

# RETRASO PUBERAL. HIPOGONADISMOS

R Cañete Estrada, C Mata Rodríguez, M Aguilar Quintero

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría.  
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Cañete Estrada R, Mata Rodríguez C, Aguilar Quintero M. Retraso puberal. Hipogonadismos. Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:205-17.

Desde un punto de vista práctico, se entiende por pubertad retrasada (PR), cuando en el varón no se ha iniciado aumento del volumen testicular y es inferior a 4 ml, a la edad de 14 años (valorado con el orquidómetro de Prader), y en la niña cuando a los 13 no ha comenzado con 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 estadio final en tiempo normal. La presencia o aparición del vello púbico no es un criterio válido de inicio de pubertad, debido a que su presencia puede ser indicativa de actividad del eje hipotálamosuprarrenal. En la práctica, muchos adolescentes, especialmente los varones, consultan antes de estas edades, ansiosos, cuando la pubertad no se ha iniciado. Es un trastorno frecuente que se manifiesta en el 3% de la población.

Se considera que existe un desarrollo incompleto de la pubertad cuando trascurren más de cinco años entre los primeros signos de pubertad y el desarrollo genital completo en el varón y la menarquia en la mujer, en la que el término de amenorrea primaria indica ausencia de la menarquia a los 15 años de edad.

## CLASIFICACIÓN DE LA PUBERTAD RETRASADA

Suele clasificarse en cuatro grupos.

1. **Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD):** es la causa más frecuente de PR y se considera una variante del crecimiento normal.
2. **PR secundaria a enfermedades crónicas:** generalmente es secundaria a disfunción hipotálamohipofisaria.
3. **Hipogonadismos hipogonadotrópicos (Hh) secundarios o terciarios:** producidos por una secreción baja o nula de gonadotropinas, como consecuencia se produce una deficiente función gonadal. Puede tratarse de ausencia parcial o total de una o ambas gonadotropinas. El origen puede ser hipofisario y/o hipotalámico o suprahipofisario.
4. **Hipogonadismo hipergonadotrópico (HH) primario:** debido a una lesión congénita o adquirida de las gónadas. El embalse de esteroides gonadales es muy bajo o nulo, por lo que no hay mecanismo de retroalimentación hipofisaria con aumento de la secreción de gonadotropinas.

### 1. Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo

Tiene muchas sinonimias pero, posiblemente, la más aceptada sea esta. Es la primera causa

de retraso puberal (RP) y se suele acompañar de retraso en el crecimiento.

Es de etiología desconocida, aunque suele haber antecedentes personales en sus progenitores, especialmente el padre, y afecta más a los varones que a las chicas.

### Manifestaciones clínicas

Suele ser un recién nacido con peso y longitud normales, después de nacer el crecimiento se enlentece y alrededor de los dos o tres años la talla se sitúa por debajo del percentil 3 o próxima a este, de acuerdo a los estándares al uso, la velocidad de crecimiento continúa después constata y en rango normal, lo que conduce a que la línea de crecimiento sea paralela al percentil 3. La edad ósea es menor a la edad cronológica y se corresponde con la edad talla. Las proporciones corporales son normales, y debe tener ausencia de enfermedad endocrina, cromosomopatía, trastornos psicoafectivos graves, nutrición inadecuada y enfermedad crónica. El brote puberal es tardío, más allá de los límites normales de la pubertad, pero con periodos evolutivos normales de acuerdo con los estadios de Tanner y entre el 70 o el 80% de los pacientes alcanzan una estatura normal o superior para su talla genética o diámeta y el resto no, especialmente aquellos en los que se retrasa en exceso la pubertad (más de 16 años).

### Diagnóstico

Debe iniciarse por la historia clínica, la anamnesis debe investigar la existencia de pubertad retrasada en los padres y hermanos, la edad de la menarquia materna, el modo de madurar paterno y las tallas alcanzadas.

La anamnesis personal incluye datos prenatales y postnatales. Entre los primeros destacan los referentes a embarazo y parto, sufrimiento fetal, traumatismos, anomalías de los órganos genitales, estigmas malformativos y longitud y peso al nacimiento. Entre los datos postnatales, se debe conocer las tallas anteriores porque la curva de crecimiento puede ser orientativa de RCCD. Es importante conocer la posible patología crónica anterior que podría haber afectado el crecimiento de estos pacientes.

La valoración psicológica es importante por la repercusión que puede tener el retraso puberal en este sentido y plantear una posible actitud terapéutica.

No hay ninguna prueba diagnóstica específica para esta variante del desarrollo y es difícil establecer el diagnóstico diferencial con el déficit de hormona de crecimiento (GH) idiopático y con los hipogonadismos hipogonadotropos (Hh). Se ha especulado que el RCCD cursa con déficit de GH transitorio y frecuentemente se tratan con esta hormona por falsos diagnósticos, igual razonamiento se postula con el Hh porque se produciría una falta de actividad de FSH y LH transitoria, con niveles prepuberales de testosterona en los niños y de estradiol en las niñas.

Las pruebas de estímulo de GH pueden ser bajas y el test de GnRH con un *bolus* de 100 µg en niños normales hace que la respuesta de LH se multiplique 3-6 veces respecto a los valores séricos basales y, las de FSH, 1,5-2 veces. La respuesta normal se convierte en puberal seis meses antes del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, aunque su valor discriminatorio es escaso respecto del hipogonadismo hipogonadotropo. En conclusión, no

existe en la actualidad ningún procedimiento fidedigno eficaz que permita distinguir con certeza el RCCD y el Hh, en ocasiones solo se podrá realizar mediante la observación clínica y analítica a través del tiempo. Igual razonamiento se puede establecer para el diagnóstico entre el RCCD y el déficit de GH.

El test de GnRH combinado con el test de HCG parece tener cierta mayor significación diagnóstica, y se ha comunicado que en el Hh se ha obtenido una respuesta en ambos test inferior a la normal. El estudio de la secreción pulsátil de LH durante el sueño, en los niños con RCCD cuando alcanzan una edad ósea de 11 años, puede ser de utilidad pero por su complejidad no suele emplearse.

### Tratamiento

En la mayor parte de las ocasiones consistirá en mensajes tranquilizadores, haciendo hincapié en que es un proceso fisiológico y la pubertad se desarrollará normalmente, aunque de forma tardía.

Algunos niños presentan problemas de adaptación, sufren frecuentemente rechazo y moñas de sus compañeros, que originan dificultades para la integración social, que en ocasiones persisten en la edad adulta a pesar de haberse producido el desarrollo puberal. En estos casos se han comprobado mejorías administrando tandas cortas de tratamiento hormonal.

En estos casos puede estar indicado, en los varones a partir de los 14 años, la administración de de 50-100 mg de enantato de testosterona cada 3-4 semanas IM, durante seis meses, o bien se puede utilizar undecoato de testosterona, 40 mg VO diariamente o en días alter-

nos, durante seis meses o un año, dosis inferiores también se han mostrado efectivas.

Es probable que algunos niños con RCCD no alcancen la talla genética, por lo que para ellos se ha postulado la administración combinada de testosterona y letrozol, este último inhibidor de la aromataasa, al objeto de retrasar la fusión epifisaria y mejorar la talla final.

En las chicas se ha utilizado etinilestradiol a partir de los 13-14 años, 5 µg/día por vía oral o estrógenos conjugados, 0,3 mg/día durante tres meses.

Es preceptivo monitorizar el crecimiento, el desarrollo puberal y la edad ósea, tanto en los niños como en la niñas.

## 2. Pubertad secundaria a enfermedades crónicas

La mayoría de los procesos crónicos, si no están compensados, inducen una deceleración del crecimiento y ausencia o retraso de pubertad o bien una detención de la misma, si esta se había iniciado.

En la mayoría de los casos la malnutrición es un factor determinante, aunque los mecanismos pueden ser multifactoriales. Los déficits de macro- o micronutrientes, la falta de aporte de O<sub>2</sub> a los tejidos, acúmulos de sustancias tóxicas, medidas terapéuticas (corticoides), carencia afectiva, infecciones o factores genéticos, también pueden conducir a la malnutrición e influyen negativamente sobre el eje hipotálamohipofisariogonadal, que lleva a la PR, pero es transitorio y se recupera esporádicamente cuando se instaura tratamiento adecuado de la enfermedad causal (**tabla 1**).

En la malnutrición se producen importantes cambios endocrino-metabólicos que conducen a una conservación y mayor aprovechamiento de la energía, la cual es derivada a procesos más importantes para el organismo que el crecimiento y la reproducción. Todo esto se acompaña de disminución de secreción de IGF-I y de GnRH. También se produce disminución o ausencia de actividad de GnRH con falta de secreción de FSH y LH que conduce a la no activación de las gónadas (testículo y ovario).

Por lo general, estos pacientes se acompañan de disminución del peso y de la talla además de PR, excepto en el hipotiroidismo o en el síndrome de Cushing, donde hay aumento ponderal, y retraso de la edad ósea generalmente paralela a la edad talla.

### Tratamiento

El tratamiento de la PR englobada en este grupo es el de la afección causal, que se suele continuar de rápida aceleración del crecimiento y de progresión del desarrollo puberal. Si, lamentablemente, la causa no tiene tratamiento eficaz, las medidas para estimular el crecimiento y la pubertad suelen fracasar.

Se ha comprobado, en ocasiones, en atletas de alta competición con RP que padecen una lesión que les impida el deporte cierto tiempo, cómo se produce la menarquia o bien si tenían amenorrea secundaria se inician los ciclos menstruales espontáneos.

La administración hormona de crecimiento (GH) a los pacientes con insuficiencia renal

**Tabla 1.** Retraso puberal secundario a enfermedades crónicas (transitorio).

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

crónica y retraso del crecimiento está universalmente admitido.

### 3. Hipogonadismos hipogonadotropos (Hh) secundarios o terciarios

Se define como la deficiente función gonadal a consecuencia de un insuficiente estímulo debido a una escasa o nula secreción de gonadotropinas hipofisarias. En sentido estricto, se podría incluir en este grupo el RCCD, en el que el déficit de gonadotropinas es transitorio, y también el RP por enfermedades crónicas, con disminución o ausencia de gonadotropinas secundaria y con frecuencia reversible (ver párrafos anteriores).

#### Fisiopatología

Cabe señalar que puede ser de origen hipotálamico (falta de GnRH) o hipofisario. En este, la

producción hipotalámica de GnRH es normal, pero la respuesta de las gonadotropinas hipofisarias está alterada, y puede que se asocie a déficit de otras hormonas de la hipófisis (panhipopituitarismo total o parcial).

#### Clasificación

Puede ser congénito, difícil de diagnosticar hasta la edad de la pubertad, o bien adquirido durante cualquier periodo de la vida. Asimismo, hay formas transitorias conocidas como Hh funcional (tabla 2).

#### Manifestaciones clínicas

La sospecha de Hh antes de la pubertad es difícil y solo se puede intuir si hay estigmas sugerentes, tales como micropene en los niños o hipoplasia de labios menores en las niñas, hipo-

**Tabla 2.** Etiología del hipogonadismo hipogonadotrópico. Fenotipo masculino y femenino.

<p><b>Congénito</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Defecto aislado de gonadotropinas idiopático</li> <li>• Síndrome de Kallman-Morsier y variantes</li> <li>• Déficit aislado de LH (eunuco fértil)</li> <li>• Déficit de gonadotropinas por alteraciones genéticas del receptor de GnRH</li> <li>• Deficiencia de FSH por alteraciones del gen de la subunidad <math>\beta</math> de la FSH</li> <li>• Deficiencia de LH por alteraciones del gen de la subunidad <math>\beta</math> de la FSH</li> <li>• Asociado a hipoplasia suprarrenal congénita (ligado a X)</li> <li>• Panhipopituitarismo total o parcial</li> <li>• Malformaciones congénitas (asociadas o no a defectos de la línea media). Displasia septoóptica, labio leporino, fisura palatina, holoprosencefalia, agenesia del cuerpo caloso, agenesia de hipófisis</li> <li>• Síndromes malformativos</li> <li>• Síndrome de Prader-Willi; síndrome de Laurence-Moon-Bield; otros síndromes</li> </ul>
<p><b>Adquirido</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumores</li> <li>• Craneofaringioma, disgerminomas, gliomas ópticos</li> <li>• Procesos infiltrantes</li> <li>• Histiocitosis X, granulomas, sarcoidosis, hemocromatosis</li> <li>• Traumatismos craneoencefálicos</li> <li>• Infecciones del sistema nervioso central</li> <li>• Accidentes vasculares</li> <li>• Cirugía y radioterapia craneal</li> <li>• Prolactinoma</li> </ul>

glucemia neonatal, criptorquidia bilateral, alteraciones y malformaciones de la línea media cerebral, antecedentes familiares o se acompaña de síndrome característico polimalformativo y en casos graves puede haber ambigüedad genital. 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, faltando el desarrollo mamario. Los estudios hormonales son escasamente discriminatorios en esta época.

Cuando el Hh es adquirido, se acompaña de los signos y síntomas de la causa determinante (tumor, proceso inflamatorio...) y no es infrecuente que se asocien otros déficits hormonales hipofisarios. En estas formas adquiridas, si se producen antes de la pubertad esta no se iniciará, pero si estaba en marcha o ya había finalizado se puede producir detención del desarrollo. En las mujeres se produce amenorrea primaria o secundaria, sequedad de vagina y pérdida de turgencia de las mamas, y en el varón pérdida de la libido, impotencia y debilidad muscular. En ambos géneros, si el crecimiento no estaba finalizado con el cierre de los cartílagos epifisarios se puede desarrollar hábito eunuco con extremidades largas, distribución del vello púbico femenina, caderas anchas, hombros estrechos y la talla definitiva alcanza varios centímetros más de lo previsto.

Tiene gran interés la repercusión de esta falta de desarrollo sobre la mineralización ósea. Se sabe que el pico máximo de adquisición de masa ósea se produce poco después de finalizar la pubertad, y estos pacientes pueden mostrar osteopenia y/u osteoporosis con posibilidad de tener fracturas precozmente. El tratamiento adecuado y precoz minimiza las alteraciones óseas.

### Diagnóstico

La evaluación diagnóstica se realiza junto a los hipogonadismos hipergonadotrópicos (ver más adelante).

### Tratamiento

El objetivo es producir el desarrollo puberal lo más parecido al fisiológico y, asimismo, el mantenimiento posterior de los caracteres sexuales secundarios, conseguir un crecimiento adecuado sin desproporción de los segmentos corporales, evitar la posible pérdida de la masa ósea, tener libido y relaciones sexuales correctas y, si es posible, fertilidad. Evidentemente, el tratamiento se debe iniciar por la eliminación de la causa que ha determinado el Hh.

El inicio de la terapéutica debe hacerse a la edad que se inicia normalmente la pubertad, y hay diversas pautas para ello.

La administración de GnRH de forma pulsátil es capaz de inducir la pubertad, pero es poco práctica para su empleo rutinario, largo, complejo y costoso, por lo que se suele reservar para el tratamiento en adultos cuando se quiere inducir la fertilidad.

Hay diversas pautas terapéuticas. En una de ellas, en los **varones** se puede comenzar con gonadotropina coriónica humana (hCG), en dosis crecientes cada seis meses de 500 UI, tres días a la semana, combinada con 75 UI de FSH, aunque actualmente se prefiere FSH recombinante humana, durante dos años, ambas administradas por vía IM. Algunos prefieren hCG desde el principio entre 1000-2500 UI junto con 75 UI de FSH, con lo que parece lograrse una maduración sexual nor-

mal, valores normales o casi normales de testosterona, aumento del tamaño de los testículos y del pene y producción de esperma. El control del tratamiento se hace mediante la medición del volumen escrotal, la testosterona plasmática y la espermatogénesis. Pasado este tiempo, se deben sustituir ambas inyecciones por testosterona, para la que hay también diversos preparados.

Existe una amplia experiencia con preparados depot de ésteres de testosterona por vía IM. El enantato y el cipionato de testosterona son los más utilizados y difundidos en el mundo y hay quien los aconseja desde el inicio sin que previamente se utilice hCG junto con FSH. Puesto que son soluciones oleosas se absorben lentamente y son conjugadas, metabolizadas y excretadas como la testosterona endógena. Tras su administración, el pico de máximo nivel se alcanza a los 7-10 días, pero los niveles descienden por debajo de lo fisiológico a los 14 días. Se recomienda administrar al menos 200 mg cada dos semanas. No están exentos de efectos indeseables, como apnea del sueño, ginecomastia por aromatización periférica, trastornos de la conducta y el humor, así como comportamiento sexual agresivo, por las fluctuaciones en sus niveles, sin desprestigiar el dolor en el sitio de la inyección.

Posteriormente se puede sustituir por testosterona de liberación lenta, con una sola inyección cada tres meses, aunque es más utilizada en los adultos.

El undecoato de testosterona se puede administrar VO en dosis de 40-80 mg dos o tres veces/24 horas, pero es mejor IM en dosis de 600-1000 mg, porque posee una vida media de 34 días.

Los parches de testosterona aplicados sobre la piel escrotal depilada tienen buena absorción, pero no son muy utilizados en los adolescentes y su utilidad es mayor en el adulto, aunque a veces no son bien aceptados porque no se pueden quitar, excepto cuando se duchan.

Los parches de testosterona dérmicos liberan 7 mg de testosterona al día y mantienen buenos niveles de testosterona durante 24 horas. Muchos pacientes los aceptan de buen grado, pero en otros producen irritación local, reacciones alérgicas y dermatitis de contacto.

Los implantes subcutáneos de microesferas de testosterona cristalina se han difundido ampliamente y proporcionan niveles séricos de testosterona adecuados durante semanas. La dosis en adultos es de 600-800 mg cada seis meses, aunque también puede utilizarse en adolescentes. Tienen el inconveniente que se trata de un proceso doloroso, al requerir su inserción de un trocar, y por la tendencia a la expulsión espontánea.

El receptor de andrógenos, a través del cual ejercen sus acciones tanto la testosterona como la dihidrotestosterona, está codificado por un gen que se encuentra en el brazo largo del cromosoma X, con una longitud de 90 kb y ocho exones. Se ha detectado un polimorfismo que afecta al exón 1 y que se traduce en diferencias de sensibilidad del receptor para su activación por andrógenos en diferentes tejidos, por lo que es posible que en el futuro se individualice el tratamiento sustitutivo con testosterona con arreglo a este polimorfismo, y algunos varones requerirán diferentes dosis para alcanzar un estado de eugonadismo.

En la **mujer**, los estrógenos son promotores eficaces de la maduración sexual, de los cuales existen preparados naturales y sintéticos. El tratamiento ideal debe tratar de imitar la secreción endógena durante la pubertad, inducir la feminización gradualmente, aumentar el crecimiento, sin acelerar la fusión epifisaria, incrementar la mineralización ósea alcanzando el pico de masa ósea, sin exacerbar riesgos individuales del paciente y ser bien aceptado por la adolescente.

No se conoce la edad idónea del comienzo de la inducción puberal con estrógenos y se postula iniciar a la edad de 11 años de maduración ósea.

A diferencia del varón, no se debe dar hCG por el peligro de hiperestimulación ovárica, con dolor abdominal, quistes ováricos con rotura hemorrágica y ascitis.

Los estrógenos se deben iniciar con dosis bajas e incrementos paulatinos, que inducen poco a poco los cambios puberales sin comprometer la talla a conseguir.

Se puede comenzar con 2,5-5,0 µg/día etinilestradiol, VO, con incrementos progresivos cada seis meses, durante 2-2,5 años hasta alcanzar 25 µg/día. Es un preparado sintético y se ha apuntado que produce mejor contorno y figura corporal en mujeres jóvenes que los estrógenos naturales; sin embargo, cuando se ha alcanzado la feminización es preferible pasar a estrógenos naturales con menor riesgo de hipertensión arterial. El 17-β-estradiol es el preparado natural a 5 µg/día, VO.

Los estrógenos conjugados equinos se administran 0,3 mg/día, VO, hasta conseguir 0,6 mg/día. Los parches transdérmicos de estrógenos es-

tán cada vez más extendidos, aunque algunas adolescentes no los aceptan por su visualización. Están más indicados en pacientes con riesgo de trombosis o coagulopatías. Se inicia con parches de 0,025 mg, 1/8 en menores de 40 kg; 1/6 cuando el peso oscila entre 40-50 kg; y 1/4 cuando es superior a 55 kg, durante nueve meses. Posteriormente, se aumentan en dosis graduales cada 3-6 meses hasta alcanzar 0,1 mg/día.

La inducción puberal con estrógenos no debe prolongarse más de 2-2,5 años, por el peligro de hiperplasia endometrial y de adenocarcinoma y, asimismo, la necesidad de la menarquia, para ello se deben asociar progesterona (100-200 mg) durante 12-14 días de cada ciclo, desde el 10 al 25 o bien de acetato de medroxi-progesterona (5-10 mg/día). Posteriormente, una vez han concluido los cambios puberales, se deben administrar contraceptivos orales que contengan el mínimo de estrógenos.

Es posible conseguir la fertilidad posterior en caso de daño hipofisario directo con la administración de FSH, que se monitoriza con el aumento del estradiol plasmático y el desarrollo folicular mediante ecografía hasta que alcance 20 mm el tamaño de folículo. Posteriormente mediante hCG, que estimula el pico preovulatorio de LH, permite obtener un solo óvulo. El mantenimiento del cuerpo lúteo se consigue con inyecciones repetidas de hCG.

#### 4. Hipogonadismo hipergonadotropo (HH) primario

En esta situación existe una actividad hipotálamo-hipófisis normal y las gonadotropinas (FSH y LH) están elevadas por la pérdida del *feedback* negativo de los esteroides sexuales



que están disminuidos. A los HH se les conoce como primarios y su defecto radica en las gónadas, suelen ser permanentes, necesitan tratamiento a partir de la pubertad para toda la vida y pueden ser congénitos o adquiridos y, a su vez, tener fenotipo masculino y femenino (tabla 3). La elevación de las gonadotropinas suele ser llamativa antes de los cuatro y después de los nueve o diez años.

- **HH congénito con sexo o fenotipo masculino.** El defecto está en la gónada testicu-

lar y puede afectar a una o a las dos funciones que tiene el testículo: la producción de testosterona y la espermatogénesis.

- **HH congénito con sexo o fenotipo femenino.** La etiología se centra en la gónada ovárica y a su vez existen formas congénitas como el síndrome de Turner y las disgenesias gonadales y adquiridas como las ooforitis, torsión bilareral, extirpación ovárica, entre otras.

**Tabla 3.** Etiología de los hipogonadismos hipergonadotrópicos.

CONGÉNITOS	
Con fenotipo masculino	Con fenotipo femenino
<b>Alteraciones gonadales</b>	<b>Alteraciones gonadales</b>
<i>Anomalías de los cromosomas sexuales</i>	<i>Anomalías de los cromosomas sexuales</i>
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
<i>Anomalías de las gónadas</i>	<i>Anomalías de las gónadas</i>
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 sus variantes
<i>Anomalías de la síntesis de testosterona y de los receptores</i>	<i>Anomalías de la síntesis de hormonas</i>
Déficit de biosíntesis de testosterona (P-450 <sub>c17</sub> , P-450 <sub>scc</sub> , 17-β-hidroxi. esteroide-reductasa); déficit de 5-α-reductasa, síndrome de resistencia a los andrógenos (síndrome de feminización testicular); resistencia primaria del testículo	Resistencia primaria del ovario; bloqueos de la síntesis de testosterona; déficit de la síntesis de estrógenos (carencia de 17-hidroxilasa, 17-desmolasa)
Mutaciones de los genes de los receptores de gonadotropinas (LHr y FSHr)	Mutaciones de los genes de los receptores de gonadotropinas (LHr y FSHr)
<i>Síndromes que asocian hipogonadismo hipergonadotropo</i>	<i>Síndromes que asocian hipogonadismo hipergonadotropo</i>
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
ADQUIRIDOS	
Torsión testicular bilateral	Torsión bilateral del ovario
Castración traumática o quirúrgica	Ooforitis infecciosa o autoinmune
Radioterapia	Radioterapia
Quimioterapia	Quimioterapia
Orquitis bilateral	Galactosemia
Oligospermia o azoospermia idiopática	Síndrome de ovario resistente a gonadotropinas
Atrofia testicular postorquidopexia	Castración quirúrgica o traumática
Tumores testiculares	Fallo ovárico prematuro idiopático
Leucosis; cirrosis; hemocromatosis	-

### Diagnóstico de los hipogonadismos

En aras a evitar repeticiones se incluyen aquí los Hh secundarios y terciarios y los HH primarios.

La sospecha de ambos antes de la pubertad es difícil y solo posible en casos aislados como el síndrome de Turner, anorquia congénita, castración, tumores gonadales o del sistema nervioso central (SNC), radioterapia del eje hipotálamohipofisariogonadal, síndromes característicos que asocian Hh o HH y malformaciones de la línea media entre otros.

Cuando la pubertad se retrasa más allá de los límites aceptados como normales, está obligado iniciar su estudio.

Este proceso debe comenzar con una **anamnesis** minuciosa, obteniendo antecedentes prenatales, natales y postnatales. Deben buscarse signos y síntomas de enfermedades crónicas, intervenciones quirúrgicas gonadales o sobre el SNC, nutrición y ejercicio físico (alta competición) especialmente en mujeres. La **anamnesis familiar** ha de investigar la existencia de pubertad retrasada en los progenitores o en los hermanos, o bien antecedentes de hipogonadismos en otros familiares, edad de la menarquia materna, modo de madurar paterno y consanguinidad. Existencia de alteraciones en el periodo perinatal que puedan sugerir hipogonadismo. Es importante investigar posibles patologías por aparatos y sistemas.

Hay que hacer una **exploración física** general, con examen de fondo de ojo, agudeza visual y campimetría, no se debe olvidar la valoración del olfato, que puede sugerir una patología determinada, y asimismo evaluación del estado nutricional y del crecimiento (auxometría),

incluyendo los segmentos corporales y la búsqueda de signos dismórficos. Es imprescindible el examen de los genitales, el estadio puberal, la distribución del pelo púbico, los labios mayores y menores, el volumen testicular y la forma y tamaño del pene. Se completará con la edad ósea mediante una radiografía de mano y muñeca izquierda.

Los **exámenes analíticos** deben iniciarse con exploraciones rutinarias dirigidas al estudio, confirmación o valoración de la enfermedad crónica responsable del hipogonadismo.

Mediante **determinaciones hormonales** se medirán los niveles de gonadotropinas plasmáticas, testosterona en niños y estradiol en niñas, que en edad puberal puede orientar si se trata de un hipogonadismo primario o secundario, especialmente el HH, en el que la FSH y LH se encuentran elevadas. Mayores dificultades plantean estas determinaciones en el lactante, en el que el eje hipotálamohipofisariogonadal está activado, porque en el varón se acompaña de aumento de testosterona hasta los seis meses y en la niña el estradiol está elevado, no de forma constante, incluso hasta los 2-3 años. Si en estas etapas precoces se encuentra muy aumentado la FSH y LH pueden sugerir un HH, más aún si los esteroides gonadales están bajos. El antecedente de hipoglucemia neonatal de causa hipotálamohipofisaria por déficit GH hace que deba investigarse la asociación de Hh e inducirá a un tratamiento más precoz en la pubertad.

Pasados estos inicios de la infancia, los Hh son muy difíciles de diagnosticar por la inactividad del eje hipotálamohipofisariogonadal que se reactiva por lo general después de los 8-9 años.

En la actualidad, técnicas ultrasensibles con inmunoquimioluminometría permiten las medidas exactas de FSH y LH, pues son más sensibles y precisas y permiten diferenciar el estadio prepuberal y puberal en condiciones basales en los varones, mientras que en las mujeres, por el contrario, las determinaciones basales carecen de valor discriminatorio. En edades puberales los niveles de testosterona en los varones están muy bajos y, por supuesto, la testosterona libre, lo que se acompaña de un aumento de la globulina transportadora de testosterona (SHBG). En las niñas, los niveles de 17- $\beta$ -estradiol están muy descendidos en ambos tipos de hipogonadismos, aunque en los primeros días después del nacimiento puede tener niveles normales e incluso altos debido al paso a través de la placenta del procedente de la madre. En los niños, las determinaciones séricas de inhibina B y de hormona antimülleriana son útiles para determinar la presencia y función de las células de Sertoli durante la infancia y la prepubertad y pueden sustituir al test de estímulo con gonadotropina coriónica humana (test de HCG) como marcador de presencia de testículos, ya que son los marcadores más tempranos de la existencia de tejido testicular normal.

Se deben determinar además los niveles de  $\Delta$ -androstendiona, dihidrotestosterona y de hidroeipiandrosterona sulfato, que pueden servir para orientar en el estudio de la síntesis de los andrógenos y 17-OH-progesterona.

En la mayor parte de las ocasiones, especialmente en los Hh, hay que recurrir a test dinámicos como el test de GnRH administrando un *bolus* de 100  $\mu$ g de GnRH con determinaciones seriadas de FSH y LH, pero la respuesta solo se consigue seis meses antes de iniciar el

desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, la realización de este estudio antes no es muy informativo. Este test no es necesario en los niños/as con HH, porque tanto la FSH como la LH, especialmente la primera, están elevadas en determinaciones basales. Las técnicas de tercera generación, como ya se ha señalado, ofrecen más sensibilidad para valorar el comienzo de la pubertad con el test de GnRH.

Mediante el test de estímulo con HCG solo en varones, del que existen diversos protocolos, se mide la respuesta de testosterona por las células de Leydig y así se valora la función testicular.

El **cariotipo** es imprescindible en todos los HH de etiología desconocida, porque identifica las cromosopatías causantes de disgenesias gonadales y asimismo en toda niña de talla baja aunque no tenga estigmas de síndrome de Turner y diversos Hh. La introducción reciente de técnicas de *genética molecular y estudios de ADN* son útiles en algunas entidades.

Las **técnicas de imagen** son imprescindibles, iniciando, como se desarrollado en párrafos anteriores con una radiografía de mano y muñeca izquierda para valorar la edad ósea, y una radiografía lateral de cráneo que la que se puede visualizar la forma y tamaño de la silla turca, calcificaciones intra. o extraselares o signos de hipertensión intracraneal. En la actualidad ha sido reemplazada por otras técnicas como son la resonancia magnética (RM) de hipotálamo-hipófisis y/o la tomografía computarizada (TC). Posiblemente es más informativa la RM pero, a diferencia de la TC, no detecta calcificaciones. Cuando se realiza estudio abdominal, se puede conocer la forma y el tamaño del útero y los ovarios en las niñas, o

bien la presencia en niños de la gónada testicular intraabdominal o en el canal inguinal.

La ecografía pélvica permite, en las niñas, valorar la existencia o no de útero, su tamaño, la existencia de hiperplasia endometrial (líneas de endometrio), el volumen ovárico y los folículos. En los varones, proyectada sobre los testículos puede informar sobre el tejido testicular, o la presencia de tumores y calcificaciones, entre otros. La ecografía mamaria, tanto en los niños como en las niñas, puede permitir diferenciar la adipomastia de la ginecomastia.

La laparoscopia está indicada para localizar testis intrabdominales y, además, a través de ella se pueden realizar intervenciones quirúrgicas. En pacientes con disgenesias gonadales permite la visualización de la gónada y su biopsia. En niñas afectas de síndrome de Turner, en las que se demuestre la presencia de antígeno SRY u otros marcadores con posibili-

dad de restos de testículo, puede estar indicada la exéresis gonadal, por posibilidad de malignización.

### Tratamiento del HH

Los objetivos del tratamiento son similares a los que se han expuesto en el tratamiento de los Hh. En los HH, la patogenia radica en la ausencia de funcionalidad de la gónada, tanto masculina como femenina y tanto en los congénitos como en los adquiridos. Así, en los varones no se llevará a cabo la fase de estimulación testicular, como se ha visto anteriormente, sino que se instaurará desde el comienzo tratamiento con testosterona, para lo que hay diversos protocolos, similares a los Hh (ver párrafos anteriores). Iguales postulados se pueden hacer para las mujeres cuyo paradigma puede ser el síndrome de Turner (ver capítulo correspondiente). En los Hh en las niñas se han descrito diversas pautas que son similares para los HH.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ambler GR. Androgen therapy for delayed male puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16:232-9.  
Revisan los resultados con pequeñas dosis de testosterona en niños con retraso puberal mal tolerado evidenciado un grado alto de satisfacción en estos, a los que en ocasiones hay que administrar inhibidores de la aromatasa.
- Aminzadeh M, Kim HG, Layman LC, Cheetham TD. Rarer Syndromes Characterized by Hypogonadotropic Hypogonadism. *Front Horm Res.* 2010;39:154-67.

Se estudian diversos síndromes característicos que se acompañan de hipogonadismo y cómo el tratamiento con esteroides gonadales mejora las expectativas y calidad de vida.

- Cañete Estrada R, Gil Rivas R, Landauro Comeña C. Inducción puberal en el síndrome de Turner. *Rev Esp Pediatr.* 2000;56:172-7.  
Es una revisión del tratamiento del síndrome de Turner en el periodo puberal, como ejemplo de hipogonadismo hipergonadotrópico en la mujer. Se evalúan las diferentes pautas de tratamiento con estrógenos para inducir y mantener la pubertad, la edad, el crecimiento, el seguimiento y los posibles efectos secundarios.

- Layman LC. Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrin Metab Clin North Am.* 2007;36:283-96. Este autor revisa diferentes formas de hipogonadismos en el niño varón, las posibilidades diagnósticas en los tres primeros meses de vida y en la pubertad, diversas mutaciones genéticas que pueden estar implicadas en la génesis de esta patología, los tratamientos en el periodo puberal y para la infertilidad.
- Mayayo Dehesa E, Labarta Aizpún JI, Sinues Porta B, Ferrández Longás A. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica, 4.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2009. p. 524-50. Excelente capítulo muy actualizado en el que el lector puede ampliar los conocimientos en profundidad de cada uno de los aspectos aquí tratados.
- Pallais JC, Caudill M, Pitteloud N, Seminara S, Crowley, Jr WF. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K (eds.). Hypogonadotropic Hypogonadism Overview. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2007 May 23. Se trata una revisión de los genes implicados en el desarrollo de los hipogonadismos hipogonadotrópicos.
- Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, Quinton R, Hayes FJ, Hughes VA et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med.* 2007;357:863-73. Evalúan el tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrópico en pacientes varones afectados o no de hipogonadismo asociado a anosmia, incluso cuando se suprime el tratamiento.
- Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin releasing hormone stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1424-9. Es un estudio comparativo de diferentes métodos de laboratorio, especialmente los de última generación como la inmunoquimioluminiscencia.
- Segal TY, Mehta A, Anazodo A, Hindmarsh PC, Dattani MT. Role of gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin stimulation tests in differentiating patients with hypogonadotropic hypogonadism from those with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:780-5. Aportan datos sugestivos para diferenciar el retraso constitucional del crecimiento y el hipogonadismo hipogonadotrópico mediante el test de estímulo con GnRH y el test de HGC.