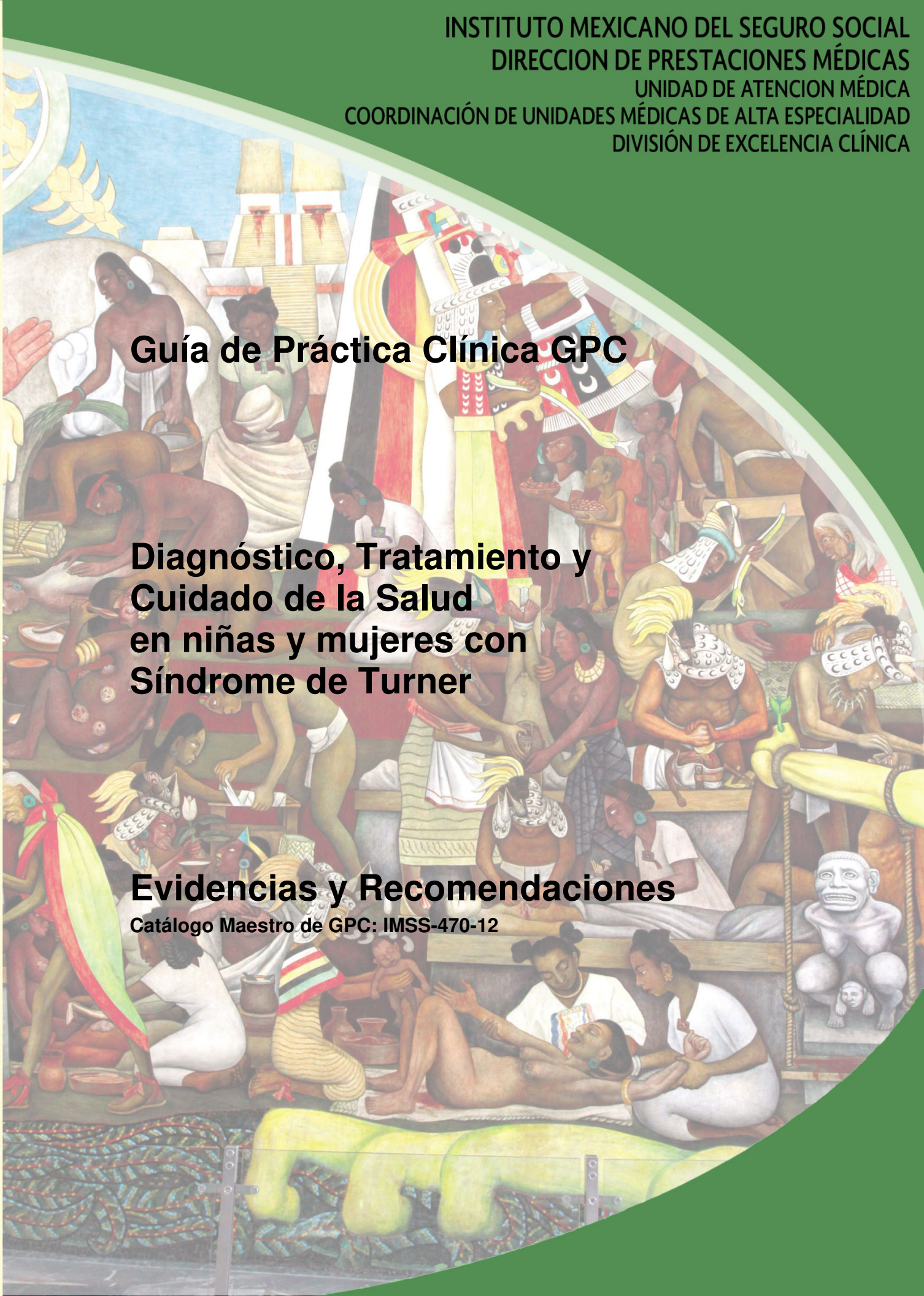
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE ATENCION MÉDICA  
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD  
DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA

## **Guía de Práctica Clínica GPC**

### **Diagnóstico, Tratamiento y Cuidado de la Salud en niñas y mujeres con Síndrome de Turner**

### **Evidencias y Recomendaciones**

Catálogo Maestro de GPC: IMSS-470-12





**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECTOR GENERAL

**DR. JOSÉ ANTONIO GONZÁLEZ ANAYA**

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

**DR. SANTIAGO ECHEVARRÍA ZUNO**

TITULAR DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

**DR. FERNANDO JOSÉ SANDOVAL CASTELLANOS**

COORDINADOR DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

**DR. JOSÉ DE JESÚS GONZÁLEZ IZQUIERDO**

COORDINADORA DE ÁREAS MÉDICAS

**DRA. LETICIA AGUILAR SÁNCHEZ**

COORDINADOR DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

**DR. SERGIO ALEJANDRO MORALES ROJAS**

TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

**DR. ALBERTO LIFSHITZ GUINZBERG**

COORDINADOR DE POLÍTICAS DE SALUD

**DR. JAVIER DAVILA TORRES**

COORDINADOR DE EDUCACIÓN

**DR. SALVADOR CASARES QUERALT**

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ**

COORDINADOR DE PLANEACIÓN EN SALUD

**LIC. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ DÍAZ PONCE**

TITULAR DE LA UNIDAD DE SALUD PÚBLICA

**DR. ÁLVARO JULIÁN MAR OBESO**

COORDINADORA DE PROGRAMAS INTEGRADOS DE SALUD

**DRA. IRMA HORTENSIA FERNÁNDEZ GÁRATE**

COORDINADOR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y APOYO EN CONTINGENCIAS

**DR. VÍCTOR HUGO BORJA ABURTO**

COORDINADOR DE SALUD EN EL TRABAJO

**DR. RAFAEL RODRIGUEZ CABRERA**

COORDINADOR DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

**DR. RODOLFO A. DE MUCHA MACÍAS**

Durango 289- 1A Colonia Roma  
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.  
Página Web: [www.imss.gob.mx](http://www.imss.gob.mx)

Publicado por IMSS  
© Copyright IMSS "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General  
División de Excelencia Clínica  
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos, deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que formen parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Deberá ser citado como: **Guía de Práctica Clínica Diagnóstico, Tratamiento y Cuidado de la Salud en niñas y mujeres con Síndrome de Turner.** México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2012.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>



# CIE-10: Q-96 Síndrome de Turner

## GPC: Diagnóstico, Tratamiento y Cuidado de la Salud en niñas y mujeres con Síndrome de Turner

### AUTORES Y COLABORADORES

#### Coordinadores:

Dr. Antonio Barrera Cruz	Medicina Interna/Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos	División de Excelencia Clínica
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Pediatría/Infectología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefa de Área Proyectos y Programas Clínicos	División de Excelencia Clínica

#### Autores :

Dra. María Antonieta de Jesús Araujo Solís	Genética Médica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Adscrito a Servicio de Genética	UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI
M en C. Antonio Barrera Cruz	Medicina Interna	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos	División de Excelencia Clínica
Dr. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Gineco-Obstetricia	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos	División de Excelencia Clínica
Dr. Benjamín Bolívar Guillen Añorde	Genética Médica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Adscrito a Servicio de Genética	UMAE Hospital General CMN La Raza
Dr. Juan Carlos Huicochea Montiel	Genética Médica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Adscrito a Servicio de Genética	UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI
Dr. Evaristo Montero Huesca	Pediatría	Instituto Mexicano del Seguro Social	Adscrito al servicio de Pediatría	Hospital General Subzona Núm. 33 Tierra Blanca Veracruz Sur
Dr. Fabio Abdel Salamanca Gómez	Genética Médica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinación de Investigación en Salud	Unidad de Educación, Investigación y Políticas de salud

#### Validación interna:

D. en C. Médicas Miguel Arturo Márquez Gutiérrez	Genética Médica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de Departamento Clínico Genética Médica	UMAE Hospital General C.M.N. "La Raza"
Dr. José Antonio Ayala Méndez	Gineco-Obstetricia Perinatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de Departamento Clínico Perinatología	UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia Núm. 4. "Luis Castelazo Ayala"
Dra. Eulalia Piedad Garrido Magaña	Endocrinología Pediátrica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito	UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

## ÍNDICE

AUTORES Y COLABORADORES .....	4
1. CLASIFICACIÓN .....	6
2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA .....	7
3. ASPECTOS GENERALES .....	8
3.1 JUSTIFICACIÓN .....	9
3.2 OBJETIVO DE ESTA GUÍA .....	10
3.3 DEFINICIÓN .....	10
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	11
4.1 DIAGNÓSTICO.....	12
4.1.1 PRINCIPALES HALLAZGOS CLÍNICOS .....	12
4.1.1.1 FENOTIPO .....	12
4.2 DIAGNÓSTICO PRENATAL Y POSTNATAL .....	15
4.2.1 MÉTODOS INVASIVOS Y NO INVASIVOS .....	15
4.2.1.1 INDICACIONES DE CARIOTIPO Y OTROS ESTUDIOS.....	15
4.3 DIAGNÓSTICO.....	22
4.3.1 IMPORTANCIA DE LA EVALUACIÓN INTERDISCIPLINARIA .....	22
4.3.1.1 CARDIOLOGÍA, ENDOCRINOLOGÍA, GINECOLOGÍA, PEDIATRÍA.....	22
4.4 SUPERVISIÓN DE LA SALUD .....	34
4.4.1 DE ACUERDO AL GRUPO DE EDAD .....	34
5. ANEXOS .....	40
5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	40
5.2 ESCALAS DE GRADACIÓN.....	43
5.3 ESCALAS DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA .....	44
5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO .....	50
5.5 TABLA DE MEDICAMENTOS .....	51
6. GLOSARIO .....	53
7. BIBLIOGRAFÍA .....	57
8. AGRADECIMIENTOS.....	63
9. COMITÉ ACADÉMICO.....	64

# 1. CLASIFICACIÓN

Catálogo Maestro: IMSS-570-12	
Profesionales de la salud	Médico Genetista, Pediatra, Gineco-Obstetra, Cardiólogo, Médico Internista
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: Q96X Síndrome de Turner
Categoría de GPC	Primer, segundo y tercer nivel
Usuarios potenciales	Médico General, Médico Familiar, Pediatra, Endocrinólogo, Endocrinólogo Pediatra, Cirujano Pediatra, Urólogo, Cardiólogo, Otorrinolaringólogo, Audiólogo, Psicólogo, Gineco-Obstetra, Enfermera Materno-infantil, Enfermera pediatra.
Tipo de organización desarrolladora	Instituto Mexicano del Seguro Social
Población blanco	Niñas y mujeres de todas las edades con Síndrome de Turner. Se excluye embarazo e infertilidad.
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Instituto Mexicano del Seguro Social
Intervenciones y actividades consideradas	Orientación y Educación para la salud, detección oportuna, prevención de complicaciones , vigilancia del estado de salud en las diferentes etapas biológicas, asesoramiento genético
Impacto esperado en salud	Diagnóstico oportuno, referencia oportuna, limitar complicaciones, mejorar la calidad de vida y la adaptación al padecimiento.
Metodología	Proceso Mixto <b>Adopción y elaboración (creación)</b> de la Guía de Práctica Clínica: revisión sistemática de la literatura, recuperación de guías internacionales previamente elaboradas, evaluación de la calidad y utilidad de las guías/revisiones/otras fuentes, selección de las guías/revisiones/otras fuentes con mayor puntaje, selección de las evidencias con nivel mayor de acuerdo con la escala utilizada, selección o elaboración de recomendaciones con el grado mayor de acuerdo con la escala utilizada>
Método de validación y adecuación	Enfoque de la GPC: <Enfoque a responder preguntas clínicas mediante la adopción de guías y/o enfoque a responder preguntas clínicas mediante la revisión sistemática de evidencias en una guía de nueva creación> Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda (especificar cuáles se utilizaron de los siguientes): Revisión sistemática de la literatura Búsquedas mediante bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda en sitios Web especializados Búsqueda manual de la literatura Número de fuentes documentales revisadas: 116 Guías seleccionadas: 1 Revisiones sistemáticas/meta análisis: 6 Ensayos clínicos controlados aleatorizados: 11 Estudios descriptivos analíticos: prospectivo (13), retrospectivo (10), transversales (43) Revisiones narrativas: 24 Recomendaciones/Consenso: 4 Editorial/Libro/Opinión de experto: 4 Reporte de casos: 0 Validación del protocolo de búsqueda: Instituto Mexicano del Seguro Social Método de validación: Validación por pares clínicos Validación interna: Instituto Mexicano del Seguro Social Revisión institucional: Validación externa: Verificación final:
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés
Registro	IMSS-570-12
Actualización	Fecha de publicación: 16/11/2012. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA, PUEDE DIRIGIR SU CORRESPONDENCIA A LA DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA, CON DOMICILIO EN DURANGO No. 289 Piso 1<sup>a</sup>, COL. ROMA, MÉXICO, D.F., C.P. 06700, TELÉFONO 55533589.

## 2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA

1. ¿Cuáles son las características fenotípicas que sugieren el diagnóstico de Síndrome de Turner?
2. Ante la sospecha de un producto con Síndrome de Turner ¿Cuáles son las indicaciones para efectuar cariotipo en líquido amniótico o en células de una biopsia de vellosidades coriónicas?
3. ¿Cómo se establece el diagnóstico de certeza de Síndrome de Turner a cualquier edad?
4. En el momento de la sospecha diagnóstica de Síndrome de Turner ¿Qué estudios de laboratorio e imagen se deben solicitar?
5. ¿Cuáles son las principales alteraciones cardiovasculares en el paciente con Síndrome de Turner?
6. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la hormona de crecimiento en el tratamiento en el tratamiento de la talla baja en las pacientes con ST?
7. En la paciente con Síndrome de Turner ¿Cuál es la terapia hormonal sustitutiva más efectiva en el tratamiento de la pubertad tardía?
8. ¿Como se debe realizar la supervisión de la salud y seguimiento de la paciente con Síndrome de Turner durante las diferentes edades biológicas?

### 3. ASPECTOS GENERALES

El síndrome de Turner (ST) forma parte del grupo de anomalías cromosómicas que afectan a los gonosomas. Se caracteriza por talla baja y disgenesia gonadal en mujeres que tienen un solo cromosoma X y la ausencia de todo o parte de un segundo cromosoma sexual, ya sea X o Y (Sutton E, 2005)

El síndrome de Turner es una de las anomalías cromosómicas más frecuente. Afecta aproximadamente al 3% de todos los fetos mujer y tiene una incidencia aproximada de 1 por cada 2,500 mujeres nacidas (Graham G, 2007/Nielsen J, 1991); se estima que solamente el 1% de los fetos 45,X sobreviven hasta llegar a término ya que la mayoría terminan en abortos espontáneos. Desde el punto de vista citogenético las alteraciones presentes en el cariotipo de leucocitos de sangre periférica son variables. En el 50-60% de los casos se demuestra una monosomía o ausencia completa de un cromosoma X (45,X) y en la mayoría de las veces el cromosoma X perdido es de origen paterno; en un 20% de los casos se encuentran alteraciones estructurales en un cromosoma X (monosomía parcial) como deleciones mayores, microdeleciones, isocromosomas o cromosoma en anillo; mientras que el 20% restante son pacientes con la presencia de dos o más líneas celulares derivadas del mismo cigoto (mosaicismos) y en al menos una de ellas existen alteraciones numéricas o estructurales de un cromosoma X. (Saenger P, 2001/Ranke MB, 2001).

El espectro clínico del ST es muy variable y depende de la edad de diagnóstico, aunque ningún hallazgo aislado es específico, éstos en su conjunto confieren un fenotipo característico, que en los casos típicos apoyan ante la sospecha diagnóstica del ST. El retraso del crecimiento es el dato más constante presente en más del 90% de los casos, entre las principales manifestaciones clínicas destacan: aperturas palpebrales dirigidas hacia abajo, epicanto, ptosis palpebral, paladar alto y estrecho, micrognatia, nevi hiperpigmentados, pliegues cutáneos verticales laterales (pterigium colli) o piel redundante en cuello, implantación baja de línea capilar posterior y de pabellones auriculares, tórax en escudo, pectus excavatum, teletelia, linfedema en manos y pies, acortamiento de cuarto metacarpiano y/o metatarsiano, uñas hipoplásicas e hiperconvexas, cubitus valgus, deformidad de Madelüng, malformaciones cardíacas (especialmente coartación de aorta, aorta bivalva o ventrículo izquierdo hipoplásico), escoliosis, talla baja, velocidad de crecimiento disminuida, amenorrea primaria, niveles elevados de FSH, entre otras. (Collett-Solberg P, 2011/Graham G, 2007/Fechner P, 2006).

La expresión fenotípica del ST, se puede explicar con base en los siguientes fenómenos: a) el estado de haploinsuficiencia de genes que en condiciones normales se expresan en los dos cromosomas sexuales, b) a la ausencia de dos cromosomas sexuales normales antes de la inactivación de un cromosoma X, c) por fenómenos de imprinting que modifican la expresión de determinados genes en función de su procedencia, materna o paterna, y d) por la aneuploidía y las consecuencias derivadas del desequilibrio cromosómico. (Davenport M, 2010/Labarta J, 2010)

Para confirmar el diagnóstico de alteraciones cromosómicas se debe realizar un estudio citogenético (Moreno-García M, 2005) en el que se analicen al menos 30-50 células (metafases) e idealmente sea efectuado por personal capacitado durante al menos 2 años en citogenética clásica. Es importante señalar que realizar un frotis de mucosa bucal en busca de corpúsculo de Barr\* es



insuficiente debido a que no informa del mosaicismo. Ante un resultado citogenético normal en el que existen datos clínicos compatibles con ST está indicado aumentar el número de metafases leídas así como realizar cariotipo\* en otros tejidos (pelo, piel o gónada) o la hibridación fluorescente in situ (FISH\* por sus siglas en inglés) para investigar la posibilidad de un mosaicismo para una línea celular alterada en grado bajo y para identificar fragmentos cromosómicos pequeños (Vermeesch J, 2007).

En la actualidad, la perspectiva en mejoría de la salud para las niñas y mujeres con ST ha mejorado significativamente durante las últimas dos décadas, debido a un diagnóstico oportuno, prevención de complicaciones, identificación de comorbilidad asociada, así como el empleo correcto de intervenciones farmacológicas, entre las que destacan la hormona de crecimiento y la terapia hormonal sustitutiva. Las investigaciones de la base genética del ST, los aspectos físicos, psicológicos, emocionales, sociales e intelectuales han permitido una mayor comprensión de la condición y contribuyen a mejorar la calidad de vida de las pacientes con ST y su familia..

### 3.1 JUSTIFICACIÓN

El retraso en el diagnóstico y el tratamiento inoportuno en las niñas y mujeres con ST constituyen un grave problema que impacta de forma negativa en la salud de estas pacientes, al incrementar la morbi-mortalidad cardiovascular y renal, ocasionar trastornos endocrinos y ginecológicos, reducir la esperanza de vida, limitar la calidad de vida y el desarrollo psicosocial. (Davenport M, 2010/Amundson E, 2010/Collett-Solberg P, 2011). Las pacientes con ST tienen una mortalidad tres veces mayor con relación a la población general, debido a cardiopatía congénita, enfermedad coronaria, alteraciones endocrinas y metabólicas, lo anterior, permite reconocer que el diagnóstico temprano es clave para optimizar el desenlace en salud y establecer un tratamiento correcto e individualizado. (Schoemaker M, 2008/Stochholm K, 2006)

Desafortunadamente, la mayor proporción de los casos se diagnostican tardíamente en la etapa escolar o de adolescencia, lo que limita establecer intervenciones diagnóstico-terapéuticas tempranas y eficientes, que generen un impacto positivo en la calidad de vida. De hecho, el diagnóstico prenatal y neonatal, ayudan a planear una estrategia de manejo individualizado y efectivo para la salud.

Es importante reconocer que un registro apropiado de todos los casos, permitirá efectuar una adecuada vigilancia epidemiológica y dimensionar la trascendencia de esta alteración cromosómica. En los últimos 10 años, el Departamento Clínico de Genética Médica de la UMAE CMN Pediatría Siglo XXI, ha otorgado alrededor de 300 consultas para atender a pacientes con síndrome de Turner, se ha registrado una frecuencia anual de 11 a 33 casos por año, con una mediana de 16.5. El número máximo de consultas por paciente es de 6 al año y las necesidades de hospitalización son bajas, principalmente por motivos quirúrgicos.

Derivado de lo anterior, el presente documento describe las acciones de detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento más efectivas en la atención del paciente con Síndrome de Turner, con la finalidad de disminuir la variabilidad de la práctica clínica en el manejo de estos pacientes, lograr un impacto positivo en su desenlace, apoyar en la toma de decisiones razonadas y sustentadas en la mejor evidencia científica disponible, con el propósito de reducir la morbilidad y la mortalidad,

incrementar el conocimiento sobre el padecimiento y contribuir a otorgar una atención médica integral con equidad, calidad y eficiencia.

### 3.2 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La Guía de Práctica Clínica **Diagnóstico, Tratamiento y Cuidado de la Salud en niñas y mujeres con Síndrome de Turner** forma parte de las guías que integrarán el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Específico: Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primero, segundo y tercer nivel de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

- Describir las características fenotípicas del Síndrome de Turner.
- Conocer las indicaciones para efectuar cariotipo en líquido amniótico o en células de una biopsia de vellosidades coriónicas.
- Establecer el diagnóstico de certeza de Síndrome de Turner.
- Identificar los estudios de laboratorio e imagen que se deben solicitar en el estudio del paciente con Síndrome de Turner.
- Identificar las principales alteraciones cardiovasculares en el paciente con Síndrome de Turner.
- Evaluar la eficacia y seguridad de la hormona de crecimiento en el tratamiento de la talla baja en Síndrome de Turner.
- Evaluar la eficacia de la terapia hormonal sustitutiva en el tratamiento de la pubertad tardía.
- Realizar la supervisión de la salud y el seguimiento del paciente con Síndrome de Turner durante las diferentes edades biológicas.

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

### 3.3 DEFINICIÓN

El síndrome de Turner forma parte del grupo de anomalías cromosómicas que afectan a los gonosomas. Se caracteriza por talla baja y disgenesia gonadal en mujeres que tienen un solo cromosoma X y la ausencia de todo o parte de un segundo cromosoma sexual, ya sea X o Y. (monosomía parcial o total del cromosoma X).

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencia y Recomendaciones expresadas en las guías y demás documentos seleccionados corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

<El nivel de las evidencias y la gradación de las recomendaciones se mantienen respetando la fuente original consultada> o <El nivel de las evidencias y la gradación de las recomendaciones se mantienen respetando la escala seleccionada para ello>. Las evidencias se clasifican de forma numérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

El sistema de gradación utilizado en la presente guía es <**sistema de gradación utilizado**>.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía:

EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA



**4.1 DIAGNÓSTICO****4.1.1 PRINCIPALES HALLAZGOS CLÍNICOS****4.1.1.1 FENOTIPO**

	<b>Evidencia / Recomendación</b>	<b>Nivel / Grado</b>
<b>E</b>	La presentación clínica del Síndrome de Turner varía con relación a la edad de diagnóstico.	<b>IV</b> <b>[E:Shekelle]</b> <i>Morgan T, 2007</i>
<b>E</b>	Los hallazgos fenotípicos descritos en diversos estudios clínicos, son diferentes en su frecuencia de presentación, debido a sesgos de muestreo, a las variantes cromosómicas presentes en las pacientes y a la edad al diagnóstico.	<b>III/IV</b> <b>[E:Shekelle]</b> <i>Sävendahl L, 2000</i> <i>Frias JL, 2003</i>
<b>E</b>	El diagnóstico de Síndrome de Turner requiere la presencia de: a) hallazgos físicos característicos, b) fenotipo femenino y c) la ausencia total o parcial del segundo cromosoma sexual con o sin mosaicismo.	<b>IV</b> <b>[E:Shekelle]</b> <i>Bondy C, 2007</i> <i>Labarta J, 2010</i>
<b>R</b>	Se sugiere investigar Síndrome de Turner en cualquier mujer con una o más de las siguientes características: talla baja inexplicable, pterigium colli, linfedema periférico, coartación aórtica y pubertad retrasada o, en cualquier mujer con al menos 2 o más de los siguientes hallazgos: displasia ungueal, paladar alto y arqueado, cuarto metacarpiano corto y estrabismo.	<b>D</b> <b>[E:Shekelle]</b> <i>Sävendahl L, 2000</i>
<b>E</b>	El diagnóstico temprano es prioritario para prevenir morbilidad asociada y maximizar el crecimiento y desarrollo de las niñas con Síndrome de Turner.	<b>IV</b> <b>[E:Shekelle]</b> <i>Frias JL, 2003</i>

**E**

Las alteraciones clínicas observadas en > 50% de las niñas y mujeres con síndrome de Turner incluyen: talla baja, disgenesia gonadal, linfedema de manos y pies, uñas hiperconvexas, implantación baja de pabellones auriculares, micrognatia, línea capilar posterior baja, tórax ancho con pezones invertidos o hipoplásicos, cubitus valgus, acortamiento de cuarto metacarpiano, exostosis tibial, tendencia a la obesidad y otitis media recurrente. (ver cuadro I)

**IV**

**[E:Shekelle]**

*Frias JL, 2003*

**E**

Con base en la revisión de 81 registros clínicos de mujeres con ST, se observó que el linfedema fue la clave para el diagnóstico de ST en el 97% de las niñas durante la infancia, mientras que la baja estatura fue la clave para el diagnóstico, en el 82% de las mujeres diagnosticadas durante la adolescencia.

**III**

**[E:Shekelle]**

*Sävendahl L, 2000*

**E**

Las principales características clínicas observadas en niñas > 1 año son: linfedema (97%), displasia ungueal (uñas pequeñas, estrechas e hiperconvexas) (90%), paladar alto y en arco (84%), línea capilar posterior baja (76%), cuello alado (73%), implantación baja de pabellones auriculares (73%), retrognatia (67%), cubitus valgus (52%).

**III**

**[E:Shekelle]**

*Sävendahl L, 2000*

**E**

En las pacientes con ST existe acortamiento de falanges distales, específicamente del cuarto metacarpiano, lo que representa un hallazgo sensible y específico que puede facilitar el diagnóstico temprano de esta alteración cromosómica.

**III**

**[E:Shekelle]**

*Laurencikas E, 2005.*

**E**

La estatura del paciente adulto con ST es en promedio 20 cms. más corta que la altura promedio de las mujeres de la población general.

**IV**

**[E:Shekelle]**

*Collett-Solberg P, 2011.*

**E**

La restricción de crecimiento intrauterino es uno de los factores que se relaciona con la talla final de las niñas con ST.

**III/IV**

**[E:Shekelle]**

*Even L, 2000.*

*Frias JL, 2003.*



**E**

Las principales características clínicas observadas en niñas de 1 - 12 años son: disminución de la talla por debajo de la percentila 5 para la edad alrededor de los 2 años (83%) o velocidad de crecimiento menor a la percentila 10 para la edad, otitis media recurrente, paladar alto y en arco, displasia ungueal, implantación baja de pabellones auriculares (56%), retrognatia (56%), dificultad para aprender (55%), cubitus valgus (53%).

**III****[E:Shekelle]***Sävendahl L, 2000***E**

En el grupo de adolescentes destacan: displasia ungueal (80%), múltiples nevi (77%), línea capilar posterior baja (75%), otitis media recurrente (73%), pubertad retrasada (66%), implantación baja de pabellones auriculares (58%) y acortamiento de cuarto metacarpiano (50%).

**III****[E:Shekelle]***Sävendahl L, 2000***E**

Se excluyen del diagnóstico: a) fenotipo masculino independientemente de cariotipo, b) mujeres con línea celular 45,X sin rasgos clínicos característicos, c) mujeres con deleciones distales pequeñas del brazo corto (Xp-) que no incluyen la banda Xp22.3 y d) individuos con deleciones distales del brazo largo (Xq) a Xq24 (insuficiencia ovárica prematura). (ver cuadro II)

**IV****[E:Shekelle]***Bondy C, 2007***R**

El diagnóstico de ST requiere la combinación de características fenotípicas determinadas con una ausencia total o parcial de un cromosoma X. bien como línea celular regular o como un mosaicismo.

**D****[E:Shekelle]***Labarta J, 2010.*

**R**

Los médicos deben considerar el diagnóstico de ST ante el paciente con fenotipo femenino, retardo inexplicable del crecimiento, pubertad retrasada o ante el conjunto de los siguientes hallazgos clínicos: linfedema de manos o pies, anomalías cardíacas principalmente de cavidades izquierdas, coartación de la aorta, implantación baja de pabellones auriculares, micrognatia, línea capilar posterior baja, talla baja con velocidad de crecimiento inferior al percentil 10 para la edad, niveles elevados de hormona folículo estimulante (FSH), cubitus valgus, displasia ungueal, paladar alto y en arco, otitis media recurrente, múltiples nevi hiperpigmentados y cuarto metacarpiano corto.

**D****[E:Shekelle]***Bondy C, 2007**Saenger P, 2001*

## 4.2 DIAGNÓSTICO PRENATAL Y POSTNATAL

### 4.2.1 MÉTODOS INVASIVOS Y NO INVASIVOS

#### 4.2.1.1 INDICACIONES DE CARIOTIPO Y OTROS ESTUDIOS

#### Evidencia / Recomendación

#### Nivel / Grado

**E**

La amniocentesis genética contribuye en el diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas (trisomía 21, trisomía 18, trisomía 13 y síndrome de Turner). Es un método invasivo factible y de bajo riesgo.

**III****[E:Shekelle]***Grether-González P, 2010.***E**

Entre las complicaciones fetales de la amniocentesis se incluyen: riesgo de aborto (0.5–1.0%) y pérdida de líquido amniótico (0,1% y el 3%). La incidencia es menor si el procedimiento se realiza bajo visión ecográfica continua. Entre las complicaciones maternas de la amniocentesis se incluyen: corioamnionitis, ocasionada por la flora cutánea e intestinal y la hemorragia transplacentaria que puede causar una sensibilización al factor Rh.

**Ia****[E:Shekelle]***Tavor A, 2010.*

**R**

En términos de seguridad, la amniocentesis en el segundo trimestre es mejor que la biopsia de vellosidad coriónica transcervical y la amniocentesis temprana (antes de las 15 semanas). Para el diagnóstico prenatal en el primer trimestre, deben considerarse la biopsia de vellosidad coriónica transabdominal y transcervical, en ese orden de preferencia. La efectividad de la amniocentesis y la biopsia de vellosidad coriónica, depende de la competencia técnica de los operadores para el diagnóstico prenatal invasivo.

**A****[E:Shekelle]***Alfirevic Z, 2003.***R**

No se recomienda realizar la amniocentesis antes de las 15 semanas de gestación.

**A****[E:Shekelle]***Tavor A, 2010.***R**

Para realizar la amniocentesis diagnóstica se recomienda utilizar la guía ultrasonográfica, limitando el número de intentos a un máximo de 2 por paciente; así como procurar que el personal con mayor experiencia lleve a cabo el procedimiento.

**C****[E:Shekelle]***Hernández-Andrade E, 2000.***E**

La identificación por ultrasonido prenatal de higroma quístico, hidrops fetal, coartación de la aorta y/o defecto de cavidad cardíaca izquierda, braquicefalia, alteraciones renales, poli u oligohidroamnios y retardo en el crecimiento, incrementan la sospecha diagnóstica de ST.

**III****[E:Shekelle]**

*Papp C, 2006.  
Bronshtein M, 2003.  
Surerus E, 2003.  
Baena N, 2004.*

**R**

Ante la presencia de hallazgos ultrasonográficos que incrementan la sospecha de ST, se recomienda realizar cariotipo en células amnióticas y corroborar el resultado mediante cariotipo al nacimiento.

**D****[E:Shekelle]**

*Bondy C, 2007  
Saenger P, 2001*

E	La detección anormal en suero materno de $\alpha$ -fetoproteína, fracción libre de la gonadotropina coriónica, de inhibina A y de estriol no conjugado, durante el segundo trimestre del embarazo, puede sugerir el diagnóstico de ST.	III [E:Shekelle] Ruiz C, 1999
R	Los hallazgos por ecografía y la detección anormal en suero materno no deben ser consideradas pruebas diagnósticas de ST.	D [E:Shekelle] Bondy C, 2007 Saenger P, 2001
E	El grado de mosaicismo detectado prenatalmente de forma incidental ante una edad materna avanzada no es predictivo de mayor incidencia de ST o de la gravedad del fenotipo.	IIb [E:Shekelle] Gunther D, 2004.
R	Para establecer el diagnóstico prenatal de ST, la confirmación por cariotipo debe ser obligatoria. Incluso cuando el diagnóstico prenatal se ha hecho por el cariotipo, los cromosomas deben ser reevaluados después del nacimiento.	D [E:Shekelle] Bondy C, 2007 Saenger P, 2001
R	Previo a cualquier diagnóstico prenatal genético/cromosómico se requiere consejo genético, ante la posibilidad de detectar aneuploidías de los cromosomas sexuales.	D [E:Shekelle] Bondy C, 2007 Saenger P, 2001
R	Los pacientes con ST deben recibir atención por un equipo multidisciplinario con experiencia en su manejo.	C/D [E:Shekelle] Devernay M, 2009. Davenport M, 2010.
R	El asesoramiento prenatal ante la posibilidad de ST, debe incluir: la discusión de la variabilidad de las características clínicas, la probabilidad de baja estatura e insuficiencia ovárica, así como la detección de problemas de aprendizaje. Cabe destacar, que los pacientes con ST, tienen un coeficiente de inteligencia en rango normal.	D [E:Shekelle] Bondy C, 2007 Saenger P, 2001

**E**

Existe un retraso en el diagnóstico oportuno de ST en niñas y adolescentes. El diagnóstico postnatal, se realiza al momento de nacer en el 15%, durante la adolescencia en el 26% de los casos, en la edad adulta en el 38%, mientras que el resto se diagnostica durante la infancia.

III/IV

[E:Shekelle]

*Sävendahl L, 2000.*

*Hjerrild B, 2008.*

**E**

El cariotipo es el método mediante el cual se puede descubrir la presencia de alteraciones cromosómicas relacionadas con el fenotipo.

IV

[E:Shekelle]

*Shaffer L, 2005.*

**E**

El análisis cromosómico puede realizarse con técnicas de: 1. Citogenética convencional: Cariotipo de resolución estándar y cariotipo de alta resolución (AR) y 2. Citogenética molecular: Hibridación in situ fluorescente (FISH), hibridación in situ fluorescente multicolor y la hibridación genómica comparada.

IV

[E:Shekelle]

*Shaffer L, 2005.*

**E**

El cariotipo de un individuo puede realizarse por diversas técnicas de bandeo cromosómico y en diferentes tejidos, siendo la técnica y muestra de elección, el bandeo G en linfocitos de sangre periférica. Esta metodología de bajo costo, permite mediante el análisis detallado de todos los cromosomas, detectar la presencia de anomalías numéricas y estructurales.

IV

[E:Shekelle]

*Shaffer L, 2005.*

**E**

El cariotipo de alta resolución consiste en el análisis de los cromosomas en profase y prometafase, incrementando así el número de bandas visibles al microscopio.

IV

[E:Shekelle]

*Shaffer L, 2005.*

**E**

No existe una correlación predecible entre fenotipo-genotipo.

IV

[E:Shekelle]

*Davenport M, 2010.*



- |          |   |   |
|----------|---|---|
| <b>R</b> | En todos los pacientes con sospecha de ST, se debe realizar cariotipo.  | <b>D</b><br><b>[E:Shekelle]</b><br><i>Bondy C, 2007</i><br><i>Saenger P, 2001</i>     |
| <b>E</b> | Existe evidencia de que los pacientes con el cariotipo 45X son diagnosticados en forma mas temprana en comparación a los pacientes con otros cariotipos (1,2 versus 9,6 años, $p < 0,001$ ).  | <b>III</b><br><b>[E:Shekelle]</b><br><i>Massa G, 2005</i>                             |
| <b>R</b> | Si existe una fuerte sospecha clínica de ST, a pesar de un cariotipo normal en sangre, se recomienda realizar un cariotipo en otro tejido (por ejemplo, piel).  | <b>D</b><br><b>[E:Shekelle]</b><br><i>Bondy C, 2007</i><br><i>Saenger P, 2001</i>     |
| <b>R</b> | Se recomienda realizar el análisis de cariotipo en todas las mujeres con talla baja (más de 2 desviaciones estándar debajo de la altura promedio para la edad), pubertad retrasada, cuello alado, linfedema o coartación de la aorta  | <b>C/D</b><br><b>[E:Shekelle]</b><br><i>Massa G, 2005</i><br><i>Sävendahl L, 2000</i> |
| <b>R</b> | Para establecer el diagnóstico de ST se recomienda realizar el estudio de cariotipo en 30 células (estándar) ante la posibilidad de detectar al menos un 10% de mosaicismo (intervalo de confianza 95%).  | <b>D</b><br><b>[E:Shekelle]</b><br><i>Davenport M, 2010.</i>                          |
| <b>R</b> | El American College of Medical Genetics recomienda que el cariotipo de alta resolución deba reservarse para casos donde un síndrome de microdelección/microduplicación específico es considerado, en el cual su diagnóstico generalmente requiere de cromosomas con una resolución superior a 650 bandas. | <b>D</b><br><b>[E:Shekelle]</b><br><i>Shaffer L, 2005.</i>                            |

E	La presencia de virilización en un paciente con ST debe motivar la búsqueda de un tumor gonadal, suprarrenal o de la línea media, así como investigar en el cariotipo la presencia de material del cromosoma Y.	IV [E:Shekelle] <i>Bondy C, 2007</i>
E	La presencia de material del cromosoma Y en pacientes con ST es un factor de riesgo para el desarrollo de gonadoblastoma.	III/IV [E:Shekelle] <i>Gravholt CH, 2000</i> <i>Cools M, 2006.</i>
R	Ante la identificación de material del cromosoma Y en el cariotipo de pacientes con ST, se debe considerar gonadectomía laparoscópica profiláctica.	C/D [E:Shekelle] <i>Morgan T, 2007</i> <i>Bondy C, 2007.</i> <i>Brant W, 2006.</i>
E	La técnica de Hibridación Fluorescente in situ (FISH) es de utilidad para determinar la presencia de mosaicismo así como para evaluar el origen de cromosomas marcadores.	III [E:Shekelle] <i>Wiktor A, 2004</i>
E	La detección de material del cromosoma Y se puede realizar mediante hibridación de DNA o hibridación fluorescente in situ (FISH).	IV [E:Shekelle] <i>Bondy C, 2007</i>
R	En los casos en que se detecta la presencia de un cromosoma marcador, es necesario tratar de establecer el origen del mismo, ante la probabilidad de estar conformado por material genético correspondiente a un cromosoma Y.	D [E:Shekelle] <i>Saenger P, 2001</i>
R	Se recomienda realizar estudio de hibridación fluorescente in situ (FISH) para el cromosoma Y en todos los casos 45,X, en presencia de una línea celular con un cromosoma marcador y en casos de virilización.	D [E:Shekelle] <i>Saenger P, 2001</i> <i>Ranke MB, 2001</i>

R	En caso de existir signos compatibles con síndrome de Turner y cariotipo normal o se sospecha de un mosaicismo, se recomienda analizar 50 metafases o realizar la prueba de FISH con sondas para centrómero de cromosomas sexuales.	D [E:Shekelle] <i>Wiktor AE, 2005</i> <i>Abulhasan SJ, 1999</i>
E	Otro método de estudio molecular para identificar 45,XO es la amplificación de secuencias génicas correspondientes al gen del receptor de andrógenos, ubicado en Xq11-q12.	III [E:Shekelle] <i>Longui CA, 2002</i>
E	La identificación de cromosoma Y, mediante reacción en cadena de polimerasa, sobre estima su frecuencia al reportar una tasa elevada de falsos positivos que puede conducir a un tratamiento quirúrgico innecesario.	III [E:Shekelle] <i>Nishi M, 2002.</i>
E	Otra metodología propuesta es la pirosecuenciación de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) a lo largo de los cromosomas X e Y. Este método de genotificación cuantitativa no resulta de utilidad en los casos en que se presenta mosaicismo.	III [E:Shekelle] <i>Meng H, 2005</i>
R	Se requieren estudios que permitan sustentar la utilidad de la genotipificación cuantitativa para la detección del ST al nacimiento.	C/D [E:Shekelle] <i>Meng H, 2005</i> <i>Ronaghi M, 2003</i>

### 4.3 DIAGNÓSTICO

#### 4.3.1 IMPORTANCIA DE LA EVALUACIÓN INTERDISCIPLINARIA

##### 4.3.1.1 CARDIOLOGÍA, ENDOCRINOLOGÍA, GINECOLOGÍA, PEDIATRÍA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p><b>E</b> La mortalidad en las mujeres con ST, es tres veces mayor en comparación a la población general. Las complicaciones cardiovasculares representan la causa principal de exceso de mortalidad temprana, seguido en frecuencia por la enfermedad respiratoria (neumonía).</p>	<p>III [E:Shekelle] <i>Schoemaker MJ, 2008</i> <i>Stochholm K, 2006.</i> <i>Elsheikh M, 2001</i></p>
<p><b>E</b> En pacientes con ST, la tasa de mortalidad cardiovascular incrementa debido problemas estructurales (aneurisma aórtico/enfermedad de válvula aórtica) y enfermedad isquémica.</p>	<p>III [E:Shekelle] <i>Schoemaker MJ, 2008</i> <i>Ostberg J, 2005</i></p>
<p><b>E</b> En comparación a sujetos sanos (grupo control), las mujeres con ST tienen un incremento significativo del engrosamiento íntima-media de arteria carótida.</p>	<p>III [E:Shekelle] <i>Ostberg J, 2005</i></p>
<p><b>E</b> En pacientes con ST se observa mayor prevalencia de alteraciones aórticas, dentro de las que se incluyen: elongación del arco transverso (49%), coartación aórtica (12%) y arteria subclavia derecha aberrante (8%). Respecto a las anomalías vasculares destacan: persistencia de vena cava superior izquierda (13%) y anomalía parcial del retorno venoso pulmonar (13%).</p>	<p>III [E:Shekelle] <i>Ho VB, 2004</i></p>
<p><b>E</b> El ST se asocia principalmente a malformaciones cardiovasculares del lado izquierdo. Las anomalías vasculares torácicas se presentan en el 50% de mujeres con ST.</p>	<p>III/IV [E:Shekelle] <i>Ho VB, 2004</i> <i>Lin AE, 2007</i> <i>Hjerrild B, 2008</i></p>

**E**

Las principales defectos congénitos en ST incluyen: válvula aórtica bicúspide (30%), coartación de la aorta (12%) y elongación del arco transversal (49%).

**IV**

**[E:Shekelle]**

*Bondy C, 2008.*

**E**

En el ST, la afectación del sistema cardiovascular es más evidente durante el desarrollo fetal. Representa una complicación grave, que amenaza la vida e incrementa la mortalidad.

**IV**

**[E:Shekelle]**

*Davenport M, 2010*

**E**

La presencia de pliegues cutáneos verticales laterales (pterygium colli) o piel redundante en cuello, es una variable que se asocia significativamente con el desarrollo de defecto cardíaco congénito (válvula aórtica bicúspide y coartación aórtica) independientemente del cariotipo.

**III**

**[E:Shekelle]**

*Loscalzo M, 2005*

**E**

Las malformaciones congénitas del sistema cardiovascular se asocian predominantemente con el cariotipo 45,X. Algunas teorías sugieren que la obstrucción linfática central in útero puede contribuir al desarrollo de estas malformaciones.

**III/IV**

**[E:Shekelle]**

*Ho VB, 2004*

*Bondy C, 2008*

**E**

Más del 30% de los pacientes pediátricos/adolescentes y más del 50% de los pacientes adultos con ST, presentan hipertensión arterial leve.

**III/IV**

**[E:Shekelle]**

*Nathwani N, 2000*

*Dulac Y, 2008*

**R**

Se recomienda supervisar la presión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes con ST.

**C**

**[E:Shekelle]**

*Nathwani N, 2000*

**R**

Se considera esencial vigilar alteraciones en la válvula aórtica, el diámetro de la raíz aórtica y tratar de forma correcta la hipertensión arterial sistémica en el paciente con ST, con el fin de minimizar el riesgo de disección aórtica.

**C**

**[E:Shekelle]**

*Sachdev V, 2008*

*Elsheikh M, 2001*



**E**

Se postula que la dilatación de la raíz aórtica puede deberse a un defecto arterial intrínseco, como parte de una vasculopatía generalizada en el ST.

III

[E:Shekelle]

*Baguet J, 2005  
Elsheikh M, 2001*

**E**

El diámetro de la raíz aórtica se ha asociado de forma significativa con el engrosamiento del ventrículo izquierdo ( $r = 0.5$ ,  $P = 0.02$ ).

III

[E:Shekelle]

*Elsheikh M, 2001*

**E**

Se estima que la incidencia de la disección aórtica en pacientes con ST es de 36 por 100,000 años comparada con una incidencia de 6 por 100,000 años en la población general. La disección aórtica es extremadamente común en ST y se presenta habitualmente en edad temprana (edad promedio 35 años).

III

[E:Shekelle]

*Gravholt C, 2006  
Matura LA, 2007.*

**E**

La disección aórtica se presenta habitualmente en la aorta ascendente (2/3) y dentro de los factores de riesgo se incluyen: edad entre 20 y 40 años (56% de los casos), cariotipo 45,X e hipertensión arterial.

III/IV

[E:Shekelle]

*Gravholt C, 2006  
Carlson M, 2007  
Bondy C, 2008*

**E**

La incidencia de disección aórtica se incrementa significativamente en pacientes con ST, particularmente en los adultos jóvenes, durante el embarazo y en aquellos con enfermedad cardíaca subyacente (valvulopatía o coartación de aorta).

IV

[E:Shekelle]

*Bondy C, 2008.  
Lin AE, 2007.*

**R**

Para fines de escrutinio en pacientes con ST, se recomienda considerar como límite superior del diámetro de aorta ascendente un valor de  $2.0 \text{ cm/m}^2$  (Percentil 95 del índice del tamaño aórtico) medido por ecocardiografía, angiotomografía o angioresonancia.

D

[E:Shekelle]

*Bondy CA, 2008*

**R**

Los pacientes con diámetro de aorta ascendente con dilatación ligera-moderada ( $>2.0 \text{ cm/m}^2$ ) requieren de vigilancia con estudios de imagen cada 6 - 12 meses. Se debe considerar el empleo de angiotomografía o angioresonancia, pudiendo emplearse ecocardiografía transtorácica si la calidad de la imagen es adecuada.

**D**

**[E:Shekelle]**

*Bondy CA, 2008*

**R**

Los pacientes con diámetro de aorta ascendente  $> 2.5 \text{ cm/m}^2$  que tienen alteración de válvula aórtica o coartación de aorta y/o hipertensión, se encuentran en riesgo elevado de complicaciones aórticas, por lo que se requiere considerar intervención profiláctica.

**C/D**

**[E:Shekelle]**

*Matura L, 2007.*

*Bondy CA, 2008*

**R**

Se recomienda realizar estudios de imagen cada 5 a 10 años, para evaluar el diámetro aórtico en pacientes con ST, incluso cuando el estudio de imagen basal es normal.

**C/D**

**[E:Shekelle]**

*Gravholt C, 2006*

*Davenport M, 2010*

**R**

En todas las pacientes con ST que tienen alteraciones aórticas y/o dilatación se recomienda: vigilancia cardiovascular estrecha, educación del paciente y familiares respecto a los signos y síntomas de la disección aórtica, control de la presión arterial (evaluar inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o beta bloqueadores).

**D**

**[E:Shekelle]**

*Bondy C, 2008*

*Davenport M, 2010*

**E**

Las principales alteraciones electrocardiográficas observadas en mujeres con ST presentan incluyen: complejos RsR', desviación del eje a la derecha, crecimiento del ventrículo derecho, P-R corto, anormalidades de la onda T y QTc prolongado.

**III**

**[E:Shekelle]**

*Bondy CA, 2006*

*Dalla Pozza R, 2006*

**R**

Cuando existe evidencia electrocardiográfica basal de prolongación del intervalo QTc, se debe evitar el empleo de fármacos que potencialmente prologuen dicho intervalo (anti arrítmicos, antipsicóticos, dopamina, dobutamina, ampicilina, azitromicina, ciprofloxacino, eritromicina, levofloxacino, fluconazol, itraconazol, entre otros).

**C/D**

**[E:Shekelle]**

*Bondy CA, 2006*

*Dalla Pozza R, 2006*

*Bondy CA, 2008*

**E**

Cabe destacar que las alteraciones electrocardiográficas no se han asociado con hipertensión arterial, talla baja, hipertrofia cardíaca o factores metabólicos, sugiriendo que las anomalías de conducción cardíaca y repolarización son características intrínsecas del ST.

**III****[E:Shekelle]***Bondy CA, 2006***R**

En todo paciente con ST una vez establecido el diagnóstico, deberá ser enviado al servicio de Cardiología correspondiente para una evaluación completa que incluya: radiografía de tórax, electrocardiograma, perfil de lípidos, estudios de imagen de corazón y grandes arterias.

**C/D****[E:Shekelle]***Bondy C, 2008**Hjerrild B, 2008**Davenport M, 2010***R**

Al momento de establecer al diagnóstico de ST, se recomienda una evaluación por un cardiólogo experto en enfermedad cardíaca congénita.

**D****[E:Shekelle]***Lin AE, 2007***R**

Al momento del diagnóstico, todo paciente debe tener un estudio de imagen, generalmente ecocardiografía durante la infancia y considerar resonancia magnética en pacientes adolescentes y adultos. Es importante, considerar que algunas anomalías no son visualizadas con el ecocardiograma (arco aórtico transverso elongado, arteria subclavia derecha aberrante y anomalía parcial del retorno venoso pulmonar).

**D****[E:Shekelle]***Davenport M, 2010***R**

El estudio de ecocardiografía y la resonancia magnética (RM) permiten evaluar la dilatación de la raíz aórtica, identificar válvula aórtica bicúspide y coartación de aorta. Las dos técnicas son complementarias y su empleo dependerá de las características individuales de cada paciente.

**C****[E:Shekelle]***Ostberg J, 2004***R**

Cuando la ecocardiografía no permita visualizar con claridad alteraciones cardiovasculares, se sugiere emplear tomografía o RM, para evaluar arterias pequeñas, arco aórtico distal y aorta descendente.

**D****[E:Shekelle]***Bondy CA, 2008*

**R**

El seguimiento del paciente con ST dependerá de su condición clínica. En los pacientes con un sistema cardiovascular aparentemente normal, se puede realizar reevaluación del estudio de imagen en los siguientes escenarios: al pasar a edad adulta, previo a embarazo o evidencia de hipertensión.

**D**

**[E:Shekelle]**

*Bondy CA, 2007*

**R**

En los pacientes con enfermedad cardiovascular, el tratamiento, el período de monitoreo y los estudios de imagen deben ser determinados por el médico Cardiólogo.

**D**

**[E:Shekelle]**

*Bondy CA, 2007*

**E**

La administración de hormona de crecimiento es efectiva para mejorar el crecimiento y la estatura final en mujeres con ST. Se ha observado un incremento de 7,2 cms. en la altura de pacientes con ST que reciben hormona de crecimiento en comparación a un grupo control sin tratamiento.

**Ia/Ib**

**[E:Shekelle]**

*Bryant J, 2007.*

*Li H, 2007*

*Ross J, 2011.*

*Davenport M, 2007.*

*Stephure D, 2005.*

**E**

Existe evidencia de un incremento mayor en la estatura de pacientes con ST que inician la administración de hormona de crecimiento a la edad de 7 - 8 años en comparación a quienes lo inician entre los 12 y 13 años de edad.

**Ib**

**[E:Shekelle]**

*Stephure D, 2005.*

**E**

El tratamiento oportuno con hormona de crecimiento puede corregir la falta de crecimiento y normalizar la altura en los lactantes y niñas con ST.

**Ib**

**[E:Shekelle]**

*Davenport M, 2007.*

**E**

Entre los factores que determinan la estatura adulta en los pacientes con ST que reciben hormona de crecimiento se incluyen: estatura al inicio del tratamiento, respuesta en el primer año de tratamiento, edad de inicio del tratamiento y dosis promedio semanal.

**IIb/III**

**[E:Shekelle]**

*Ranke M, 2007.*

*Soriano-Guillen L, 2005*

*Ramos A, 2008.*

**E**

Las dosis de hormona de crecimiento humana recombinante, entre 0,3 y 0,375 mg/kg/semana, incrementa el crecimiento a corto plazo en las niñas con síndrome de Turner en aproximadamente 3 cms. en el primer año de tratamiento y 2 cms. en el segundo año de tratamiento.

**Ia**  
[E:Shekelle]

*Baxter L, 2008.*

**R**

La somatropina (hormona de crecimiento humana recombinante) se recomienda como una opción de tratamiento en niños con trastornos de crecimiento relacionados con deficiencia de la hormona del crecimiento, Síndrome de Turner, Síndrome de Prader-Willi, enfermedad renal crónica y el síndrome de Noonan.

**A**  
[E:Shekelle]

*Takeda A, 2010.*

**R**

El tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (dosis 0,375 mg/kg/semana) siempre debe ser iniciado y controlado por endocrinólogo pediatra con experiencia especializada en el manejo de los trastornos del crecimiento en niños.

**B**  
[E:Shekelle]

*Takeda A, 2010.*

**R**

El inicio de la hormona de crecimiento debe considerarse tan pronto se demuestra retraso o falla en el crecimiento (disminución de los percentiles de altura) y se han discutido los riesgos y beneficios potenciales con la familia.

**B**  
[E:Shekelle]

*Takeda A, 2010.*  
*Stephure D, 2005.*

**R**

La dosis de hormona de crecimiento debe ser adaptada de acuerdo con la respuesta de crecimiento de cada paciente y se recomienda medir el nivel de IGF-1 al menos de forma anual.

**D**  
[E:Shekelle]

*Bondy C, 2007.*  
*Donaldson M, 2006.*

**R**

Ante el paciente con ST que recibe hormona de crecimiento, se recomienda realizar una evaluación clínica, entre los 4 - 6 meses, con el propósito de evaluar la velocidad de crecimiento, el cumplimiento y para ajustar la dosis.

**D**  
[E:Shekelle]

*Bondy C, 2007.*



**R**

Ante la paciente con ST que no tiene una adecuada respuesta en la curva de crecimiento con la administración de hormona de crecimiento se debe investigar enfermedad celiaca e hipotiroidismo.

**D**

**[E:Shekelle]**

*Bondy C, 2005.*

**R**

Se sugiere suspender el tratamiento con hormona de crecimiento cuando se alcanza la estatura final estimada o la velocidad de crecimiento es menor a 2 cm. en el crecimiento total en 1 año. Esta decisión debe ser realizada por un pediatra o endocrinólogo experto en el tratamiento de niños con trastornos de la hormona de crecimiento.

**D**

**[E:Shekelle]**

*Donaldson M, 2006.*

**E**

La hormona de crecimiento induce resistencia a la insulina, con hiperinsulinemia, la cual no se exagera con la adición de  $17\beta$ -estradiol.

**Ib**

**[E:Shekelle]**

*Gravholt C, 2005.*

**R**

Se recomienda evaluar el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina en las pacientes con ST que reciben tratamiento con hormona de crecimiento.

**B**

**[E:Shekelle]**

*Gravholt C, 2002.*

**E**

La hormona de crecimiento produce cambios en la composición corporal de mujeres con ST. Existe evidencia de aumento de la masa corporal magra y reducción de la adiposidad, independientes al uso de estrógenos.

**IIb/III**

**[E:Shekelle]**

*Ari M, 2006.*

*Wooten N, 2008.*

**E**

La administración de hormona de crecimiento humana recombinante produce cambios en el perfil lipídico, reduce el colesterol total y la lipoproteína de baja densidad e incrementa el nivel de lipoproteína de alta densidad.

**IIb**

**[E:Shekelle]**

*Bannink E, 2009.*

**E**

El tratamiento con hormona de crecimiento, durante un promedio de 5 años, no incrementa de forma permanente la densidad mineral ósea en niñas y mujeres con ST.

**IIb/III**

**[E:Shekelle]**

*Ari M, 2006.*

*Bakalov V, 2003.*

**E**

La administración hormona de crecimiento a mujeres con ST versus grupo control sin tratamiento, durante un promedio 5 años, no mostró diferencias significativa de incremento desproporcionado en las dimensiones del ventrículo izquierdo y del diámetro aórtico ascendente y descendente.

**III****[E:Shekelle]***Bondy C, 2006.**Matura L, 2007.***E**

Los efectos secundarios de la terapia con hormona de crecimiento humana recombinante en niños y adolescentes incluyen erupciones cutáneas y dolor en el sitio de la inyección, fiebre transitoria, ginecomastia prepuberal, artralgias, edema, hipertensión intracraneal benigna, resistencia a la insulina, progresión de la escoliosis y deslizamiento de la epífisis femoral.

**III/IV****[E:Shekelle]***Bolar K, 2008**Krysiak R, 2007.**Souza FM, 2011.***E**

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA) ha determinado que en este momento, la evidencia es inconclusa respecto a un incremento en el riesgo de muerte con el uso de la hormona de crecimiento humana recombinante.

**IV****[E:Shekelle]***FDA drug safety communication, 2011.***E**

Los hallazgos de un estudio observacional europeo, respecto a la mortalidad a largo plazo y las causas de muerte en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento y talla baja idiopática que reciben hormona de crecimiento recombinante durante la infancia mostró que la mayoría de las muertes (76%) fueron causadas por accidentes o suicidios y en menor frecuencia por cáncer o enfermedad cardiovascular.

**IIb****[E:Shekelle]***Sävendahl L, 2012.***R**

La administración de hormona de crecimiento está contraindicada en pacientes con enfermedad crítica grave (sepsis, insuficiencia cardíaca, complicaciones de cirugía a corazón abierto o cirugía abdominal, traumatismo múltiple, insuficiencia respiratoria aguda), en pacientes pediátricos con cierre de epífisis, en pacientes con neoplasia activa y en los dos primeros años tras su remisión. Otras contraindicaciones incluyen: retinopatía proliferativa, e hipertensión intracraneal benigna.

**D****[E:Shekelle]***Krysiak R, 2007.*

<b>E</b>	La administración de oxandrolona (dosis de 0,03 mg/kg/día) en mujeres con ST, incrementa ligeramente la ganancia de altura adulta y tiene un perfil de seguridad adecuado. No afecta la sensibilidad a la insulina.	<b>Ib</b> <b>[E:Shekelle]</b> <i>Menke L, 2011.</i> <i>Menke L, 2010.</i>
<b>E</b>	Evidencia procedente de revisiones narrativas sugieren que la oxandrolona (esteroide anabólico no aromatizante) es una opción en niñas con diagnóstico tardío y con retraso importante en el crecimiento, siempre a una edad cronológica > 9 años y con un control de la maduración ósea y de los signos de virilización.	<b>IV</b> <b>[E:Shekelle]</b> <i>Labarta J, 2010.</i> <i>Donalson M, 2006.</i>
<b>E</b>	La administración de oxandrolona en dosis mayores de 0,06 mg/kg/día, incrementan el riesgo de virilización y acelera la maduración ósea.	<b>IV</b> <b>[E:Shekelle]</b> <i>Bondy C, 2007.</i>
<b>R</b>	No se recomienda la administración de oxandrolona en dosis de 0.06 mg/kg/día en las mujeres con ST que reciben hormona de crecimiento, ante su baja relación riesgo/beneficio.	<b>B/C</b> <b>[E:Shekelle]</b> <i>Menke L, 2010.</i> <i>Ramos A, 2008.</i>
<b>E</b>	Aproximadamente el 85% de los pacientes con ST presentan amenorrea primaria.	<b>IV</b> <b>[E:Shekelle]</b> <i>Gravholt C, 2005.</i>
<b>E</b>	Las niñas con ST tienen significativamente niveles más bajos de estradiol en comparación a niñas pre púberes sin ST (6,4 +/- 4.9 pmol/l versus 12,7 +/- 10.8 pmol/l equivalentes de estradiol respectivamente, $p < 0,01$ ).	<b>III</b> <b>[E:Shekelle]</b> <i>Wilson C, 2003.</i>
<b>E</b>	Los estrógenos se administran a las niñas y adolescentes con el ST, con el objetivo de inducir la pubertad, mantener las características sexuales femeninas y prevenir la osteoporosis.	<b>III/IV</b> <b>[E:Shekelle]</b> <i>Hanton L, 2003.</i> <i>Davenport M, 2010.</i>

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <div style="background-color: #4a7ebb; color: white; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">E</div> | <p>Más del 90% de las mujeres con ST presentan falla ovárica, mientras que entre 5 y 30%, presentan pubertad de forma espontánea.</p>  | <p style="text-align: right;"><b>IV</b><br/>[E:Shekelle]<br/><i>Bondy C, 2007.</i></p>                                |
| <div style="background-color: #4a7ebb; color: white; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">E</div> | <p>La dosis, la vía de administración y el tiempo de inicio de uso de los estrógenos, son factores determinantes para su efecto sobre el crecimiento de pacientes con ST.</p>  | <p style="text-align: right;"><b>Ib</b><br/>[E:Shekelle]<br/><i>Rosenfield R, 2005.</i></p>                           |
| <div style="background-color: #4a7ebb; color: white; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">E</div> | <p>La administración concomitante de estradiol en dosis convencionales no exagera los efectos metabólicos de la hormona de crecimiento.</p>  | <p style="text-align: right;"><b>Ib</b><br/>[E:Shekelle]<br/><i>Gravholt C, 2005.</i></p>                             |
| <div style="background-color: #8ebf4a; color: white; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">R</div> | <p>Previo al inicio de terapia estrogénica, se deben determinar los niveles séricos de gonadotrofinas para excluir la posibilidad de retardo en el desarrollo puberal espontáneo.</p>  | <p style="text-align: right;"><b>D</b><br/>[E:Shekelle]<br/><i>Bondy C, 2007.</i></p>                                 |
| <div style="background-color: #4a7ebb; color: white; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">E</div> | <p>Los estrógenos conjugados derivados de equino constituyen el tipo de estrógeno más utilizado por vía oral para la inducción de la pubertad en la paciente con ST. En la actualidad, los estrógenos por vía transdérmica muestran ventajas: mayor biodisponibilidad de estradiol, al evitar el paso hepático y los niveles plasmáticos son más constantes y estables en el tiempo. (ver cuadro III y IV)</p> | <p style="text-align: right;"><b>III/IV</b><br/>[E:Shekelle]<br/><i>Nabhan Z, 2011.</i><br/><i>Bondy C, 2007.</i></p> |
| <div style="background-color: #8ebf4a; color: white; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">R</div> | <p>La dosis inicial de la terapia hormonal sustitutiva debe ser baja (un décimo o un cuarto de la dosis de sustitución para el adulto) y aumentarse gradualmente, a intervalos de 3 a 6 meses. Para permitir el desarrollo normal de mamas y útero, se sugiere retrasar la adición de progestina por lo menos 2 años después de comenzar el estrógeno o al momento de presentar el primer ciclo menstrual.</p> | <p style="text-align: right;"><b>D</b><br/>[E:Shekelle]<br/><i>Bondy C, 2007.</i><br/><i>Saenger P, 2001.</i></p>     |
| <div style="background-color: #4a7ebb; color: white; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">E</div> | <p>La administración de estradiol por vía subcutánea es segura y efectiva para inducir y mantener la pubertad en mujeres con hipogonadismo.</p>  | <p style="text-align: right;"><b>Ib</b><br/>[E:Shekelle]<br/><i>Nabhan Z, 2009.</i><br/><i>Piippo S, 2004.</i></p>    |

**R**

En las pacientes con disgenesia gonadal, la terapia hormonal sustitutiva debe comenzar a una edad puberal normal y continuar hasta la edad de 50 años. El estradiol transdérmico proporciona la sustitución más fisiológica.

**D**

**[E:Shekelle]**

*Davenport M, 2010*

**R**

Cuando no es posible emplear estrógenos por vía transdérmica (ET), se debe considerar la administración de etinil-estradiol o estradiol oral: las dosis de equivalencias son: 0,1 mg estradiol transdérmico = 2 mg. estradiol oral = 20 g. etinil-estradiol = 1.25 mg estrógenos equinos conjugados.

**D**

**[E:Shekelle]**

*Pinsker J, 2012.*

*Davenport M, 2010.*

**E**

La terapia hormonal sustitutiva es elemental para la normalización de la masa ósea y para alcanzar el crecimiento uterino normal en mujeres con ST.

**IIb/III**

**[E:Shekelle]**

*Cleemann L, 2009*

*Högler W, 2004.*

**E**

La terapia hormonal sustitutiva no produce una reducción significativa de la densidad mineral ósea de columna y cadera, por lo que la prevalencia de osteoporosis y fractura ósea no se incrementa significativamente en las mujeres con síndrome de Turner que reciben tratamiento con estrógeno.

**III**

**[E:Shekelle]**

*Bondy CA, 2006.*

**E**

La administración de terapia hormonal sustitutiva con dosis muy bajas de cypionato estradiol inyectable (0.2 mg/mes) en pacientes con ST a la edad de 12 años en combinación con hormona de crecimiento no ejerce efectos negativos en la estatura final.

**Ib**

**[E:Shekelle]**

*Rosenfield R, 2005.*

**R**

Durante la inducción de la pubertad, la hormona de crecimiento y dosis bajas de estrógenos pueden administrarse en conjunto en pacientes con ST.

**B/C**

**[E:Shekelle]**

*Ross J, 2011.*

*Gravholt C, 2005.*

*Massa G, 2003.*

*Quigley C, 2002*

**R**

La pubertad se debe inducir a una edad que permita a la niña desarrollar los caracteres sexuales secundarios, generalmente no antes de los 12 y no más tarde de los 15 años. Es importante considerar e informar a la familia las ventajas y limitantes del uso de la terapia hormonal de remplazo.

**D****[E:Shekelle]***Labarta J, 2010..***R**

Se recomienda disminuir gradualmente y suspender la terapia hormonal de remplazo en las mujeres con ST aproximadamente a la edad de 50 años, es prioritario considerar las circunstancias individuales de cada paciente.

**C/D****[E:Shekelle]***Hanton L, 2003.**Collett-Solberg P, 2011.***R**

Se debe agregar la administración de progesterona con cualquier tipo de estrógenos, posterior a 12 a 24 meses de iniciar la estrogenoterapia, a una dosis de 5 – 10 mg/día de acetato de medroxiprogesterona.

**D****[E:Shekelle]***Labarta J, 2010.***R**

La historia o antecedente personal de cáncer ginecológico y de trombosis o alteración de la coagulación en la paciente con ST, así como el riesgo familiar de cáncer de mama constituyen contraindicaciones para el uso de estrógenos.

**D****[E:Shekelle]***Bondy C, 2005.*

## 4.4 SUPERVISIÓN DE LA SALUD

### 4.4.1 DE ACUERDO AL GRUPO DE EDAD

#### Evidencia / Recomendación

#### Nivel / Grado

**E**

El cuidado medico de las niñas con síndrome de Turner requiere un asesoramiento continuo y revisiones periódicas de problemas específicos en edades apropiadas. (ver cuadro V)

**IV****[E:Shekelle]***Frías J, 2003.*

**E**

Las malformaciones nefro-urológicas en el ST afectan la estructura renal, la vía urinaria o sus vasos; su prevalencia es cercana al 30% y es mayor en las niñas con cariotipo 45,X.

**III**  
**(E:Shekelle)**

*Di Pinto D, 2010.*

**E**

Las principales malformaciones nefro-urológicas en el ST incluyen riñón en herradura y doble sistema colector.

**III**  
**(E:Shekelle)**

*Di Pinto D, 2010.*

**R**

Del nacimiento al mes de edad, toda paciente con sospecha de síndrome de Turner, deberá ser enviada a: a) servicio de genética médica para examinar la cadera de la niña y descartar displasia, b) efectuar potenciales evocados auditivos al nacimiento, c) realizar valoración inicial por un cardiólogo pediatra, d) medir presión arterial y pulsos periféricos durante cada examen físico, e) realizar ultrasonido renal, f) comunicar y supervisar la posibilidad de problemas de la alimentación debido a alteración en la función motora oral) g) solicitar consulta inicial con el endocrinólogo pediatra para abordar el inicio de la terapia hormonal para el crecimiento y el desarrollo de características sexuales secundarias.

**D**  
**(E:Shekelle)**

*Frías J, 2003.*

**E**

Las pacientes con ST a nivel ocular tienen una mayor prevalencia de epicanto, hipertelorismo y ptosis.

**IV**  
**(E:Shekelle)**

*Labarta J, 2010.*

**E**

Entre el 50 a 85% de las pacientes con ST, tienen enfermedad del oído medio, que habitualmente comienza en la infancia y es una causa frecuente de morbilidad. Los principales problemas incluyen: otitis media supurativa recurrente, otitis media serosa, otitis supurativa crónica con perforación, hipoacusia y predisposición para la formación de colesteatoma.

**III/IV**  
**(E:Shekelle)**

*Hultcrantz M, 2003.*  
*Labarta J, 2010.*

**E**

En la paciente con ST, la pérdida de la audición es progresiva y tiende a ocurrir más rápidamente después de los 35 años de edad, lo que lleva a la presbiacusia temprana.

**III/IV**  
**(E:Shekelle)**

*Hultcrantz M, 2003.*  
*Labarta J, 2010.*

**E**

Aproximadamente 30% de las niñas con TS, tienen estrabismo no familiar, otras alteraciones oculares incluyen: ambliopía, ptosis, alteraciones de cámara anterior, hipermetropía y epicanto bilateral.

**IV**  
**(E:Shekelle)**

*Doswell B, 2006.*

**R**

Los pacientes con síndrome de Turner requieren audiometría al momento del diagnóstico y posteriormente de forma periódica, para evaluar la pérdida auditiva neurosensorial o conductiva secundaria a otitis media recurrente.

**C/D**  
**(E:Shekelle)**

*Dhooge JJ, 2005.*

*Morgan T, 2007.*

**R**

La supervisión del mes al primer año de edad, requiere a) vigilar el peso de la niña, tomando en cuenta que muchas de ellas con linfedema congénito pierden peso durante el primer mes de vida, b) revisar la presión arterial y pulsos periféricos durante cada examen físico, c) evaluación oftalmológica (observar la presencia de estrabismo no alternante), d) en cada visita, revisar datos de otitis media serosa y evaluar la audición, e) examen general de orina y cultivo cuando esté indicado por sospecha de infección, así como ultrasonido renal si se presentan infecciones recurrentes o hipertensión arterial.

**D**  
**(E:Shekelle)**

*Frias J, 2003.*

**E**

En las niñas con ST, existe un incremento en el riesgo de luxación congénita de cadera y el 10% puede desarrollar escoliosis.

**IV**  
**(E:Shekelle)**

*Saenger P, 2001.*

**E**

Dentro de la conformación cráneo facial en ST, hay un ángulo craneal plano con marcada reducción de la base craneal posterior y una cara retrognática. El maxilar es estrecho con paladar arqueado, mientras que la mandíbula tiende a ser ancha y micrognática, lo anterior produce diferentes mal oclusiones molares con mordida cruzada lateral. Otras anomalías incluyen: erupción precoz de dientes secundarios, esmalte fino y raíces cortas.

**IV**  
**(E:Shekelle)**

*Morgan T, 2007.*

*Doswell B, 2006.*



**E**

La inteligencia de los pacientes con ST varía tanto como el de la población normal. Los pacientes con ST tienen un riesgo mayor de alteraciones en los dominios cognitivo, conductual y social, entre estos problemas de aprendizaje, particularmente con respecto a la percepción espacial, la integración visual-motora, las matemáticas, la memoria, la capacidad de atención, la habilidad para formular objetivos y las secuencias del plan de acción para alcanzarlos.

**III/IV****[E:Shekelle]***Ross J; 2000.**Davenport M, 2010.***R**

La supervisión de la salud del año a los 5 años de edad, requiere: a) evaluar el crecimiento de la niña y referir al endocrinólogo pediatra si se identifica talla baja, b) evaluar el lenguaje y referir a la niña a la terapia cuando sea apropiado, c) revisar la presión arterial y los pulsos periféricos en cada examen físico, d) evaluar en cada visita la audición y revisar si existe otitis media serosa, e) revisar la dentición en busca de mal oclusión, f) continuar con tamiz para función tiroidea con intervalos de 1 a 2 años, g) realizar evaluación ortopédica anual, h) vigilar la presencia de problemas en el aprendizaje de las matemáticas, déficit de atención, hiperactividad y dificultad en el desarrollo social, i) informar a la familia sobre la importancia de que la paciente reciba los requerimientos diarios de vitamina D y calcio a través de la dieta o suplementación.

**D****(E:Shekelle)***Frías J, 2003.***E**

La secreción deficiente de insulina y el consecuente incremento en la prevalencia de intolerancia a la glucosa, es una característica fundamental del fenotipo metabólico en el paciente con ST.

**IIb****(E:Shekelle)***Bakalov V, 2004.***R**

Ante el incremento en la prevalencia de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus en el paciente con ST, se recomienda solicitar glucosa plasmática en ayuno, especialmente en los niños que reciben hormona de crecimiento.

**D****[E:Shekelle]***Bondy C, 2005.**Hjerrild B, 2008.*

**E**

Existe una elevada prevalencia e incidencia de autoinmunidad en mujeres con ST, particularmente enfermedad celiaca, enfermedad tiroidea y diabetes mellitus tipo 1. La tiroiditis de Hashimoto es la disfunción tiroidea más frecuente.

**III**  
**(E:Shekelle)**

*Fukuda I, 2009.*  
*Mortensen K, 2009.*

**E**

Durante un período de seguimiento de 5 años en 91 pacientes con ST, el 30% desarrolló hipotiroidismo.

**IIb**  
**(E:Shekelle)**

*El-Mansoury M, 2005.*

**E**

La presencia de anticuerpos anti-tiroideos en mujeres con ST, es más frecuente entre los 20 a 39 años de edad.

**III**  
**(E:Shekelle)**

*Fukuda I, 2009.*

**R**

La supervisión de los 13 a 21 años o más, requiere: a) revisar la presión arterial y pulsos periféricos, b) evaluar el perfil de lípidos, especialmente en aquellas con historia familiar de diabetes mellitus o sobrepeso, c) evaluar la presencia de otitis serosa media e instituir tratamiento, d) vigilar la presencia de escoliosis y xifosis, e) referir al cardiólogo para una evaluación completa, f) continuar la vigilancia de la función tiroidea cada 1 a 2 años, g) evaluar el desarrollo de características sexuales secundarias y h) referir al endocrinólogo pediatra para evaluación de las hormonas sexuales.

**D**  
**(E:Shekelle)**

*Frías J, 2003.*

**R**

Ante la posibilidad de embarazo espontáneo en las mujeres con ST con función ovárica normal que tienen vida sexual activa, deben recibir asesoramiento para el uso de métodos anticonceptivos.

**D**  
**(E:Shekelle)**

*Morgan T, 2007.*

**E**

El incremento en la concentración de enzimas hepáticas, especialmente fosfatasa alcalina y gama glutamil transferasa son frecuentes en pacientes con ST.

**IV**  
**(E:Shekelle)**

*Hjerrild B, 2008.*

**R**

Es importante garantizar a las pacientes con ST una evaluación multidisciplinaria que involucre médicos con especialidad en pediatría, endocrinología, cardiología, otorrinolaringología, oftalmología, ginecología, consejo genético, psicología y psiquiatría.

**D**  
**(E:Shekelle)**

*Gonzalez L, 2012.*  
*Collett-Solberg P, 2011.*  
*Kirk J, 2006.*  
*Conway GS, 2004.*

**R**

La atención médica de las mujeres jóvenes y adultas con ST, requiere de una evaluación clínica orientada y dirigida por un grupo multidisciplinario, que no se limite a problemas específicos asociados a ST, sino también a la detección de osteoporosis, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad y dislipidemia.

**D**  
**(E:Shekelle)**

*Pinsker J, 2012.*  
*Bondy C, 2007.*

**R**

Las mujeres con ST debe aspirar a tener un índice de masa corporal inferior a 25 kg/m<sup>2</sup> y una relación cintura / cadera inferior a 0,80.

**D**  
**(E:Shekelle)**

*Collett-Solberg P, 2011.*

**R**

Los estudios de laboratorio que deben solicitarse en las pacientes con ST, en intervalos de 1 a 2 años, deben incluir: biometría hemática completa, creatinina sérica, BUN, glucosa en ayuno, enzimas hepáticas, perfil de lípidos y pruebas de función tiroidea.

**D**  
**(E:Shekelle)**

*Bondy C, 2007.*

## 5. ANEXOS

### 5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

La búsqueda sistemática de información se enfocó a documentos obtenidos acerca de la temática **Diagnóstico, Tratamiento y Cuidado de la salud en Síndrome de Turner**. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

#### Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **inglés y español**.
- Documentos publicados los últimos **5 años** o, en caso de encontrarse escasa o nula información, documentos publicados los últimos **10 años**.
- Documentos enfocados **diagnóstico y tratamiento**.

#### Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés.

#### Estrategia de búsqueda

##### Primera Etapa

Esta primera etapa consistió en buscar documentos relacionados al tema Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Turner en PubMed. Las búsquedas se limitaron a humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de Guías de Práctica Clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término **Turner syndrome**. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio **4** resultados, de los cuales se utilizaron **1** documento en la elaboración de la guía.

Búsqueda	Resultado
("Turner Syndrome/complications"[Mesh] OR "Turner Syndrome/diagnosis"[Mesh] OR "Turner Syndrome/drug therapy"[Mesh] OR "Turner Syndrome/prevention and control"[Mesh] OR "Turner Syndrome/therapy"[Mesh] ) Filters: published in the last 10 years; Humans; Practice Guideline; Guideline; English; Spanish	4

**Algoritmo de búsqueda:**

1. - turner syndrome [Mesh]
2. - Practice guideline [ptyp]
3. - Guideline [ptyp]
4. - # 2 OR # 3
5. - # 1 AND # 4
6. - English [Lang]
7. - Spanish [Lang]
8. - # 6 OR # 7
9. - # 5 AND # 8
10. - "2002"[PDAT]: "2012"[PDAT]
11. - # 9 AND # 10
12. - # 1 AND (# 2 OR # 3) AND (# 6 OR # 7) AND # 10

**Segunda Etapa**

En esta etapa se realizó la búsqueda en **Fisterra, NHS, NGC, AHRO, Alberta medical association, CMA Infobase, ACP, ICSI, NZGG, SIGN, Singapore, Ministry of Health, Guía Salud y excelencia clínica** con el término **Turner syndrome**. Sólo se obtuvieron de NICE 1 resultado y de NGC 1 resultado, de los cuales no se utilizó ninguno para la elaboración de la guía por no haber sido considerado pertinente por el grupo de desarrollo.

**Tercera Etapa**

Se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas en PubMed, en el rango de tiempo, de 2002 a 2012. Se obtuvieron 14 resultados, de los cuales se utilizaron 5 documentos en la elaboración de la guía.

Búsqueda	Resultado obtenido
"Turner Syndrome/complications"[Mesh] OR "Turner Syndrome/diagnosis"[Mesh] OR "Turner Syndrome/drug therapy"[Mesh] OR "Turner Syndrome/prevention and control"[Mesh] OR "Turner Syndrome/therapy"[Mesh] ) Filters: published in the last 10 years; Humans; Systematic Reviews; English; Spanish	14

Se realizó la búsqueda de meta análisis, considerando el mismo rango en fechas de publicación, se obtuvo sólo un resultado que fue utilizado en la guía.

Búsqueda	Resultado obtenido
Meta-Analysis, English, Spanish, Publication Date from 2002 to 2012	1

Se realizó la búsqueda de ensayos clínicos, se obtuvieron 77 resultados, de los cuales se utilizaron 11 documentos en la elaboración de la guía.

Búsqueda	Resultado obtenido
"Turner Syndrome/complications"[Mesh] OR "Turner Syndrome/diagnosis"[Mesh] OR "Turner Syndrome/drug therapy"[Mesh] OR "Turner Syndrome/prevention and control"[Mesh] OR "Turner Syndrome/therapy"[Mesh] ) Filters: published in the last 10 years; Humans; Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; English; Spanish	77

También se buscaron estudios comparativos y multicéntricos relacionados a síndrome de Turner, se obtuvieron 77 documentos, de los cuales se utilizaron 66 documentos en la elaboración de la guía.

Búsqueda	Resultado obtenido
"Turner Syndrome/complications"[Mesh] OR "Turner Syndrome/diagnosis"[Mesh] OR "Turner Syndrome/drug therapy"[Mesh] OR "Turner Syndrome/prevention and control"[Mesh] OR "Turner Syndrome/therapy"[Mesh] ) Filters: published in the last 10 years; Humans; Comparative Study; Multicenter Study; English; Spanish	77

También se buscaron consensos, recomendaciones, revisiones narrativas, cartas y editoriales os relacionados a síndrome de Turner, se obtuvieron 116 documentos, de los cuales se utilizaron 32 documentos en la elaboración de la guía.

Búsqueda	Resultado obtenido
Search ( "Turner Syndrome/complications"[Mesh] OR "Turner Syndrome/diagnosis"[Mesh] OR "Turner Syndrome/drug therapy"[Mesh] OR "Turner Syndrome/prevention and control"[Mesh] OR "Turner Syndrome/therapy"[Mesh] ) Filters: published in the last 10 years; Humans; Consensus Development Conference; Review; Editorial; English; Spanish	116

## 5.2 ESCALAS DE GRADACIÓN

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

<b>Categoría de la evidencia</b>	<b>Fuerza de la recomendación</b>
<b>Ia.</b> Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	<b>A.</b> Directamente basada en evidencia categoría I
<b>Ib.</b> Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
<b>IIa.</b> Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	<b>B.</b> Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
<b>IIb.</b> Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
<b>III.</b> Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	<b>C.</b> Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
<b>IV.</b> Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	<b>D.</b> Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

### 5.3 ESCALAS DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA

**Cuadro 1. Prevalencia de Manifestaciones Clínicas en el Síndrome de Turner**

<p>Más Frecuente (&gt; de 50% de los individuos)</p> <p>Deficiencia del crecimiento</p> <p>Disgenesia Gonadal</p> <p>Linfedema de manos y pies</p> <p>Uñas convexas o hundidas</p> <p>Maxila estrecha</p> <p>Micrognatia</p> <p>Tórax ancho y pezones pequeños</p> <p>Cubito valgus</p> <p>Cuarto metacarpiano corto</p> <p>Exostosis tibial</p> <p>Tendencia a la Obesidad</p> <p>Otitis media recurrente</p>
<p>Frecuencia media (&lt; 50% de los individuos)</p> <p>Pérdida de la audición</p> <p>Nevi pigmentado</p> <p>Cuello alado</p> <p>Anormalidades renales</p> <p>Anomalías cardiovasculares</p> <p>Hipertensión</p> <p>Hipotiroidismo</p> <p>Intolerancia a la Glucosa</p> <p>Hiperlipidemia</p>
<p>Frecuencia Baja (&lt; 5% de los individuos)</p> <p>Escoliosis, lordosis y xifosis</p> <p>Osteoporosis</p> <p>Gonadoblastoma</p> <p>Enfermedad intestinal inflamatoria</p> <p>Cáncer de Colon</p> <p>Neuroblastoma</p> <p>Artritis reumatoide juvenil</p> <p>Enfermedad Hepática</p>

FUENTE: FRÍAS JL, DAVENPORT ML; COMMITTEE ON GENETICS AND SECTION ON ENDOCRINOLOGY. HEALTH SUPERVISION FOR CHILDREN WITH TURNER SYNDROME. PEDIATRICS 2003;111:692-702



**CUADRO II. HALLAZGOS DISMÓRFICOS EN TALLA BAJA Y EL SÍNDROME ASOCIADO**

HALLAZGO	SÍNDROME ASOCIADO
NARIZ CORTA CON ANTEVERSIÓN DE NARINAS	SMITH-LEMLI-OPITZ
AUSENCIA DE TEJIDO ADIPOSO	LEPRECHAUNISMO
ALOPECIA	PROGERIA
ASIMETRÍA DE LA CARA / BRAZOS / PIERNAS	RUSSELL-SILVER
VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE	TURNER
CATARATA (CONGÉNITA)	HALLERMANN-STREIFF
LABIO Y PALADAR HENDIDO	DEFICIENCIA DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO
CLINODACTILIA	RUSSELL-SILVER
COARTACIÓN DE AORTA	TURNER
CRIPTORQUIDIA	NOONAN, SÍNDROME DE PRADER-WILLI, RUBINSTEIN-TAYBI
CUBITO VALGO	TURNER
EPICANTO	DOWN
PALADAR ARQUEADO ALTO	SÍNDROME DE DELECIÓN 22q11, SHOX
HIRSUTISMO	COFFIN-SIRIS, CORNELIA DE LANGE
HIPOGONADISMO	ROBINOW, SMITH-LEMLI-OPITZ
PEZONES INVERTIDOS	TURNER
LINFEDEMA CONGÉNITA	TURNER
MICROPENE	SÍNDROME DE PRADER-WILLI, DEFICIENCIA DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO
HIPOTONÍA MUSCULAR	SÍNDROME DE PRADER-WILLI
DISPLASIA UNGUEAL, UÑAS CONVEXAS	TURNER
NEVI MÚLTIPLE	TURNER
PTOSIS	AARSKOG, DUBOWITZ, NOONAN, TURNER
ESTENOSIS DE VÁLVULA PULMONAR	NOONAN
ACORTAMIENTO CUARTO METACARPIANO	TURNER
TELANGIECTASIA EN CARA	BLOOM
CARA TRIANGULAR	RUSSELL-SILVER

FUENTE: OOSTDIJK W, GROTE FK, DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA SM, WIT JM. DIAGNOSTIC APPROACH IN CHILDREN WITH SHORT STATURE. HORM RES 2009;72:206-217.

**CUADRO III. TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER**

<b>Edad(años)</b>	<b>Sugerencias específicas según edad</b>	<b>Comentarios</b>
0-11	Monitoreo de pubertad espontánea por personal experto y niveles de FSH/LH séricas	El tratamiento con dosis bajas de estrógenos puede no inhibir el crecimiento en estatura asociado a la hormona del crecimiento Estradiol a dosis: 0.2-0.4 mg/día
12-13	Ante desarrollo espontáneo y hormona folículo estimulante elevada, iniciar bajas dosis de estrógenos	Intramuscular (Depot) 0.2 – 0.4 mg mensual; o transdérmico
12.5-15	Aumento progresivo durante 2 años de estradiol hasta llegar a dosis del adulto	
16	Agregar progesterona cíclica después de 2 años de estrógeno sólo o cuando presente la primera menstruación	
14-30	Continuar con dosis altas de estradiol	Normalmente los niveles de estrógenos son altos entre los 15 y 30 años de edad
30-50	Continuar con dosis bajas de estradiol con fines de proteger masa ósea	Se pueden usar anticonceptivos por vía oral con monitoreo de grosor endometrial (USG), control de factores de riesgo de osteoporosis, Evaluar mastografía y Densitometría.
Mayores de 50 años	La decisión de uso debe ser similar a la que se considerada en mujeres postmenopáusicas	

**TOMADO DE:** 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.

**CUADRO IV. MODALIDADES TERAPÉUTICAS DE TERAPIA HORMONAL EN EL SÍNDROME DE TURNER**

<b>Variable</b>	<b>Comentario</b>
Inducción	Inicio y seguimiento a la edad de 12 años si la paciente ha sido previamente tratada con Hormona del crecimiento humano (HCH); y a la edad de 14 años aunque no haya sido tratada
Estrógenos	Estrógenos conjugados derivados equinos (ECE), Inicio 0.3 mg al día; etinilestradiol, 2-5 microgramos al día, o 17 beta estradiol en parche Después de 6 meses, si la respuesta es pobre en desarrollo mamario por estado de Tanner, aumentar la dosis. Después de un año agregar un progestágeno en forma cíclico los días 1-12 días, o días 15 a 21, o 15 a 25 días o 15 a 28 días del ciclo menstrual.
Progestágenos	Acetato de Medroxiprogesterona 10 mg diariamente 1-12 días, o días 15 a 21, o 15 a 25 días o 15 a 28 días o noretindrona 0.7-1 mg en los días 1-12 días, o días 15 a 21, o 15 a 25 días o 15 a 28 del ciclo menstrual.
Mantener la Terapia	Usando regímenes cíclicos, La dosis de ECE puede ser incrementada a 1.2 mg por día, o el etinilestradiol de 10 a 20 microgramos si es necesario. Los tratamientos continuos pueden ser usados diariamente con estrógenos, bajas dosis de progestágenos o bajas dosis de anticonceptivos orales aumentando la dosis de acuerdo a la respuesta. El uso de estrógenos en bajas dosis transdérmica es relativamente reciente utilizándolos en forma combinada con progestágenos.
Menopausia	No hay datos documentados sobre el uso en forma continua y prolongada o en el tiempo de suspensión del tratamiento hormonal en pacientes con ST. LA interrupción quedara de acuerdo a la individualización

FUENTE: SYBERT VP, McCauley E. TURNER'S SYNDROME. N ENGL J MED 2004;351:1227-1238

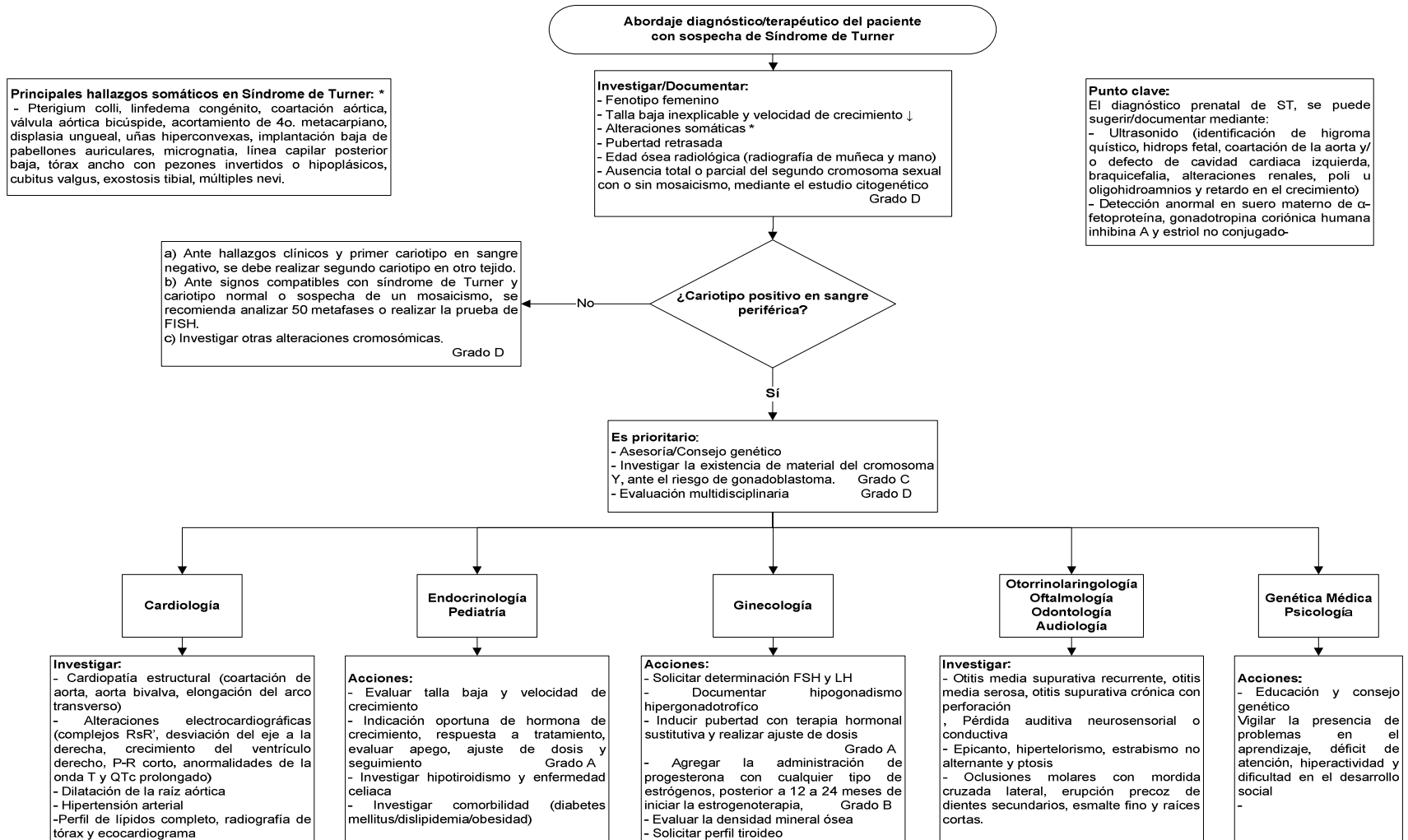
**CUADRO V. PROPUESTA DE SEGUIMIENTO DE LA PACIENTE CON SÍNDROME DE TURNER**

	Diagnostico / Basal	Cada 12 a 18 meses	Cada 5 años	Entre los 6 - 8 años	Adolescente	Todas las visitas	Edad Adulta
Cardíaca	Evaluación clínica por cardiólogo Realizar Ecocardiograma Evaluar raíz Aórtica, alteración valvular Evaluar uso de Antibióticos Profilácticos	Ecocardiograma si hay dilatación de la raíz aórtica			Examen Cardiológico Ecocardiograma		Evaluación Cardiovascular Ecocardiograma Cada 5 años
Renal	Ultrasonido		Ultrasonido Renal, urocultivo si hay alteraciones anatómicas		Ultrasonido renal, Urocultivo si hay alteraciones renales		Ultrasonido Biometría hemática, estudios de función renal: creatinina, BUN, examen general de orina cada 2 años
Presión arterial						Checar	Monitoreo y Tratamiento en caso de hipertensión arterial
Función Tiroideo	Perfil Tiroideo (TSH, T3 y T4) Anticuerpos Tiroideos	Perfil Tiroideas					Perfil Tiroideo
Audición y oídos	Evaluación Integral	En caso necesario valoración del Lenguaje y en caso necesario Terapia del Lenguaje		Valoración Audiológica		Investigar otitis media	
Linfedema	Valoración desde Recién Nacido					Revisión de Nevos pigmentados	
Visión / Estrabismo		Ambliopía Referir a Oftalmólogo					
Dental				Referir al odontólogo			
Enfermedad Gastrointestinal Nutrición	Estudios de función hepática		Estudios de función hepática. Investigar enfermedad celiaca				Estudios de función hepática
Talla Baja	Talla y peso en base a tablas de crecimiento			Valorar Hormona del Crecimiento de acuerdo a edad	De acuerdo a edad considerar Terapia Hormonal Estrogénica	Tablas de Peso y Talla Cada 3 meses en caso de uso de Hormona del Crecimiento	
Inducción de la Pubertad					Solicitar HFS y HL		Estrógenos cíclicos y

					Evaluar edad ósea Ultrasonido pélvico Comenzar dosis bajas de estrógenos a la edad 13 años		progestinas  Evaluación mamaria y Papanicolaou
Obesidad Intolerancia a la glucosa	Evaluar índice de masa corporal		Evaluar índice de masa corporal			Control de Peso, nutrición y ejercicio	Solicitar Glucosa en ayuno y Perfil de Lípidos cada 2 años Dieta baja en grasa y ejercicio
Salud ósea	Exclusión Luxación congénita cadera	Ante escoliosis referir al Especialista	Evaluar densidad Mineral ósea en la Pubertad tardía				Evaluar densidad Mineral ósea cada 3 o 4 años
Área Psicosocial y Educación	Evaluar la función global y referir a grupos de apoyo y psicólogo		Apoyo Vocacional			Valorar desempeño escolar y social	Promover Estilos de vida sanos

## 5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO

### ALGORITMO 1. DIAGNOSTICO Y EVALUACIÓN CLÍNICA EN EL SÍNDROME DE TURNER



## 5.5 TABLA DE MEDICAMENTOS

## MEDICAMENTOS MENCIONADOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DE SÍNDROME DE TURNER DEL CUADRO BÁSICO DE &lt;IMSS&gt;

Clave	Principio activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
010.000.1521.00	Clormadinona	Oral. Adultos: Amenorrea: 6 a 10 mg/día, durante 5 a 10 días. Sangrado uterino: 2 mg durante 10 días a partir del 16° día del ciclo.	TABLETA Cada tableta contiene: Acetato de clormadinona 2 mg Envase con 10 tabletas.	6 a 12 meses	Retención de líquidos, congestión mamaria, distensión abdominal, aumento de peso, vómito, náusea, acné, pigmentación de la piel, colestasis intrahepática, eritema, eritema nodoso, urticaria, migraña, hipertensión arterial, trombosis y hemorragia cerebral, depresión.	Ampicilina, barbitúricos, fenitoína y tetraciclinas. Por su actividad glucocorticoide disminuye la tolerancia a la glucosa.	Hipersensibilidad al fármaco, carcinoma mamario, enfermedad tromboembólica, enfermedad cerebrovascular, ictericia colestásica, insuficiencia hepática.
010.000.1501.00	Estrógenos Conjugados	Oral. Adultos: 0.625 a 1.250 mg/día durante 21 días de cada mes (no administrar el medicamento por una semana).	GRAGEA O TABLETA Cada gragea o tableta contiene: Estrógenos conjugados de origen equino 0.625 mg Envase con 42 grageas o tabletas.	6 a 12 meses	Edema, cefalea, retención de líquidos, urticaria, anorexia, náusea, vómito, meteorismo, migraña, congestión mamaria, trombosis arterial, cloasma. Aumenta la presión arterial, depresión, hepatitis, irritabilidad.	El fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y dexametasona disminuyen su efecto. Eritromicina y ketoconazol aumentan su concentración plasmática.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, carcinoma estrógeno dependiente, ictericia colestásica, eventos tromboembólicos activos y sangrado genital no diagnosticado. Precauciones: Hipertrigliceridemia, insuficiencia hepática, hipertensión arterial, hipocalcemia, mujeres no histerectomizadas, diabetes mellitus, endometriosis, hipotiroidismo
010.000.1506.00	Estrógenos Conjugados	Vaginal. Adultos: Una a dos aplicaciones en 24 horas, durante 21 días de cada mes. Se recomienda una aplicación diaria por 7 días y posteriormente 1 aplicación 2 ó 3 veces a la semanas según se controlen los síntomas locales.	CREMA VAGINAL Cada 100 g contiene: Estrógenos conjugados de origen equino 62.5 mg Envase con 43 g y aplicador				
010.000.1508.00	Estrógenos Conjugados y Medroxiprogesterona	Oral Adultos: Una gragea cada 24 horas, sin suspender	GRAGEA Cada gragea contiene: Estrógenos conjugados de origen equino 0.625 mg Acetato de Medroxiprogesterona 2.5 mg Envase con 28 grageas.				

010.000.3044.00	Medroxiprogesterona	Oral Adultos: 10 mg/ día durante los últimos 10 días del ciclo.	TABLETA Cada tableta contiene: Acetato de Medroxiprogesterona 10 mg Envase con 10 tabletas.	6 meses	Eritema, eritema nodoso, urticaria, migraña, hipertensión arterial, enfermedad cerebrovascular, depresión. Alteraciones en el patrón de sangrado menstrual, amenorrea, sangrado intermenstrual. A veces ictericia por hepatitis, obstrucción biliar, tumor hepático y accidentes trombo-embólicos. Disminución de la densidad mineral ósea	La Aminoglutetimida disminuye su biodisponibilidad.	Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco, neoplasia genital o de mama, osteopenia y/o osteoporosis confirmada. Precauciones: Antecedente tromboembólicos, disfunción hepática. El uso de medroxiprogesterona, como anticonceptivo de larga acción, deberá limitarse a no más de 2 años de uso continuo.
010.000.5163.00	Somatotropina	Intramuscular o subcutánea. Niños: 0.16 UI/kg, tres veces por semana. No administrar más de 12 UI/m <sup>2</sup> de superficie corporal por semana.	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Somatotropina biosintética 1.33 mg	6 a 12 meses	Cefalea, debilidad, hiperglucemia, edema periférico, lipodistrofia en el sitio de la inyección, ginecomastia, mialgia	Los cortico esteroides inhiben el efecto estimulador del crecimiento	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, lesión intracraneal, niños con epífisis cerradas. Precauciones: Hipopituitarismo, diabetes mellitus, neonatos
010.000.5167.00		Subcutánea o intramuscular Adultos: 0.018 a 0.036 UI/ kg de peso corporal/ día. Niños: 2.1 a 3 UI/ m <sup>2</sup> de superficie corporal/ día ó 0.7 a 1.0 mg/ m2 de superficie corporal/ día.	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada cartucho con dos compartimientos uno con liofilizado contiene: Somatotropina 5.3 mg equivalente a 16 UI y otro con el diluyente. Envase con un cartucho con dos compartimientos, uno con liofilizado y otro con el diluyente.				
010.000.5167.01			SOLUCIÓN INYECTABLE Cada cartucho con dos compartimientos uno con liofilizado contiene: Somatotropina 5.3 mg equivalente a 16 UI y otro con el diluyente. Envase con frasco ampula con liofilizado y ampolleta con 2 ml de diluyente.				
010.000.4215.00	Progesterona	Tópica. Adultos: Una medida del aplicador de 2.5 g de gel en cada glándula mamaria, todos los días del mes.	GEL Cada 100 g contienen: Progesterona 1.0 g Envase con 80 g de gel con regla dosificadora.	6 meses	Rash en aplicación local, cefalea cloasma facial y tromboflebitis en uso sistémico	Ninguna de importancia clínica.	Hipersensibilidad al fármaco, procesos malignos y mujeres menores de 12 años.



## 6. GLOSARIO

**Alelos:** formas alternativas del mismo gen. Si las secuencias de DNA en un locus dado (a menudo un gen o un marcador) varía entre diferentes cromosomas en la población, cada diferente versión es un alelo. Si hay dos alelos en un locus dado, el alelo que es menos común en la población es el alelo menor.

**Amenorrea:** ausencia de la menstruación por 90 días o más.

**Andrógenos:** hormonas esteroides de 19 átomos de carbono producidas en el testículo, corteza suprarrenal y ovario. Los principales son la testosterona y la androstendiona. Estos se biotransforman en estrógenos.

**Aneuploidía:** número cromosómico anormal, diferente del número cromosómico haploide (23) o diploide (46).

**Braquidactilia:** dedos cortos.

**Cariotipo:** es el ordenamiento en base a número y morfología de la constitución cromosómica de un individuo. En el caso de los humanos es 46XX en el sexo femenino y 46XY en el sexo masculino.

**Climaterio:** fase en el proceso de envejecimiento durante la cual una mujer pasa de la etapa reproductiva a la no reproductiva y se inicia alrededor de los 45 años y puede permanecer hasta los 70 años.

**Codón:** para la síntesis o traducción de una proteína, un codón es un triplete ribonucleótido en el RNA mensajero que es ensamblado por el anticodón de una molécula de RNA de transferencia acarreadora del aminoácido específico.

**Codón de paro:** UAA, UGA, UAG no codifican para aminoácido alguno, son la señal para la terminación de la traducción.

**Codón de paro prematuro:** se genera, mediante una mutación puntual, alguno de los tripletes UAA, UGA, UAG sensores de la terminación de la traducción previo al fin de la secuencia proteica. Las proteínas truncadas son comúnmente inestables y rápidamente degradadas. Se anotan como G532X donde el codón de una glicina es mutado a un codón de paro.

**Congénito:** cualquier rasgo o enfermedad que existe desde el nacimiento.

**Consejo genético:** un proceso educativo a corto plazo para asesorar a individuos y familias que tienen una enfermedad genética o el riesgo de tenerla. La consejería genética les brinda a los pacientes información acerca de su enfermedad y les ayuda a tomar decisiones informadas.

**Cromosoma en anillo:** cromosoma anormal unido en sus extremos formando un anillo.

**Cubitus valgus:** angulación interna de la articulación del codo.

**Diagnóstico prenatal:** es todo evento, técnica o herramienta de diagnóstico, sea clínica, imagenológica o bioquímica, que se aplica durante la vida embrionaria-fetal y nos permite conocer el estado de salud del producto, descubrir un defecto congénito y poder dirigir mejor el manejo en los casos de enfermedad o alteración fetal.

**Defecto congénito:** cualquier defecto presente en el momento del nacimiento, bien sea causado por genes mutantes o por eventos prenatales que no son genéticos.

**Deformidad de Madelüng:** protrusión leve del extremo inferior del cúbito hasta una luxación completa de la articulación radio-cubital con desviación radial marcada de la mano.

**Dimorfismo Sexual:** diferencia en el aspecto exterior, entre los individuos machos y hembras de una misma especie.

**Disgenesia Gonadal:** gónada con formación anormal, conllevando trastornos en su grado de diferenciación.

**Disgenesia Gonadal del Síndrome de Turner:** gónada con formación anormal, en donde los ovarios consisten únicamente en estroma sin la capacidad de producir estrógenos, con fenotipo femenino normal y presencia de órganos genitales internos.

**Epicanto:** pliegue cutáneo en el canto interno del borde palpebral superior.

**Estrógenos:** hormonas esteroides de 18 átomos de carbono que se producen principalmente en el ovario y en menor proporción en otros tejidos. Los principales son: estradiol, estrona y estriol. En la mujer postmenopáusica predomina la estrona, cuya formación ocurre en tejidos periféricos a partir de andrógenos ováricos y suprarrenales.

**Estrógenos conjugados:** preparaciones farmacológicas que contienen una mezcla de diversos estrógenos, siendo sus principales constituyentes el sulfato de estrona, sulfato de equilina y la 17 dihidroequilina. Según su origen se clasifican en equinos y vegetales.

**Expresividad variable:** característica de entidades que van de fenotipo atenuado a severo pasando por una gama de manifestaciones clínicas.

**Fenotipo:** características observables en una célula, órgano o individuo. Éstas están sujetas a la información genética (genotipo) y a influencias ambientales.

**Gen:** secuencia de DNA genómico o mitocondrial que es transcrita a un RNA mensajero y traducida a una proteína.

**Genoma:** grupo total de diferentes moléculas de DNA de un organelo, una célula o un organismo. El genoma humano está contenido en 46 cromosomas lineales (22 pares de autosomas y dos cromosomas sexuales XX o XY). Además del DNA mitocondrial contenido en un cromosoma circular dentro de las mitocondrias.

**Genotipo:** constitución genética de un individuo, sea en su totalidad o en un locus específico.

**Hemicigoto:** individuo sin alelo para un locus por ejemplo todos los genes del cromosoma X o del Y de un varón XY están en copia única por lo que será hemicigoto para cada uno de esos genes; distinto a la mujer que contiene XX podrá denominarse homocigota o heterocigota para los genes del cromosoma X.

**Heredabilidad:** es la proporción de la variación fenotípica en un rasgo de la población, atribuible a la variación genotípica entre individuos. La variación entre individuos se puede deber a factores genéticos y/o ambientales. Los análisis de heredabilidad estiman las contribuciones relativas de las diferencias en factores genéticos y no-genéticos a la varianza fenotípica total en una población.

**Herencia ligada al X:** patrón hereditario de una entidad donde el gen responsable de la misma se encuentra localizado en el cromosoma X.

**Heterocigoto:** individuo que tiene dos alelos diferentes en un locus, comúnmente uno es normal y el otro anormal.

**Homocigoto:** individuo que tiene dos alelos idénticos en un locus, pueden ser normales ambos o no serlo; suele describirse como homocigoto AA si tiene dos alelos que funcionan normalmente, u homocigoto aa cuando presenta dos alelos mutados.

**Locus:** (plural loci) es una localización cromosómica única que define la posición de un gen individual o una secuencia de ADN.

**Malformación:** un defecto estructural heredado en un órgano o parte de un órgano, que proviene de un desarrollo fetal anormal.

**Marcador genético:** es una variable de la secuencia de DNA que tiene un componente no variable que es suficientemente específico para localizarlo en un locus genómico único y un componente variable que es suficientemente heterogéneo para identificar diferencias entre individuos y entre cromosomas homólogos en un individuo. Los marcadores genéticos tienen un papel fundamental en el mapeo genético.

**Monosomía:** que posee una sola copia de un cromosoma en particular, en vez de las dos copias normales.

**Mosaicismo:** presencia de dos o más poblaciones celulares en el mismo sujeto.

**Mutación:** cambio o sustitución de un desoxiribonucleótido en la secuencia del DNA de un individuo.

**Mutación Silenciosa:** debido a una redundancia en el código genético varios codones con diferencia en el tercer ribonucleótido codifican para el mismo aminoácido por lo que un cambio o mutación silenciosa del DNA no implicará cambio en la secuencia de aminoácidos de la proteína.

**Mutación Puntual:** cambio en la secuencia del DNA en un solo nucleótido que origina el cambio de un aminoácido. Se anotan 482G>A o bien R117H, en el primer caso en el desoxinucleótido 482 una guanina es sustituida por una adenina y que ocasiona que en el codón 117 una Histidina (H) sustituya a una arginina (R).

**Mutación que cambia el marco de lectura:** causada por la inserción o delección de nucleótidos, en un número no múltiplo de 3 ocasionando que a partir de ella todos los codones se desfasen y, por ende en adelante, la secuencia de aminoácidos sea distinta. Uno de estos “nuevos” codones es un codón de paro prematuro generando una proteína truncada.

**Mutación Sin Sentido:** cambio en la secuencia del DNA originando un codón de paro prematuro y por ello la terminación de la traducción y acortamiento de la proteína.

**Pectus excavatum:** zona hundida en la región del esternón.

**Penetrancia:** es la probabilidad de que un fenotipo esperado se exprese en una persona con un genotipo particular. Es completa o del 100% para una enfermedad cuando al tener un individuo el gen mutado la ha de expresar durante su vida. Es incompleta o baja para una enfermedad cuando el individuo tiene el gen mutado, lo transmite a parte de su descendencia, pero el mismo nunca expresa la enfermedad.

**Polimorfismo:** implica que existen dos o más variantes genéticas en un locus designado. Un locus que es polimórfico tiene al menos dos alelos alternativos. Estrictamente, existencia de dos o más variantes (alelos, fenotipos, variantes de secuencia, variantes de estructura cromosómica) a frecuencias importantes en la población. Los usos más laxos entre genetistas moleculares incluyen 1) cualquier variante de secuencia que se encuentra en una frecuencia mayor a 1% en una población, 2) cualquier variante de secuencia no patogénica, prescindiendo de la frecuencia.

**Portador:** se nombra así a la mujer que en uno de sus XX lleva un gen mutado para una entidad recesiva ligada al X. Igualmente de los padres de un hijo con padecimiento autosómico recesivo, quienes portan de manera obligada uno de los dos genes que tiene el hijo enfermo, aunque el término más utilizado es heterocigotos obligados.

**Pubertad:** lapso en el que un ser humano se hace funcionalmente capaz de reproducirse con desarrollo físico y psicológico. La edad de inicio de la pubertad esta entre los 9 a 16 años. Durante este lapso se desarrollan los caracteres sexuales secundarios.

**Pubertad retrasada:** se considera cuando una niña no desarrolla caracteres sexuales secundarios después de los trece años, o bien cuando la menarquía no se ha presentado después de los 16 años o a los 5 años después de los caracteres sexuales secundarios.

**Talla baja:** es el individuo con talla graficada 2 o más desviaciones standard(SD) de la media o debajo de la percentil 3.

**Teletelia:** localización de los pezones por fuera de la línea media claviclar.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Abulhasan SJ, Tayel SM, al-Awadi SA. Mosaic Turner syndrome: cytogenetics versus FISH. *Ann Hum Genet* 1999;63:199-206.
2. Alfrevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003252.
3. Amundson E, Boman UW, Barrenäs ML, et al. Impact of growth hormone therapy on quality of life in adults with turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1355-1359.
4. Ari M, Bakalov VK, Hill S, Bondy CA. The effects of growth hormone treatment on bone mineral density and body composition in girls with turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4302-4305.
5. Baena N, De Vigan C, Cariati E, et al. Turner syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet A* 2004;129A:16-20.
6. Baguet JP, Douchin S, Pierre H, et al. Structural and functional abnormalities of large arteries in the Turner syndrome. *Heart* 2005;91:1442-1446.
7. Bakalov VK, Van PL, Baron J, et al. Growth hormone therapy and bone mineral density in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4886-4889.
8. Bakalov VK, Chen ML, Baron J, et al. Bone mineral density and fractures in Turner syndrome. *Am J Med* 2003;115:259-264.
9. Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ, et al. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3516-3520.
10. Bannink EM, van der Palen RL, Mulder PG, et al. Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: metabolic consequences. *Horm Res* 2009;71:343-349.
11. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Hormona de crecimiento recombinante en niñas y adolescentes con síndrome de Turner (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
12. Bolar K, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:344-351.
13. Bondy CA. New issues in the diagnosis and management of Turner syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2005;6:269-280.
14. Bondy CA, Cenicerros I, Van PL, et al. Prolonged rate-corrected QT interval and other electrocardiogram abnormalities in girls with Turner syndrome. *Pediatrics* 2006;118:1220-1225.
15. Bondy CA, Van PL, Bakalov VK, Ho VB. Growth hormone treatment and aortic dimensions in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1785-1788.
16. Bondy CA. Aortic dissection in Turner syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2008;23:519-526.
17. Bondy CA. Congenital cardiovascular disease in Turner syndrome. *Congenit Heart Dis* 2008;3:2-15.
18. 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.
19. Brant WO, Rajimwale A, Lovell MA, et al. Gonadoblastoma and Turner syndrome. *J Urol* 2006;175:1858-1860.

20. Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S. A characteristic cluster of fetal sonographic markers that are predictive of fetal Turner syndrome in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1016-1020.
21. Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD004440.
22. Carlson M, Silberbach M. Dissection of the aorta in Turner syndrome: two cases and review of 85 cases in the literature. *J Med Genet* 2007;44:745-749.
23. Cleemann L, Hjerrild BE, Lauridsen AL, et al. Long-term hormone replacement therapy preserves bone mineral density in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009;161:251-257.
24. Collett-Solberg PF. Update in growth hormone therapy of children. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:573-579.
25. Collett-Solberg PF, Gallicchio CT, Coelho SC, et al. Endocrine diseases, perspectives and care in Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55:550-558.
26. Conway GS. Considerations for transition from paediatric to adult endocrinology: women with Turner's syndrome. *Growth Horm IGF Res* 2004;14:77-84.
27. Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, et al. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev* 2006;27:468-484.
28. Dalla Pozza R, Bechtold S, Käb S, et al. QTc interval prolongation in children with Ulrich-Turner syndrome. *Eur J Pediatr* 2006;165:831-837.
29. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1487-1495.
30. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, 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.
31. Devernay M, Ecosse E, Coste J, Carel JC. Determinants of medical care for young women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3408-3413.
32. Dhooge IJ, De Vel E, Verhoye C, et al. Otologic disease in turner syndrome. *Otol Neurotol* 2005;26:145-150.
33. Di Pinto D, Balestracci A, Dujovne N, et al. Nephrourologic pathology in girls with Turner syndrome. *Arch Argent Pediatr* 2010;108:353-357.
34. Donaldson MD, Gault EJ, Tan KW, Dunger DB. Optimizing management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. *Arch Dis Child* 2006;91:513-520.
35. Doswell BH, Visootsak J, Brady AN, Graham JM Jr. Turner syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 2006;45:301-313.
36. Dulac Y, Pienkowski C, Abadir S et al. Cardiovascular abnormalities in Turner's syndrome: what prevention?. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;101:485-490.
37. Elsheikh M, Casadei B, Conway GS, Wass JA. Hypertension is a major risk factor for aortic root dilatation in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol* 2001;54:69-5973.
38. El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, et al. Hypothyroidism is common in turner syndrome: results of a five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2131-2135.
39. Even L, Cohen A, Marbach N, et al. Longitudinal analysis of growth over the first 3 years of life in Turner's syndrome. *J Pediatr* 2000;137:460-464.

40. Fechner PY, Davenport ML, Qualy RL, et al. Differences in follicle-stimulating hormone secretion between 45,X monosomy Turner syndrome and 45,X/46,XX mosaicism are evident at an early age. *Endocrinol Metab* 2006;91:4896-4902.
41. Fukuda I, Hizuka N, Kurimoto M, et al. Autoimmune thyroid diseases in 65 Japanese women with Turner syndrome. *Endocr J* 2009;56:983-986.
42. FDA drug safety communication: ongoing safety review of recombinant human growth hormone (somatropin) and possible increased risk of death. 2011. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm237773.htm>.
43. Frías JL, Davenport ML; Committee on Genetics and Section on Endocrinology. Health supervision for children with Turner syndrome. *Pediatrics* 2003;111:692-702.
44. Graham GE, Allanson JE, Gerritsen JA. Chromosomal Disorders. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR (Eds). *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 5th ed. UK: Churchill Livingstone, London 2007:1038-1057.
45. Gravholt CH. Clinical practice in Turner syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005;1:41-52.
46. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young* 2006;16:430-436.
47. Gravholt CH, Hjerrild BE, Naeraa RW, et al. Effect of growth hormone and 17beta-oestradiol treatment on metabolism and body composition in girls with Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2005;62:616-622.
48. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Müller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3199-3202 .
49. Gravholt CH, Naeraa RW, Brixen K, et al. Short-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome decreases fat mass and insulin sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pediatrics* 2002;110:889-896.
50. Grether-González P, Cámara-Polanco V, Ulloa-Avilés V, et al. Prenatal diagnosis by amniocentesis. Clinical and cytogenetic experience in 1,500 cases. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78:493-503.
51. Gonzalez L, Witchel SF. The patient with Turner syndrome: puberty and medical management concerns. *Fertil Steril*. 2012 Aug 7.
52. Gunther DF, Eugster E, Zagar AJ, et al. Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life. *Pediatrics*. 2004 Sep;114(3):640-644.
53. Hanton L, Axelrod L, Bakalov V, Bondy CA. The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome. *J Womens Health* 2003;12:971-977.
54. Hernández-Andrade E , Leis-Marquez M, Ahued-Ahued R. Complicaciones asociadas al uso de amniocentesis diagnóstica en la segunda mitad del embarazo, realizada con o sin guía ultrasonográfica continua. *Perinatol Reprod Hum* 2000;14:7-13.
55. Hjerrild BE, Mortensen KH, Gravholt CH. Turner syndrome and clinical treatment. *Br Med Bull* 2008;86:77-93.
56. Höglér W, Briody J, Moore B, et al. Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal study using dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:193-199.
57. Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, et al. Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation* 2004;110:1694-1700.
58. Hultcrantz M. Ear and hearing problems in Turner's syndrome. *Acta Otolaryngol* 2003;123:253-257.

59. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwińska A, Okopień B. Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep* 2007;59:500-516.
60. Kirk J, Clayton P. Specialist services and transitional care in paediatric endocrinology in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol* 2006;65:59-63.
61. Labarta JI, de arriba A, Mayayo E, Ferrández-Longás A. Actualización en el tratamiento y seguimiento del síndrome de Turner (ST). *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2010;1:74-80.
62. Laurencikas E, Söderman E, Davenport M, et al. Metacarpophalangeal pattern profile analysis as a tool for early diagnosis of Turner syndrome. *Acta Radiol* 2005;46:424-430.
63. Li H, Banerjee S, Dunfield L, et al. Recombinant Human Growth Hormone for Treatment of Turner Syndrome: Systematic Review and Economic Evaluation [Technology report number 96]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
64. Lin AE, Silberbach M. Focus on the heart and aorta in Turner syndrome. *J Pediatr* 2007;150:572-574.
65. Longui CA, Rocha MN, Martinho LC, et al. Molecular detection of XO - Turner syndrome. *Genet Mol Res* 2002;1:266-270.
66. Loscalzo ML, Van PL, Ho VB, et al. Association between fetal lymphedema and congenital cardiovascular defects in Turner syndrome. *Pediatrics* 2005;115:732-735.
67. Massa G, Verlinde F, De Schepper J, et al. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child* 2005 ;90:267-268.
68. Massa G, Heinrichs C, Verlinde S, et al. 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;88:4168-4174.
69. Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007 ;116:1663-1670.
70. Matura LA, Sachdev V, Bakalov VK, et al. Growth hormone treatment and left ventricular dimensions in Turner syndrome. *J Pediatr* 2007;150:587-591.
71. Meng H, Hager K, Rivkees SA, Gruen JR. Detection of Turner syndrome using high-throughput quantitative genotyping. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3419-3422.
72. Menke LA, Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1151-1160.
73. Menke LA, Sas TC, Stijnen T, et al. Effect of oxandrolone on glucose metabolism in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr* 2011;75:115-122.
74. Moreno-García M, Fernández-Martínez FJ, Barreiro Miranda E. Chromosomal anomalies in patients with short stature. *Pediatr Int* 2005;47:546-549.
75. Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007;76:405-410.
76. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome--influence of age. *Clin Exp Immunol* 2009;156:205-210.
77. Nabhan ZM, Eugster EA. Medical care of girls with Turner Syndrome: where are we lacking? *Endocr Pract* 2011;17:747-752.
78. Nabhan ZM, Dimeglio LA, Qi R, et al. Conjugated oral versus transdermal estrogen replacement in girls with Turner syndrome: a pilot comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2009-2014.
79. Nathwani NC, Unwin R, Brook CG, Hindmarsh PC. Blood pressure and Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2000 ;52:363-370.



80. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet* 1991;87:81-83.
81. Nishi MY, Domenice S, Medeiros MA, et al. Detection of Y-specific sequences in 122 patients with Turner syndrome: nested PCR is not a reliable method. *Am J Med Genet* 2002;107:299-305.
82. Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res* 2009;72:206-217.
83. Ostberg JE, Donald AE, Halcox JP, et al. Vasculopathy in Turner syndrome: arterial dilatation and intimal thickening without endothelial dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5161-5166.
84. Ostberg JE, Brookes JA, McCarthy C, et al. A comparison of echocardiography and magnetic resonance imaging in cardiovascular screening of adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5966-5971.
85. Papp C, Beke A, Mezei G, et al. Prenatal diagnosis of Turner syndrome: report on 69 cases. *J Ultrasound Med* 2006;25:711-717.
86. 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;89:3241-3247.
87. Pinsker JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:994-1003.
88. 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;87:2033-2041.
89. Ramos AV, Silva IN, Goulart EM. Turner syndrome: searching for better outcomes. *Clinics* 2008;63:173-178.
90. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet* 2001;358:309-314.
91. Ranke MB, Lindberg A, Ferrández Longás A, et al. Major determinants of height development in Turner syndrome (TS) patients treated with GH: analysis of 987 patients from KIGS. *Pediatr Res* 2007;61:105-110.
92. Ronaghi M. Pyrosequencing for SNP genotyping. *Methods Mol Biol* 2003;212:189-95.
93. Rosenfield RL, Devine N, Hunold JJ, et al. 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.
94. Ross JL, Roeltgen D, Kushner H, et al. The Turner syndrome-associated neurocognitive phenotype maps to distal Xp. *Am J Hum Genet* 2000;67:672-681.
95. Ross JL, Quigley CA, Cao D, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1230-1242.
96. Ruiz C, Lamm F, Hart PS. Turner syndrome and multiple-marker screening. *Clin Chem* 1999;45:2259-2261.
97. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, et al. Aortic valve disease in Turner syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1904-1909.
98. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3061-3069.
99. Säwendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* 2000;137:455-459.

100. Säwendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGHE study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:213-217.
101. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4735-4742.
102. Shaffer LG; American College of Medical Genetics Professional Practice and Guidelines Committee. American College of Medical Genetics guideline on the cytogenetic evaluation of the individual with developmental delay or mental retardation. *Genet Med* 2005;7:650-654.
103. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5197-204.
104. Souza FM, Collett-Solberg PF. Adverse effects of growth hormone replacement therapy in children. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55:559-565.
105. Stephure DK; Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3360-3366.
106. Stochholm K, Juul S, Juel K, Weis NR, and Gravholt CH. Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay, and Mortality in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3897-3902.
107. Surerus E, Huggon IC, Allan LD. Turner's syndrome in fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:264-267.
108. Sutton EJ, McInerney-Leo A, Bondy CA, et al. Turner syndrome: four challenges across the lifespan. *Am J Med Genet A* 2005 ;139A:57-66.
109. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:1227-1238.
110. Takeda A, Cooper K, Bird A, et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14:1-209.
111. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010;27:1-7.
112. Vermeesch JR, Fiegler H, de Leeuw N, et al. Guidelines for molecular karyotyping in constitutional genetic diagnosis. *Eur J Hum Genet* 2007;15:1105-1114.
113. Wiktor A, Van Dyke DL. FISH analysis helps identify low-level mosaicism in Ullrich-Turner syndrome patients. *Genet Med* 2004;6:132-135.
114. Wiktor AE, Van Dyke DL. Detection of low level sex chromosome mosaicism in Ullrich-Turner syndrome patients. *Am J Med Genet A* 2005;138A:259-261.
115. Wilson CA, Heinrichs C, Larmore KA, et al. Estradiol levels in girls with Turner's syndrome compared to normal prepubertal girls as determined by an ultrasensitive assay. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:91-96.
116. Wooten N, Bakalov VK, Hill S, Bondy CA. Reduced abdominal adiposity and improved glucose tolerance in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2109-2114.

## 8. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades del Instituto Mexicano del Seguro Social las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el Instituto Mexicano del Seguro Social y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Asimismo, se agradece a las autoridades de Instituto Mexicano del Seguro Social su valiosa colaboración en la <enunciar los procesos realizados> de esta guía.

### **Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS**

Srita. Luz María Manzanares Cruz	Secretaria División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajero División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

## 9. COMITÉ ACADÉMICO.

### **Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE**

Dr. José de Jesús González Izquierdo	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefe de área
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Gloria Concepción Huerta García	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador