

## PUBERTAD RETRASADA

**Mireya Orío Hernández:** Pediatra. CS Alcalde Bartolomé González. Móstoles. Madrid.

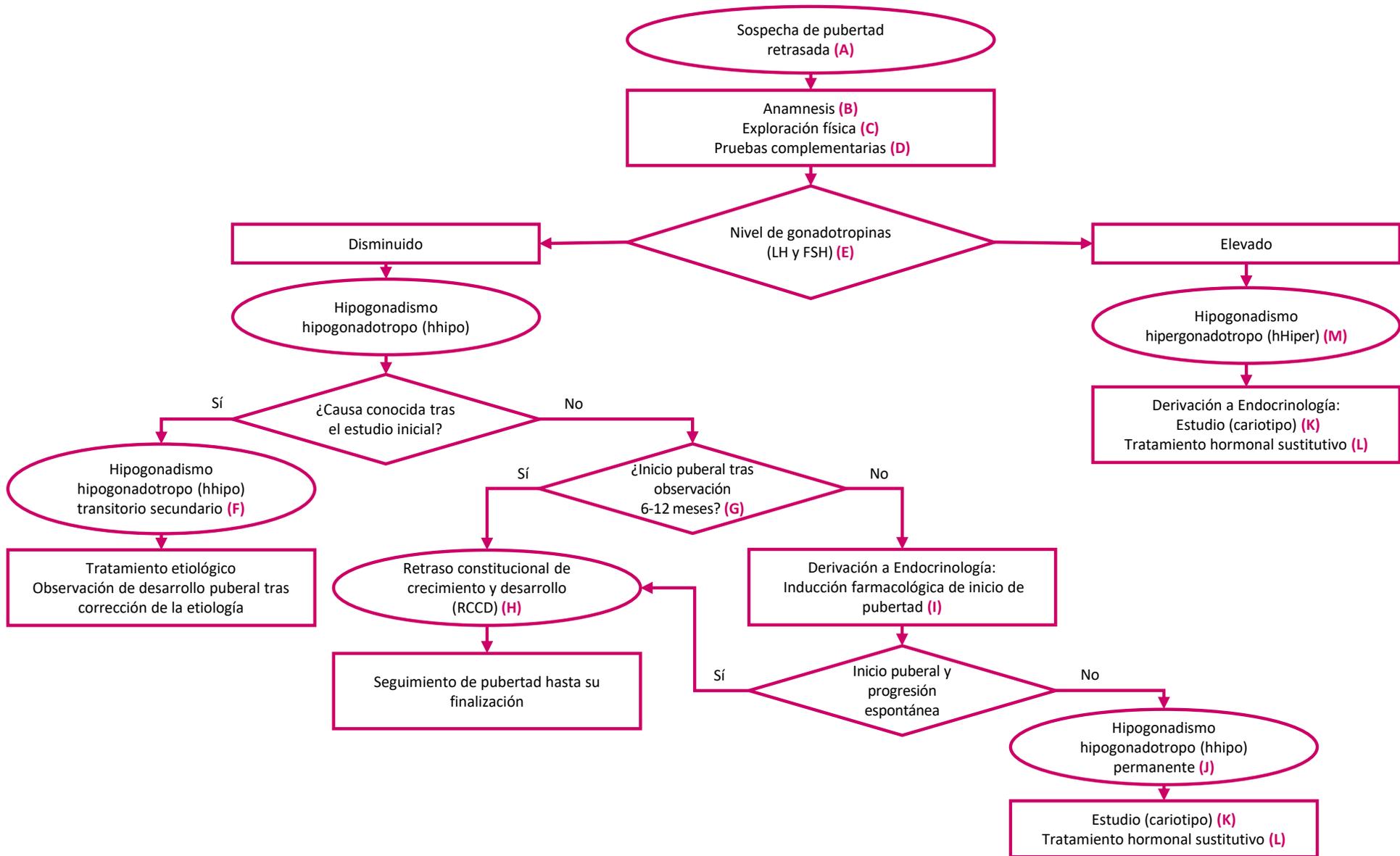
**M.ª Elena Cabezas Tapia:** Pediatra. CS Villaviciosa de Odón. Madrid

**Correo electrónico:** Mireya Orío Hernández, [mireya.orio@salud.madrid.org](mailto:mireya.orio@salud.madrid.org)

**Palabras clave:** Hipogonadismo. Gonadotropinas. Crecimiento. Pubertad tardía. Retraso constitucional del crecimiento.

**Key words:** Hypogonadism. Gonadotropins. Growth. Pubertal delay. Constitutional delay of growth and puberty.

**Cómo citar este algoritmo:** Orío Hernández M, Cabezas Tapia ME. Pubertad retrasada. En: Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria [en línea] [consultado dd/mm/aaaa]. Disponible en: <https://algoritmos.aepap.org/algoritmo/66/pubertad-retrasada>



## A. PUBERTAD RETRASADA

Se denomina pubertad retrasada a la ausencia de cambios puberales en una edad 2 desviaciones estándar superior a la media para la población de referencia<sup>1</sup>. En nuestro medio sería la ausencia de desarrollo mamario a los 13 años en las niñas y de volumen superior a 3 ml de los testes a los 14 años en los niños, independientemente de la aparición de vello en genitales o axilas, que es indicativa de actividad suprarrenal<sup>2,3</sup>. Los niños con pubertad retrasada se encuentran en estadio prepuberal o 1 de Marschall y Tanner<sup>4</sup>. La activación de la pubertad se inicia en el hipotálamo: una compleja red neuronal induce la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), que estimula la secreción de gonadotropina hipofisaria y, esta, la secreción de esteroides gonadales. Aunque hay descritas causas genéticas o epigenéticas que explican algunos casos de retraso puberal, todavía existen mecanismos desconocidos<sup>5</sup>.

El retraso puberal afecta al 3% de la población<sup>3</sup> y tiene dos posibles orígenes: ausencia de actividad pulsátil en el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal que inicie la pubertad (hipogonadismo hipogonadotropo) o por una deficitaria secreción de esteroides sexuales, por defecto o ausencia gonadal (hipogonadismo hipergonadotropo)<sup>6</sup>. En la **Tabla 1** se observan las frecuencias relativas de estos procesos.

**Tabla 1.** Frecuencia de las formas de retraso puberal, en relación con la totalidad de los casos de pubertad retrasada, con diferenciación por sexos<sup>4,7</sup>

Formas de pubertad retrasada	Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD)	Hipogonadismo hipogonadotropo secundario transitorio	Hipogonadismo hipogonadotropo permanente	Hipogonadismo hipergonadotropo
Frecuencia en niños (%)	60-65	20	10	5-10
Frecuencia en niñas (%)	30-35	20	20	25
Etiología	Idiopática	Enfermedad crónica, ejercicio físico intenso, patología psíquica, etc.	Tumores del sistema nervioso central, síndrome de Kallman, panhipopituitarismo, etc.	Síndrome de Turner, disgenesia gonadal, síndrome de Klinefelter, quimio-/radioterapia local

## B. ANAMNESIS

El objetivo es identificar aquellos síntomas de alerta que nos orienten a una posible etiología. Debe recoger información sobre<sup>7,8</sup>:

- **Sexo, edad, origen y raza.** La probabilidad de retraso de la pubertad causado por el hipogonadismo orgánico aumenta exponencialmente a medida que aumenta la edad en que se mantiene la ausencia de desarrollo puberal<sup>9</sup>.
- **Antecedentes personales:** gestación, parto y eventos neonatales. Patrones y curva de crecimiento. Enfermedades previas (sistémicas, autoinmunes, endocrinológicas, digestivas o gonadales [orquitis urliana]) y sus tratamientos (radioterapia, quimioterapia, psicótropos). Cirugías: intervención por mal descenso testicular o torsión gonadal. Traumatismos craneales (afectación intracraneal) o abdominopélvicos (daño gonadal). Desarrollo psicomotor, capacidad olfativa y visual. Hábitos alimentarios y de ejercicio.
- **Antecedentes familiares:** consanguinidad de los padres. Historia familiar de retraso puberal, edad de estirón puberal paterno y de menarquia materna. Talla parental para cálculo de talla genética. Historia familiar de infertilidad, de anosmia y de patología autoinmune y endocrinológica.

## C. EXPLORACIÓN<sup>6,7,10,11</sup>

- Peso, talla, velocidad de crecimiento, índice de masa corporal y proporciones corporales.
- Desarrollo puberal, mediante estadios de Tanner y medición del volumen testicular con orquidómetro de Prader. Signos de hipovirilización en los niños: criptorquidia, micropene, testes pequeños (hipogonadismo permanente). Ginecomastia (hipogonadismo hipergonadotropo).
- Rasgos faciales y corporales que puedan orientar hacia ciertos síndromes o patologías.
- Exploración de tiroides (bocio), abdomen y neurológica completa (patología intracraneal).
- Sentido del olfato.

## D. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se deciden según la información aportada por la anamnesis y la exploración:

- La edad ósea (EO) es útil para el diagnóstico y el pronóstico<sup>12</sup>.
- Analítica, indicada para descartar enfermedades que pueden condicionar el retraso puberal: hemograma, bioquímica básica (glucemia, perfil hepático, renal y férrico), velocidad de sedimentación globular, estudio de enfermedad celíaca y valoración endocrinológica [función tiroidea, prolactina, hormonas sexuales (estradiol en mujeres, testosterona en varones) y gonadotropinas (hormona folículoestimulante [FSH] y hormona luteinizante [LH]) y sistemático de orina<sup>6</sup>.
- Si se sospecha una determinada patología subyacente, se realizarán estudios orientados a la misma<sup>10</sup>. La ecografía puede ser útil en ciertos casos: ecografía testicular si hay anomalías genitales, maldescenso testicular o sospecha de patología testicular<sup>7</sup>; ecografía mamaria para diferenciar entre ginecomastia o desarrollo mamario puberal y adipomastia<sup>3</sup>; ecografía pélvica para valorar la existencia y desarrollo de genitales y gónadas (el volumen ovárico mayor de 2 ml y la longitud uterina mayor de 35 mm son indicadores de inicio puberal inminente)<sup>2,3</sup>. La resonancia magnética cerebral está indicada en caso de clínica neurológica (patología orgánica intracraneal), de anosmia (valoración de bulbos olfatorios) y de hallazgos analíticos sugestivos de patología hipotálamo-hipofisaria, como disminución de tirotrópina (TSH) o tiroxina libre (T4L) (sospecha de hipotiroidismo secundario o terciario) o hiperprolactinemia (prolactinoma)<sup>6</sup>.

#### **E. ESTUDIO DEL EJE HIPOTALÁMICO-HIPOFISARIO-GONADAL**

Una testosterona total superior a 0,5 ng/ml o un estradiol superior a 20 pg/ml habitualmente sugieren inicio puberal. La LH es el mejor marcador de inicio de pubertad que la FSH. La FSH es más sensible para detectar el daño gonadal y por ello más útil en el estudio de hipogonadismo hipergonadotropo (hHiper). En este se detecta un bajo nivel de hormonas sexuales (estradiol en niñas, testosterona en varones) y elevación de FSH y LH basales. El hipogonadismo hipogonadotropo y el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo cursan con niveles disminuidos de hormonas sexuales y gonadotropinas.

#### **F. HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO (hhipo) TRANSITORIO SECUNDARIO**

Muy diversas situaciones y patologías pueden producir un déficit de gonadotropinas (**Tabla 2**). La precocidad, la gravedad y la duración de la enfermedad subyacente condicionan el grado de afectación del crecimiento y de la maduración. Aunque los mecanismos fisiopatológicos son múltiples, dependiendo de la patología y los tratamientos recibidos<sup>1,7</sup>, la malnutrición es la causa más frecuente de hhipo transitorio. La malnutrición, además, puede deberse a patología psiquiátrica o a entrenamiento físico intensivo. También el estrés psíquico sin desnutrición puede originar un retraso puberal<sup>13</sup>. Tanto la prevención como la corrección del hhipo secundario se basan en la optimización del estado nutricional y en el tratamiento precoz de la patología causante.

**Tabla 2.** Etiología de hipogonadismo hipogonadotropo secundario transitorio<sup>10</sup>

<b>Malnutrición</b>	<b>Infecciones recurrentes/infestación crónica</b>
<b>Enfermedades gastrointestinales:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malabsorción: enfermedad celíaca, fibrosis quística</li> <li>• Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>• Hepatopatía crónica</li> </ul>	<b>Enfermedades renales:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefropatías glomerulares o tubulares</li> <li>• Tubulopatías congénitas</li> <li>• Síndrome nefrótico</li> <li>• Insuficiencia renal</li> </ul>
<b>Endocrinopatías:</b> deficiencia de hormona de crecimiento, diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 mal controlada, hipo-/hipertiroidismo, hipercortisolismo, hiperprolactinemia	<b>Enfermedades respiratorias:</b> asma, fibrosis quística
<b>Patología psíquica o psiquiátrica:</b> estrés psicológico, trastornos de conducta alimentaria	<b>Otras:</b> ejercicio físico intenso, patología oncológica, inmunodeficiencias (congénitas, virus de la inmunodeficiencia humana), conectivopatías, cardiopatías crónicas, enfermedades hematológicas (anemias crónicas, histiocitosis, hemocromatosis)

## G. OBSERVACIÓN

El diagnóstico diferencial entre retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo (RCCD) y el hipo aislado sigue siendo difícil, pese a otras determinaciones hormonales (hormona antimülleriana, inhibina B) y test de estímulo, disponibles en ámbito hospitalario<sup>14,15</sup>. En muchos casos solo la evolución clínica permitirá su diferenciación (**Tabla 3**), por lo que ante la duda entre ambas entidades es prudente realizar en primer lugar un periodo de observación entre 6 y 12 meses en espera del inicio de la pubertad. Según resulte la evolución durante dicho periodo, se decidirá la actitud más adecuada a seguir.

**Tabla 3.** Diagnóstico diferencial entre RCCD e hipogonadismo hipogonadotropo permanente<sup>7,14,16,18</sup>

	<b>Retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo (RCCD)</b>	<b>Hipogonadismo hipogonadotropo permanente</b>
<b>Frecuencia</b>	Alta	Baja
<b>Antecedentes familiares</b>	Frecuentes	Infrecuentes
<b>Crecimiento en la infancia</b>	Lento	Normal
<b>Crecimiento en la edad puberal*</b>	Lento	Lento
<b>Talla en la infancia/edad puberal*</b>	Baja/baja	Normal/baja
<b>Aspecto-proporción corporal</b>	Infantil/discreto eunucoide	Marcado eunucoide
<b>Maduración ósea</b>	Significativo retraso	Normalidad/escaso retraso
<b>Adrenarquia</b>	Retraso habitual	Normal
<b>Genitales</b>	Infantiles	Hipoplásticos
<b>Evolución espontánea</b>	Aparece la pubertad	No aparece la pubertad

\*Edad puberal hace referencia a la edad de pubertad normal para el sexo y la población de referencia.

## H. RETRASO CONSTITUCIONAL DE CRECIMIENTO Y DESARROLLO (RCCD)

Es una variante de crecimiento y desarrollo normal, que afecta al 2,5% de la población<sup>16</sup>. Por ausencia de secreción pulsátil de GnRh, no existe función del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal que desencadena la pubertad. Se trata de un hipogonadismo hipogonadotropo transitorio y funcional, sin patología subyacente que lo cause. Se caracteriza por<sup>6,10</sup>:

- Curva de crecimiento típica: velocidad de crecimiento normal los primeros 18 meses, disminuyendo hasta los 2-4 años, a partir de entonces se normaliza nuevamente, con exacerbación de la ralentización prepuberal fisiológica (aumenta la diferencia de talla respecto a los coetáneos) y estirón puberal tardío, cuando la mayor parte de la población de su edad alcanza su talla final.
- El inicio del desarrollo puberal se retrasa y se produce con una edad ósea de 11-13 años en niñas y 12-14 años en niños.
- Iniciada la pubertad, su evolución y el crecimiento somático siguen un ritmo normal.
- La mayoría de los pacientes alcanza la talla genética al finalizar el crecimiento, aunque un 15% no lo consigue por causas desconocidas.

- Existe una mejor correlación de talla y desarrollo puberal con la EO, retrasada 2-4 años, que con la cronológica (EC).
- En el 50% de los casos existen antecedentes familiares de RCCD, con un patrón de herencia autosómico dominante de penetrancia incompleta.

El RCCD se considera una variante de la normalidad y en muchos casos un adecuado control es suficiente porque el inicio puberal en el RCCD será espontáneo y el desarrollo evolucionará como una pubertad fisiológica, de inicio tardío.

## I. INDUCCIÓN FARMACOLÓGICA DE INICIO PUBERAL

Si el paciente no inicia el desarrollo puberal durante el periodo de observación establecido, debe ser derivado a la consulta de Endocrinología para su valoración. El tratamiento inductor de pubertad se indica tanto a los pacientes con hhipo como a los que presentan RCCD con repercusión psicológica por el retraso puberal<sup>14</sup>. Se inicia en niños a partir de 14 años de EC o 12 años de EO, y en niñas a partir de los 13 años de EC u 11-12 de EO. Se administra un tratamiento con esteroides sexuales (ésteres de testosterona en varones y estrógenos en mujeres) en ciclos de 3-6 meses<sup>7</sup>. Puede ser preciso repetir un ciclo de 3-6 meses de duración al doble de dosis. Durante los 6 meses siguientes a la suspensión, se valoran los signos clínicos y analíticos de pubertad espontánea; si esta no progresa espontáneamente, al igual que si no se inicia la pubertad pese a 12 meses de estimulación hormonal, se debe considerar un hipogonadismo hipogonadotrofo permanente y proceder al estudio y tratamiento de este.

## J. HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO (hhipo) PERMANENTE

Puede ser congénito o adquirido (**Tabla 4**) y presentarse aislado o asociado a otras deficiencias hormonales<sup>10</sup>.

- Los hhipo permanentes adquiridos son los más frecuentes y se producen por una lesión de la región hipotálamo-hipofisaria<sup>1</sup>.
- El hhipo permanente congénito suele ser esporádico y se presenta clínicamente de forma diversa<sup>17</sup>. El síndrome de Kallman es el cuadro más conocido. Por defecto de la migración neuronal desde la placa olfatoria al hipotálamo se produce un déficit aislado de gonadotropinas, parcial o total. Puede asociar hiposmia o anosmia y otras alteraciones (sordera neurológica, defectos de línea media facial, acortamiento del cuarto metacarpiano y malformaciones cardíacas y renales<sup>13</sup>). En la resonancia magnética hay hipoplasia o aplasia de bulbos olfatorios en el 90% de los casos. El tratamiento más recomendado para el hhipo es la administración subcutánea e intermitente de gonadotropinas<sup>7</sup>. Además, existen síndromes que pueden asociar hhipo permanente: Prader-Willi, Noonan, Laurence-Moon-Biedl y CHARGE<sup>7,18</sup>.

**Tabla 4. Causas de hipogonadismo hipogonadotropo permanente<sup>4,19</sup> y de hipogonadismo hipergonadotropo<sup>3,4</sup>**

Causas de hipogonadismo hipogonadotropo permanente	Causas de hipogonadismo hipergonadotropo
<p><b>Congénitas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencias de gonadotropinas de causa genética (síndromes de Kallman, Prader-Willi y Laurence-Moon-Biedl, panhipopituitarismo, déficit de LH o FSH)</li> <li>Malformaciones congénitas del sistema nervioso central: displasia septoóptica, alteraciones o agenesia de línea media (hipófisis)</li> </ul> <p><b>Adquiridas, con alteración del sistema nervioso central:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tumores: craneofaringioma, germinoma, glioma, astrocitoma</li> <li>Histiocitosis, hemocromatosis, sarcoidosis</li> <li>Prolactinoma</li> <li>Secuelas de hipoxia, traumatismo craneoencefálico, infección del sistema nervioso central, cirugía, quimio-/radioterapia craneal</li> </ul>	<p><b>En mujeres:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Congénitas: síndrome de Turner, disgenesia gonadal, mutaciones en el receptor de FSH, resistencia a LH, galactosemia</li> <li>Adquiridas: ooforitis autoinmune</li> </ul> <p><b>En varones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Congénitas: síndrome de Klinefelter, distrofia miotónica, defectos enzimáticos (17-<math>\alpha</math>-hidroxilasa o 17-20-desmolasa)</li> <li>Adquiridas: atrofia postorquidopexia</li> </ul> <p><b>En ambos (adquiridas):</b> tumores gonadales, extirpación gonadal, torsión gonadal (bilateral/de gónada única), secuelas gonadales de quimio-/radioterapia</p>

## K. ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO ESPECÍFICOS

Serán orientados según sospecha clínica y se realizarán, por su disponibilidad, en ámbito hospitalario:

- En el hipo permanente estudio de todos los ejes adenohipofisarios para descartar deficiencias asociadas<sup>7</sup>.
- En el hipogonadismo hipergonadotróico (hHiper), estudio de cariotipo (síndromes de Klinefelter y Turner), y en los hipogonadismos con cariotipo normal, sean sindrómicos o no, se podrán realizar estudios moleculares<sup>7</sup>.

## L. TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO

En el hipogonadismo, hipo- e hipergonadotropo, el tratamiento tiene beneficios metabólicos, óseos, sexuales (virilización/estrogenización y fertilidad) y psicológicos. Su objetivo es mimetizar la pubertad fisiológica y conseguir un óptimo crecimiento estatural y desarrollo psicosexual<sup>19</sup>. Posteriormente se realiza terapia hormonal sustitutiva de mantenimiento y, en los casos en que sea posible, para conseguir fertilidad<sup>20,21</sup>. La inducción de pubertad se indica a partir de 11 años de EO en niñas y de 12 años de EO en niños, con dosis crecientes para conseguir un desarrollo puberal completo a los 3-4 años. Se realiza con dosis hormonales progresivamente crecientes, realizándose controles trimestrales o semestrales de desarrollo puberal y velocidad de crecimiento y un control anual de maduración ósea<sup>7</sup>.

## M. HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPO (hHiper)

Se debe a un fallo gonadal, puede ser congénito o adquirido<sup>3</sup> (Tabla 4) y es más frecuente en el retraso puberal femenino que en el masculino:

- **hHiper de origen congénito en la mujer:** la primera causa es el **síndrome de Turner** (1/2500-1/3000 recién nacidas vivas)<sup>1</sup>. El hipocrecimiento (99%) y el fallo gonadal e infertilidad (95-99%) son los hallazgos más frecuentes<sup>16,11</sup>. Las demás manifestaciones clínicas son variables, con mayor o menor expresión de los rasgos fenotípicos clásicamente descritos y asociación inconstante con malformaciones cardíacas, óseas, renales y gastrointestinales. Estas pacientes presentan mayor riesgo de enfermedades autoinmunes (tiroideas, diabetes)<sup>6,22</sup>. Se diagnostica genéticamente, detectándose el cariotipo 45X0, con mayor expresividad clínica, y mosaicismos diversos. La **disgenesia gonadal** se diagnostica mediante estudio genético (cariotipo 46XY [pura] o un mosaico 46XX/46XY [mixta]). La herencia ligada al cromosoma X es la más frecuente. Se manifiesta con talla normal, genitales internos y externos femeninos normales y presencia de gónadas disgenéticas con riesgo de malignización (gonadoblastoma), que indica necesidad de extirpación profiláctica<sup>8</sup>. Suele haber ausencia de desarrollo puberal, aunque si la gónada disgenética es parcialmente funcionante, puede iniciarse una pubertad isosexual, si produce estrógenos, o cierto grado de virilización, si produce andrógenos. No se completa el desarrollo puberal ni hay menarquia, con infertilidad.
- **hHiper de origen congénito en el varón:** la causa más frecuente es el **síndrome de Klinefelter** (1/500-1/1000 recién nacidos vivos)<sup>1</sup>. Se puede sospechar en etapa prepuberal por signos de hipovirilización (mal descenso testicular, testículos pequeños, micropene) y talla mayor de lo esperable según la parental; en etapa puberal, por fenotipo y proporciones corporales eunucoides, ginecomastia, testes pequeños y de consistencia firme. Se diagnostica mediante estudio de cariotipo que puede ser 47XXY (75%), mosaicismos como 46XY/47XXY (20%) o variantes como 48XXXY (5%)<sup>7</sup>.
- **hHiper de origen adquirido:** son infrecuentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pozo J, Muñoz MT. Pubertad precoz y retraso puberal. [Pediatr Integral. 2015;19:389-410.](#)
2. Blanquer A. Pubertad precoz y retrasada. En: Curso de Endocrinología Pediátrica 2018. Continuum [en línea] [consultado el 26/11/2019]. Disponible en <https://continuum.aeped.es/courses/info/647#.Xd1eJNV7msw>
3. Cañete R, Mata C, Aguilar M. Retraso puberal. Hipogonadismos. [Protoc Diagn Ter Pediatr. 2019;1:253-66.](#)
4. Ibáñez L, Marcos MV. Retardo puberal: casos clínicos. Indicaciones de metformina en Pediatría. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2016 Madrid. Lúa Ediciones 3.0; 2016. p. 165-83.
5. Villanueva C, Argente J. Pathology or normal variant: what constitutes a delay in puberty? [Horm Res Paediatr. 2014;82:213-21.](#)
6. Crowley WF, Pitteloud N. Approach to the patient with delayed puberty. En: UpToDate [en línea] [consultado el 27/11/2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-delayed-puberty>
7. Ascaso AM, Guerrero-Fernández J, Bueno G, Rodríguez FJ. Pubertad retrasada. En: Pombo M. Manual de diagnóstico y terapéutica en Endocrinología Pediátrica. 4.ª edición. McGraw-Hill-Panamericana; 2009. p. 553-76.
8. Pubertad precoz y pubertad retrasada. En: Argente J, Soriano L. Manual de Endocrinología Pediátrica. 2.ª edición. Madrid: Ergon; 2014. p. 55-73.
9. Dunkel L, Quinton R. Transition in endocrinology: induction of puberty. [Eur J Endocrinol. 2014;170:R229-39.](#)
10. Pozo J, Márquez R, Muñoz MT. Pubertad precoz y retraso puberal. [Adolescere. 2017;5:23-49.](#)
11. Barreda AC, Sellers M. Hipocrecimiento. Síndrome de Turner. En: Pombo M. Manual de diagnóstico y terapéutica en Endocrinología Pediátrica. 4.ª edición. McGraw-Hill-Panamericana; 2009. p. 45-52.
12. Ros P. Valoración y utilidad de la edad ósea en la práctica clínica. [Form Act Pediatr Aten Prim. 2011;4:253-7.](#)

- 13.** Mayayo E, Labarta JI, Sinues B, Ferrández A. Pubertad retrasada e hipogonadismo. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4.ª edición. McGraw-Hill-Panamericana; 2009. p. 524-50.
- 14.** Murcia-Lemauiel S, Labarta-Aizpun JI, Ferrández-Longás A. Retraso puberal. [An Pediatr Contin. 2006;4:88-94.](#)
- 15.** Harrington J, Palmert MR. Clinical review: distinguishing constitutional delay or growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. [J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:3056-67.](#)
- 16.** López GN, García ML, Muñoz MT. Pubertad normal y patológica. En: García-Sicilia López J. Manual práctico de Pediatría en Atención Primaria. 2.ª edición. Madrid: Publimed; 2013. p. 935-46.
- 17.** Dwyer AA, Raivio T, Pitteloud N. Reversible hypogonadotropic hypogonadism. [Eur J Endocrinol. 2016 Jun;174\(6\):R267-74.](#)
- 18.** Martínez-Aedo MJ. Pubertad retrasada. Hipogonadismo. En: Cañete E, Fernández JM, López-Canti LF, Martínez Aedo MJ. Manual de Endocrinología Pediátrica para Atención Primaria. Madrid: Gráficas Letra A; 2004. p. 95-106.
- 19.** Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, Roux N, Dodé C, Dunkel L, *et al.* European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism - pathogenesis, diagnosis and treatment. [Nat Rev Endocrinol. 2015;11:547-64.](#)
- 20.** Ferreira L, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. [J Clin Endocrinol Metab. 2013;98\(5\):1781-8.](#)
- 21.** Anawalt BD. Approach to male infertility and induction of spermatogenesis. [J Clin Endocrinol Metab. 2013;98\(9\):3532-42.](#)
- 22.** Labarta JI, Ferrández A, Mayayo E, Calvo MT, Sanjuan MP, Cáncer E, Puga B. Síndrome de Turner. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4.ª edición. McGraw-Hill-Panamericana; 2009. p. 551-68.