

# Pubertad retrasada. Hipogonadismos

Ramón Cañete Estrada<sup>(1)</sup>, Mercedes Gil Campos<sup>(2)</sup>, M.<sup>a</sup> Dolores Cañete Vázquez<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Profesor titular de Pediatría. Profesor honorífico. Universidad de Córdoba. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica. Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Córdoba

<sup>(2)</sup>Profesora titular de Pediatría. Universidad de Córdoba. FEA de Pediatría. Unidad de Metabolismo Infantil. Hospital Universitario. Reina Sofía. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica. Centro de Investigación

Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Córdoba

<sup>(3)</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica. Córdoba

---

Cañete Estrada R, Gil Campos M, Cañete Vázquez MD. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:253-66.



## RESUMEN

Se sospecha pubertad retrasada en las niñas si no presentan desarrollo mamario a los 13 años, o ausencia de menarquia a los 15 años con características sexuales secundarias; y en los varones si no muestran un volumen testicular de 4 ml a los 14 años.

El retraso constitucional del crecimiento es la causa más común de pubertad retrasada de etiología desconocida, y atribuido a una alteración del ritmo de la maduración física, más frecuente en varones. No hay ninguna prueba diagnóstica discriminatoria y el principal problema es hacer un diagnóstico diferencial con el hipogonadismo hipogonadotrópico. El tratamiento son mensajes tranquilizadores o administración de pequeñas dosis de andrógenos en los niños o de estrógenos en las niñas, en tiempo limitado.

Entre las causas de pubertad retrasada secundaria a enfermedades crónicas destaca la malnutrición. El tratamiento es el de la enfermedad de origen.

- Hipogonadismo hipogonadotrópico: por deficiente secreción de gonadotropinas. Puede ser congénito o adquirido y a su vez permanente o transitorio. Es difícil su diagnóstico diferencial con el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. Hay diversas pautas de estrogenización en las niñas, y después hay que añadir preparados de estrógenos más gestágenos. En niños se usa gonadotropina coriónica humana en dosis crecientes combinada con hormona foliculoestimulante y después testosterona depot de por vida.

- Hipogonadismo hipergonadotrópico: por afectación gonadal. Cursan con aumento de hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante y disminución de esteroides gonadales. El tratamiento en niños es testosterona desde inicio, y en las niñas estrogenización y después añadir un gestágeno.

**Palabras clave:** pubertad retrasada; hipogonadismo.

## Delayed puberty. Hypogonadism

### ABSTRACT

Delayed puberty is suspected in girls if they do not have breast development at 13 years of age, or absence of menarche at 15 years of age with secondary sexual characteristics; and in males if a testicular volume of 4 ml is not show at 14 years of age.

The constitutional delay of growth is the most common cause of delayed puberty of unknown etiology and attributed to an alteration of the rhythm of physical maturation, more frequent in males. There is no discriminatory diagnostic test and the main problem is to make a differential diagnosis with hypogonadotropic hypogonadism. The use of reassuring messages or administration of small doses of androgens in children or estrogens in girls, in a limited time.

Among the causes of delayed puberty secondary to chronic diseases, malnutrition stands out. The treatment is that of the disease of origin.

- Hypogonadotropic hypogonadism: due to deficient secretion of gonadotropins. It can be congenital or acquired and in turn permanent or transitory. Its differential diagnosis with the delay of growth is difficult. There are several patterns of estrogenization in girls, and then they added estrogen preparations plus gestagens. In children, human chorionic gonadotropin is used in increasing doses combined with FSH and then depot testosterone of life.
- Hypergonadotropic hypogonadism: due to gonadal involvement. They have an increase in FSH and LH and a decrease in gonadal steroids. The treatment in children is testosterone from the beginning, and in girls it is estrogenization and then add a gestagen.

**Key words:** delayed puberty; hypogonadism.

## 1. INTRODUCCIÓN

El concepto de pubertad retrasada (PR) está en revisión, como gran parte de los criterios actuales de otras patologías. El adelanto puberal que se observa actualmente tanto en los varones como en las niñas (en estas con el adelanto de la edad menarquia) hace que se deban definir cuándo se considera que un paciente presenta PR.

El ritmo de la pubertad está determinado genéticamente, pero también es sensible a numerosos modificadores, desde señales metabólicas y de esteroides sexuales hasta factores ambientales. En el control de la pubertad tienen un papel destacado las kisspeptinas, que precisan de la activación puberal de la actividad neurosecretora de la hormona liberadora de la gonadotropina (GnRH). Además, se ha demostrado que diferentes transmisores, incluyendo la neuroquinina-B y, posiblemente, las melanocortinas, interactúan con las kisspeptinas para ajustar el inicio de la pubertad. Estos y nuevos conocimientos, pueden proporcionar nuevas herramientas y objetivos para una mejor prevención y tratamiento de las desviaciones puberales en el entorno clínico<sup>1</sup>.

Clásicamente se ha definido la PR si en los varones a los 14 años no muestran un tamaño testicular de 4 ml (medido mediante el orquímetro de Prader) o en las niñas a los 13 años no se ha iniciado el desarrollo mamario (botón mamario). El concepto de PR incluye también la detención de la pubertad ya iniciada o si su progresión es muy lenta y no alcanza el estado final en tiempo normal y transcurren más 5 años entre los primeros signos de pubertad y el desarrollo genital completo en el varón y la

menarquia en la mujer (amenorrea primaria). La ausencia de pubertad preocupa a los adolescentes, especialmente a los varones.

La presencia o aparición del vello púbico no es un criterio válido de inicio de pubertad, debido a ser indicativa de actividad del eje hipotálamo-suprarrenal.

Cuando la falta de desarrollo sexual no es un simple retraso, sino la expresión de un trastorno permanente, se habla de hipogonadismo.

Se debe evaluar cuidadosamente la historia clínica, hacer una exploración física general, antropométrica, evolución del crecimiento y de los genitales. Hay que valorar antecedentes de criptorquidia, quimioterapia, radiación gonadal o hipofisaria, administración de quimioterapia previa, valoración del estado puberal, edad ósea y en las niñas exploración ginecológica y ecográfica de la pelvis y estigmas sindrómicos<sup>2</sup>. Entre las pruebas complementarias están entre otras el realizar una analítica general, cariotipo, análisis hormonal de hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), testosterona en varones y estradiol en las mujeres (aunque estos dos últimos son de escasa utilidad al comienzo de la pubertad), estudio de densidad mineral ósea y pueden ser completados con estudios moleculares.

## 2. CLASIFICACIÓN DE LA PUBERTAD RETRASADA

- Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD).
- PR secundaria a enfermedades crónicas.

- Hipogonadismo hipogonadotrópico (Hh) secundario o terciario.
- Hipogonadismo hipergonadotrópico (HH) o primario.

### 3. RETRASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO

Tiene diversas sinonimias, pero esta es la más aceptada. Más frecuente en varones que en mujeres en relación 10:1, aunque algunos autores apuntan a 2:1. Se produce en el 3-5% de la población. Se caracteriza por asociar una talla más baja, a veces menor al P3 y el inicio de la pubertad se retrasa más del tiempo habitual.

El RCCD es la causa más común de baja estatura y retraso de la pubertad en los niños. Esta condición se considera como una variación normal, y los individuos afectados suelen tener un patrón lento de crecimiento durante la infancia y la adolescencia. Los pacientes se identifican con estatura baja, retraso de la edad ósea (EO) y la pubertad. Su EO va a la zaga de su edad cronológica, lo que hace pensar que se mantiene el potencial de crecimiento y se alcance una altura normal dentro de su contexto familiar<sup>3</sup>.

Algunos estudios indican que no todos los niños afectados de RCCD alcanzan la estatura prevista. En ocasiones el RCCD se asocia con talla baja familiar y la talla de estos niños en edad prepúber es realmente patológica<sup>4</sup>. Muchos de estos pacientes, especialmente los varones, muestran cambios físicos y psicosociales durante esta etapa.

#### 3.1. Etiología

Es desconocida. Los antecedentes familiares frecuentemente observados, entre el 60 y 90% de los casos (padre, madre o hermanos), proporcionan un pensamiento de herencia autosómica dominante, no demostrada. Algunos autores postulan un Hh acompañado o no de déficit de hormona de crecimiento (GH), transitorios.

#### 3.2. Manifestaciones clínicas

Se exponen en la **Tabla 1**.

#### 3.3. Diagnóstico

Debe incluir una combinación de historia personal, familiar y social, examen físico, evaluaciones de laboratorio generales y quizás especializadas, exámenes radiológicos, pruebas de genética, todo ello acompañado de la consulta a un endocrinólogo pediátrico.

No hay ninguna prueba diagnóstica discriminadora de RCCD y el principal problema se plantea al hacer un diagnóstico diferencial con el Hh. En muchas ocasiones el diagnóstico se hace por exclusión de otras patologías o incluso de forma retrospectiva cuando desarrollan la pubertad normal.

Las pruebas de secreción de GH pueden informar de déficit que sería transitorio y se puede acompañar incluso de menor nivel de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1). Sin embargo, se recomiendan cebadores con esteroides sexuales en niños prepúberes antes de las pruebas de provocación de GH, aunque está en discusión la edad apropiada, el fármaco, la dosis y el periodo entre el cebado y la prue-

**Tabla 1.** Características clínicas del RCCD<sup>2</sup>

Habitualmente recién nacidos normales de peso y longitud para su edad gestacional
Talla a los 2-3 años próxima o por debajo del P3
Velocidad de crecimiento posterior normal
Edad ósea retrasada respecto a la edad cronológica y coincidente con la edad talla, generalmente superior a 2 años
Más frecuente en varones que en niñas en relación 10:1
Antecedentes de maduradores lentos en los progenitores, especialmente en el padre
Ausencia de causa orgánica o emocional responsable de la talla baja
Desarrollo puberal tardío después de los 14 años en los niños y de los 13 en las niñas
Talla adulta normal dentro del contexto familiar. El 20% no la alcanzan
En ocasiones se asocia talla baja familiar y RCCD
Puede haber disminución de la densidad mineral ósea que después se recupera
Testosterona en los niños y estradiol en las niñas disminuidos, y FSH/LH en plasma a nivel de prepúber hasta iniciar el desarrollo puberal
Test de hCG en el varón normal
Test de LH-RH disminuido o normal, pero no discriminatorio con los hipogonadismos hipogonadotrópicos
Maduración suprarrenal disminuida
Puede haber déficit de GH transitorio (falso déficit de GH)
No existe ninguna prueba exacta que permita su diagnóstico
El diagnóstico se hace por observación clínica y analítica en el tiempo

**FSH:** hormona foliculoestimulante; **GH:** hormona del crecimiento; **HCG:** gonadotropina coriónica humana; **LH:** hormona luteinizante; **RCCD:** retraso constitucional del crecimiento y desarrollo.

ba, incluso la idoneidad de los resultados. Los niveles séricos de proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3) e IGF-1 son normales para la EO, al igual que la secreción espontánea de GH durante la noche. El aumento relacionado con el sueño de las con-

centraciones de LH que caracterizan el inicio de la pubertad, normalmente está presente en los niños con RCCD, al menos 6 meses antes de su comienzo, pero es una prueba poco utilizada. La respuesta de LH al acetato de leuprolida es intermedia entre la de los pacientes con hipogonadismo y la pubertad normal y, por lo tanto, puede ser útil para diferenciar el RCCD del Hh. Recientemente se postula que la medición de la inhibina B asociada con LH basal es una prueba válida, confiable y menos invasiva para el diagnóstico del Hh. Se ha descrito que puede haber polimorfismos del receptor de estrógenos  $\alpha$  relacionados con el RCCD.

### 3.4. Tratamiento

En la mayoría de las ocasiones suele ser suficiente explicaciones tranquilizantes para el niño y la familia, aunque por la disconformidad psicosocial que acompaña a estos pacientes puede ser necesario inducir la pubertad, para lo que hay diversas pautas, diferentes para los niños que para las niñas.

En varones con problemas psicológicos de angustia y ansiedad asociadas con estatura baja y PR, puede servir la administración de enantato de testosterona 125 mg, cada 6 semanas, tres dosis, por vía intramuscular profunda, que parece mejorar la velocidad de crecimiento en el primer año sin influir en la predicción de la altura final<sup>5</sup>.

Se ha informado que en ocasiones la administración del andrógeno no induce la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal.

Otras pautas pueden ser la administración de undecoato de testosterona oral, 40 mg, en días alternos o diarios. La dosis baja de oxandrolona

(0,1 mg/kg/día, 2,5 mg/día durante 3-12 meses) se asocia con un incremento promedio de la velocidad de crecimiento durante el tratamiento, que se mantiene después, sin cambios significativos en la talla para la EO. También gonadotropina coriónica humana (hCG) en dosis de 1500-2000 UI/semana, 6 meses, que no afecta al crecimiento. Se han obtenido buenos resultados con parches de gel de testosterona durante 6 meses<sup>6</sup>.

En comparación con otros regímenes, el depósito de dosis baja de corta duración de testosterona intramuscular es un régimen efectivo, práctico, seguro, bien tolerado y de bajo costo. Algunos problemas no resueltos en el manejo incluyen el momento óptimo y la dosis de tratamiento con esteroides sexuales, el papel de GH en RCCD y el manejo de RCCD en niñas<sup>7</sup>.

En un metaanálisis reciente se sugiere que la asociación de inhibidores de la aromatasas mejora los resultados de crecimiento a corto plazo, aunque no hay evidencia para apoyar un aumento en la altura final del adulto, por lo que su uso puede ser limitado<sup>8</sup>.

En las niñas, ellas o sus padres pueden no adoptar fácilmente la táctica de esperar, y en su lugar pueden preferir provocar, si es posible, la pubertad, por lo que hay que considerar los trastornos emocionales y psicosociales acompañantes en este proceso. Hay menos pautas para intentar el desarrollo puberal en las niñas y es bien conocido que los estrógenos son los responsables del cierre de los cartílagos epifisarios, por lo que el manejo debe hacerse con cautela. Dosis bajas de estrógenos en un período corto de tiempo no parecen afectar a la talla adulta, por ejemplo, 2,5-5,0 µg/día de etinilestradiol, preparado sintético oral, durante

3-6 meses. En todos los casos debe realizarse solicitud del consentimiento informado a los pacientes y sus tutores.

#### 4. PR SECUNDARIA A ENFERMEDADES CRÓNICAS

La nutrición es un aspecto extremadamente importante para los pacientes con enfermedades crónicas, acompañados de una exacerbación clínica de la actividad de la enfermedad y la remisión, dependiendo de la actividad, ubicación, extensión, gravedad y presencia de complicaciones. La malnutrición calórico-proteica puede retrasar el crecimiento y causar PR, a lo que hay que añadir la disminución de algunos micronutrientes de difícil valoración.

Los determinantes de cambios nutricionales son: reducción de la ingesta de alimentos, malabsorción intestinal, pérdidas gastrointestinales debidas a la inflamación, aumento de las necesidades nutricionales por actividad de la enfermedad, infecciones concomitantes, ingesta reducida por disminución del apetito o por temor a empeoramiento de los síntomas, tratamiento inmunosupresor, efectos secundarios de medicamentos, resecciones quirúrgicas, otras complicaciones sistémicas y participación de otros órganos, que pueden causar pérdida de peso, anemia, anorexia, hipoalbuminemia, balance de nitrógeno negativo y deficiencias de nutrientes y vitaminas. La ingesta de proteínas vegetales se relaciona con un retraso en la maduración<sup>9</sup>.

Estas condiciones también determinan varios problemas psicosociales y económicos, baja asistencia escolar, depresión, cambio en la imagen corporal y baja autoestima, en la sexuali-

dad y dificultades de socialización, problemas de alimentación, miedo a salir de la casa, lo que causa afectación de su calidad de vida y asimismo repercusiones sistémicas<sup>10</sup>.

Las kisspeptinas, los productos del gen *KISS1* y el sistema receptor 54 acoplado a proteínas G (GPR54) han sido recientemente descubiertos como un guardián esencial que controla el desarrollo puberal. Las kisspeptinas son estimulantes de la secreción de gonadotropinas, principalmente a través de la estimulación de la liberación de la GnRH. *KISS1* también funciona como un integrador esencial para las entradas periféricas, incluidos los esteroides gonadales y las señales nutricionales, y para controlar la secreción de GnRH y gonadotropinas. Los estudios en ratas demostraron una interacción significativa entre el estado de energía y el

sistema hipotalámico *KISS1*. En condiciones de balance energético negativo (desnutrición) puede haber una marcada reducción en el tono central de *KISS1*<sup>1</sup>.

Las causas más frecuente de PR por trastornos de la nutrición se exponen en la **Tabla 2**. La anorexia nerviosa es un trastorno alimentario común con restricción de la ingesta autoinducida. Aquí produce hipersecreción de GH que refleja, al menos parcialmente, una resistencia periférica a la misma inducida por la desnutrición, lo que conduce a una síntesis y liberación reducidas de IGF-1. La leptina, producida por el tejido graso, se reduce y puede mediar un efecto inhibitor sobre el eje hipotalámico hipofisario gonadal (HPG) y el desarrollo puberal. Los niveles basales de LH y FSH son significativamente más bajos y sus respuestas de LH a

**Tabla 2.** Pubertad Retrasada secundaria a enfermedades crónicas (transitorio)<sup>2</sup>

Enfermedades gastrointestinales	Enfermedad celiaca, fibrosis quística, hepatopatía (cirrosis), enfermedad inflamatoria
Enfermedades renales	Insuficiencia renal crónica, nefrosis, acidosis tubular
Enfermedades hematológicas	Anemia de Fanconi, drepanocitosis, talasemia <i>major</i> , leucemia, hemocromatosis
Afecciones endocrinológicas	Déficit de GH aislado idiopático, hipotiroidismo primario, hipertiroidismo, síndrome de Cushing (hipercortisolismo), tratamiento prolongado con corticoides, hiperprolactinemia, hiperandrogenismos, diabetes <i>mellitus</i> , déficit congénito de leptina
Ejercicio físico excesivo, más en sexo femenino (atletas de competición)	
Anorexia y bulimia nerviosa	
Psíquicas	Amenorrea psicógena, estrés emocional, privación afectiva
Cardiopatías congénitas	Cianóticas
Enfermedades del SNC	Encefalopatías
Colagenosis	Artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso
Errores congénitos del metabolismo	
Neoplasias	
Tóxicas	Consumo de marihuana Exposición a disruptores endocrinos (plomo)

**GH:** hormona del crecimiento; **SNC:** sistema nervioso central.

GnRH están disminuidas. Los ejes GH/IGF-1 y HPG alterados se restablecen, con ganancia de peso estable<sup>11</sup>.

Los atletas que practican deportes estéticos, especialmente gimnastas, están predispuestos a una PR. La deficiencia de energía, no un entrenamiento sistémico *per se*, juega un papel crucial en la patogénesis del hipogonadismo hipotalámico funcional. El estrés metabólico y psicológico activa el eje hipotalámico-pituitario-adrenal y suprime el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. El crecimiento somático y la maduración sexual de las atletas femeninas de élite son en gran medida específicas del deporte que practican y requiere un entrenamiento específico.

En los niños con cáncer, cuya tasa de curación está aumentando, el grado de riesgo de deficiencia endocrina se relaciona con el sexo y la edad en el momento en que se diagnostica el tumor, su ubicación y características y las terapias utilizadas (cirugía, quimioterapia o radioterapia). Los problemas endocrinos potenciales pueden incluir déficit de GH, hipotiroidismo (primario o central), deficiencia de adrenocorticotropina, hiperprolactinemia, pubertad precoz, hipogonadismo (primario o central), alteración de la fertilidad o función sexual, densidad mineral ósea baja, síndrome metabólico y obesidad hipotalámica, lo que necesita un equipo multidisciplinar. Las terapias endocrinas son importantes para mejorar la calidad de vida a largo plazo para los pacientes de cáncer infantil<sup>12</sup>.

El tratamiento de la PR por enfermedades crónicas es el de la afección causal; si lamentablemente esta no tiene tratamiento eficaz o se retrasa, las medidas para estimular el crecimiento y la pubertad suelen fracasar.

## 5. HIPOGONADISMOS HIPOGONADOTRÓPICOS (Hh) SECUNDARIOS O TERCIARIOS

El Hh es una entidad clínica producida por una insuficiencia hipotálamo-hipofisario que da lugar a una deficiente secreción de gonadotropinas. Puede ser congénito o adquirido y a su vez permanente o transitorio<sup>13</sup>.

En la mayoría de los casos el Hh es idiopático, aunque en los últimos años se han identificado un número significativos de genes involucrados en el desarrollo de este<sup>14</sup>.

Esta forma es de difícil diagnóstico diferencial con cuadros de RCCD.

### 5.1. Hipogonadismo hipogonadotropo congénito (HhC)

Constituyen un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por PR/ausente e infertilidad debido a una secreción o acción inadecuada de la GnRH, con el eje HPG funcionalmente normal. No se produce alteración morfológica del sistema nervioso central. Por lo general el resto de las hormonas hipofisarias es normal.

Antes de la pubertad puede haber signos sugerentes, como labio leporino o paladar hendido, agenesia dental, anomalías de la oreja, deficiencia auditiva congénita, agenesia renal, sincinesia bimanual o anomalías esqueléticas, micropene en los niños o criptorquidia bilateral e hipoplasia de labios menores en las niñas, sin embargo, estas características no son en absoluto invariables. También pueden asociarse hipoglucemia neonatal, alteraciones y malformaciones de la línea media cerebral, antecedentes familiares o cuadros polimalformativos y, en casos graves, puede haber ambigüedad geni-

tal. Los estudios hormonales son escasamente discriminatorios en esta etapa. En los niños que nacen de padres con Hh, se recomienda realizar pruebas genéticas si se han identificado mutaciones en los progenitores.

En las mujeres en periodo puberal, en casos leves, se manifiesta con amenorrea e infertilidad y en los graves no aparecen los signos de estrogenización, puede producirse fenotipo eunucoide por no cerrarse los cartílagos epifisarios. En los adolescentes varones con HhC hay ausencia de virilización. Además, ambos géneros pueden tener baja autoestima, imagen corporal distorsionada, desarrollo psicosexual alterado y, en algunos casos, problemas con la identidad sexual, ansiedad y depresión.

El HhC se puede clasificar en dos grupos bien diferenciados, según tengan o no el sentido del olfato normal: 1) HhC con sentido del olfato normal, suelen ser idiopáticos; 2) HhC que cursa con anosmia o hiposmia, constituyen el grupo del síndrome de Kallmann. En la **Tabla 3** se expone la clasificación del Hh.

### 5.1.1. Diagnóstico

Salvo escasas condiciones, es muy difícil sospechar y llegar al diagnóstico antes de la pubertad, que se encuentra retrasada. Los antecedentes personales y familiares deben ser valorados, como posible consanguinidad, retraso puberal en otros miembros de la familia, infertilidad o anosmia. Se deben excluir diagnósticos de causas orgánicas como tumores pituitarios o causas funcionales.

El diagnóstico diferencial respecto al RCCD suele ser muy difícil. La EO, junto con algunas de las manifestaciones clínicas descritas, puede ser

**Tabla 3.** Etiología del hipogonadismo hipogonadotrópico (Hh)<sup>2</sup>

Congénito
Defecto aislado de gonadotropinas idiopático
Síndrome de Kallman-de Morsier y variantes
Déficit aislado de LH (eunuco fértil)
Déficit de gonadotropinas por alteraciones genéticas del receptor de GnRH
Deficiencia de FSH por alteraciones del gen de la subunidad β de la FSH
Deficiencia de LH por alteraciones del gen de la subunidad β de la FSH
Asociado a Hipoplasia suprarrenal congénita (ligado a X)
Déficit de prohormonaconvertasa 1 (PC1)
Panhipopituitarismo total o parcial
Malformaciones congénitas (asociadas o no a defectos de la línea media)
Displasia septo-óptica, labio leporino, fisura palatina, holoprosencefalia, agenesia del cuerpo caloso, agenesia de hipófisis
Síndromes malformativos
Síndrome de Prader-Willi, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, enfermedad de Gaucher, déficit funcional de las gonadotropinas, malnutrición, anorexia nerviosa, bulimia, hiperprolactinemia, síndrome de Waardenburg, consumo de marihuana y otros síndromes
Adquirido
Tumores: craneofaringioma, disgerminomas, gliomas ópticos
Procesos infiltrantes: histiocitosis X, granulomas, sarcoidosis, hemocromatosis
Traumatismos craneoencefálicos
Infecciones del SNC
Accidentes vasculares
Cirugía y radioterapia craneal
Prolactinoma

**FSH:** hormona foliculoestimulante; **LH:** hormona luteinizante; **SNC:** sistema nervioso central.

orientativa, porque en el RCCD está retrasada y, si no es así, es muy poco probable que sea un RCCD.

Desde la infancia hasta la pubertad es un periodo de desarrollo fisiológicamente hipogonadal, por lo que se suele iniciar el estudio si persiste la falta de inicio del desarrollo puberal. No se debe olvidar explorar el sentido del olfato. Los pacientes con síndrome de Kallmann muestran hipoplasia o aplasia del bulbo olfatorio en la resonancia magnética (RM) cerebral.

No se debe olvidar hacer un perfil bioquímico general, sin olvidar el hepático, renal y celíaco, para hacer diagnósticos diferenciales. Los valores bajos de gonadotropinas hipofisarias son poco discriminatorios respecto al RCCD y los de testosterona y estradiol son poco prácticos. La prueba de estímulo con GnRH aislada es poco útil.

Se han propuesto otras pruebas para diferenciar estas dos entidades, incluida una combinación de pruebas de estimulación de GnRH y HCG, así como la medición de los niveles séricos de inhibina B, hormona antimülleriana o factor insulinoide 3. Sin embargo, hasta la fecha, no existe una prueba de diagnóstico estándar para diferenciar completamente Hh del RCCD<sup>15-17</sup>.

Se debe realizar además cariotipo, ecografía abdominopélvica, densitometría ósea (absorciometría de rayos X de energía dual) para evaluar la densidad mineral ósea. Las pruebas genéticas son útiles para el diagnóstico, el pronóstico y el asesoramiento genético en Hh<sup>13,15</sup>.

### 5.1.2. Tratamiento

Hay que distinguir si es niño o niña y también valorar cuándo se debe iniciar. Habitualmente

se establece cuando en las niñas la EO es de 11 años, aunque si está muy retrasada hay que valorar la situación psicológica de la paciente y se puede comenzar antes.

Existen varias pautas para la estrogenización e inducción de las características sexuales femeninas. Hay preparados orales de estradiol o por vía transdérmica, actualmente preferibles para su administración.

Si se elige la vía oral se debe comenzar con dosis bajas, por ejemplo 0,1 mg diario, y si es con parches cutáneos con dosis 0,05-0,07 µg/noche. Si se retrasa por la causa que sea la inducción puberal y el desarrollo mamario es una prioridad, la dosis inicial de esta última pauta es de 0,08-0,12 µg/kg.

En los preparados orales se utilizan el 17β estradiol, estrógeno natural, o etinilestradiol, estrógeno sintético. La dosis de estradiol se incrementa lentamente durante 12-24 meses, después de lo cual se agrega un gestágeno cíclico (o después del primer sangrado menstrual) para maximizar el desarrollo de las mamas. En la edad adulta, el estradiol se administra normalmente por vía oral (a una dosis de 1-2 mg) o transdérmicamente (50 µg por parche diario o 1-2 bombas de gel al 0,06% por día) como dosis de mantenimiento con un régimen de progesterona cíclica, 200 mg durante 14 días del ciclo, dependiendo de la formulación, para evitar la hiperplasia endometrial. En la mayoría de las adolescentes con Hh estas terapias son efectivas para inducir el desarrollo armonioso de los senos y los genitales, así como una mayor sensación de femineidad que contribuye a una vida emocional y sexual satisfactoria. El tratamiento con estrógenos aumenta el tamaño del útero y la combinación con progestágenos

induce sangrado mensual por abstinencia, pero no la ovulación.

Para alcanzar la fertilidad en la edad adulta se puede hacer con GnRH pulsátil o terapias combinadas con FSH y LH (hCG), pero esto excede el objetivo de este trabajo<sup>13,15,18</sup>.

La inducción puberal en el niño se debe iniciar cuando alcanza una EO de 14 años, aunque en pacientes muy afectados por su situación se puede comenzar antes.

El objetivo del tratamiento es inducir la virilización y la función sexual normal, estimular el aumento de la talla, promover la salud ósea y abordar las preocupaciones sobre la fertilidad futura y el bienestar psicológico y emocional.

En los varones, comenzar con HCG en dosis crecientes de 500 UI cada 6 meses, 3 días en semana combinada con 75 UI de FSH recombinante humana, durante 2 años, intramuscular. Algunos prefieren hCG desde el principio entre 1000-2500 UI junto con 75 UI de FSH. El control del tratamiento se hace mediante la medición del volumen escrotal, los niveles de testosterona y control de la espermatogénesis, que suele estar presente a los 6-12 meses.

Después se puede sustituir esta terapia con un éster de testosterona inyectable (andrógeno aromatizable tal como enantato, cipionato o undecanoato) a 200-250 mg mensual o cada 2-3 semanas, en el adulto. También se pueden utilizar parches o gel de testosterona aplicados sobre la piel del escroto depilada. Estos regímenes ayudan a imitar la pubertad natural y maximizan el crecimiento de la estatura, a la vez que brindan tiempo para el desarrollo psicosexual y minimizan el riesgo de una actividad sexual

precoz<sup>13,15,18</sup>. Posteriormente hay que plantear la transición a los servicios de Endocrinología de adultos para su posterior seguimiento<sup>19</sup>.

## 6. HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO (HH) O PRIMARIO

Se produce por afectación gonadal, con una actividad hipotálamo-hipófisis normal y las gonadotropinas (FSH y LH) están elevadas por la pérdida de fenómeno de retroalimentación negativa de los esteroides sexuales, que están disminuidos. Se les conoce como HH primarios. Suelen ser permanentes, necesitan tratamiento a partir de la pubertad toda su vida y pueden ser congénitos o adquiridos y a su vez tener fenotipo masculino y femenino. La elevación de las gonadotropinas suele ser llamativa antes de los 4 y después de los 9 o 10 años.

La etiología se expone en la **Tabla 4**. En mujeres se han descrito diferentes genes y mutaciones que pueden estar implicados, tales como las mutaciones homocigóticas del gen *Sohlh1*.

### 6.1. Clínica

Hay que distinguir pacientes con fenotipo masculino o femenino; en ambos se produce ausencia del desarrollo puberal y, si esta ya se había iniciado, es motivo de sospecha si hay ausencia de progresión de los caracteres sexuales durante 2 años, desarrollo sexual incompleto, si han transcurrido más de 5 años desde el comienzo de esta o existe amenorrea secundaria, entendida como la ausencia de menstruaciones durante 6 meses después del último sangrado.

También se afecta la función exocrina, por un defecto de la gametogénesis (espermatogé-

**Tabla 4.** Etiología de los Hipogonadismos hipergonadotrópicos (HH)<sup>2</sup>

Con fenotipo masculino	Con fenotipo femenino
<b>Congénitos</b>	
<b>Anomalías de los cromosomas sexuales</b>	
Síndrome de Klinefelter y sus variantes, disgenesia gonadal X/XY, varones con cariotipo 46,XX, alteraciones del cromosoma Y, varones con cariotipo 47,XYY	Síndrome de Turner y sus variantes, síndrome de Noonan femenino
<b>Anomalías de las gónadas</b>	
Anorquia, síndrome de regresión testicular, síndrome de testículos rudimentarios, agenesia o hipoplasia de las células de Leydig	Disgenesia gonadal pura con cariotipo 46,XX, disgenesia gonadal pura con cariotipo 46,XY, disgenesia gonadal mixta con cariotipo 45X/46 XY y variantes
<b>Anomalías de la síntesis de testosterona y de los receptores</b>	
<b>Anomalías de la síntesis de hormonas</b>	
Déficit de biosíntesis de testosterona (P-450c17, P-450scc, 17-β-hidroxiesteroide-reductasa)	Resistencia primaria del ovario, bloqueos de la síntesis de testosterona, déficit de la síntesis de estrógenos (carencia de 17-hidroxilasa, 17-desmolasa)
Déficit de 5-α-reductasa, síndrome de resistencia a los andrógenos (síndrome de feminización testicular)	
Resistencia primaria del testículo	
Mutaciones de los genes de los receptores de gonadotropinas (LHr y FSHr)	Mutaciones de los genes de los receptores de gonadotropinas (LHr y FSHr)
<b>Síndromes que asocian hipogonadismo hipergonadotrópico</b>	
Síndrome de Noonan, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, distrofia miotónica de Steiner, síndrome de Robinow, síndrome de Bloom, síndrome de ataxia telangiectasia, lentiginosis múltiple y otros	Síndrome de Noonan, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, distrofia miotónica de Steiner, síndrome de Robinow, síndrome de Bloom, síndrome de ataxia telangiectasia, lentiginosis múltiple y otros
<b>Adquiridos</b>	
Torsión testicular bilateral	Torsión bilateral del ovario
Castración traumática o quirúrgica	Castración quirúrgica o traumática
Radioterapia	Radioterapia
Quimioterapia	Quimioterapia
Orquitis bilateral	Galactosemia
Oligospermia o azoospermia idiopática	Ooforitis infecciosa o autoinmune
Tumores testiculares	Fallo ovárico prematuro idiopático
Leucosis, cirrosis, hemocromatosis	Síndrome de ovario resistente a gonadotropinas
Atrofia testicular posorquidopexia	

**FSH:** hormona foliculoestimulante; **LH:** hormona luteinizante.

nesis o producción de ovocitos) y, por tanto, infertilidad en la época adulta<sup>20</sup>.

## 6.2. Diagnóstico

Suele ser menos complicado que en los Hh. Las dos causas más frecuentes son el síndrome de Klinefelter en los niños y el síndrome de Turner en las niñas. Las determinaciones basales de las gonadotropinas hipofisarias elevadas junto con la de los esteroides gonadales suelen ser las más orientativas en el periodo puberal. La radiografía de mano y muñeca izquierda junto con una RM o una tomografía computarizada (TC) de hipotálamo-hipófisis son también necesarias. Hay que realizar ineludiblemente un cariotipo, completado con pruebas de imagen (ecografía gonadal, testicular o pélvica o RM). La biopsia gonadal en ocasiones será necesaria y estudios moleculares dependiendo de la sospecha etiológica.

## 6.3. Tratamiento de los HH

Los objetivos del tratamiento son similares a los que se han expuesto en el tratamiento de los Hh. En los varones desde el comienzo se hará con testosterona para lo que hay diversos protocolos, que se han mostrado anteriormente. Iguales postulados se pueden hacer para las mujeres, en las que se han descrito diversas pautas, similares a las referenciadas en los Hh (ver apartado anterior). Estos tratamientos hay que mantenerlos de por vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Avendaño MS, Vázquez MJ, Tena-Sempere M. Disentangling puberty: novel neuroendocrine pathways and mechanisms for the control

of mammalian puberty. *Hum Reprod Update*. 2017;23:737-63.

2. Cañete Estrada R. Pubertad retrasada. En: Cruz. *Tratado de Pediatría*. 11.ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014. p. 1265-70.
3. Rohani F, Alai MR, Moradi S, Amirkashani D. Evaluation of near final height in boys with constitutional delay in growth and puberty. *Endocr Connect*. 2018;7:456-59.
4. Soliman AT, De Sanctis V. An approach to constitutional delay of growth and puberty. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:698-705.
5. Giri D, Patil P, Blair J, Dharmaraj P, Ramakrishnan R, Das U, *et al*. Testosterone therapy improves the first year height velocity in adolescent boys with constitutional delay of growth and puberty. *Int J Endocrinol Metab*. 2017;15:e42311.
6. Lawaetz JG, Hagen CP, Mieritz MG, Blomberg JM, Petersen JH, Juul A. Evaluation of 451 Danish boys with delayed puberty: diagnostic use of a new puberty nomogram and effects of oral testosterone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1376-85.
7. De Luca F, Argente J, Cavallo L, Crowne E, Delemarre-Van de Waal HA, De Sanctis C, *et al*. International Workshop on Management of Puberty for Optimum Auxological Results. Management of puberty in constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14 Suppl 2:953-7.
8. McGrath N, O'Grady MJ. Aromatase inhibitors for short stature in male children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 8(10):CD010888.
9. Villamor E, Jansen EC. Nutritional determinants of the timing of puberty. *Annu Rev Public Health*. 2016;37:33-46.

10. Dos Santos GM, Silva LR, Santana GO. Nutritional impact of inflammatory bowel diseases on children and adolescents. *Rev Paul Pediatr.* 2014;32:403-11.
11. Soliman A, De Sanctis V, Elalaily R. Nutrition and pubertal development. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(Suppl 1):S39-47.
12. Rose SR, Horne VE, Howell J, Lawson SA, Rutter MM, Trotman GE, *et al.* Late endocrine effects of childhood cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:319-36.
13. Labarta Aizpún JI, Ferrer Lozano M, de Arriba Muñoz A. Hipogonadismo hipogonadotrópico. En: *Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Controversias en Endocrinología Pediátrica.* Barcelona: Pulso; 2013. p. 87-99.
14. Vezzoli V, Duminuco P, Bassi I, Guizzardi F, Persani L, Bonomi M. The complex genetic basis of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Minerva Endocrinol.* 2016;41:223-39.
15. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, *et al.* Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:547-64.
16. Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68(Suppl 1):81-8.
17. Binder G, Schweizer R, Blumenstock G, Braun R. Inhibin B plus LH vs GnRH agonist test for distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism in boys. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82:100-5.
18. Vela Desojo A, Brau Bolado G, Rodríguez Estévez A, Rica Exchevarria I. Hipogonadismo hipogonadotrópico. En: *Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Actualización en Endocrinología Pediátrica.* Barcelona: Pulso; 2012. p. 129-40.
19. Dwyer AA, Pitteloud N. Transition of care from childhood to adulthood: congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Dev.* 2018; 33:82-98.
20. Guerrero Fernández J. Hipogonadismo hipogonadotrópico. En: *Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Actualización en Endocrinología Pediátrica.* Barcelona: Pulso; 2012. p. 141-51.