



UNIVERSIDAD DE OVIEDO



CENTRO INTERNACIONAL
DE POSTGRADO

CAMPUS DE EXCELENCIA
INTERNACIONAL

**INFERTILIDAD, ALTERNATIVAS
REPRODUCTIVAS Y COMPLICACIONES
OBSTÉTRICAS EN PACIENTES AFECTAS CON
SÍNDROME DE TURNER**

MÁSTER UNIVERSITARIO EN BIOLOGÍA
Y
TECNOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**JAVIER DEL RÍO RIEGO
TUTOR: IÑAKI ARROYOS SOLAGUREN**

Junio 2016

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no habría sido posible sin la contribución de muchas personas y por ello quisiera mostrarles mi agradecimiento.

A todos los grandes profesionales que forman parte de la clínica de reproducción asistida Fiv Center Madrid por haberme acogido, en especial a Irene y a Marta por su paciencia, por sus ganas de enseñarme, por hacer los días tan divertidos y por la mejor hora del desayuno.

A Iñaki, mi tutor, por haberme dado la oportunidad de realizar las prácticas en Fiv Center, por enseñarme y por haberse dedicado a este trabajo para que saliera adelante.

A Almu por hacer más ameno los ratos en el piso de locos y por todos los ánimos.

A todos mis compañeros del Máster, en especial al grupo dos de prácticas por los buenos ratos y por hacer las clases tan amenas.

A Bea, Fátima, Inés, Sara y Shuyana por todas las risas, los momentos vividos y porque Oviedo no habría sido tan especial sin vosotras.

A Manu por animarme a hacer este Máster, por todo el apoyo recibido desde kilómetros de distancia y por estar en los buenos y malos momentos.

A mis amigos por estar ahí y por el apoyo incondicional aún estando lejos de casa.

A mi familia por todo el esfuerzo que han hecho para que este año tan genial haya tenido lugar y por animarme en esta aventura.

RESUMEN

El Síndrome de Turner es un trastorno genético caracterizado por la pérdida o anomalías estructurales de un cromosoma X y que afecta a 1 de cada 2.500 mujeres nacidas vivas. Etiológicamente viene determinado por no disyunción meiótica, haploinsuficiencia de genes y mecanismos de *imprinting*. Las manifestaciones clínicas varían entre pacientes, pero generalmente se relaciona con talla baja, coartación aórtica, disgenesia gonadal e insuficiencia ovárica primaria. Las terapias endocrinas administradas pueden incluir hormona de crecimiento, estrógenos y progesterona para promover el crecimiento y el desarrollo puberal, aunque la edad de inicio del tratamiento todavía está en debate. Las técnicas de reproducción asistida como la criopreservación de ovocitos y de tejido ovárico, la maduración *in vitro* o la donación de ovocitos ofrecen opciones reproductivas en aquellos casos en los que no se produzca un embarazo espontáneo. Sin embargo, existen evidencias de numerosas complicaciones obstétricas como la disección aórtica, hipertensión, preeclampsia, eclampsia, malformaciones fetales y abortos involuntarios.

Palabras claves: Síndrome de Turner, disgenesia gonadal, talla baja, técnicas de reproducción asistida, disección aórtica.

ABSTRACT

Turner syndrome is a genetic disorder characterized by loss or structural abnormalities of one X chromosome and affects 1 in 2,500 live-born women. Etiologically it is determined by nondisjunction, haploinsufficiency gene and imprinting mechanism. Clinical manifestations vary among patients, but is usually associated with short stature, aortic coarctation, gonadal dysgenesis and primary ovarian failure. Endocrine therapies administered may include growth hormone, estrogen and progesterone to promote growth and pubertal development, although the age of start of treatment is still in debate. Assisted reproductive techniques such as oocyte cryopreservation of ovarian tissue, *in vitro* maturation or oocyte donation offer reproductive choices in cases where a spontaneous pregnancy does not occur. However, there is evidence of many obstetrical complications such as aortic dissection, hypertension, preeclampsia, eclampsia, fetal malformations and miscarriages.

Keywords: Turner syndrome, gonadal dysgenesis, short stature, assisted reproductive techniques, aortic dissection.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADN:	Ácido desoxirribonucleico
AMH:	Hormona antimülleriana
ASRM:	Sociedad Americana de Medicina Reproductiva
CGH:	Hibridación genómica comparativa
DGP:	Diagnóstico Genético Preimplantacional
DO:	Disgenesia ovárica
FISH:	Hibridación fluorescente <i>in situ</i>
FIV:	Fecundación <i>in Vitro</i>
FIV-TE:	Fecundación <i>in Vitro</i> y Transferencia Embrionaria
FSH:	Hormona folículo estimulante
GH:	Hormona de crecimiento
GnRH:	Hormona liberadora de gonadotropina
hCG:	Gonadotropina coriónica humana
HELLP:	Hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y conteo de plaquetas bajo
hMG:	Gonadotropina menopáusica humana
ICSI:	Microinyección intracitoplasmática con espermatozoides
LH:	Hormona luteinizante
MIV:	Maduración <i>In Vitro</i>
mm:	Milímetros
MII:	Metafase de la meiosis II
PCR:	Reacción en cadena de la polimerasa
SHOX:	Short stature homeobox-containing gene

- ST:** Síndrome de Turner
- TE:** Transferencia embrionaria
- TRA:** Técnicas de reproducción asistida

ÍNDICE DE CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN	3
1.1.	GENERALIDADES	3
1.2.	ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE TURNER.....	4
1.2.1.	<i>Origen del fallo cromosómico</i>	4
1.2.2.	<i>Mosaicismos y causas</i>	5
1.2.2.1.	Haploinsuficiencia y desbalance génico	6
1.2.2.2.	Mecanismo de imprinting	7
1.2.3.	<i>Isocromosomas y cromosoma Y</i>	7
1.3.	CLÍNICA DEL SÍNDROME DE TURNER	8
1.4.	DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE TURNER.....	11
1.4.1.	<i>Diagnóstico prenatal</i>	11
1.4.2.	<i>Diagnóstico postnatal</i>	12
1.4.3.	<i>Indicación del cariotipo</i>	13
1.5.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL SÍNDROME DE TURNER	13
1.5.1.	<i>Talla baja y hormona del crecimiento</i>	13
1.5.2.	<i>Patología aórtica</i>	14
1.5.3.	<i>Hipogonadismo y tratamiento hormonal</i>	14
2.	JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	15
3.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	16
3.1.	HIPÓTESIS	16
3.2.	OBJETIVOS.....	16
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	17
4.1.	DISEÑO	17
4.2.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	17
4.3.	CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	18
4.3.1.	<i>Criterios de inclusión</i>	18
4.3.2.	<i>Criterios de exclusión</i>	18

5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	19
5.1.	INFERTILIDAD EN EL SÍNDROME DE TURNER.....	19
5.1.1.	<i>Disgenesia ovárica</i>	19
5.1.2.	<i>Pubertad y reemplazo hormonal</i>	20
5.1.3.	<i>Insuficiencia ovárica primaria</i>	22
5.2.	REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN MUJERES CON SÍNDROME DE TURNER	22
5.2.1.	<i>Preservación de la fertilidad</i>	23
5.2.1.1.	Criopreservación de ovocitos.....	23
5.2.1.2.	Criopreservación de tejido ovárico	25
5.2.1.3.	Maduración in vitro de ovocitos	27
5.2.2.	<i>Programa de donación de ovocitos y de embriones</i>	30
5.3.	COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS EN EL SÍNDROME DE TURNER	32
5.3.1.	<i>Riesgos maternos</i>	32
5.3.1.1.	Diseción aórtica.....	32
5.3.1.2.	Otros desórdenes cardiovasculares	36
5.3.1.3.	Otras complicaciones obstétricas.....	37
5.3.2.	<i>Riesgos fetales</i>	38
6.	CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS	40
7.	BIBLIOGRAFÍA	41
8.	ANEXO	46

1. INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años se han desarrollado numerosos avances científicos que han permitido explicar la naturaleza y las causas de numerosos síndromes que afectan al ser humano. Gracias a estos progresos, se puede llevar a cabo un mejor abordaje de los mismos en términos de tratamiento. Además, el establecimiento de protocolos de manejo de estos trastornos ha permitido que gran parte de estos pacientes tengan una mejor calidad de vida mejor y puedan cumplir sus deseos reproductivos.

1.1. GENERALIDADES

El síndrome de Turner (ST), o también conocido como Síndrome de Bonnevie-Ullrich-Turner fue descrito por primera vez en 1930 por el pediatra Otto Ullrich en una niña de 8 años con talla baja y cuello alado. Ocho años más tarde, el endocrinólogo Henry Turner publicó los casos de 7 mujeres con talla baja, cuello alado, cúbito valgo e infantilismo sexual. Aunque las primeras investigaciones clínicas apuntaban a que esta enfermedad se debía a un defecto primario en la hipófisis, más tarde fue redefinido como un trastorno genético humano causado por la falta total o en parte de uno de los cromosomas X que se asociaba con un síndrome de insuficiencia ovárica primaria [1].

No fue hasta 1959 cuando Ford y col. realizaron el primer análisis cromosómico en estas mujeres, encontrando un cromosoma X (45,X) en lugar de dos (46,XX). Sus investigaciones y las que les sucedieron, permitieron establecer que las anomalías cromosómicas más comunes asociadas con el ST incluyen la completa monosomía X en todas las líneas celulares y una variedad de anormalidades más complicadas. Éstas implican al cromosoma X con mosaico genético de dos líneas celulares en el individuo, una normal y una anormal [1].

Este trastorno constituye una de las anomalías cromosómicas humanas más frecuentes. La prevalencia de todos los cariotipos asociados al ST se estima en aproximadamente uno de cada 2500 nacidos vivos femeninos. Sin embargo, la monosomía X puede estar presente en hasta el 3% de todas las concepciones y menos del 1% de los fetos con una línea celular 45,X sobreviven, dado que la mayoría terminan en abortos espontáneos [2].

Este síndrome tiene una base genética, con características que implican numerosas especialidades clínicas como ginecología, embriología, pediatría, endocrinología, cardiología, otorrinolaringología, oftalmología y otras especialidades [3].

1.2. ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE TURNER

1.2.1. *Origen del fallo cromosómico*

Las aneuploidías del cromosoma X como es el ST surgen a través de varios mecanismos diferentes. Puede ser consecuencia de una no disyunción, una rotura cromosómica o una pérdida del cromosoma durante la ovogénesis, la espermatogénesis o en los primeros estadios de desarrollo embrionario tras la fecundación [4].

En su mayor parte estos fallos se producen *de novo* en individuos con cariotipo somático normal. Tanto en el óvulo como en el espermatozoide, para garantizar la adecuada segregación de los cromosomas es fundamental el emparejamiento y la sinapsis de los cromosomas homólogos y el inicio de la recombinación meiótica antes de la primera división meiótica (meiosis I). En una situación normal, la primera división meiótica finaliza con la segregación de los cromosomas homólogos en los polos opuestos para dar lugar a dos células hijas que se componen de dos cromátidas hermanas [5].

En la segunda división meiótica (meiosis II), se produce la segregación de las dos cromátidas hermanas que migran a los polos opuestos para crear cuatro células hijas genéticamente distintas. La no disyunción se podrá producir de varias formas: ambos cromosomas homólogos pueden viajar al mismo polo en la meiosis I; ambas cromátidas hermanas pueden viajar al mismo polo en la meiosis II; y la separación prematura de las cromátidas hermanas se puede producir en la meiosis I o II resultando en la segregación inapropiada al mismo polo (**Figura 1**) [5].

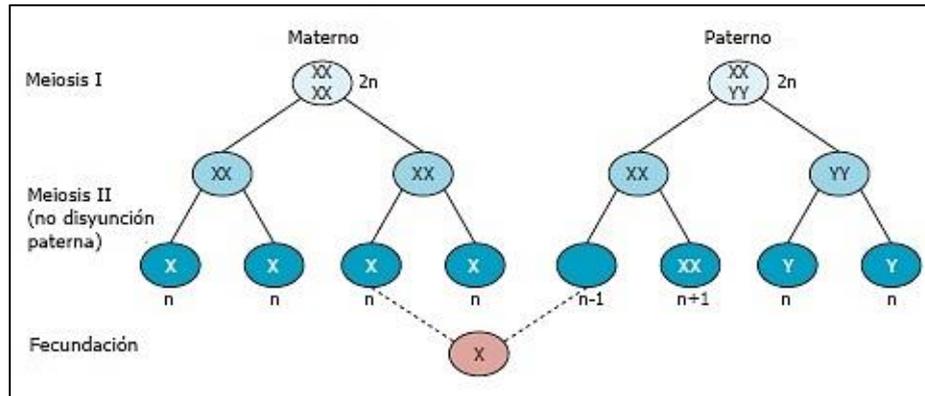


Figura 1. Esquema de un proceso de no disyunción meiótica I en la línea germinal paterna. Modificado de Hong y col. [4].

Esta no disyunción parece que es provocada además de por una segregación inadecuada de los cromosomas, por un retardo de la anafase o un fallo en el *checkpoint* de control cromosómico en la meiosis. Si el óvulo o bien el espermatozoide han sufrido esta pérdida, el individuo que se forme a partir de la fertilización portará este error cromosómico. Algunos estudios sobre el origen parental del cromosoma X retenido en pacientes afectos de ST 45,X, revelan que el cromosoma X de origen paterno se pierde dos veces más que el cromosoma X materno, dado que los embriones 45,Y, a diferencia de los 45,X, son normalmente letales. Sin embargo, existe controversia en cuanto al origen. En cuanto a la edad de los progenitores, algunos investigadores sugieren que no existe correlación entre esta y la no disyunción, aunque constituye un factor de riesgo [6].

1.2.2. Mosaicismos y causas

En otros pacientes es común el mosaicismo, con una prevalencia del 30% de los sujetos analizados por varios grupos. En estos individuos se observaron dos o más líneas celulares derivadas del mismo cigoto (45,X/46,XX) y en al menos una de ellas existen alteraciones numéricas o estructurales de un cromosoma X. Este mosaico genético puede ser generalizado o estar limitado a un tejido, lo que dificulta mucho su diagnóstico a no ser que se estudie el tejido afecto. Estos individuos parecen apoyar la teoría mitótica, la cual afirma que la pérdida de uno de los cromosomas no se produce en los gametos, sino que se origina más tarde, durante el primer periodo del desarrollo embrionario en las primeras semanas de gestación [5].

A su vez este mosaicismo provoca una gran variedad de manifestaciones fenotípicas en las pacientes afectas con ST y que parecen estar explicadas por tres teorías: la

haploinsuficiencia de genes del cromosoma X, los efectos inespecíficos provocados por un desbalance de dosis génica y el fenómeno de *imprinting* por la falta de un cromosoma X [7].

Basándose, en que estadísticamente sólo el 1% de estos fetos llegan a término, se ha especulado que la mayor parte de los pacientes de ST son en realidad mosaicos no detectados. Se postula que, en los individuos 45,X la supervivencia fetal necesita de un mosaicismo, al menos en algún órgano o tejido, para poder sobrevivir [5].

1.2.2.1. Haploinsuficiencia y desbalance génico

Por definición, la monosomía X del ST implica la ausencia de múltiples genes procedentes del cromosoma X perdido. Es por ello que existe una haploinsuficiencia génica, es decir, la presencia en una sola dosis, cuando ambas son necesarias para un correcto desarrollo. Ésta podría constituir la base patogénica de las alteraciones fenotípicas presentes en estas pacientes como la talla baja, infertilidad o anomalías anatómicas, entre otras. Uno de los genes relacionados con esta dosis baja es el gen *SHOX* (Short stature homeobox-containing gene) que se encuentra en la región Xp22.23 (**Figura 2**), que ha sido relacionada con un fenotipo específico, la estatura baja y deformidades esqueléticas [7, 8].

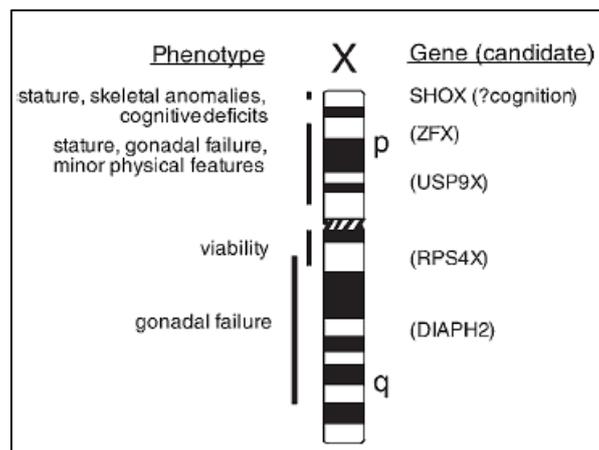


Figura 2. Bando del cromosoma X donde se encuentra la región *SHOX* y otras regiones implicadas en el fenotipo del Síndrome de Turner. Tomado de Ross & Zinn [9].

El gen *SHOX* se localiza en una región pseudoautosómica del cromosoma X y habitualmente escapa a la inactivación del cromosoma X, por lo que en condiciones normales está presente en doble dosis génica. Cuando se pierde una copia de este gen, por

la ausencia de uno de los cromosomas X, la única copia que queda no es suficiente para llevar a cabo correctamente su función y se den las manifestaciones típicas del ST. Posiblemente la dosis génica de otros locus localizados en el brazo corto del cromosoma X contribuyan a la variabilidad observada en el retraso del crecimiento [9].

1.2.2.2. Mecanismo de *imprinting*

Algunas características de pacientes con ST referidas al perfil neurocognitivo como el aprendizaje y el lenguaje, han sido relacionadas con locus sometidos a *imprinting*. El *imprinting* es la marca o impronta del ácido desoxirribonucleico (ADN) que permite a la célula diferenciar la procedencia parental de los genes, y aunque afecta a un número limitado de ellos, es un fenómeno muy importante para el desarrollo. Esta marca genómica dirige la expresión monoalélica dependiendo de su procedencia paterna o materna. Parece ser que la expresión de un locus en el cromosoma X varía dependiendo de la procedencia de éste, aunque existe controversia en cuanto a los resultados obtenidos [5, 8].

Otro factor influyente en fase de estudio parece ser la epigenética en genes ligados al cromosoma X [10].

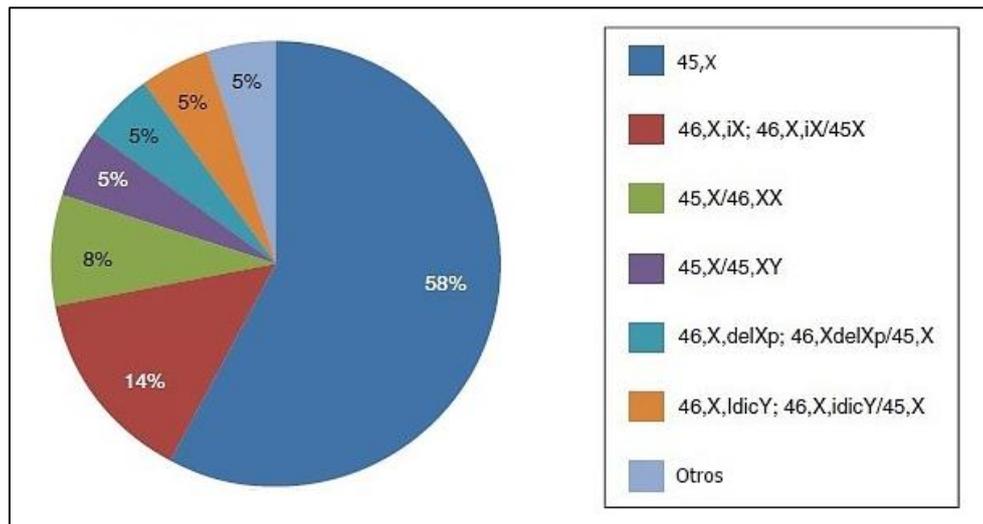
1.2.3. *Isocromosomas y cromosoma Y*

Otro cariotipo típico de pacientes con ST es el 46,X,iso (X), que contiene un cromosoma X fragmentado y que se presenta como segunda línea celular en pacientes mosaicos. Este isocromosoma X resulta de procesos de recombinación meiótica defectuosos, que implican secuencias repetitivas pericentroméricas que provocan la eliminación de la mayor parte del brazo corto y la duplicación del brazo largo. La incidencia de este cariotipo es de un 14-20% [2].

Por último, un 5% de pacientes con ST presentan mosaicismo 45,X/46,XY, en donde solo presentan parte del material genético de cromosoma Y. Estos cariotipos tienen lugar como resultado de un fallo mitótico que ocasiona la pérdida del cromosoma Y en el feto originalmente 46,XY. Como consecuencia se suelen desarrollar genitales ambiguos y signos de virilización. En aquellos casos de ST en los que se determina la presencia de

este cromosoma, generalmente muestra alteraciones estructurales tales como delección del gen SRY, inversiones y otras alteraciones cromosómicas (**Gráfico 1**) [11].

De esta forma se ha demostrado que el origen de este síndrome es cromosómico y que generalmente se trata de un fallo en la separación o segregación de los cromosomas sexuales durante las primeras divisiones celulares del embrión, originando células hijas con una carga genética desigual [2].



Gráfica 1. Principales cariotipos encontrados en un estudio realizado en 400 niñas y mujeres con ST. Modificado de Bondy [2].

1.3. CLÍNICA DEL SÍNDROME DE TURNER

El espectro clínico de las pacientes con ST es muy variable y aunque no existe ninguna característica específica de este trastorno, el conjunto de todas confiere un fenotipo común. Aquellos pacientes que presentan las características asociadas al síndrome, como talla baja cuya altura adulta final media es de cerca de 150 cm, cuello alado, disgenesia gonadal y otros hallazgos asociados a monosomía del X, pueden ser diagnosticados de forma más precoz (**Figura 3**). Sin embargo, los mosaicos pueden pasar inadvertidos, y es difícil establecer una correlación genotipo-fenotipo, debido a la imposibilidad de conocer la carga genética exacta en la globalidad de los tejidos diana [12].

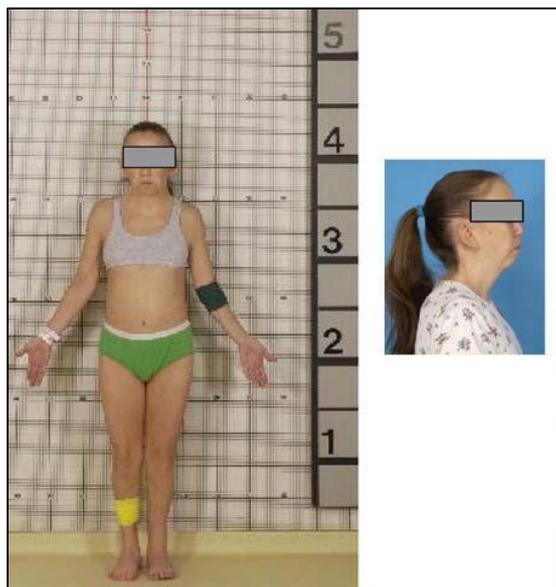


Figura 3. Fenotipo de una paciente con cariotipo 45,X de 32 años que fue diagnosticada debido a problemas cardiovasculares. Se observa el cuello alado y talla baja. Modificado de Bondy [11].

Aunque la asociación entre cariotipo y fenotipo ha sido reconocida en numerosos casos, no es del todo predictiva. Así, las anomalías externas y malformaciones cardíacas y/o nefrológicas son comunes en monosomías impuras. Sin embargo, el 40% de los pacientes con patrones de mosaico presentan menarquia espontánea y menores características externas. Además, aquellos casos en donde existe la presencia de un isocromosoma se asocian con trastornos neurosensoriales e inmunológicos, sin malformaciones congénitas [13]. Por otro lado, aquellas pacientes en las que existe presencia de material cromosómico Y tienen mayor probabilidad de sufrir un tumor gonadal temprano [14].

La haploinsuficiencia de la expresión de genes como el gen *SHOX*, parece ser una de las causas que puedan explicar algunas características fenotípicas como la estatura baja, la otitis media crónica o problemas de aprendizaje [2].

Otras patologías observadas en pacientes con ST son trastornos endocrinos como la diabetes mellitus tipo 1 y 2 muy frecuentes en este síndrome; enfermedades autoinmunes como la artritis; y anomalías cardiovasculares como la dilatación de la raíz de la aorta, la hipertensión y la válvula aórtica bicúspide. Esto confiere un aumento del riesgo de disección aórtica, lo que constituye la principal causa de muerte (**Figura 4**) [13].

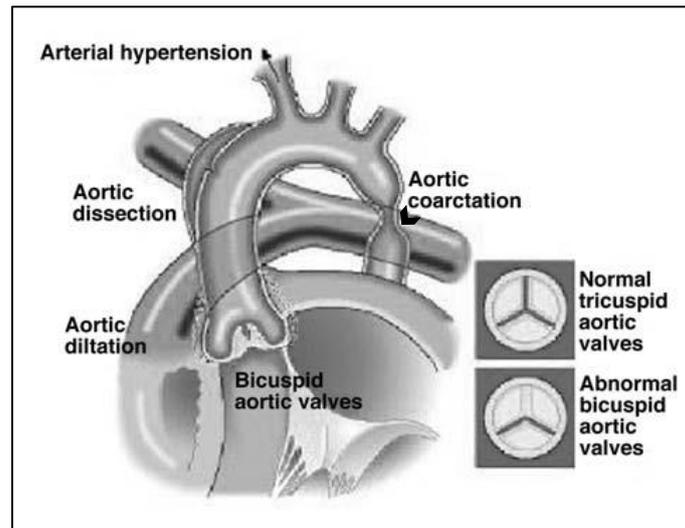


Figura 4. Esquema de la malformación congénita cardiovascular en el Síndrome de Turner, donde se observa la coartación de la aorta y la válvula aórtica bicúspide. Modificado de Gravholt [3].

En cuanto al perfil cognitivo y psicosocial, las pacientes con ST aunque están socialmente bien integrados a todos los niveles, pueden presentar algunos problemas específicos. Presentan un menor umbral emocional, una inmadurez emocional y más timidez. Además, son más frecuentes los estados de depresión, ansiedad y anorexia nerviosa. Algunas pacientes se han asociado trastornos en el procesamiento de la información no verbal y visual-espacial, sobre todo en aquellas con un cromosoma en anillo [15].

Estos rasgos cognitivos parecen tener un origen multifactorial: han sido relacionados con alteraciones neuroanatómicas como modificaciones en los lóbulos parietal y occipital del hemisferio derecho; genéticos, dado que parece existir unos rasgos de personalidad diferentes en función de si el cromosoma X es de origen paterno o materno; educacionales; ambientales; y hormonales [9].

Cabe destacar que estas pacientes presentan en la mayoría de los casos un hipogonadismo primario y una depleción del tejido ovárico, lo que contribuye a que la pubertad no sea espontánea y que sea infértiles (**Figura 5**) [16]. Las pacientes con terapias hormonales suelen presentar un desarrollo adecuado del útero, y por tanto en estos casos suelen indicarse las técnicas de reproducción asistida como se detallará más adelante [6]. Para conocer la prevalencia de las características fenotípicas consultar Tabla I (Anexo).

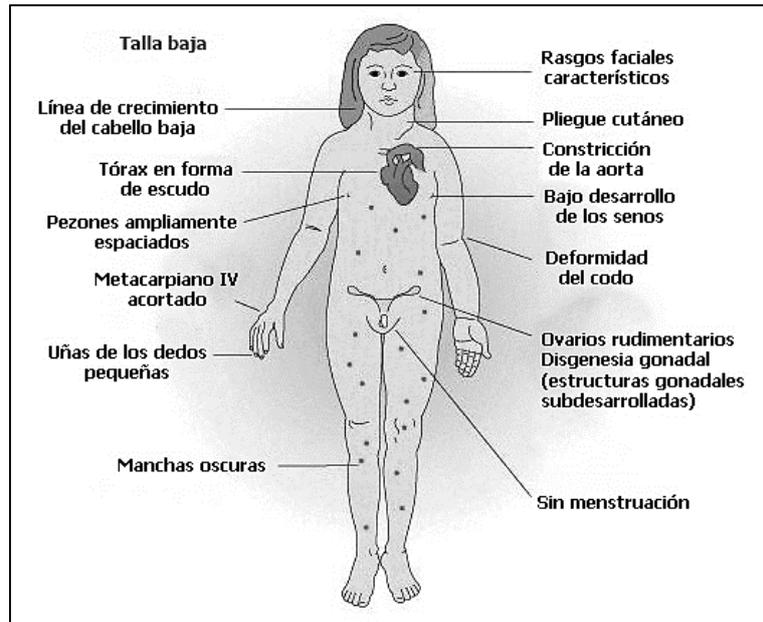


Figura 5. Fenotipo clínico del Síndrome de Turner. Modificado de Oliveira y col. [14].

1.4. DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE TURNER

1.4.1. Diagnóstico prenatal

Generalmente el diagnóstico se hace mediante el estudio de los cromosomas a través del cariotipo. En estudios prenatales se realiza un análisis de una muestra procedente de las vellosidades coriales o mediante una amniocentesis. Además, los exámenes de ultrasonido regulares han ayudado al estudio de higromas quísticos nucales e hidropesía, asociados al ST. También han permitido analizar el grado de translucencia nucal, que si excede el rango normal de 2,0 mm, el riesgo de aneuploidía y por tanto de síndrome de Turner es mayor [6].

La mayoría de los casos detectados prenatalmente son diagnosticados de manera accidental en el curso de un estudio citogenético prenatal realizado por otro motivo, si bien la edad materna no se asocia con ST, podría ser un factor de riesgo [9].

El ultrasonido de alta resolución y la ecocardiografía fetal pueden ofrecer información adicional en el diagnóstico [17]. Además, el uso de la secuenciación del ADN del plasma materno o la detección de varios marcadores en el suero materno que podrían estar asociados a embarazos aneuploides, incluyendo el ST. El aumento de la concentración de hormonas como la α -fetoproteína, gonadotropina coriónica humana,

estriol no conjugado e inhibina A, podrían facilitar el diagnóstico, aunque aún no se encuentra del todo demostrado [15].

1.4.2. Diagnóstico postnatal

El diagnóstico prenatal de ST debe ser siempre confirmado postnatalmente. Éste se sospecha en función de los hallazgos clínicos, radiológicos y hormonales, pero requiere una confirmación citogenética. El estudio debe incluir un recuento celular lo suficientemente elevado para poder descartar mosaicismos, aunque ello nunca puede ser totalmente excluido cuando se utilizan muestras de sangre periférica [18]. En aquellos casos donde exista una sospecha de ST y el cariotipo de sangre periférica sea normal, está indicado realizar un estudio en un segundo tejido, habitualmente en la piel, para descartar un individuo mosaico (**Figura 3**) [7].

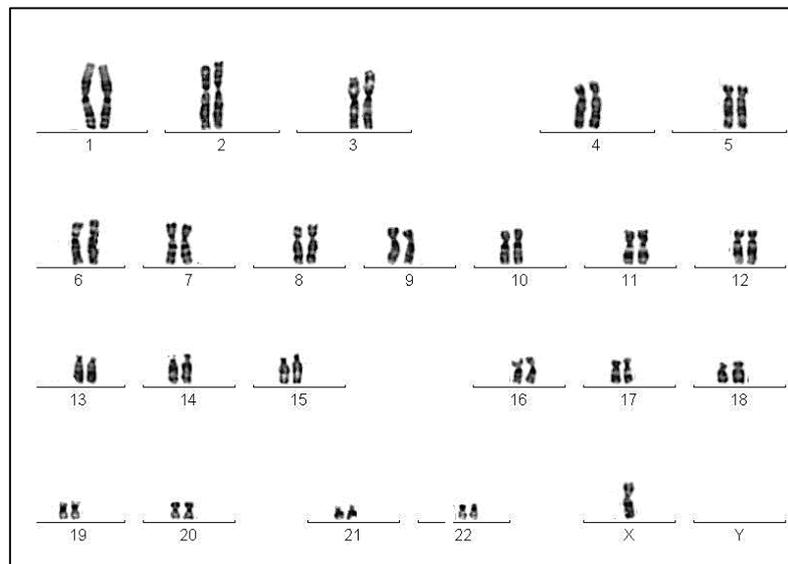


Figura 2. Cariotipo del Síndrome de Turner (45,X). Tomado de Oliveira y col. [14].

Algunos de estos estudios citogenéticos se combinan con hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR), indicando que en algunas ocasiones, y siempre junto con células 45,X, hay células con un cromosoma Y. En estas pacientes es muy importante el diagnóstico precoz, dado que existe una cierta predisposición a desarrollar un tumor en los restos ováricos denominado gonadoblastoma. En estos casos generalmente se aconseja la extirpación de las gónadas [15].

En los últimos años, se ha incrementado el uso del test de hibridación genómica comparativa (CGH) para el diagnóstico genético de los trastornos del desarrollo y anomalías congénitas, pues mejora la resolución y aporta mucha más información que el cariotipo, al mapearse las regiones cromosómicas [19].

1.4.3. *Indicación del cariotipo*

El diagnóstico de ST debe ser considerado en todas las niñas con estatura corta inexplicable o retraso en la pubertad y mujeres de talla baja con ausencia de desarrollo sexual completo y/o incapacidad para concebir. También se presta atención en cualquier mujer con edemas en las manos o en los pies, con pliegues nucales, defectos cardíacos del lado izquierdo, baja línea posterior del cabello, orejas de implantación baja, deformidades en el antebrazo y/o en las manos, otitis media crónica o niveles marcadamente elevados de la hormona folículo estimulante (FSH) [20].

1.5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL SÍNDROME DE TURNER

El tratamiento farmacológico en pacientes con ST es sintomático, encaminado principalmente a la mejora de las manifestaciones clínicas. El arsenal terapéutico es muy amplio, resultando inabarcable su estudio total por una sola especialidad médica, por lo que se citará solo aquellos tratamientos que puedan resultar de mayor interés desde el punto de vista hormonal y más concretamente en el ámbito de la fertilidad.

1.5.1. *Talla baja y hormona del crecimiento*

Uno de los signos clínicos más frecuentes tratados en niñas con ST es la talla baja, pues el retraso en el crecimiento se inicia en la vida intrauterina y continua durante las primeras etapas de vida. Algunos estudios han demostrado que la mayoría del crecimiento durante la niñez es dependiente de la Hormona del Crecimiento (GH), posteriormente en la pubertad, el estirón es dependiente de la interrelación entre la GH, los estrógenos y los andrógenos [21].

Existen evidencias del beneficio del tratamiento con GH, dado que la talla adulta mejora de media aproximadamente unos 7 cm, siendo la edad de inicio del tratamiento el

factor que más influencia tuvo en la ganancia de talla [22]. En ocasiones se suele asociar a oxandrolona, un esteroide anabolizante que potencia la acción de la GH [23].

Aunque el tratamiento con GH es generalmente seguro, la dosis elevada utilizada en pacientes con ST podría conllevar efectos adversos como resistencia a la insulina e hipertensión arterial, entre otros [21].

Así, existe un número de cuestiones no resueltas y que requieren una mayor investigación como la edad óptima de inicio del tratamiento, su asociación con otros fármacos, la dosis de GH y la edad más apropiada de inicio de terapia estrogénica, etc [9].

1.5.2. *Patología aórtica*

Comparando con la población sana, las pacientes con ST tienen una tensión arterial significativamente más alta y hasta un 50% pueden presentar hipertensión clínica, la cual se hace evidente en la adolescencia [22]. Debido a esto se suele iniciar un tratamiento antihipertensivo con betabloqueantes, sobre todo durante el embarazo. Tal y como hemos citado anteriormente la aorta es un vaso especialmente susceptible, y en numerosas ocasiones las pacientes presentan válvula aórtica bicúspide, coartación e incluso síndrome aórtico agudo en forma de disección aórtica, aunque es la hipertensión arterial, sintomática o no, la patología cardiovascular más prevalente [2].

1.5.3. *Hipogonadismo y tratamiento hormonal*

El fallo ovárico en pacientes con ST comprende desde la ausencia total de ovarios, sustituidos por cintillas de tejido conjuntivo, a la hipoplasia ovárica. Esta alteración determina una disminución o deficiencia en la secreción de estradiol y progesterona, lo que conlleva también a que sea necesaria la inducción de la pubertad en muchos casos [18].

Se suele recomendar un tratamiento estrogénico con el fin de que se desarrollen los caracteres sexuales secundarios, se establezca posteriormente un ciclo menstrual controlado, se prevenga la osteoporosis y se reduzca el resigo cardiovascular [23].

2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

El presente trabajo se fundamenta en la necesidad de estudiar en profundidad la literatura actual sobre las opciones reproductivas de las pacientes con ST y la evolución del embarazo, al ser la única monosomía compatible con la vida humana y que se encuentra presente en la población humana. Por ello es necesario disponer de una revisión bibliográfica actual que recopile las principales técnicas de reproducción asistida aplicadas a este síndrome y los riesgos obstétricos que afrontan.

A la hora de obtener una información contrastada y fiable nos topamos con mucha controversia y distintas opiniones de los profesionales. Por ello, consideramos que sería interesante llevar a cabo un estudio exhaustivo que facilite a otros profesionales la recopilación de información referida a: las características endocrino-ginecológicas de estas pacientes; cuáles son las opciones reproductivas que presentan los pacientes con este síndrome; y los peligros durante el embarazo a los que se enfrentan.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

La infertilidad de las pacientes con síndrome de Turner promueve la recurrencia a las técnicas de reproducción asistida, a pesar de que pueden sufrir diversas complicaciones graves durante el embarazo.

3.2. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta lo anterior y la hipótesis se plantearon varios objetivos:

1. Describir la relación que tiene el síndrome de Turner con la infertilidad que padecen estas mujeres.
2. Establecer las posibles opciones reproductivas que tiene este grupo poblacional de mujeres.
3. Abordar las dificultades obstétricas más graves sufridas por este grupo poblacional.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO

Para realizar la revisión sistemática, se seleccionaron publicaciones en Español e Inglés en el periodo entre 2000 hasta 2016. La decisión de realizar la búsqueda en esta franja temporal se basó en el incremento paulatino del uso de las técnicas de reproducción humana asistida durante este rango de años. Además, se consideran las publicaciones anteriores a este año demasiado obsoletas y por ello se da prioridad a aquellas que sean más recientes.

4.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda electrónica en la base de datos de Pubmed-Medline, Elsevier y Science Direct, y se utilizaron motores de búsqueda como Google Académico y Science Research. Se usaron palabras claves o la combinación entre ellas: “Turner syndrome”, “assisted reproductive technology in Turner syndrome”, “Turner syndrome and pregnancy”, “Turner syndrome and oocyte donation”, “Turner syndrome and infertility”, “Turner and cardiology”.

Cabe destacar que los artículos encontrados que cumplen los requisitos para hacer esta revisión, en su mayoría, se han encontrado en la base de datos PubMed. Además, se completó la búsqueda incluyendo la revisión de las referencias utilizadas por los artículos seleccionados, para así incorporar otros estudios potencialmente incluibles y que no hubieran sido encontrados en la búsqueda inicial.

Adicionalmente, se ha realizado una búsqueda manual en las siguientes revistas: Journal of Assisted Reproduction and Genetics, Fertility and Sterility y Obstetrics & Gynecology.

Los artículos de interés, se ubicaban principalmente en revistas especializadas de ginecología, cardiología, reproducción asistida y endocrinología.

4.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

4.3.1. *Criterios de inclusión*

Se incluyeron los estudios originales, en inglés o español, que tratasen sobre la descripción de tratamientos de reproducción asistida en pacientes con ST con deseo reproductivo. Se aceptaron los artículos que analizaban las posibles complicaciones en aquellas pacientes que alcanzaban un embarazo como los riesgos cardiovasculares, renales y endocrinos, entre otros. Se incorporaron tanto revisiones en las que analizaban casos únicos como grupos de pacientes a lo largo de un periodo de tiempo. También se admitió que las revistas de las que se obtuvieran los artículos fueran especialidades en el tema. Se aceptaron publicaciones en libros del ámbito científico.

Asimismo se aceptaron artículos del año 2000 en adelante, que se incluyeran en revistas de factor de impacto y que las investigaciones cumplieren con las consideraciones éticas oportunas.

4.3.2. *Criterios de exclusión*

Se excluyeron aquellos artículos referidos a pacientes con otras aneuploidías, estudios realizados sobre animales y anteriores al año 2000. Los artículos seleccionados tanto en la búsqueda electrónica como en la manual fueron evaluados de forma independiente siguiendo los criterios de inclusión establecidos anteriormente.

Fueron excluidas aquellas publicaciones que no correspondieran a artículos originales tales como revisiones teóricas o sistemáticas o comunicaciones a congresos, entre otros. Se descartaron aquellos sin posibilidad de acceso al texto completo o redactados en idiomas que no se expresaran en Español o Inglés.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. INFERTILIDAD EN EL SÍNDROME DE TURNER

5.1.1. *Disgenesia ovárica*

La insuficiencia ovárica primaria e infertilidad padecidas por las pacientes con ST derivan principalmente de la alteración de la función ovárica debidas a la disgenesia ovárica (DO). En un feto femenino normal, con cariotipo 46,XX, el proceso de diferenciación del ovario se inicia normalmente en la cuarta semana de gestación. Las células germinales migran a las crestas genitales y aumentan su número rápidamente durante los primeros meses de vida intrauterina. Se calcula que el número de células germinales es de unas 600.000 a los dos meses y que llega a ser de 7.000.000 a los cinco meses de gestación. Posteriormente este número comienza a decrecer y en el momento del nacimiento este número se ha reducido a la mitad [24].

Sin embargo, en un feto con ST las gónadas se diferencian de forma normal hasta la semana 18 de gestación. Después de este periodo, la ausencia de parte o la totalidad del cromosoma X, provoca una degeneración prematura de los folículos del ovario, los cuales son reemplazados por abundante tejido conectivo y formándose las conocidas cintillas ováricas. Como consecuencia de esta DO se produce el fallo ovárico y la deficiencia de esteroides sexuales. Es por ello que las mujeres jóvenes con ST pueden experimentar en diferente grado síntomas similares a los sufridos por mujeres postmenopáusicas [25].

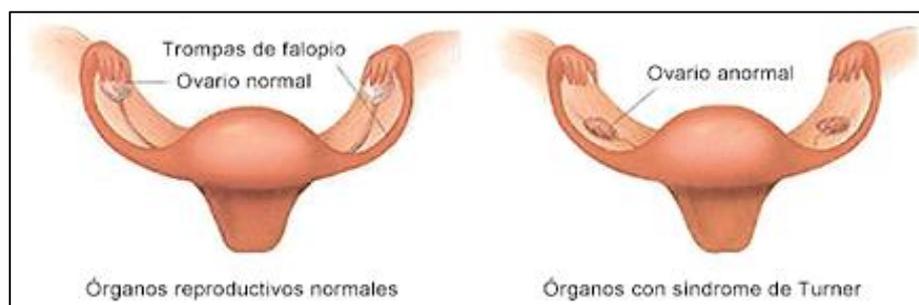


Figura 7. Comparación entre los órganos reproductivos de una mujer normal y otra con Síndrome de Turner, donde se observa la disgenesia ovárica. Modificado de Ceglia y col. [26].

Como se comentó en la introducción, la DO se ha relacionado con el desequilibrio cromosómico producido por la monosomía y sobre todo con la haploinsuficiencia de determinados genes presentes en el cromosoma X. Aunque no se han identificado todos los genes relacionados ni su importancia con este desarrollo, éstos se encuentran localizados tanto en el brazo largo como en el brazo corto del cromosoma X [21].

Las evaluaciones mediante ecografía por ultrasonido de la pelvis en pacientes con ST revelan que la mayoría presentan cintillas ováricas y, en muchos casos, los ovarios son demasiado pequeños para ser identificados. En un estudio reciente de 93 mujeres con ST, los ovarios no se identificaron en el 44% de los casos. Además, aquellas mujeres con ST que no han recibido tratamiento con estrógenos, poseen un útero hipoplásico de tamaño prepuberal [27].

En la mayoría de las pacientes la DO es prácticamente completa, los ovarios quedan reducidos a cintillas fibrosas sin función hormonal significativa y con escasas células germinales. Como consecuencia estas pacientes presentan alteraciones en el inicio de la pubertad y posteriormente infertilidad. Cabe destacar que en un pequeño porcentaje de pacientes, la involución ovárica no es del todo completa y la función ovárica se conserva durante algunos años [27].

5.1.2. *Pubertad y reemplazo hormonal*

Como ya se mencionó en la introducción, la mayoría de las mujeres con ST no entran en la pubertad de forma espontánea debido a la insuficiencia gonadal primaria y consecuente deficiencia de estrógenos. Durante los años correspondientes a esta etapa no se produce el aumento de los niveles estrogénicos, por lo que no se produce el crecimiento y maduración del útero, vagina y mamas. Además, las hormonas hipofisarias que controlan la función ovárica, la hormona luteinizante (LH) y particularmente la FSH, están aumentadas desde los primeros meses de vida, como resultado de la involución ovárica. Este parámetro analítico es de gran interés práctico para conocer las pacientes que podrían desarrollar pubertad espontánea [28].

Un estudio multicéntrico llevado a cabo por un grupo de investigadores italianos, que incluye más de 500 niñas con ST, informó que la pubertad espontánea ocurre en aproximadamente el 15% de los que tienen una línea pura de 45,X y en el 30% de las niñas con dos líneas celulares en sus múltiples variantes [2].

En muchos casos, la pubertad no logra progresar a la menarquia en algunas pacientes, y ésta puede ser seguida por oligomenorrea y/o ciclos anovulatorios. Por ello, sólo alrededor del 5% de las mujeres jóvenes con ST mantienen los ciclos menstruales normales a los 20 años de edad [2].

Sin embargo, la mayoría de las pacientes afectas de ST no alcanzan el desarrollo puberal, por lo que hay que provocarlo mediante un reemplazo hormonal [26]. El objetivo de la terapia hormonal de reemplazo es simular la pubertad normal, incluyendo las siguientes metas [28]:

- Inducción y mantenimiento de un desarrollo sexual y sangrado uterino cíclico.
- Permitir un pico de densidad mineral ósea adecuado para prevenir la pérdida de masa ósea y la necesidad de tratamiento frente a la osteoporosis y fracturas en el futuro.
- Mantener un adecuado desarrollo de la piel y musculatura.
- Prevención de enfermedades cardiovasculares como la arterioesclerosis.
- Favorecer el factor protector frente al riesgo de cáncer endometrial y ovárico.
- Proporcionar opciones reproductivas futuras.

La edad óptima para iniciar la terapia de reemplazo hormonal está aún por determinar ya que existen diferencias entre autores. Previamente al uso de la GH como tratamiento para la estatura baja, se recomendaba retrasar la terapia estrogénica hasta la edad de 15 años para prevenir la fusión temprana de las epífisis y favorecer el aumento de la talla. Sin embargo, un estudio realizado en pacientes jóvenes con ST sugiere que dosis bajas de estrógenos no interfieren con la función de la GH y favorecen la mejora neurocognitiva y el desarrollo sexual [20]. Actualmente se aconseja iniciar un tratamiento de baja dosis de estrógenos a la edad de 12 años durante los 5 años siguientes e incrementar posteriormente las dosis hasta la menopausia. En cambio, el tratamiento con progestágenos se inicia dos años después de iniciar la terapia de estrógenos [29].

Cabe mencionar que casi todas las recomendaciones sobre los riesgos y efectos secundarios de las terapias de reemplazo hormonal se basan en estudios realizados en pacientes sanas y por ello podrían no ser significativos. Las consecuencias serían las mismas a cualquier edad, dependiendo del estrógeno utilizado, la dosis y la vía de administración. Los análisis de estos riesgos destacan la hiperplasia endometrial por uso de estradiol, aunque puede ser controlable con progestágenos cíclicos [28, 29].

5.1.3. *Insuficiencia ovárica primaria*

A lo largo de los últimos años se han sugerido varios términos para definir la desviación de una función ovárica sana, que incluye la menopausia prematura, el fallo ovárico prematuro y la insuficiencia ovárica. Actualmente está más ampliamente aceptado este último, dado que permite describir una amplia gama de deterioro de la función ovárica. Esta patología se caracteriza por una amenorrea durante al menos cuatro meses, deficiencia de esteroides sexuales y altas concentraciones séricas FSH con al menos un mes de diferencia entre estas determinaciones, en mujeres menores de 40 años. El perfil clínico de las mujeres con ST coincide con la insuficiencia ovárica primaria [30].

Como ya se ha mencionado, la insuficiencia ovárica en las pacientes con ST se debe a la depleción prematura de los folículos a partir de la 18 semana de gestación debido a la falta del cromosoma X íntegro o de parte del mismo. La haploinsuficiencia para algunos genes provoca este descenso precoz folicular, ocasionando una baja reserva ovárica y que la función del ovario se vea mermada [2].

Existe una correlación entre la concentración de hormona antimülleriana (AMH), los cariotipos específicos y la función ovárica. Aunque el valor de corte concreto depende del análisis de AMH, valores inferiores a 8 pmol/L tienen una alta sensibilidad para predecir la insuficiencia ovárica. Es por ello que la AMH parece ser un buen marcador de la función ovárica en niñas, adolescentes y mujeres adultas con ST. Además, niveles indetectables de inhibina B y altos de FSH puede ser otra indicación de insuficiencia ovárica primaria [21].

Ante esta actividad ovárica disminuida, las mujeres con ST son infértiles y la mayoría de los casos requieren el uso de las técnicas de reproducción asistida (TRA) para alcanzar un embarazo y completar sus deseos reproductivos [11].

5.2. REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN MUJERES CON SÍNDROME DE TURNER

A la hora de abordar su infertilidad y tratar de cumplir sus deseos de tener descendencia, las pacientes afectas con ST recurren cada vez más a las TRA, que implican la donación de ovocitos, la fecundación *in vitro* y transferencia embrionaria (FIV-TE) y la criopreservación tanto de ovocitos como de tejido ovárico [31].

5.2.1. *Preservación de la fertilidad*

Aunque en muchos casos la función ovárica se encuentra muy disminuida en las pacientes con ST, parece ser que aquellas con mosaicismo 45,X/46,XX presentan mayor actividad en el ovario y por tanto pueden hallarse folículos funcionales. Es en este último grupo de mujeres jóvenes con ST en el que se pueden conservar los ovocitos viables y el tejido funcional mediante la aplicación de TRA [2].

5.2.1.1. Criopreservación de ovocitos

Las adolescentes con ST, con una media de 12 años de edad, cuyos ovarios sean funcionales, pueden ser candidatas para la crioconservación de ovocitos, lo que les permitiría fertilizar estos ovocitos en el futuro usando el esperma de su pareja o de un donante por fecundación *in vitro* (FIV) convencional o por microinyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) y posteriormente tener una transferencia embrionaria (TE) [32].

El primer embarazo exitoso procedente de ovocitos congelados fue logrado en la década de 1980, procedente del uso de técnicas de congelación lenta y descongelación rápida. Los ovocitos son células notoriamente difíciles de criopreservar, debido a su baja relación de superficie-volumen y su alta susceptibilidad a la formación de hielo intracelular. Existen algunos estudios que revelan los efectos negativos de la criopreservación en la estabilidad de los microtúbulos y microfilamentos en ovocitos de mamíferos. Así, la investigación sobre la congelación de ovocitos se fomentó debido a las restricciones legislativas en torno a la conservación de embriones sobrantes [33].

La introducción de la vitrificación como una alternativa a reducir la velocidad de congelación redujo el daño a las estructuras internas y condujo a tasas de éxito superiores. Desde 2013, la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) dejó de calificar esta técnica como experimental, después de cuatro ensayos controlados aleatorios. Se sugirió que la FIV utilizando ovocitos previamente vitrificados podría producir tasas de fertilización y de embarazo similares a la FIV con ovocitos frescos [33].

La recuperación de ovocitos requiere una estimulación ovárica externa previa mediante la administración exógena de FSH durante 10-15 días. Dada la relativa

inmadurez de la función del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico en las adolescentes, se sugiere suplementar con dosis de LH en forma de hormona gonadotropina menopáusica humana (hMG), o LH recombinante, el día de administración del antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). De esta forma se conseguiría llevar a cabo una esteroidogénesis adecuada [34].

Los estudios consultados informan que tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) recombinante 34 horas antes de la punción ovárica, se recuperan entre 7 a 19 ovocitos, de los cuales, de 4 a 10 ovocitos de media se encuentran maduros y pueden ser criopreservados (**Figura 8**) [35].

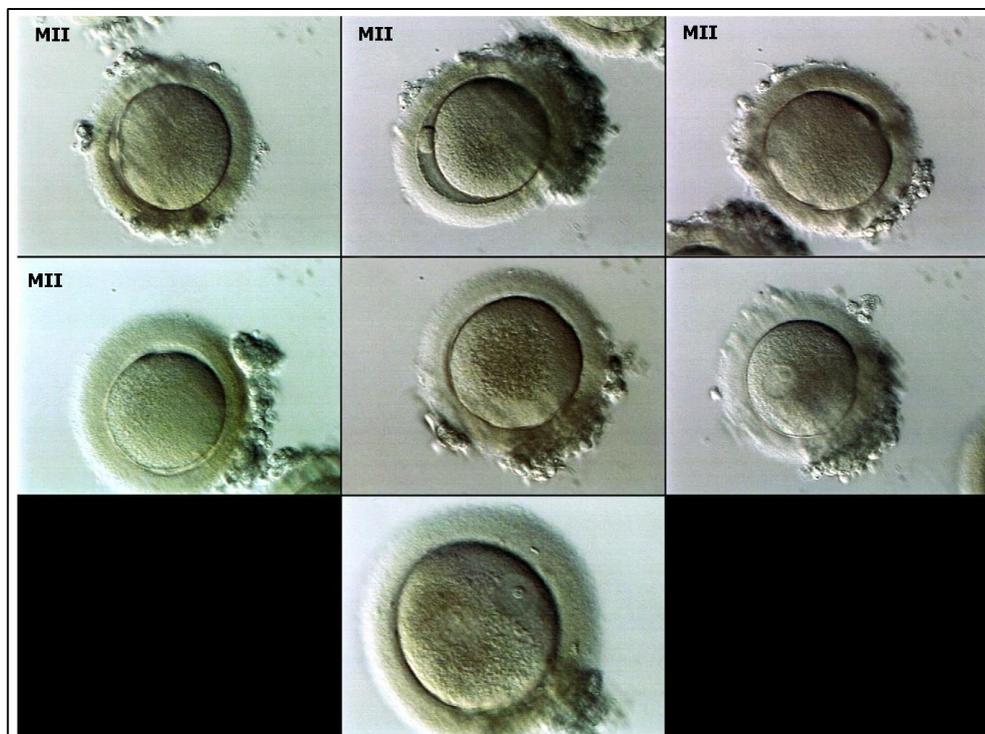


Figura 8. Ovocitos recuperados en el ciclo de hiperestimulación ovárica en una paciente de 14 años con ST, de los cuales solo 4 ovocitos eran maduros (MII). Modificado de Oktay y col. [35].

Sin embargo, las tasas de éxito de la criopreservación de ovocitos en pacientes jóvenes con ST no se han demostrado. Se presupone que no todos los ovocitos serán adecuados para la FIV o se desarrollarán con un cariotipo normal. Además, aunque las tasas de aneuploidías en los embriones aumentan con la edad, las mujeres menores de 25 años muestran valores relativamente altos de alteraciones cromosómicas, cuestionando la viabilidad de los ovocitos recuperados en pacientes muy jóvenes. A pesar de ello, las nuevas tecnologías, como el cribado genético preimplantacional pueden permitir que los embriones procedentes de los ovocitos criopreservados sean examinados para detectar

anomalías cromosómicas numéricas. Asimismo, un análisis genético similar puede realizarse mediante biopsia del cuerpo polar de los ovocitos. Por lo tanto, se prevé que al menos una fracción de los ovocitos congelados de estos pacientes puedan dar lugar a embarazos exitosos [32].

Cabe destacar que un exceso de estrógenos debidos a la estimulación ovárica en adolescentes con ST, puede provocar la aceleración e interrupción prematura del crecimiento, y aumentar el riesgo de cáncer. Por lo tanto, es posible que en un futuro no muy lejano, se indiquen nuevos protocolos de estimulación para pacientes jóvenes ST, que mantengan los niveles de estrógenos y permitan la maduración de los ovocitos [32].

La vitrificación de ovocitos puede ser una alternativa viable a la criopreservación de embriones para las pacientes con ST que no estén en edad reproductiva y que no tengan pareja. Esto se debe a que tiende a haber una menor sensibilidad moral respecto al almacenamiento y el destino de los gametos. Además, dado que los ovocitos pertenecen a la paciente que está recurriendo a la técnica, existen menores problemas relacionados con la propiedad [33].

La evaluación de la idoneidad física y psicosocial para el procedimiento representa un paso importante antes de ser incluido en un programa de ovocitos de congelación. Tanto las pacientes jóvenes como sus padres deben de ser evaluados de cerca por especialistas de la psicología y asesorados por médicos, antes de ser aceptados en el programa de congelación de ovocitos y la estimulación ovárica [34].

5.2.1.2. Criopreservación de tejido ovárico

Actualmente muchas investigaciones van encaminadas a la congelación de tejido ovárico funcional previamente extirpado de pacientes jóvenes con ST y que por diversos motivos no pueden someterse a una estimulación ovárica. La finalidad de esta crioconservación es la posterior reimplantación de este tejido en la paciente como método de preservación de la fertilidad [27].

El tejido ovárico puede obtenerse utilizando técnicas mínimamente invasivas como la ovariectomía laparoscópica unilateral o parcial. Además, el tejido puede biopsiarse y criopreservarse de forma independiente a la fase menstrual del ciclo de la mujer. En los

centros que ofrecen esta técnica, el procedimiento puede llevarse a cabo un día después de la primera visita del paciente. Una vez que se ha obtenido el tejido, puede ser procesado inmediatamente o transferirse a contenedores especiales de transporte y enviarse a un centro especializado en la criopreservación de tejido ovárico, asociado con un banco criogénico [32].

Aunque la criopreservación de tejido ovárico todavía se considera experimental en humanos, es la única estrategia que permite la conservación de la fertilidad y la función ovárica endocrina y, por lo tanto, es una técnica indicada para niñas prepúberes con alto riesgo de insuficiencia ovárica primaria (**Figura 9**) [32].

Un estudio sueco de 57 niñas con ST ha identificado factores predictivos de la presencia de folículos sanos dentro del tejido ovárico. Entre ellos se incluyen el desarrollo espontáneo de la pubertad, un cariotipo de mosaico en sangre periférica, concentración de FSH sérica normal y los niveles de AMH. Sin embargo, la fiabilidad de estos criterios puede cuestionarse dado que algunos pacientes no mostraron ningún folículo en el tejido ovárico recuperado a pesar de tener estos factores a su favor [36].

Donnez y col. describieron en 2011 un embarazo exitoso y del cual nació un bebé sano de una mujer con ST de 37 años de edad, a la que su hermana gemela monocigótica le había donado parte de tejido ovárico tras dos ciclos fracasados con ovocitos donados. Sin embargo, el trasplante de este tejido se realizó de forma simultánea a la biopsia del mismo, por lo que se desconoce si el resultado habría sido el mismo si se hubiera criopreservado [37].

Por otra parte, las investigaciones en curso deben desarrollar protocolos eficientes para garantizar el funcionamiento óptimo de tejido ovárico descongelado. Los resultados

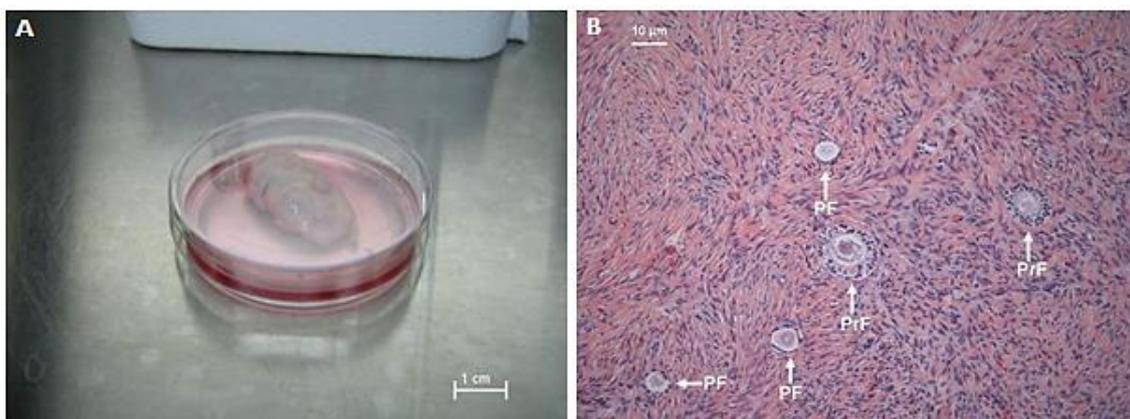


Figura 9. En A se observa el tejido ovárico biopsiado en una paciente con ST; en B un corte histológico del tejido ovárico, en donde PF corresponde a folículos primordiales y PrF a folículos primarios. Modificado de Huang y col. [38].

de algunos estudios han demostrado que en los procesos de congelación-descongelación éste se somete a una pérdida sustancial de folículos primordiales tras el injerto debido a la hipoxia y la hiperactivación del crecimiento folicular. Además, en la recuperación ovocitaria *in vitro* después del injerto se observa un alto número de folículos vacíos y de ovocitos anormales, y por lo tanto las tasas de TE en los pacientes con tejido ovárico autotransplantado son bajas [30].

De hecho, Hreinsson y col. confirmaron la presencia de folículos en la corteza ovárica de 8 de los 9 adolescentes con ST que se sometieron a criopreservación de tejido ovárico. En 57 casos analizados de niñas con ST que solicitaron esta técnica, se encontraron folículos en el tejido recuperado en 15 casos (26%), de los cuales 6 de las 7 niñas con mosaicismo (86%) tenían folículos [39].

Es posible que los resultados de esta técnica puedan predecirse teniendo en cuenta el perfil clínico de las pacientes como su cariotipo, si tuvieron o no pubertad espontánea y los niveles de FSH, LH y AMH. Las mujeres mosaicos 45,X/46,XX y con concentraciones hormonales adecuadas, parecen identificarse con una recuperación de tejido ovárico en buen estado funcional en comparación con otros cariotipos correspondientes al ST [36].

Aunque este procedimiento tiene como resultado embarazos exitosos en mujeres sobrevivientes de cáncer cuyo tejido ovárico fue crioconservado antes de la quimioterapia gonadotóxica, hasta la fecha no hay ningún caso de embarazo registrado en la población con síndrome de Turner. Esta técnica puede ser ofrecida a niñas con buena reserva folicular, pero no puede suponer el retraso de la realización de una criopreservación de ovocitos. Si las pacientes y sus familiares consideran esta técnica, deben de ser aconsejados sobre la incertidumbre de las futuras tasas de éxito asociados a este criopreservación de tejido ovárico [32].

5.2.1.3. Maduración *in vitro* de ovocitos

Otra TRA asociada a la recuperación de ovocitos en pacientes jóvenes con ST es la maduración *in vitro* (MIV). Se basa en el cultivo de los ovocitos con las células del cumulo recuperados desde estadio de vesícula germinal al de metafase de la meiosis II (MII). Parece ser que es una opción adicional a la vitrificación de ovocitos sin

estimulación ovárica, especialmente en mujeres que se someten a la biopsia de tejido ovárico para su crioconservación [32].

En ovocitos completamente desarrollados y maduros, la reanudación meiótica y la progresión a MII provocada por el pico de LH del ciclo, es fundamental para asegurar que la fecundación se produce con la contribución de un genoma haploide femenino. Este proceso de maduración meiótica acompaña de igual importancia, aunque menos fácilmente reconocible, a los cambios que implican el desarrollo citoplasmático del ovocito. Algunos de los eventos de reordenamiento citoplásmico cruciales para el logro de la completa madurez de los ovocitos son: la reorganización y la relocalización del retículo endoplasmático, un orgánulo implicado en la señalización de calcio intracelular en la fecundación; y la migración de gránulos corticales, un mecanismo necesario para evitar la fertilización poliespérmica [40].

La MIV se aplica en la reproducción veterinaria, más comúnmente en la cría de ganado, donde los ovocitos inmaduros son cosechados de las vacas sin la administración exógena de hormonas, seguido de MIV y FIV. En los seres humanos, esta técnica ha sido aplicada en la medicina reproductiva desde principios de la década de 1990. Los reducidos costes de la medicación es uno de los motivos principales de recurrencia a la técnica. De forma general, la MIV implica la recuperación de los complejos cumulus-ovocito de pequeños folículos antrales ováricos con un diámetro inferior a 12 mm, acompañada de la incubación de estos complejos en medios de cultivo donde se producirá su maduración simulando los procesos que siguen al pico de LH *in vivo* [41].

Parece ser que los embriones derivados de ovocitos madurados *in vitro* tienen un potencial de desarrollo limitado, posiblemente debido a la incapacidad de reproducir en condiciones *in vitro* la cascada de señales moleculares reguladoras que conducen a la maduración de ovocitos de forma natural. Por tanto, es crucial establecer similitudes y diferencias que se producen en ovocitos madurados *in vivo* e *in vitro*, con el fin de identificar las consecuencias celulares y moleculares de la MIV [41].

Huang y col. informaron en 2008 del caso de una adolescente de 16 años con ST a la que se biopsió tejido ovárico y además se llevó a cabo la MIV de 11 ovocitos recuperados en estado de vesícula germinal, ambos para su criopreservación. Éstos se cultivaron durante 24 horas en medio MIV suplementado con concentraciones de FSH y LH a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂. Resultaron 6 ovocitos maduros, junto con otros dos ovocitos 48 horas después de la MIV (**Figura 10 y 11**). Aunque tanto la criopreservación de tejido ovárico como la MIV de ovocitos recuperados contribuyen a la preservación de la fertilidad de las pacientes, se desconoce la tasa de FIV [38].

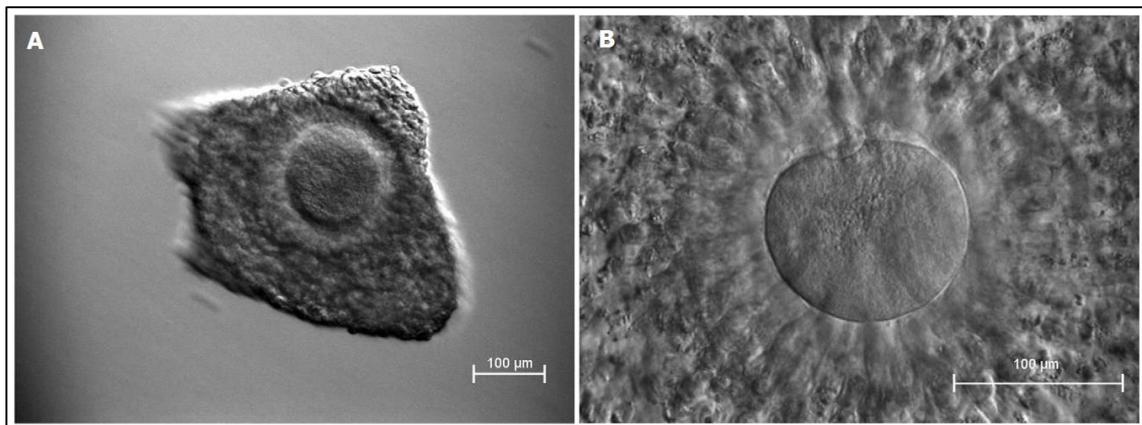


Figura 10. En A se muestra uno de los ovocitos recuperados en estado de vesícula germinal previo a la MIV; en B se observa el mismo ovocito maduro en estado de metafase II tras la MIV. Modificado de Huang y col. [38].

Sin embargo, a pesar de los informes de nacidos vivos sanos después de aplicar la MIV, existen evidencias convincentes que sugieren que estos ovocitos no deben ser utilizados en la práctica clínica habitual, ya que muestran una alta incidencia de la expresión anormal de genes y altas tasas de ovocitos y embriones aneuploides [41].

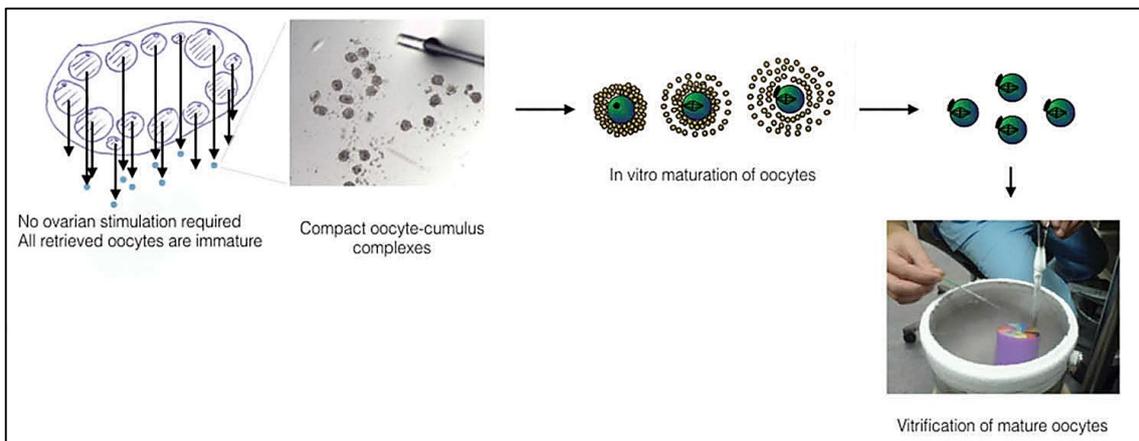


Figura 11. Esquema sobre el proceso de recuperación, MIV y vitrificación de ovocitos. Modificado de De Vos [41].

Es posible que cuando exista un protocolo optimizado de la MIV pueda ser aplicada a un número mayor de pacientes y que los resultados sugieran tasas de desarrollo embrionario similares a aquellos no madurados *in vitro*. Algunos autores sugieren que la criopreservación de tejido ovárico debe de complementarse con la MIV para obtener unos mejores resultados en calidad ovocitaria. Cabe destacar que a pesar del bajo número de niños nacidos tras MIV no existen evidencias hasta ahora de que la técnica sea asociada con riesgos de seguridad para los niños concebidos con esta técnica [41].

Así, el potencial de embarazo de los ovocitos madurados *in vitro* a partir de la extracción de tejido ovárico no se ha demostrado en las mujeres con ST. Por lo tanto, el rendimiento de esta técnica es aún desconocido y queda por dictaminar si los riesgos compensan el estrés sufrido por la paciente y familiares [32, 34].

5.2.2. Programa de donación de ovocitos y de embriones

La donación de ovocitos u ovodonación es un tratamiento de reproducción asistida que se lleva utilizando durante los últimos años para mujeres que sufren insuficiencia ovárica primaria entre otros casos de infertilidad [27]. En el caso de las pacientes con ST que sufren insuficiencia ovárica primaria y cuyos ovarios no son funcionales, la donación de ovocitos era la opción reproductiva más óptima que se conocía para alcanzar un embarazo. Con algunas excepciones, las tasas de embarazo clínico en este grupo de mujeres son dos veces menores en comparación con las receptoras de ovocitos con cariotipo normal [32].

En los últimos años la demanda de donación de ovocitos ha aumentado, dado que se ha convertido en una opción de tratamiento para un gran número de mujeres que sufren de infertilidad relacionada con la edad y/o con la insuficiencia ovárica primaria. Debido a la cuidadosa selección de donantes de ovocitos jóvenes y sanas, las tasas de embarazo en ciclos de donación pueden superar a las obtenidos por FIV con ovocitos propios. Sin embargo, los ciclos tradicionales de donación en fresco presentan algunas dificultades. Una de ellas es el requisito para la sincronización del ciclo menstrual entre la donante y la receptora, de manera que los ovocitos puedan ser recogidos y transferidos una vez fertilizados dentro de un cierto período de tiempo. Como solución a estos problemas, la criopreservación de los ovocitos donados es una técnica muy eficaz que ha permitido

administrar estos gametos y ser utilizados una vez que los niveles hormonales y el desarrollo uterino es adecuado como es el caso de las pacientes con ST [33].

Ante la donación de ovocitos las mujeres con ST requieren un remplazamiento hormonal adecuado antes de iniciar el tratamiento de reproducción asistida. Se suelen indicar dosis altas de estrógenos y progestágenos para preparar el endometrio para la implantación 3-4 meses antes. Los mejores resultados se consiguen una vez que el espesor endometrial es superior a 6,5 mm. Con óvulos donados las posibilidades de embarazo por ciclo en estas mujeres son del 40%, sin embargo, existe un riesgo de aborto del 50% debido a la hipoplasia e isquemia uterina durante el mismo. Este resultado es similar al alcanzado en otras formas de insuficiencia ovárica. El porcentaje de éxito es algo más alto si la TE se realiza en fresco [27].

Lo ideal en el ST sería que la transferencia de un único embrión para evitar los riesgos adicionales asociados con los embarazos múltiples que su sumarían a los ya presentes en estas pacientes. Esto eliminaría el riesgo de un embarazo con gemelos dicigóticos, aunque no se evitaría la posibilidad de uno monocigótico [42].

En un estudio realizado en Bélgica en el que participaron 23 mujeres con ST tras donación de óvulos, se observó que la tasa de aborto involuntario fue de un 44% y la tasa de nacido en casa por TE de un 18%. Por otro lado, en una cohorte sueca de 30 mujeres con ST en las que se llevó a cabo una ovodonación, sólo un 26% de los embarazos clínicos terminó en aborto, mientras que la tasa de interrupción involuntaria del embarazo fue del 45% en aquellas pacientes que usaron gametos propios [43].

Por otro lado, debe de realizarse un examen a fondo del útero en aquellas mujeres que reciben un diagnóstico tardío de ST a causa de la infertilidad y que desean iniciar un tratamiento de reproducción asistida de FIV con ovocitos propios o donados, dado que no han recibido la terapia hormonal conveniente. Es por ello que puede existir un desarrollo inadecuado de la cavidad uterina. En tales casos, el tratamiento hormonal a base de estrógenos se indica durante varios meses e incluso años, para permitir el crecimiento óptimo del miometrio, endometrio y vasos uterinos [39].

En algunos países como Estados Unidos o Canadá está permitido la donación materna de ovocitos para estas pacientes. Este enfoque, sin embargo, crea posibles preocupaciones éticas debido a la vinculación familiar existente. Otros casos conocidos

corresponden a la donación de ovocitos entre hermanas, que se presenta como alternativa a la anterior pero que crea mucha controversia. En estos casos, se requiere una exhaustiva evaluación psicosocial de todos los participantes y de la dinámica familiar. Concretamente, en España se encuentra prohibido [34]. Consultar el diagrama 1 (**Anexo**) para ver un diagrama de las opciones reproductivas de las pacientes con ST.

De esta forma se cumple la hipótesis enunciada al principio del trabajo, pues un gran número de casos de mujeres con ST recurren a las distintas TRA.

5.3. COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS EN EL SÍNDROME DE TURNER

A pesar de que las mujeres con ST generalmente son infértiles, un gran número alcanzan embarazo. En el caso de las TRA, la recurrencia a estas técnicas en pacientes con ST se ha documentado desde 1989. Las tasas de embarazo y de implantación en mujeres con ST han sido similares a las de las mujeres con insuficiencia ovárica primaria debido a otros factores [27].

Ya sea de forma espontánea o con la ayuda de las TRA utilizando sus propios ovocitos frescos o criopreservados con anterioridad, o recurriendo a los programas de donación de ovocitos, estas pacientes se enfrentan a riesgos maternos y fetales significativos relacionados con el perfil clínico [27].

5.3.1. *Riesgos maternos*

5.3.1.1. Disección aórtica

Como ya se mencionó anteriormente, uno de los riesgos a los que se enfrentan las mujeres con ST durante toda su vida y que se pronuncia aún más durante el embarazo, es la disección aórtica. Esta es una de las razones por las cuales a veces el embarazo está contraindicado en estas pacientes. El embarazo no sólo aumenta el riesgo de disección o ruptura aórtica durante la gestación, sino que también incrementa el riesgo posteriormente, probablemente relacionado con los cambios producidos en el sistema cardiovascular que se produjeron durante el embarazo [44].

Se ha demostrado que la disección aórtica se produce en aproximadamente el 2% de las jóvenes y mujeres con ST, cuya incidencia tiene su pico a la edad de 30-40 años, que corresponde también a la etapa en que las mujeres reciben un tratamiento de fertilidad. Además del embarazo, existen otros factores de riesgo predisponentes que incluyen hipertensión, la dilatación o la coartación aórtica y la enfermedad de la válvula aórtica. Asimismo, se ha sugerido que un cariotipo 45,X confiere mayor riesgo de disección aórtica y de ruptura. Un índice de tamaño aórtico superior a 2,0 cm/m³ confiere un riesgo significativamente mayor para que se produzca disección aórtica. La prevalencia de anomalías cardíacas subyacentes en esta población es muy elevada, pues entre el 40-50% de las mujeres con ST son hipertensas [45].

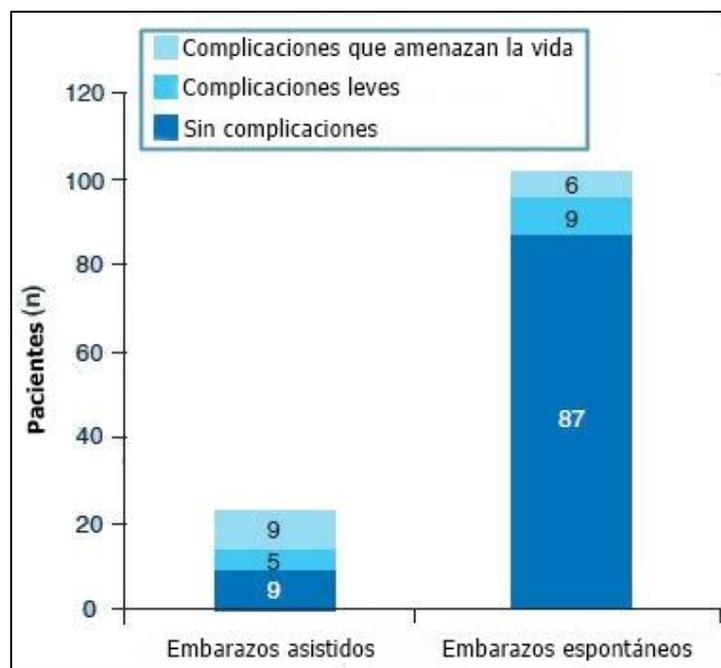
Varios estudios han informado que el incremento de la presión sobre la aorta provocado por el embarazo se produce incluso en mujeres multíparas sanas. En este grupo se ha observado una dilatación de la zona ascendente aórtica en comparación con pacientes control de la misma edad que no habían tenido hijos. Por tanto, este aumento será aún mayor en mujeres con ST al presentar la malformación cardiovascular [2].

Un factor de riesgo adicional para la disección aórtica en el embarazo es la presencia de una gestación múltiple. En el embarazo normal, el gasto cardíaco se incrementa un 30-50% en la mitad de la gestación, y el estrés hemodinámico se amplifica durante el puerperio debido a los rápidos cambios en el gasto cardíaco. Se ha demostrado que hay una asociación entre la disección aórtica y el embarazo, con el incremento del riesgo de disección o rotura con el avance de la edad gestacional. Una revisión de las bases de datos nacionales de Suecia encontró un incremento de 23 veces en el riesgo de disección aórtica en mujeres embarazadas mayores de 40 años de edad, en comparación con las mujeres no embarazadas de la misma edad. En los embarazos gemelares, los cambios hemodinámicos y las tensiones son mayores, por lo que la morbilidad y mortalidad materna son más altas. Las revisiones de literatura han demostrado que la disección aórtica en el contexto de un embarazo gemelar es cinco veces más probable que con una única gestación [46].

Dos estudios han intentado cuantificar el riesgo de muerte materna relacionada con la disección aórtica en los embarazos logrados mediante la donación de ovocitos en mujeres con ST. En 2003, un estudio de los programas de ovodonación en Estados Unidos informó que la tasa de embarazo fue del 52% y que el riesgo de muerte fue del 2% [46].

En 2011, el Grupo de Estudio Francés de la Donación de Ovocitos lanzaron una encuesta a todos los centros de reproducción asistida afiliados y encontraron 93 embarazos en mujeres con ST que habían recurrido a la donación de ovocitos y que habían sobrepasado las 20 semanas de gestación. Dos de estas mujeres murieron a causa de la rotura aórtica, incrementando la tasa de mortalidad al 2,2%. Utilizando los datos disponibles en la literatura, Hadnott y Bondy calcularon que las pacientes con ST embarazadas presentan aproximadamente de dos a cinco veces más de riesgo de disección aórtica y que el riesgo de una complicación materna significativa es cinco veces superior en los embarazos asistidos en comparación con los espontáneos. También calcularon un aumento de cinco veces en el riesgo de un embarazo gemelar, aunque esto se basa en un pequeño número de casos [46].

Sin embargo, algunos factores de confusión tales como la tasa de gestación múltiple y la media de edad materna pueden contribuir a las diferencias observadas por Hadnott y Bondy entre embarazos asistidos y espontáneos. En este estudio, las pacientes que recurrieron a las TRA eran, en promedio, 5 años mayores que aquellas que concibieron de forma espontánea (32,6 vs 27,7 años de edad, respectivamente), y tenían mayor probabilidad de experimentar una gestación múltiple a diferencia de las pacientes con embarazo espontáneo (20,8 frente a 2,0%, respectivamente) (**Gráfica 2**) [46].



Gráfica 2. Comparativa de complicaciones en el embarazo en pacientes con ST. Se muestra que los embarazos asistidos tienen un mayor número de complicaciones frente a los embarazos espontáneos. Modificado de Hadnott y Bondy [47].

Otro posible factor contribuyente al aumento del riesgo aórtico en los embarazos asistidos son las altas dosis de terapia de hormonal necesaria para preparar el útero, que por lo general se encuentra poco desarrollado en mujeres con insuficiencia ovárica primaria. Unos niveles muy altos de estrógenos durante un período prolongado pueden afectar a la estructura de la pared aórtica o la elasticidad en el sistema cardiovascular y por tanto incrementarse la probabilidad de disección aórtica [46, 47].

En 2012 la ASRM emitió sus directrices sobre las pacientes con ST. Consideraron que el embarazo en estas mujeres es una contraindicación relativa y animaban a buscar formas alternativas para cumplir sus objetivos familiares, tales como la subrogación o la adopción [39].

Hay que tener en cuenta que incluso aquellas pacientes con ST que reciben una evaluación normal, deben de ser aconsejadas exhaustivamente sobre el riesgo de complicaciones cardíacas y muerte durante el embarazo. Aproximadamente la mitad de las disecciones aórticas se producen en el tercer trimestre o después del parto debido a la dilatación aórtica provocada por las modificaciones durante el embarazo o por cambios aún no identificados de la pared de los vasos sanguíneos [48].

Por ello, es esencial la participación de un cardiólogo para la evaluación del riesgo antes del embarazo y la revisión frecuente durante el mismo. La evaluación inicial debe incluir un ecocardiograma y una resonancia magnética de la anatomía cardíaca y las dimensiones de la aorta, aunque no está claro si estas pruebas eliminarían cualquier riesgo [42].

Las recomendaciones específicas sobre los riesgos cardiovasculares para la vigilancia de las mujeres con ST durante el embarazo incluyen [48]:

- 1) El tratamiento de la hipertensión para tener un control óptimo.
- 2) La ecocardiografía periódica o una resonancia magnética y la consulta con el cardiólogo.
- 3) Las mujeres con una condición estable que tienen un tamaño aórtico $<2 \text{ cm/m}^3$ pueden intentar un parto vaginal con anestesia epidural.
- 4) Se aconseja a aquellas pacientes con un tamaño aórtico superior o que muestran una progresiva dilatación de la raíz aórtica de tener un parto por cesárea bajo anestesia epidural.

- 5) Si se recurre a las TRA es preferible la transferencia de un solo embrión para evitar los riesgos de una gestación múltiple y las complicaciones perinatales.

5.3.1.2. Otros desórdenes cardiovasculares

Aunque la disección aórtica es la complicación más catastrófica en este grupo de pacientes, también hay que tener en consideración la alta tasa de otros desórdenes cardiovasculares como la hipertensión, la preeclampsia y la eclampsia [46].

La hipertensión es más común en pacientes con ST que en la población general. Por lo tanto, debe de ser tratada en referencia a los rangos específicos de la edad y controlar la presión arterial de forma rutinaria [42].

Parece que la estimación de ocurrencia de un trastorno cardiovascular en mujeres embarazadas con ST es del 5%, incrementándose este porcentaje hasta 21-67% en aquellas que han recurrido a las TRA con ovocitos donados. Esta tasa es superior en este grupo de mujeres con ST que en pacientes sanas que recibieron donación de ovocitos y parece que no se debe directamente a la edad materna o a la gestación múltiple, aunque constituyen factores de riesgo. De las mujeres que desarrollan trastornos hipertensivos del embarazo, se estima que un 55% se clasifican como grave con un diagnóstico de preeclampsia, eclampsia o síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y conteo de plaquetas bajo) [46].

La preeclampsia se define como hipertensión gestacional con proteinuria significativa, es decir, la presencia de proteínas en la orina. Este síndrome suele desarrollarse después de 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa y tiene una prevalencia de 2-7% de todos los embarazos. Además, es un importante contribuyente a la morbilidad y mortalidad perinatal. En cambio, la eclampsia es una complicación neurológica aguda de la preeclampsia que se caracteriza por convulsiones y/o trastornos cerebrales que no se pueden relacionar con otra enfermedad neurológica. Ambos trastornos son complicaciones graves y sobre todo esta última constituye una emergencia obstétrica que requiere cuidados intensivos [49].

Un estudio de 2011 realizado por Hadnott y col. sobre el embarazo en mujeres con ST informó que de los 10 casos de trastornos hipertensivos, 5 de ellos experimentaron

complicaciones fetales, incluyendo aborto espontáneo, muerte fetal, restricción del crecimiento intrauterino y parto prematuro. Además, 8 pacientes de los 76 embarazos totales registrados experimentaron una complicación materna grave (11%). Sólo uno de estos ocho pacientes dio a luz a un niño completamente sano [46].

La hipertensión asociada con preeclampsia parece ser significativamente más prevalente en mujeres que recurrieron a las TRA con ovodonación que en aquellas que experimentaron un embarazo espontáneo. Esta disparidad puede deberse a que este último grupo de mujeres son típicamente más jóvenes y pueden estar menos afectadas por el ST, dado que aquellas mosaicos con una línea celular normal 46,XX pueden ser más fértiles y presentar una fisiología vascular más saludable. En cambio, los tratamientos hormonales de dosis altas para la preparación uterina que se le administra a las pacientes más afectas con ST, inducen respuestas vasculares adversas que contribuyen a aumentar el riesgo de hipertensión [2].

A veces es posible que se requiera llevar a cabo una cesárea en lugar de un parto vaginal para reducir al mínimo el riesgo cardíaco, para manejar mejor la desproporción existente entre el feto y la pelvis debido a la baja talla y pelvis estrecha de la paciente o también, en este caso, para agilizar el parto como manejo de la preeclampsia [43].

5.3.1.3. Otras complicaciones obstétricas

Además de las complicaciones anteriormente detalladas, en las pacientes embarazadas con ST puede presentarse con mayor frecuencia la diabetes gestacional. Parece ser que estas pacientes tienen una mayor resistencia a la insulina que la población sana. Por ello, podrían tener un mayor riesgo de sufrir diabetes durante el embarazo y sus niveles de glucosa deben de ser monitorizados, aunque los datos a día de hoy no son muy convincentes [10].

Otras complicaciones en este grupo de mujeres son las referidas a trastornos autoinmunes. Es importante destacar en el ST la alta incidencia de hipotiroidismo, que si no es tratado incrementa el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo y también aumenta el riesgo de aborto espontáneo, muerte fetal intrauterina y desprendimiento de placenta. Además, se ha encontrado una disminución del rendimiento psicomotor y del

índice de inteligencia en los hijos de mujeres con hipotiroidismo no tratado durante el embarazo [46].

5.3.2. *Riesgos fetales*

Independientemente de si la concepción en mujeres con ST ha sido espontánea o asistida, se han descrito un aumento de las tasas de aborto espontáneo y anomalías fetales. En una revisión de 160 embarazos en 74 mujeres con ST, el 29% dio lugar a aborto involuntario, un 20% se asoció con anomalías fetales como el síndrome de Down y el ST y el 7% resultó en muerte fetal perinatal. En un estudio danés, explicó que el 24% de las concepciones de las pacientes con ST tenían un cariotipo anormal [43].

Parece ser que la causa de los abortos espontáneos podría deberse a anomalías en el cromosoma fetal o a un entorno uterino anormal como por ejemplo una cavidad uterina pequeña debido al aplazamiento de terapia de sustitución de estrógenos. En un estudio de 86 mujeres con ST, se encontró que el 31% presentaban un útero inmaduro y el 20% no había tomado estrógenos regularmente [43].

Una de las teorías formuladas respecto a anomalías cromosómicas fetales causantes de la interrupción espontánea del embarazo está basada en el uso de ovocitos con material genético anormal. Las mujeres con ST que presentan una monosomía 45,X u otras alteraciones estructurales del cromosoma sexual como deleciones o cromosoma en anillo, pueden producir ovocitos anómalos, que resulta en un cigoto afecto y posteriormente en un aborto o un descendiente con un trastorno [46].

Así, aunque los embarazos asistidos con mayor frecuencia presentaron complicaciones maternas, las concepciones de forma espontánea fueron acompañadas por los resultados fetales adversos. En concreto, Hadnott y Bondy observaron que un 16,5% de los niños nacidos de embarazos espontáneos presentaban cariotipo anormal, frente a los nacidos de concepciones asistidas que todos mostraron una dotación cromosómica normal. Además, los embarazos espontáneos también tuvieron una mayor tasa de muertes fetales, incluyendo abortos espontáneos y embarazos ectópicos en el 40,4%, un porcentaje superior en comparación con los embarazos a partir de TRA (17,2%). Este hallazgo es probablemente debido al hecho de que las mujeres con ST que experimentan un embarazo

espontáneo a menudo presentan fragmentos de cromosoma X que transmiten a sus fetos [47].

Se ha calculado que aproximadamente el 22-50% de los hijos nacidos de mujeres ST tienen una restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y prematuridad. Esto puede ser debido a factores primarios asociados con la madre ST o a factores iatrogénicos tales como la terapia de estrógeno materna de inicio tardío y el pequeño tamaño uterino [32, 43].

A la vista del riesgo de anomalías fetales, es conveniente ofrecer a las mujeres con ST embarazadas las pruebas de diagnóstico prenatal debe ofrecerse a todas las mujeres gestantes ST. Así, el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) sería una buena opción para aquellas pacientes que han recurrido a las TRA con sus propios ovocitos como forma de evitar las aneuploidías antes de una TE [32].

De esta forma se cumple también la hipótesis establecida, pues a pesar de las posibilidades de embarazo, estas pacientes tienen una alta probabilidad de tener complicaciones obstétricas graves.

6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Como resultado de este trabajo, se exponen las siguientes conclusiones:

1. La mayor parte de estas mujeres sufren insuficiencia ovárica primaria debido a la disgenesia gonadal y a la depleción prematura de los folículos ováricos, lo que ocasiona infertilidad.
2. Aunque existen casos de embarazos espontáneos, la mayor parte de las pacientes requieren el uso de las técnicas de reproducción asistida.
3. La maduración *in vitro* es una técnica experimental indicada para pacientes adolescentes con este síndrome y que desean preservar su fertilidad. Sin embargo, no consta ningún caso de hijo nacido por esta técnica.
4. Se recomienda la transferencia de un único embrión en caso de recurrir a donación de ovocitos o con ovocitos propios y así evitar el riesgo de gestación múltiple.
5. La tasa de embarazo por ovocitos donados es mucho menor en pacientes con Síndrome de Turner que en mujeres sanas, debido a la baja receptividad endometrial y a la hipoplasia uterina.
6. Aquellas mujeres con Síndrome de Turner en edad reproductiva y que consideren tener un embarazo, deben de ser aconsejadas adecuadamente respecto a los riesgos de disección aórtica, hipertensión, preclampsia, aborto y otros riesgos añadidos.
7. Las sociedades de especialistas en medicina reproductiva recomiendan que debe de realizarse un seguimiento del embarazo de estas pacientes por un equipo multidisciplinario de forma periódica para minimizar las posibles complicaciones maternas y fetales que puedan surgir.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Conway G. The impact and management of Turner's syndrome in adult life. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;16(2):243-61.
2. Bondy C. Pregnancy and cardiovascular risk for women with Turner syndrome. *Womens Health (Lond Engl)*. 2014;10(4):469-76.
3. Gravholt C. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(1):145-56.
4. Hong D, Reiss A. Cognitive and neurological aspects of sex chromosome aneuploidies. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):306-18.
5. Ioannou D, Tempes HG. Meiotic Nondisjunction: Insights into the Origin and Significance of Aneuploidy in Human Spermatozoa. En: Bronson R, editor. *The Male Role in Pregnancy Loss and Embryo Implantation Failure*. New York City: Springer International Publishing; 2015. p. 1-21.
6. Hook E, Warburton D. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss. *Hum Genet*. 2014;133(4):417-24.
7. Ranke M, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet*. 2001;358(9278):309-14.
8. Zubicaray, B. E. Genética molecular del síndrome de Turner: Gen SHOX y su papel en el fenotipo del ST. En: JM Garagorri, editor. *Síndrome de Turner*. Barcelona: Ediciones Médicas SL. 9º Curso de Formación de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología; 2004. 2, p. 147-165.
9. Ross J, Roeltgen D, Zinn A. Cognition and the Sex Chromosomes: Studies in Turner Syndrome. *Horm Res*. 2006;65(1):47-56.
10. Bondy CA. New issues in the diagnosis and management of Turner syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2005;6(4):269-80.
11. Levitsky LL, Luria AHD, Hayes FJ, Lin AE. Turner syndrome: update on biology and management across the life span. *Current Opinion in Endocrinology*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(1):65-72.

12. Knauer-Fischer S, Besikoglu B, Inta I, Kneppo C, Vogt P, Bettendorf M. Analyses of Gonadoblastoma Y (GBY)-locus and of Y Centromere in Turner Syndrome Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;123(1):61-5.
13. Valdés MDC, Lantigua A, Basain JM. Disgenesia gonadal mixta como forma de presentación de un desorden de la diferenciación sexual de causa cromosómica. *Rev Cubana Pediatr*. 2015;87(4):515-21.
14. Oliveira R, Verreschi I, Lipay M, Eça L, Guedes A, Bianco B. Y chromosome in Turner syndrome: review of the literature. *Sao Paulo Med J*. 2009;127(6):373-8.
15. Bondy C. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):10-25.
16. Castelo-Branco C. Management of Turner syndrome in adult life and beyond. *Maturitas*. 2014;79(4):471-5.
17. Ríos I, Vela A, Martínez-Indart L, Grau G, Rodríguez A, Rica I. Síndrome de Turner: del nacimiento a la edad adulta. *Endocrinol Nutr*. 2015;62(10):499-506.
18. Pinsker J. Turner Syndrome: Updating the Paradigm of Clinical Care. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):E994-1003.
19. Bondy C. Recent Developments in Diagnosis and Care for Girls in Turner Syndrome. *Advances in Endocrinology*. 2014;2014:1-9.
20. Chacko E, Graber E, Regelman MO, Wallach E, Costin G, Rapaport R. Update on Turner and Noonan syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(4):713-34.
21. Gonzalez L, Witchel S. The patient with Turner syndrome: puberty and medical management concerns. *Fertil Steril*. 2012;98(4):780-6.
22. 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 Suppl(1):74-80.
23. Gracia R, Oliver A. Optimización del tratamiento del síndrome de Turner. *An Pediatr*. 2003;58(Supl 2):35-40.
24. Modi DN, Sane S, Bhartiya D. Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads. *Mol Hum Reprod*. 2003;9(4):219-25.

25. Reynaud K, Cortvrindt R, Verlinde F, De Schepper J, Bourgain C, Smitz J. Number of ovarian follicles in human fetuses with the 45, X karyotype. *Fertil Steril*. 2004;81(4):1112-9.
26. Ceglia A, Ruan V, Ulloa R. Tratamiento ortodoncico interceptivo en una paciente con alteración en su cromosoma X (síndrome de Turner). *Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatría*. 2005
27. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev*. 2002;23(1):120-40.
28. Bueno FP, Pérez JA, Ríos PG. Reemplazo estrogénico en pacientes con síndrome de Turner. *Perinatol Reprod Hum*. 2015;29(3):122-9.
29. Gawlik A, Hankus M, Such K, Drosdzol-Cop A, Madej P, Borkowska M, Malecka-Tendera E. Hypogonadism and sex steroid replacement therapy in girls with Turner syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016.
30. De Vos M, Devroey P, Fauser B. Primary ovarian insufficiency. *Lancet*. 2010;376(9744):911-21.
31. Hadnott TN, Gould HN, Gharib AM, Bondy CA. Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the US National Institutes of Health experience. *Fertil Steril*. 2011;95(7):2251-56.
32. Grynberg M, Bidet M, Benard J, Poulain M, Sonigo C, Cédric-Durnerin I, Polak M. Fertility preservation in Turner syndrome. *Fertil Steril*. 2016;105(1):13-9.
33. Argyle C, Harper J, Davies M. Oocyte cryopreservation: where are we now? *Hum Reprod Update*. 2016;dmw007.
34. Oktay K, Bedeschi G, Berkowitz K, Bronson R, Kashani B, McGovern P, Rubin K. Fertility Preservation in Females with Turner Syndrome: A Comprehensive Review and Practical Guidelines. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015.
35. Oktay K, Rodriguez-Wallberg K, Sahin G. Fertility preservation by ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in a 14-year-old adolescent with Turner syndrome mosaicism and impending premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2010;94(2):753.e15-9.

36. Lotz L, Maktabi A, Hoffmann I, Findeklee S, Beckmann MW, Dittrich R. Ovarian tissue cryopreservation and retransplantation—what do patients think about it? *Reprod Biomed Online*. 2016;32(4):394-400.
37. Birgit B, Julius H, Carsten R, Maryam S, Gabriel F, Victoria K, Outi H. Fertility preservation in girls with turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):74-80.
38. Donnez J, Dolmans M, Squifflet J, Kerbrat G, Jadoul P. Live birth after allografting of ovarian cortex between monozygotic twins with Turner syndrome (45,XO/46,XX mosaicism) and discordant ovarian function. *Fertil Steril*. 2011;96(6):1407-11.
39. Huang JYJ, Tulandi T, Holzer H, Lau NM, Macdonald S, Tan SL, Chian RC. Cryopreservation of ovarian tissue and in vitro matured oocytes in a female with mosaic Turner syndrome: case report. *Hum Reprod*. 2008;23(2):336-9.
40. Coticchio G, Dal Canto M, Fadini R, Renzini MM, Guglielmo MC, Miglietta S, Nottola SA. Ultrastructure of human oocytes after in vitro maturation. *Mol Hum Reprod*. 2015;22(2):110-8.
41. De Vos M, Smits J, Woodruff T. Fertility preservation in women with cancer. *Lancet*. 2014;384(9950):1302-10.
42. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Lippe B. Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):3061-9.
43. Hewitt JK, Jayasinghe Y, Amor DJ, Gillam LH, Warne GL, Grover S, Zacharin MR. Fertility in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(5):606-14.
44. Karnis M. Fertility, pregnancy, and medical management of Turner syndrome in the reproductive years. *Fertil Steril*. 2012;98(4):787-91.
45. Bouet PE, Godbout A, El Hachem H, Lefebvre M, Bérubé L, Dionne MD, Lapensée L. Fertility and Pregnancy in Turner Syndrome. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016;(-):1-7.
46. Karnis M. Catastrophic Consequences of Assisted Reproduction: The Case of Turner Syndrome. *Semin Reprod Med*. 2012;30(2):116-22.

47. Hadnott T, Bondy C. Risks of pregnancy for women with Turner syndrome. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*. 2011;6(2):217-27.
48. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril*. 2012;97(2):282-4.
49. Blázquez A, García D, Rodríguez A, Vassena R, Figueras F, Vernaev V. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2016:1-9.

8. ANEXO

Tabla I. Prevalencia de las características fenotípicas de las pacientes con ST. Tomado de Pérez Bueno [27].

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

Diagrama 1. Enfoque algorítmico propuesto sobre la toma de decisiones para la preservación de la fertilidad y sus opciones reproductivas en las mujeres diagnosticadas con el síndrome de Turner. Tomado de Oktay y col. [33].

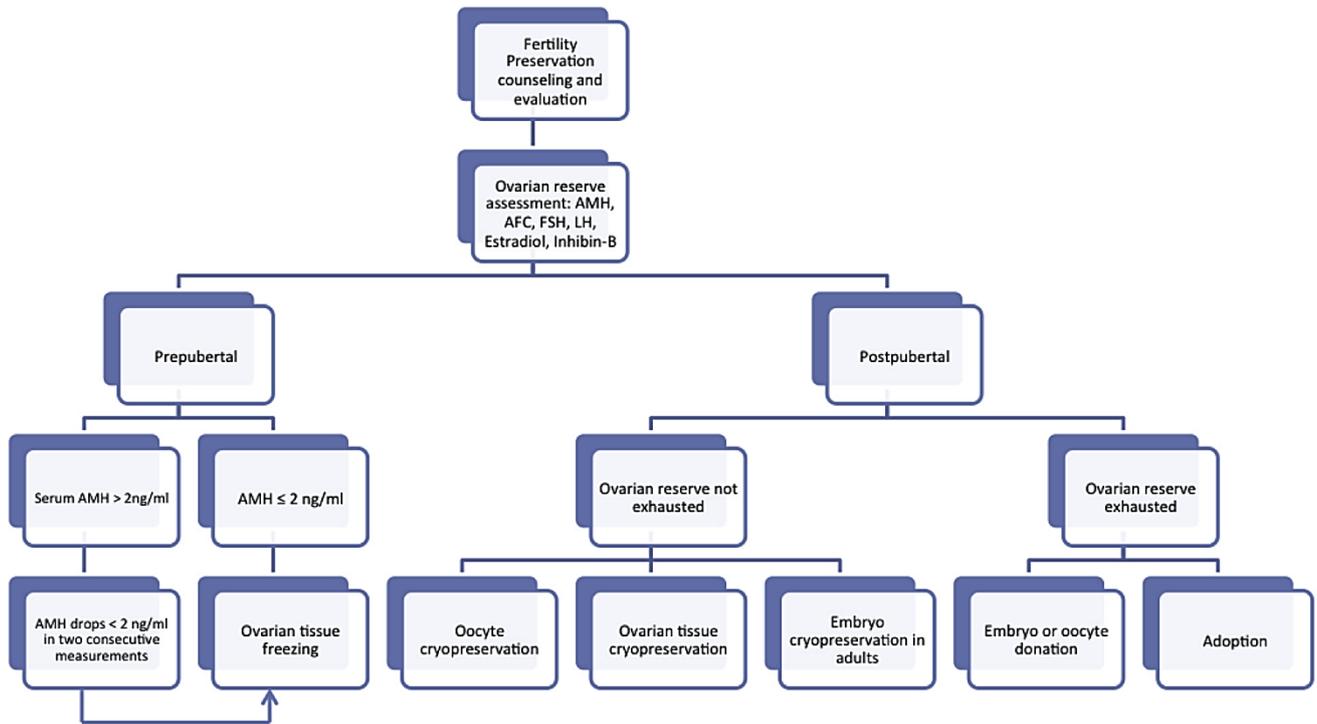


Tabla II. Prevalencia de las complicaciones fetales y maternas durante el embarazo en pacientes con ST. Tomado de Bouet y col. [44].

Risk during pregnancy in women with TS	
Fetal risks	Maternal risks
Miscarriage: 29% ³	Thyroid dysfunction: 22% ⁶
Perinatal fetal death: 2% ⁶	Gestational diabetes: 4% to 9% ^{5,6}
Small for gestational age (≤10th percentile): 18% to 28% ^{5,6}	Gestational hypertension: 15% to 17% ^{5,6}
Prematurity (<37 weeks): 12% ⁶	Preeclampsia: 21% ^{5,6}
Genetic risks in pregnancies with autologous oocytes: X chromosome anomalies (X monosomy, structural anomalies)	Caesarean section: 82% ^{5,6}
	Worsening of congenital heart disease: 1% ⁶
	Heart failure: 1% ⁵
	Aortic dissection: 1% to 2% ^{5,6}
	Maternal death: 2% ⁵ (most due to aortic dissection or rupture or risk increased with bicuspid aortic valve, coarctation of the aorta, aortic root dilatation, hypertension, obesity, and multiple pregnancies)