

ARTÍCULO DE REVISIÓN

EL SÍNDROME DE TURNER EN LA EDAD ADULTA

Dra. Cristina Ros Cerro¹, Dr. Camil Castelo-Branco²

RESUMEN

El síndrome de Turner (ST) es la anomalía cromosómica más frecuente en mujeres, con una prevalencia de hasta 1/2500 nacidas vivas. El ST es el resultado de la pérdida o anomalía del segundo cromosoma sexual en, al menos, una línea celular. Estas anomalías estructurales pueden presentarse en estado puro, entre las cuáles la monosomía completa 45X0 es la más frecuente (40-60%). A su vez, pueden presentarse como patrones de mosaicismo.

Los signos cardinales del ST son la estatura baja y la insuficiencia gonadal, que se manifiesta con un retraso puberal con amenorrea primaria en la mayoría de las pacientes. Por lo tanto, durante años, los clínicos se han centrado en el diagnóstico precoz de este síndrome. Actualmente, existe suficiente evidencia para afirmar que los pacientes con ST son susceptibles a padecer diversas anomalías que debutan o se acentúan en la edad adulta, como la osteoporosis, el hipotiroidismo, la diabetes y alteraciones renales, gastrointestinales y cardíacas no congénitas. Estos trastornos suponen un aumento de la morbimortalidad de estas pacientes, reduciendo a su vez su calidad de vida. Un correcto manejo de estas pacientes debe incluir cribado de las alteraciones neurosensoriales y endocrinológicas, búsqueda de las malformaciones asociadas, consejo reproductivo y salud sexual. El ginecólogo tiene en estos casos un papel fundamental para el control y mantenimiento de la terapia hormonal sustitutiva en los casos indicados, que ha demostrado influir en tantos aspectos de la salud de estas mujeres.

Palabras clave: Síndrome de Turner, monosomía 45X0, osteoporosis, hipotiroidismo, diabetes y patología renal, malformaciones cardiovasculares, enfermedades autoinmunes, trastornos neurosensoriales, tratamiento hormonal.

ABSTRACT

Turner's syndrome (TS) is the most common chromosomal abnormality in women with prevalence up to 1/2500. The TS is the result of the loss or abnormality of the second sex chromosome in at least one cell line. These structural abnormalities may occur in a pure state, among which complete monosomy 45X0 is the most common (40-60%).

^{1,2} Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic, Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona
23247ccb@comb.es
castelo@medicina.ub.es

The key signs of TS are short height and gonadal failure, which manifests as delayed puberty and primary amenorrhea in most patients. Therefore, for years, clinicians have focused on early diagnosis of this syndrome. At present, there is enough evidence suggesting that patients with TS are susceptible to a variety of complaints that appear or impair in adulthood, such as osteoporosis, hypothyroidism, diabetes and renal disorders, gastrointestinal and non-cardiac defects. These disorders involve an increase in morbidity and mortality of these patients, while reducing their quality of life. Proper management of these patients should include screening of neurosensorial and endocrine disorders, the search for associated malformations, reproductive and sexual health advice.

Key words: Turner's syndrome, monosomy 45X0, osteoporosis, hypothyroidism, diabetes and renal disorders, cardiovascular malformations, immunity diseases, neurosensorial disorders, hormone therapy.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Turner (ST) es la anomalía cromosómica más frecuente en mujeres, con una prevalencia de hasta 1/2500 nacidas vivas. Esta condición es mucho más frecuente intraútero, afectando hasta el 1-2% de los fetos de los cuales sólo un 1% llega a término (1). El ST es el resultado de la pérdida o anomalía del segundo cromosoma sexual en, al menos, una línea celular. El cromosoma puede estar completamente ausente (45X0), formar un isocromosoma tras la duplicación del brazo largo y pérdida del brazo corto (isoXq), un anillo (rX), o presentar deleciones de alguno de los brazos (Xp- o Xq-). Estas anomalías estructurales pueden presentarse en estado puro, entre las cuáles la monosomía completa 45X0 es la más frecuente (40-60%). A su vez, pueden presentarse como patrones de mosaicismo, como por ejemplo, 45X/46XX, 46X/46XiXq, 45X/46XY (1,2) (Tabla 1).

Tipos de cariotipo	Cariotipo	Frecuencia (%)
Monosomía X	45X	49
Mosaico isocromosoma	45X/46Xi(Xq)	11
Mosaicismo X en anillo	45X/46Xr(X)	10
Mosaico 46XX	45X/46XX	9
Mosaico 46XY	45X/46XY	6
Isocromosoma	46Xi(Xq)	6
Delección brazo largo X	46XXq-	4
Translocaciones autosómicas	Ej: 46Xder(X)t(X;13)(q22;213)	2
Delección brazo corto X	46Xp-	1
Mosaicismos complejos	Ej: 45X/46XX/47XXX	1
Reorganizaciones compejas del X	Ej: 45X/46X+mar.ish.der(X)	1

Tabla 1. Distribución de cariotipos en 210 mujeres con Síndrome de Turner seguidas en el Adult Turner Clinic en el Middlesex Hospital, Londres (2).

Los signos cardinales del ST son la estatura baja y la insuficiencia gonadal, que se manifiesta con un retraso puberal con amenorrea primaria en la mayoría de las pacientes. Por lo tanto, durante años, los clínicos se han centrado en el diagnóstico precoz de este síndrome, identificando alteraciones fenotípicas incluso de forma prenatal, y en elaborar protocolos de actuación respecto a la edad de inicio y la dosis idónea de terapia hormonal sustitutiva o de hormona de crecimiento. La atención de este hipogonadismo se centraba, así, en la edad pediátrica.

Actualmente, existe suficiente evidencia para afirmar que los pacientes con ST son susceptibles a padecer diversas anomalías que debutan o se acentúan en la edad adulta, como la osteoporosis, el hipotiroidismo, la diabetes y alteraciones renales, gastrointestinales y cardíacas no congénitas. Estos trastornos suponen un aumento de la morbimortalidad de estas pacientes, reduciendo a su vez su calidad de vida. Un correcto manejo de estas pacientes debe incluir cribado de las alteraciones neurosensoriales y endocrinológicas, búsqueda de las malformaciones asociadas, consejo reproductivo y salud sexual. El ginecólogo tiene en estos casos un papel fundamental para el control y mantenimiento de la terapia hormonal sustitutiva en los casos indicados, que ha demostrado influir en tantos aspectos de la salud de estas mujeres.

ALTERACIONES FENOTÍPICAS

Existe una gran variedad de características fenotípicas asociadas al ST, que van desde mujeres de estatura corta, disgenesia gonadal y linfedema asociado a otras características dismórficas, hasta mujeres con una ligera disminución de su estatura final, y un fallo ovárico precoz (2,3).

Existe una asociación entre el cariotipo y la expresión fenotípica del síndrome. Así, las anomalías físicas, malformaciones cardíacas y renales, se presentan sobretodo en las pacientes monosomías puras (1,2,4,5). Igualmente, las pacientes con mosaicismo tienen un fenotipo menos marcado, y hasta un 40% de las adolescentes presentan una menarquía espontánea. Finalmente, el isocromosoma porque está asociado a más alteraciones autoinmunes y neurosensoriales, sin prácticamente malformaciones congénitas.

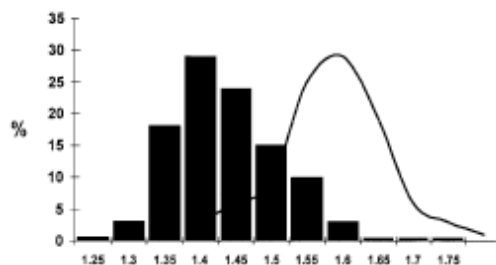


Figura 1. Distribución de la altura en 249 adultas con Síndrome de Turner, seguidas en el Middlesex Hospital de Londres, representada por el diagrama de barras. La curva representa la población general del Reino Unido. La mayoría de estas mujeres no recibieron tratamiento con hormona de crecimiento (3)

Los signos cardinales del ST son tres: la talla baja, la disgenesia gonadal, y la dismorfología externa e interna, probablemente secundaria al linfedema

La talla baja es un hallazgo que se encuentra en casi la totalidad de mujeres con ST, con una estatura media que varía entre 143 y 147 cm. (Figura 1). La causa principal parece ser un defecto óseo primario, pero existe una deficiencia parcial de hormona de crecimiento (GH) que podría contribuir como factor asociado. Un tratamiento con GH en la infancia, seguido de una estrogeneroterapia a las dosis correctas en la pubertad, puede significar una ganancia de hasta 10 cm de estatura (3). Se recomienda iniciar la terapia con GH un mínimo de 4 años antes de la estrogeneroterapia (1).

Actualmente se han identificado dos genes responsables de la baja estatura, llamados SHOX y PHOG, localizados en la parte distal del brazo corto de los cromosomas X y Y. Mutaciones en ambos genes explicarían otras malformaciones esqueléticas asociadas al ST, como la deformidad de Madelung que afecta a la muñeca (3).

Los signos dismórficos externos incluyen el epicantus, la ptosis ocular y el estrabismo, la deformidad en el pabellón auricular, la micrognatia, el paladar hendido u ojival, el cuello corto y petigium colli, linfedema de extremidades, cubitus valgus y genu valgum, o la escoliosis, entre otras (6).

FUNCIÓN GONADAL

A pesar de que las gónadas de un feto con ST se diferencian de forma correcta hasta el tercer mes de gestación, existe después una degeneración folicular acelerada, acompañada de fibrosis estromal, que supone un fallo ovárico en los primeros meses o años de vida. La amenorrea primaria es, por lo tanto, la norma en las pacientes con ST. Sin embargo, hasta un 8% de mujeres 45XO y un 40% con mosaicos 45X/46XX pueden referir menarquias espontáneas.

En niñas con ST se ha demostrado una rápida elevación de las concentraciones de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) desde los 5 años de edad que, aunque descienden posteriormente, son niveles superiores a las mujeres cariotípicamente normales (2, 7).

Tras la inducción de la pubertad con estrógenos, previo tratamiento con GH si existe indicación, la mayoría de mujeres requerirán terapia hormonal (TH) con estrogeneroprogéstágenos. Los objetivos de la TH serán el mantenimiento de la densidad mineral ósea y la prevención de la osteoporosis, así como la reducción de factores de riesgo cardiovascular y mejora de función cognitiva (3, 8).

Se recomienda el tratamiento con valerato de estradiol o estrógenos conjugados, pues el etinilestradiol que compone los anticonceptivos hormonales empeora el perfil metabólico de las pacientes con ST. Además, existe una deficiencia hormonal en la semana de descanso del anticonceptivo, y debería asociarse un estrógeno a dosis bajas para contrarrestarlo.

El progestágeno debe asociarse un mínimo de 10 días por

ciclo para evitar la hiperplasia endometrial, aunque una pauta continua de tratamiento, que evitaría las menstruaciones periódicas, también sería una opción válida.

La TH debería mantenerse hasta la edad esperada de la menopausia, y es necesario recordar que estas pacientes presentan riesgos similares de padecer neoplasias mamarias que la población no-ST, y que la TH no incrementaría dicho riesgo. Asimismo, los riesgos de neoplasia ovárica y endometrial tampoco difieren a los de la población general (2).

Es necesario recordar que un 6% de las mujeres con ST tienen un mosaicismo que incluye el cromosoma Y (45X/46XY). En estas pacientes es necesaria la gonadectomía debido al riesgo de padecer un gonadoblastoma (3).

Respecto a la fertilidad, sólo un 5% de mujeres con ST consiguen gestaciones espontáneas, con riesgo de presentar cromosomopatías y malformaciones congénitas en más del 50% de los recién nacidos vivos. Por lo tanto, una fecundación in vitro con ovocitos de donante parece ser la técnica de elección. Parece ser que el riesgo de aborto de 1º trimestre es ligeramente superior en estas pacientes, debido a una cierta hipoplasia uterina, así como alteraciones en la vascularización del útero (7, 9, 10.). Igualmente, la tasa de cesáreas es superior debido a mayor probabilidad de desproporción fetopélvica.

Como se explicará a continuación, el ST se asocia a múltiples alteraciones cardiovasculares, tales como malformaciones cardíacas congénitas o adquiridas, así como la hipertensión arterial. Por lo tanto, será necesario un seguimiento de la gestante en unidades especializadas, y un estudio cardíaco previo en caso de practicarse una técnica de reproducción asistida.

Finalmente, debido al diagnóstico precoz del ST, muchas veces con marcadores ecográficos intraútero, permite predecir un fallo ovárico altamente probable antes de que se manifieste. Así, las nuevas técnicas de criopreservación de tejido ovárico, con posible autotransplante posterior, podrían tener sus indicaciones en algunas pacientes seleccionadas con ST.

OSTEOPOROSIS

La talla baja y la tendencia a la osteoporosis pueden ser debidas a un defecto primario en la formación ósea. Aunque el defecto molecular no ha sido identificado, existen diversos genes en el cromosoma X asociados a alteraciones del tejido conectivo (11).

Aunque se ha descrito un descenso del pico de masa ósea del 25% en las pacientes con ST, es necesario recordar que las medidas de densidad mineral ósea dependen de la estatura, y la talla baja en el ST puede ser un factor de confusión (2). Sin embargo, el riesgo de fractura ósea es hasta 3 veces superior en niñas y adultas con ST (12)

De nuevo, la terapia temprana con hormona de crecimiento y, posteriormente, con estrógenos, mejora el pico de masa

ósea. De hecho, se ha demostrado una densidad mineral ósea normal en las mujeres con ST con menarquía espontánea (2).

ALTERACIONES CARDIOVASCULARES

Entre las alteraciones descritas con anterioridad, las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en el ST, y suponen una reducción en la esperanza de vida de estas pacientes de hasta 13 años. La coartación de aorta congénita, la hipertensión arterial o la válvula aórtica bicúspide (BAV) han sido descritas como las tres complicaciones cardiovasculares más importantes en el ST. Además, la mortalidad debida a cardiopatía isquémica coronaria es 7 veces superior en la población con ST, y los mecanismos que explican el aumento del riesgo cardiovascular en estas pacientes siguen sin aclararse (12).

Respecto a las malformaciones cardíacas, la BAV es la anomalía cardíaca congénita más frecuente en el ST, y normalmente se presenta de forma aislada. La coartación de aorta, también congénita, afecta hasta un 10% de mujeres con ST, y es causa de hipertensión arterial. Otras anomalías, tales como prolapso de válvula mitral o el drenaje venoso anómalo son más frecuentes que en la población general (Figura 2).

Con todo esto, una ecocardiografía debe formar parte del estudio básico de las pacientes con ST. Pero no sólo se asocian anomalías congénitas, pues la disección de aorta debuta en la edad adulta y es causa de muerte súbita en algunos casos reportados (3).

A nivel fisiopatológico, el papel del hipoestrogenismo en los factores de riesgo cardiovascular no queda todavía bien definido. A pesar de que las complicaciones cardiovasculares están claramente asociadas al hipogonadismo y al consecuente hipoestrogenismo (13, 14), posibles diferencias en la expresión de genes del cromosoma X pueden contribuir al aumento del riesgo cardiovascular. Así, han sido descritos múltiples genes implicados en el control de la función cardiovascular presentes en el cromosoma X, incluyendo el gen del receptor de la angiotensina 2 (AT2), y diversas kinasas y factores de transcripción (15).

A nivel metabólico, también destaca una mayor prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular, como la diabetes mellitus tipo 2 (entre 2 y 4 veces más frecuente) y la resistencia a la insulina (RI) con hiperinsulinemia. (3). Al igual que la RI asociada al síndrome de ovarios poliquísticos, ésta parece ser independiente al índice de masa corporal (IMC), aunque la elevada tasa de obesidad y el aumento de perímetro

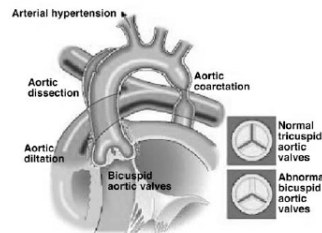


Figura 2. Malformaciones cardíacas congénitas asociadas al Síndrome de Turner (6).

abdominal asociado al ST agravan el problema. En este caso, la terapia con hormona de crecimiento y la deficiencia estrogénica parecen tener efectos negativos (2).

Se ha descrito una hipercolesterolemia, a expensas de un aumento de las low density lipoproteínas (LDL), y un descenso de las high density lipoproteínas (HDL), de forma independiente al IMC ni influenciada por el cariotipo. A su vez, existe una hipertrigliceridemia secundaria al hiperinsulinismo. La terapia con GH agrava también la hipercolesterolemia, pero los efectos desaparecen al abandonar el tratamiento (3,16).

De nuevo, un control periódico de la tensión arterial, un perfil lipídico e hidrocarbonado debería formar parte del control rutinario de las pacientes con ST desde la infancia. Así como un control de las enzimas hepáticas, frecuentemente elevadas. La prevalencia de cirrosis hepática en las mujeres con ST es hasta 5 veces superiores que en la población general, aunque la hipertransaminemia parece ser transitoria y benigna (1).

ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS Y AUTOINMUNES

Es necesario destacar que la prevalencia de hipotiroidismo en el ST alcanza el 70%, sobretodo de formas autoinmunes, y parece ser que existe un aumento de los autoanticuerpos y, consecuentemente, de las enfermedades autoinmunes organoespecíficas (Figura 3). Se han descrito prevalencias superiores de celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal, vitíligo y alopecia, insuficiencia suprarrenal, artritis reumatoide juvenil, psoriasis o la diabetes mellitus tipo 1 (16, 17, 18). Se ha detectado una región en el cromosoma X (gen FOXP3) que podría ser la responsable de estos trastornos autoinmunes, y que define el síndrome IPEX (19, 20, 21, 22). La expresión del FOXP3 se correlaciona con los leucocitos CD127^{low} (expresión baja de CD127) (23), y se ha postulado que esta misma alteración podría justificar el aumento de autoinmunidad en el ST, sobretodo descrito en los cariotipos con isocromosoma (19).

Un cribado anual de los autoanticuerpos antitiroideos está indicado en las pacientes con ST desde los 10 años, y es necesario evaluar el cribado frente otras enfermedades organoespecíficas.

Además de la autoinmunidad, en el ST parece que existen otras alteraciones inmunitarias, como el descenso del ratio linfocitario CD4/CD8 o de las inmunoglobulinas. A pesar de estas alteraciones, no se ha descrito un aumento de las infecciones, a excepción de la otitis media (19,21).

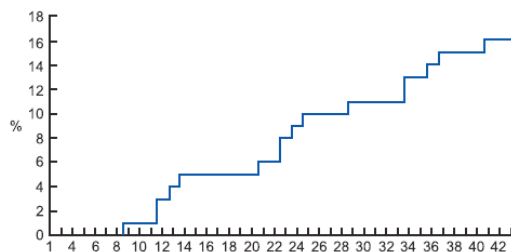


Figura 3. Edad del debut del hipotiroidismo en mujeres con Síndrome de Turner (2).

ALTERACIONES NEUROSENSORIALES

Las pacientes con ST presentan un defecto de audición conductivo secundario a los múltiples episodios de otitis media. La causa principal son las deformidades en el conducto auditivo externo, aunque las alteraciones inmunitarias podrían jugar un papel (24). Además, se han detectado en la audiometría dos patrones de pérdida auditiva neurosensorial, con dips a media y alta frecuencia. También existen trastornos en otras pruebas objetivas como los potenciales evocados auditivos (24, 25, 26). La sordera neurosensorial progresiva está descrita en mujeres con ST desde la infancia, y aumenta con la edad. Más del 60% de las mujeres con ST sufren alteraciones auditivas a los 35 años, y aunque la causa se desconoce, se sabe que existen receptores estrogénicos en el oído medio (2, 27).

Además, se postula que pueden existir otras alteraciones neurosensoriales en la olfatometría y la gustometría. De nuevo, debido a la afectación neurosensorial a edades tempranas, una evaluación auditiva debería de ser rutinaria en el seguimiento de estas pacientes.

OTRAS ALTERACIONES

Las anomalías congénitas renales son hasta 9 veces más frecuentes en el ST, entre las que destacan las aplasias, duplicaciones o el riñón en herradura. Esto justificaría la realización de una ecografía renal en el momento del diagnóstico, juntamente con la ecocardiografía mencionada anteriormente.

A nivel cognitivo, las pacientes con ST poseen, en general, un coeficiente intelectual normal. Sin embargo, se han descrito ciertas deficiencias en áreas específicas, como el procesamiento espacio-visual, la coordinación motora y algunas habilidades perceptuales (3). De nuevo, la severidad del deterioro cognitivo vuelve a relacionarse con el cariotipo, siendo más pronunciado en las pacientes con monosomías 45X que en los mosaicismos.

Finalmente, las pacientes con ST tienen rasgos de personalidad característicos, con más dificultades en las relaciones de amistad y pareja. En parte, esto puede ser debido a la poca autoestima provocada por una estatura baja y un desarrollo sexual incompleto.

CONCLUSIONES

Las mujeres con ST tienen un riesgo aumentado de padecer diversos problemas de salud, desde la infancia a la edad adulta.

Tras el diagnóstico, la mayoría de veces temprano, se debería garantizar un seguimiento por pediatras especializados, realizando un despistaje de malformaciones congénitas y alteraciones metabólicas y autoinmunes. Así, además de la determinación del cariotipo, se recomienda la realización de una ecografía renal y pélvica, ecocardiografía y determinación de anticuerpos antitiroideos. Es necesario el conocimiento de los protocolos de tratamiento con GH y estrogénoterapia, para garantizar un correcto desarrollo sexual y la máxima altura posible.

Debido a la aparición de trastornos durante la edad adulta, tales como malformaciones cardíacas adquiridas o alteraciones metabólicas, autoinmunes o neurosensoriales, estas pacientes deberían derivarse a unidades de endocrinología ginecológica especializadas. Está justificado un seguimiento especializado multidisciplinario durante la edad adulta, que asegure un cribado y manejo correcto de las alteraciones asociadas a los hipogonadismos, así como una terapia hormonal adaptada a las necesidades de cada paciente, así como consejo sexual y reproductivo (Tabla 2).

Visita inicial
Peso, perímetro abdominal, altura Estadios de Tanner Tensión arterial Perfil hepático, perfil hidrocorticoide (glucosa e insulina en ayunas), hemograma, perfil lipídico completo Perfil tiroideo (TSH, T4). Anticuerpos antitiroideos Cariotipo Ecocardiografía, ecografía renal, ecografía ginecológica. Densitometría ósea Audiometría
Controles anuales
Peso, perímetro abdominal Tensión arterial Perfil hepático, perfil hidrocorticoide (glucosa e insulina en ayunas), hemograma, perfil lipídico completo. Perfil tiroideo (TSH, T4)
Controles cada 3-5 años
Anticuerpos antitiroideos Densitometría ósea Audiometría Ecocardiograma Ecografía ginecológica

Tabla 2. Propuesta de seguimiento e las pacientes con Síndrome de Turner en la edad adulta.

REFERENCIAS

- Donalson MDC, Gault EJ, Tan KW, Dunger DB. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. *Arch Dis Child* (2006) 91:513-520.
- Conway GS. The impact and management of Turner's syndrome in adult life. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* (2002). 16: 243-261.
- Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. Turner's syndrome in adulthood. *Endocrine Reviews* (2003) 23:120-140.
- Bianco SDC, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol* (2009) 5:569-576.
- Cariboni A, Maggi R. Kallmann's syndrome, a neuronal migration defect. *Cell Mol Life Sci* (2006) 63:2512-2526.
- Gravholt C. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *European Journal of Endocrinology* (2004) 151: 657-687.
- Bannink EM, van Sassen C, van Buurent S, de Jong FH, Lequin M, Mulder PGH. Puberty induction in Turner syndrome: results of oestrogen treatment on development of secondary sexual characteristics, uterine dimensions and serum hormone levels. *Clin Endocrinol* (2009) 70:265-273.
- Castelo-Branco C, León M, Durán M, Balasch J. Follicle-stimulating hormones does not directly regulate bone mass in human beings: evidence from nature. *Fertil Steril* (2008) 90: 2211-2216.
- Doerr HG, Bettendorf M, Hauffa BP, Mehls O, Partsch CJ. Uterine size in women with Turner syndrome after induction of puberty with estrogens and long-term growth hormone therapy: results of the German IGLU Follow-up Study 2001. *Human reproduction* (2005) 5:1418-1421
- Foudila T, Soderstrom-Anttila V, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Human reproduction* (1999) 14:532-535
- Breuil V, Euler-Ziegler L. Gonadal dysgenesis and bone metabolism. *Joint Bone Spine* (2001) 68:26-33
- Bakalov V, Bondy CA. Fracture risk and bone mineral density in Turner syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* (2008) 9:145-151.
- Bondy CA. Heart disease in Turner syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2007;32:245-61
- Thomas J, Yetman AT. Management of cardiovascular disease in Turner syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* (2009) 7:1631-41.
- Ross MT, et al. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature.* (2005) 434:325-37.
- Cooley M, Bakalov V, Bondy CA. Lipid profiles in women with 45X vs 46XX Primary ovarian failure. *JAMA* (2003) 290:2127-2128.
- Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexø E, Locht H, Jeppesen EM, Gravholt CH. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome: influence of age. *Clinical and Experimental Immunology* (2009) 156:205-210.
- Persani L, Rossetti R, Cacciatori C, Bonomi M. Primary ovarian insufficiency: X chromosome defects and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity* (2009) 33:35-41.
- Larizza D, Calcaterra V, Martinetti M. Autoimmune stigmata in Turner syndrome: when lacks an X chromosome. *Journal of Autoimmunity* (2009) 33:25-30.
- Su MA, Stenerson M, Liu W, Putnam FC, Bluestone JA, Anderson MS. The role of X-linked FOXP3 in the autoimmune susceptibility of Turner Syndrome patients. *Clinical Immunology* (2009) 131:139-144.
- Stenberg AE, Sylvén L, Magnusson CGM, Hultcrantz M. Immunological parameters in girls with Turner syndrome. *Journal of Negative Results in Biomedicine* (2004) 3:1-5.
- Hernández-Molina G, Svryrd Y, Sánchez-Guerrero J, Mutchinik OM. The role of the X chromosome in immunity and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* (2007) 6:218-222.
- Ban Y, Tazki T, Tobe T, Ban Y, Jacobson EM, Concepcion E. The regulatory T cell gene FOXP3 and genetic susceptibility to thyroid autoimmunity: an association analysis in Caucasian and Japanese cohorts. *Journal of Autoimmunity* (2007) 28:201-207.
- Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z. CD127 expression inversely correlates with FOXP3 and suppressive function of human CD4+ Treg cells. *J Exp Med* (2006) 203:1701-1711
- Parkin M, Walker P. Hearing loss in Turner syndrome. *Int J Pediatr Otorhinol* (2009) 73:243-247.
- Gawron W, Wikiera B, Rostkowska-Nadolska B, Orendorz-Fraczkowska K, Noczynska A. Evaluation of hearing organ in patients with Turner syndrome. *Int J Pediatr Otorhinol* (2008) 72:575-579.
- Hederstierna C, Hultcrantz M, Rosenhall U. Estrogen and hearing from a clinical point of view; characteristics of auditory function in women with Turner syndrome. *Hear Res* (2009) 252:3-8.

NORMAS PARA LOS AUTORES

Todo manuscrito se debe enviar a: revcog@intelnet.net.gt en documentos de Word versión 97-2003 ó 2007, tamaño carta en doble espacio con letra Arial número 12. Adjuntando al artículo una carta firmada por el autor en el que certifica que el artículo no ha sido publicado total o parcialmente en otra revista, periódico, libro o publicación similar y cediendo todos los derechos a REVCOG.

Escritura y terminología.

Todo manuscrito debe estar escrito en español. Números del uno al diez debe escribirse en letras; para más de diez personas, objetos, días, meses, etc. se usaran números arábigos. Se prefiere "mujer" en vez de "paciente" al reportar en obstetricia. El autor debe utilizar el nombre genérico de las drogas a menos que el comercial sea directamente relevante. Cualquier equipo especializado, producto químico o farmacéutico citado en el texto debe estar acompañado por el nombre, ciudad y país del fabricante.

Presentación del manuscrito

El texto de **artículos originales, técnicas quirúrgicas, presentación de casos y revisiones sistemáticas**, debe estar ordenado secuencialmente así: 1. Título; 2. Resumen y Abstract con palabras clave y key words; 3. texto principal; 4. Agradecimiento; 5. Manifestación de conflicto de interés; 6. Referencias; 7. Tablas / Figuras.

1. Título.

Hoja de presentación que debe incluir:

- Título completo del artículo (el título debe incluir la metodología al final antecedido de dos puntos, e.j. Evaluación del feto de madre diabética: revisión sistemática)
- Nombre del autor principal, con su dirección electrónica, teléfono, puesto administrativo, departamento/división (máximo dos puestos) y país.
- Nombre de todos los coautores, con su puesto administrativo departamento/división (máximo un puesto por autor).
- Título corto de no más de 60 caracteres para los encabezados de página.

2. Resumen y Abstract y Palabras Clave

No más de 250 palabras para artículos originales y revisiones sistemáticas.

No más de 100 palabras para presentación de casos, técnicas quirúrgicas y revisiones no sistemáticas.

Cartas del lector, comentarios y minicomentarios no necesitan resumen/abstract.

3. Texto principal

Para **artículos originales y revisiones sistemáticas**, se debe subdividir así Introducción, Metodología, Resultados, Discusión y Conclusiones. **Presentación de casos y técnicas quirúrgicas**: Introducción, presentación de caso o técnica y discusión. Cualquier abreviatura o acrónimo utilizado se definirá en la primera aparición que tenga en el texto principal del artículo.

4. Agradecimientos

Incluyen instituciones o particulares que financiaron el total o parte del estudio. También contribuyentes que califican como autores, en cuyo caso su contribución debe ser descrita.

5. Manifestación de conflicto de interés

Incluye financiamiento o interés directo para alguno de los autores (por ej. Propiedad de la patente, de acciones, ser consultante o

conferencista, etc), intereses personales, políticos, intelectuales o religiosos. El tener conflicto de interés no impide que alguien pueda ser autor.

6. Referencias

Se presentarán en base a sistema de referencia de la convención de Vancouver. Las referencias serán numeradas consecutivamente en el orden en que aparecen en el texto. Se deben identificar en superíndice. Información de artículos aun no publicados serán citados como observaciones no publicadas. Artículos de hasta seis autores deben incluir todos los autores. Si el artículo tiene mas de seis autores, solo seis serán colocados seguido de "et.al"

7. Tablas / Figuras.

Todas las tablas, figuras y gráficas deben estar citadas y debidamente identificadas entre paréntesis en el artículo. Cualquier tabla, figura o gráfica no cita en el artículo será descartada, sin responsabilidad por parte de los editores. Todas las tablas deben ir en blanco y negro. Las gráficas y figuras serán publicadas a color. Todas las tablas, figuras y gráficas estarán incluidas en el formato de Word enlistadas a continuación de las referencias. Las figuras deben estar en formato JPEG.

Artículos originales (de investigación)

Texto con máximo de 5000 palabras. Deben incluir la carta de autorización ética de la institución donde se realizó el estudio.

Técnicas quirúrgicas

Son descripciones de técnicas nuevas o innovadoras. Pueden tener más de diez ilustraciones, acompañadas de texto informativo de hasta 1800 palabras.

Comentarios

Comentarios en aspectos controversiales o de interés general. No deben tener más de 1800 palabras con 10 a 12 referencias. La manifestación de conflicto de interés **debe** ser incluida después del cuerpo principal y antes de las referencias. Se permiten como máximo dos graficas/tablas o figuras.

Presentación de casos

Texto con máximo de 1800 palabras. Deben ser casos que por su

Minicomentarios

Únicamente por invitación del editor. Se relacionan específicamente aun artículo en especial. No más de 500 palabras, con referencias integradas. **Debe** tener manifestación de conflicto de interés al final.

Cartas al editor

No más de 500 palabras. No deben de contener más de cuatro referencias. La carta debe incluir el nombre de la(s) persona(s) que aparecerán como signatarios con sus cargos, departamento/división y país. Se debe incluir el Título de la carta.

Los editores se reservan el derecho de realizar cambios de redacción, gramática y estilo, manteniendo la exactitud científica del reporte. A los autores se les puede solicitar que realicen cambios en ortografía, estilo y gramática, así como revisar por inconsistencias en el texto o las referencias.

Los autores son los únicos responsables del contenido del artículo y de su exactitud así como de la veracidad de lo que en ellos se publica. REVCOG bajo ninguna circunstancia se hace responsable por el contenido de los artículos.