

Documentos de los Grupos de Trabajo

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN ANTERIOR PITUITARY DEFICIENCIES

Once a diagnosis of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency has been made, glucocorticoid replacement therapy, preferably hydrocortisone, is indicated. Traditionally, a dosage of approximately 30 mg/day, divided into 2 doses, has been used. However, studies of plasma cortisol levels throughout the day indicate that better results are achieved with lower and more frequent doses. In adrenal crises, hydrocortisone dose should be increased in proportion to the stress until reaching the equivalent of maximal cortisol secretion. Thyrotropin deficiency should be treated with sodium L-thyroxine at a dosage of approximately 1.7 µg/Kg/day. Adrenal reserve should be evaluated before starting treatment. As in diagnosis, thyroid-stimulating hormone determination is not useful for treatment monitoring. The final thyroxin dosage will depend on normalization of free T₄.

The aim of treatment of male hypogonadism is to restore sexual function, maintain secondary sexual characteristics, and prevent osteoporosis. The treatment of choice in patients with hypogonadotropic hypogonadism is testosterone. Currently, transdermal or scrotal patches, transdermal gels, and intramuscular and depot injections are available. In patients wishing to preserve fertility, gonadotropin therapy should be started and, only if there is no response, should gonadotropin-releasing hormone (GnRH) therapy be initiated.

The treatment of secondary hypogonadism in women will depend on whether the goal is hormone replacement or ovulation induction. In hormone replacement, estrogen and progestogen preparations, administered orally or through skin patches, can be used. For ovulation induction, gonadotropin therapy should be given for several months, or pulsatile GnRH administration can be used if the deficiency is hypothalamic.

Key words: Secondary adrenal insufficiency. Thyrotropin deficiency. Male hypogonadism. Female hypogonadism.

Guía clínica del tratamiento hormonal sustitutivo de las deficiencias hormonales de la hipófisis anterior

IRENE HALPERIN RAVINOVICH, GABRIEL OBIOLS ALFONSO, ELENA TORRES VELA, SUSAN WEBB YOUNDALE, MIGUEL CATALÀ BAUSET, ALBERTO GILSANZ PERAL, TOMÁS LUCAS MORANTE, BASILIO MORENO ESTEBAN, CONCEPCIÓN PÁRAMO FERNÁNDEZ, ANTONIO PICÓ ALFONSO, CARLOS DEL POZO PICÓ, FREDERIC TORTOSA HENZI, CÉSAR VARELA DA COSTA, ANA ZUGASTI MURILLO Y CARLOS VILLABONA ARTERO (COORDINADOR)

Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

Una vez establecido el diagnóstico de deficiencia de corticotropina se lleva a cabo la sustitución de glucocorticoides, de preferencia con hidrocortisona. Tradicionalmente se emplean dosis de alrededor de 30 mg/día, repartidos en 2 dosis, pero los estudios de producción diaria y los valores plasmáticos de cortisol a lo largo del día indican mejores resultados con dosis más bajas y más fraccionadas. En la insuficiencia suprarrenal aguda se debe incrementar la dosis de hidrocortisona de forma proporcional a la situación de estrés hasta el equivalente a la secreción máxima de cortisol.

La deficiencia de tirotropina (TSH) se debe suplir con L-tiroxina sódica aproximadamente 1,7 µg/kg/día. No debe iniciarse el tratamiento hasta haber evaluado la reserva adrenal. De igual forma que en el diagnóstico, la determinación de TSH no es útil para la monitorización del tratamiento. La dosis final de tiroxina dependerá de la normalización de la T₄ libre.

El tratamiento del hipogonadismo masculino tiene como objetivos restaurar la función sexual, mantener los caracteres sexuales secundarios y también la prevención de la osteoporosis. El tratamiento de elección del paciente con hipogonadismo hipogonadotrofo es la testosterona. En la actualidad se dispone de parches transdérmicos o escrotales, geles transdérmicos y preparados intramusculares y de depósito. En aquellos casos en que se desee fertilidad debe iniciarse tratamiento con gonadotropinas; sólo si no hay respuesta se iniciará tratamiento con hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

El tratamiento del hipogonadismo secundario en la mujer depende del objetivo que se persigue: tratamiento sustitutivo o inducción de la ovulación. En el primer caso se utilizarán preparados con estrógenos y progestágenos, bien por vía oral o a través de parches transdérmicos. Para la inducción de la ovulación deberán administrarse gonadotropinas varios meses o bien administración pulsátil GnRH si el déficit es hipotalámico.

Palabras clave: Insuficiencia suprarrenal secundaria. Deficiencia de tirotropina. Hipogonadismo masculino. Hipogonadismo femenino.

Correspondencia: Dr. C. Villabona Artero.
Servei d' Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari de Bellvitge.
Feixa Llargà, s/n. 08907 L' Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: 13861cva@comb.es

Manuscrito recibido el 24-10-2006 y aceptado para su publicación el 13-11-2006.

DEFICIENCIA DE CORTICOTROPINA

La insuficiencia suprarrenal secundaria se debe a una deficiencia en la secreción de corticotropina (ACTH). Dejando de lado la administración crónica de dosis farmacológicas de glucocorticoides, el déficit de ACTH puede deberse a diversas alteraciones hipotálamo-hipofisarias (tumores, procesos inflamatorios o infecciosos, trastornos vasculares, traumatismos, irradiación, alteraciones autoinmunitarias y genéticas, entre otros); aparece generalmente en el contexto de un panhipopituitarismo, y excepcionalmente como déficit aislado.

Cuando existe insuficiencia de otros ejes hormonales hipotálamo-hipofisarios es evidente que debe estudiarse la función suprarrenal; resulta más difícil sospechar esta alteración cuando se presenta como déficit aislado, asociada a síntomas y signos tan inespecíficos como astenia, somnolencia, hiponatremia o hipoglucemia. Tanto el panhipopituitarismo como el déficit aislado pueden instaurarse de forma insidiosa, o tener un inicio agudo, que requiere tratamiento urgente¹. Además, en la última década, ha irrumpido el concepto de insuficiencia suprarrenal secundaria funcional en el contexto del enfermo crítico, y se han planteado estrategias para su identificación y tratamiento². Por todos estos motivos, al margen de la discusión sobre cuáles son los estudios funcionales más útiles y precisos para su diagnóstico, lo crucial es sospechar que puede existir, y en situaciones críticas instaurar tratamiento aun sin confirmación diagnóstica.

Diagnóstico

Se acepta que un nivel basal matinal de cortisol sérico $< 3.5 \mu\text{g/dl}$ ($100\text{-}135 \text{ nmol/l}$), en presencia de una concentración plasmática de ACTH normal o baja, es diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria y no requiere pruebas de estimulación. Debe descartarse que exista un déficit de la globulina transportadora de cortisol (CBG), que cursa con cortisol sérico total bajo, cortisol libre normal y respuesta adecuada a las pruebas de estimulación.

Por otra parte, una concentración sérica de cortisol basal (no en situación de estrés) $> 18 \mu\text{g/dl}$ (500 nmol/l) excluye casi con toda certeza la insuficiencia suprarrenal. Si la concentración sérica de cortisol basal se halla entre 5 y $18 \mu\text{g/dl}$ se deberán practicar pruebas de estimulación, generalmente con ACTH¹⁻²⁴ ($250 \mu\text{g}$; se plantea la mayor sensibilidad de dosis bajas de ACTH $-1 \mu\text{g}-$); si existen dudas por discordancia clínico-analítica se recurre a la hipoglucemia insulínica con mayor sensibilidad aún en déficit parciales o de inicio reciente. Sin embargo, su uso generalizado está limitado por los riesgos y dificultades que conlleva^{1,3}.

En la figura 1 se expone el algoritmo diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal secundaria.

Tratamiento

La actividad secretora de las zonas fascicular y reticular de la corteza suprarrenal (responsables de la secreción de glucocorticoides y andrógenos) está regu-

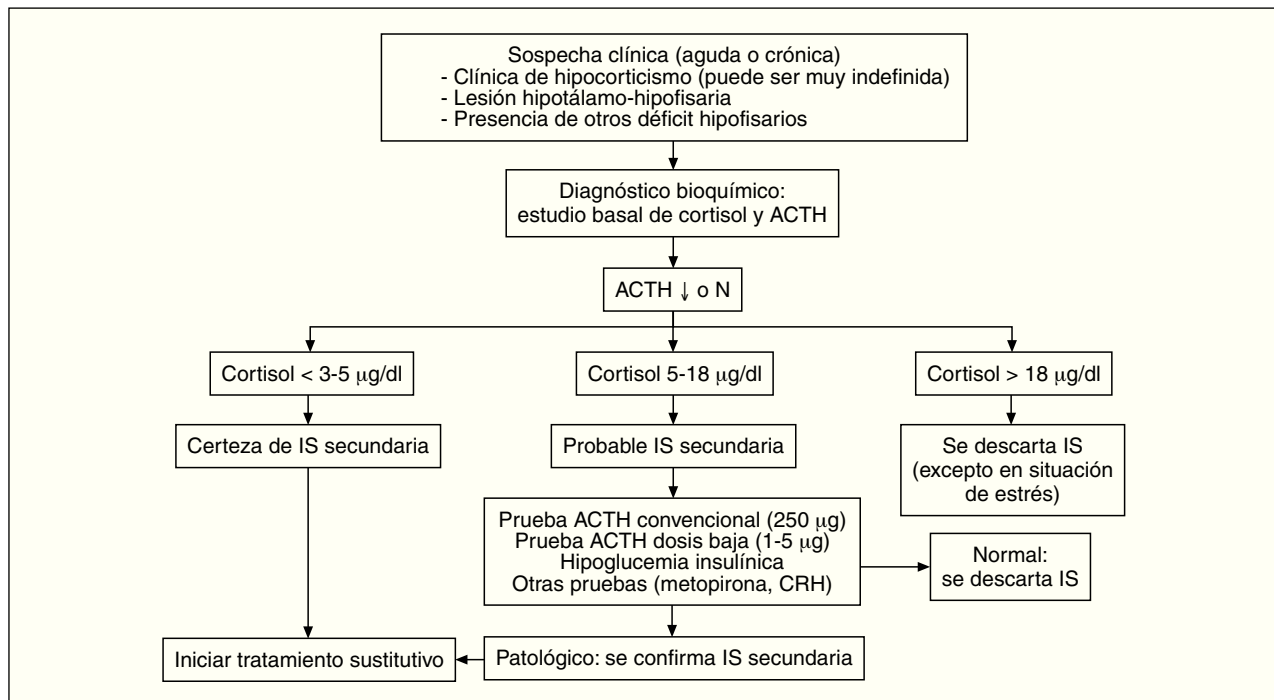


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal (IS) secundaria. ACTH: corticotropina; CRH: hormona liberadora de corticotropina.

lada estrechamente por ACTH. La secreción de cortisol depende directamente de los valores de ACTH, tanto en relación con su ritmo circadiano como con su respuesta al estrés. En el déficit de ACTH se produce una clara insuficiencia glucocorticoidea con todas sus consecuencias. La regulación de andrógenos por ACTH también es evidente, si bien podrían estar implicados otros factores reguladores. En cambio, la actividad de la zona glomerulosa, responsable de la secreción de aldosterona, está regulada primordialmente por el sistema renina-angiotensina; en situación de déficit de ACTH se pierde el ritmo circadiano de aldosterona, pero no se produce un déficit clínicamente relevante de mineralcorticoides. Estas premisas fisiopatológicas determinan que los pacientes con déficit de ACTH (ya sea aislado o en contexto de panhipopituitarismo) requieran sustitución de glucocorticoides, pero no de mineralcorticoides, salvo en situaciones excepcionales. Recientemente se ha planteado la posible indicación de sustitución de andrógenos.

Sustitución de glucocorticoides

Tratamiento crónico. Los objetivos del tratamiento sustitutivo son revertir todos los síntomas y signos dependientes del déficit hormonal, evitar la sobredosificación crónica (hipercorticismismo iatrogénico) y normalizar la percepción del estado de salud, o calidad de vida relacionada con la salud. En el diseño del tratamiento sustitutivo se debe definir qué preparado emplear, en qué dosis y con qué distribución⁴. Además se plantea qué corrección hacer en caso de estrés, y qué monitorización del tratamiento sustitutivo es útil y necesaria.

En nuestro país se emplea casi universalmente hidrocortisona (nombre farmacéutico genérico del cortisol), un preparado de vida media corta, que en parte permite "imitar" el ritmo circadiano fisiológico; ello obliga, sin embargo, a fraccionar la dosis total en al menos 2-3 tomas diarias. Además permite monitorizar concentraciones séricas del fármaco con la metodología empleada para cortisol, y comparar estos valores con los fisiológicos⁴. En casos seleccionados puede ser preferible emplear glucocorticoides sintéticos de vida media más prolongada (prednisona, prednisolona). Los compuestos de vida media muy larga (dexametasona) no son aconsejables ya que producen concentraciones en sangre nocturnas excesivamente elevadas. La dosis requerida de hidrocortisona, derivada de datos de producción diaria de cortisol ($5\text{--}10\text{ mg/m}^2$), es $10\text{--}20\text{ mg/m}^2/\text{día}$ o $15\text{--}25\text{ mg/día}$ por vía oral (adultos), fraccionados en 2-3 tomas (p. ej., $10\text{--}5\text{--}5\text{ mg}$)^{4,5}. Tradicionalmente, se empleaban dosis más altas (30 mg/día) en 2 tomas ($20\text{--}10\text{ mg}$), pero los estudios basados en las concentraciones plasmáticas de cortisol a lo largo del día, y también de calidad de vida, indican mejores resultados con dosis más bajas, y más fraccionadas,

aunque ello dificulte el cumplimiento. En España la única presentación comercializada (Hidroaltesona®) es en comprimidos de 20 mg, poco conveniente ya que obliga al empleo de 1/2 y 1/4 de comprimido. Es importante tener en cuenta la posible interacción con otros fármacos (fenobarbital, fenitoína, rifampicina, etc.) que obligan a incrementar la dosis por cambios farmacocinéticos.

Monitorización. Se ha planteado la utilización de cortisoluria/24 h, si bien está condicionada por muchos factores individuales (CBG, aclaramiento, pérdida urinaria puntual coincidiendo con los picos de absorción). Puede ser útil para evitar grandes desviaciones de dosis. Los valores de cortisol plasmático son muy variables de una persona a otra, y de un día a otro; los perfiles a lo largo del día pueden ser útiles para detectar franjas con escasa cobertura. El cortisol basal indistinguible identifica una sustitución insuficiente de madrugada, difícil de resolver, y a menudo bien tolerada. En general, se acepta que los datos clínicos y la analítica general son más útiles en la monitorización que los valores hormonales.

Sobredosificación crónica. La forma leve es una causa potencial de osteoporosis, si bien no hay datos que demuestren que éste sea un problema generalizado^{5,6}. La sobredosificación grave produce un síndrome de Cushing iatrogénico subclínico o clínico. En edad infantil la sobredosificación, aun leve, produce retraso del crecimiento con talla definitiva baja.

Insuficiencia suprarrenal aguda. Se deben incrementar las dosis de hidrocortisona de forma proporcional a la situación de estrés, desde el doble de la dosis habitual ($40\text{--}50\text{ mg/24 h}$) hasta el equivalente a la secreción máxima de cortisol, actualmente calculada en aproximadamente $150\text{--}200\text{ mg/24 h}$. En situaciones graves la administración debe ser parenteral, con una carga por vía intravenosa, inicial de 100 mg de hidrocortisona para alcanzar rápidamente valores plasmáticos elevados de cortisol; posteriormente, se administrará 100 mg/6 h por vía intravenosa; simultáneamente, se instaurará reposición de líquidos, electrolitos (la insuficiencia suprarrenal secundaria aguda a menudo se asocia a hiponatremia causada por diferentes mecanismos, entre ellos el incremento relativo de la secreción de vasopresina) y glucosa, además del tratamiento de los posibles procesos intercurrentes que desencadenan la insuficiencia suprarrenal aguda⁷. En la insuficiencia suprarrenal funcional del paciente crítico se recomiendan pautas similares.

Sustitución de andrógenos

Fisiológicamente, la dehidroepiandrosterona (DHEA) es de origen predominantemente suprarrenal, y en mujeres representa una proporción importante de los an-

drógenos. Recientemente se ha propuesto su uso en la insuficiencia suprarrenal, sobre todo en mujeres posmenopáusicas, con osteoporosis, y en general en pacientes con astenia, disminución de la libido y calidad de vida disminuida, sobre todo en la esfera de energía⁸. Se recomienda DHEA (no existen preparados comerciales), 25-50 mg/día por vía oral en dosis única matinal. Es posible monitorizar los valores plasmáticos. En mujeres se debe vigilar la aparición de signos de hiperandrogenismo. Se trata de una indicación aún poco establecida, no generalizada y cuyos resultados deberán valorarse a largo plazo.

DEFICIENCIA DE TIROTROPINA

El diagnóstico de la deficiencia de tirotropina (TSH) o hipotiroidismo secundario o central tendrá lugar, en la mayoría de los casos, en el contexto de un déficit global de hormonas hipofisarias. Así pues, el diagnóstico y el tratamiento estarán ligados a la etiología del proceso. Es decir, se debe investigar si existe un hipotiroidismo central porque se observe signos y síntomas característicos o porque se haya detectado una lesión hipotálamo-hipofisaria potencialmente capaz de producirlo. La disminución de la producción de TSH puede deberse a una alteración hipotalámica que resulte en una disminución de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) o a un aumento de la secreción de somatostatina, o bien a una alteración de la propia glándula hipofisaria. Por otra parte, como la mayoría de las deficiencias hormonales, la deficiencia de TSH puede ser parcial o completa, congénita o adquirida y familiar o esporádica^{9,10}.

Las diferentes causas que puede determinar una deficiencia de TSH se exponen en la tabla 1.

Diagnóstico

La existencia de una concentración sérica disminuida de tiroxina (T_4) o T_4 libre, acompañada de una TSH inapropiadamente baja o normal, constituye el eje central del diagnóstico del hipotiroidismo secundario. La determinación de la TSH sola no es útil para el diagnóstico.

Una concentración sérica T_4 libre normal excluye el diagnóstico. Si la TSH es mayor de 10 mUI/l, debe sospecharse una insuficiencia primaria del tiroides o una resistencia a la TSH. Deben excluirse los trastornos funcionales anteriormente mencionados.

Adicionalmente, deben investigarse las funciones hipofisarias restantes y realizar estudios de imagen (resonancia magnética [RM]).

La prueba de estimulación con TRH discrimina el origen hipofisario del hipotalámico, pero carece de utilidad clínica práctica.

En la figura 2 se expone el algoritmo diagnóstico del hipotiroidismo central.

TABLA 1. Etiología de la deficiencia de tirotropina

Hipotiroidismo central congénito
Mutaciones que inactiven el receptor de TRH
Mutaciones del gen de la subunidad β de la TSH
Mutaciones que inactiven el receptor de TSH
Hipotiroidismo central adquirido
Traumatismo craneoencefálico
Enfermedades inflamatorias hipotalámicas o hipofisarias
Trastornos degenerativos
Causas vasculares
Tumores hipotalámicos e hipofisarios y secuelas quirúrgicas o irradiaciones de los mismos
Trastornos funcionales
Fases iniciales del tratamiento del hipertiroidismo
Fases iniciales después de la retirada del tratamiento supresivo con tiroxina
Pacientes en estado grave por enfermedades no tiroideas: síndrome de la triyodotironina (T_3) baja o <i>euthyroid sick syndrome</i>
Fármacos: dopamina, L-dopa, agonistas dopaminérgicos, glucocorticoides, ácido retinoico, hormona de crecimiento, somatostatina

TRH: hormona liberadora de tirotropina; TSH: tirotropina.

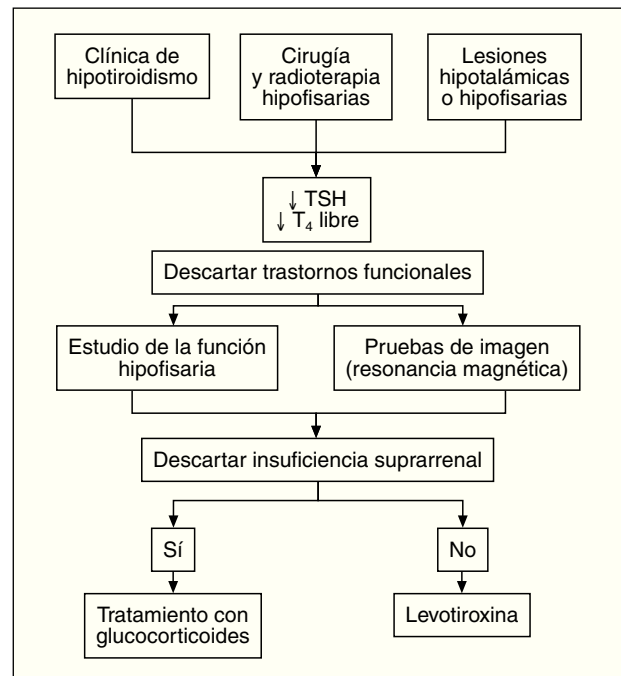


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico-terapéutico del hipotiroidismo central. TSH: tirotropina.

Tratamiento

Excepto en los casos raros de hipotiroidismo central aislado, el tratamiento forma parte del tratamiento global del hipopituitarismo.

Al margen de la restauración de la concentración de tiroxina, la importancia del tratamiento reside en la existencia de una mortalidad aumentada en estos pacientes, la mayoría por causas cerebrovasculares¹¹.

Como en el caso de las deficiencias de ACTH y gonadotropinas, la deficiencia de TSH no difiere sustan-

cialmente de las respectivas deficiencias primarias de las respectivas glándulas diana, aunque tiene unas peculiaridades importantes:

1. No debe iniciarse el tratamiento hasta haber evaluado el eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal, que debe incluir una determinación basal de cortisol sérico y la reserva suprarrenal tras una prueba de estimulación, generalmente mediante ACTH o, excepcionalmente, la hipoglucemia insulínica. La administración aislada de tiroxina a un paciente con una disminución de la producción de cortisol puede desencadenar una insuficiencia suprarrenal, ya que aumenta el aclaramiento de éste.

2. De igual forma que en el diagnóstico, la determinación de la TSH no es útil para la monitorización del tratamiento. La dosis de tiroxina dependerá de la normalización de la T_4 libre.

La dosis sustitutiva suele oscilar entre los 100 y los 150 μg de L-tiroxina sódica (aproximadamente 1,7 $\mu\text{g/kg/día}$)¹²⁻¹⁵. Por encima de los 50 años de edad o en pacientes con cardiopatía isquémica, existe riesgo de sobredosificación y la dosis debe reducirse entre un 20 y un 40%. Por el contrario, en los niños las necesidades son superiores y pueden llegar a necesitar 4 $\mu\text{g/kg/día}$.

Aunque en personas menores de 50 años, sin otras alteraciones, puede iniciarse el tratamiento con la dosis mencionada, en el resto de los casos y cuando el hipotiroidismo central sea de larga evolución, es más conveniente y seguro, a fin de evitar complicaciones cardíacas, iniciar el tratamiento con 25 μg de L-tiroxina e ir aumentando en 25 μg cada 8 semanas, hasta que la concentración de T_4 libre se sitúe en la mitad superior del intervalo de normalidad, o sea aproximadamente 1,6 ng/dl para un valor normal entre 0,7 y 1,9 ng/dl¹⁴.

Deben tenerse en cuenta otros fármacos que el paciente pudiera precisar. Es necesario aumentar la dosis en los casos que reciben hidantoínas, carbamazepina o rifampicina, ya que está aumentado el aclaramiento de tiroxina. De igual forma ocurre con la colestiramina, el sucralfato, el hidróxido de aluminio y el sulfato ferroso, que interfieren con la absorción intestinal de T_4 . La amiodarona puede disminuir la conversión periférica de T_4 en T_3 , así como la acción de la T_3 ¹⁴⁻¹⁶.

De igual forma que en el hipotiroidismo primario, las necesidades de tiroxina están aumentadas en la gestación y la dosis puede verse aumentada hasta en un 30%¹⁴.

La restauración de las concentraciones de T_4 libre puede variar los requerimientos de otros fármacos. Suele ser necesario disminuir las dosis de anticoagulantes y aumentar las de insulina, hipoglucemiantes orales, digoxina, propranolol y opiáceos¹⁴⁻¹⁶.

En los niños y adolescentes, debe evitarse la sobredosificación, ya que acelera la maduración ósea y puede comprometer la talla final. No obstante, el inicio del tratamiento no debe demorarse al ser necesario para el desarrollo intelectual y el propio crecimiento estatural.

Aunque muy infrecuente, el coma o precoma hipotiroideo debe considerarse una urgencia médica, al igual que en el hipotiroidismo primario. La dosis inicial se sitúa en los 400 μg o por vía parenteral seguida de 50 μg al día. El pronóstico es muy grave debido a la isquemia miocárdica y las arritmias ventriculares^{14,16,17}.

DEFICIENCIA DE HORMONAS SEXUALES: HIPOGONADISMO MASCULINO

Se entiende por hipogonadismo en el varón al descenso de la función testicular, bien por descenso de la función espermática o por disminución de la producción de testosterona o ambas.

Puede deberse a una afección testicular (hipogonadismo primario) o a fallo hipotálamo-hipofisario (hipogonadismo secundario).

El diagnóstico diferencial entre hipogonadismo primario y secundario se establece por la medida de gonadotropinas. En el hipogonadismo primario el fallo testicular ocasiona oligo o azoospermia y disminución de la testosterona sérica con incremento de los valores séricos de la hormona estimulante de los folículos (FSH) y hormona luteinizante (LH); por el contrario, en el hipogonadismo secundario el fallo testicular condiciona también oligo o azoospermia y disminución de las concentraciones séricas de testosterona, pero los valores séricos de gonadotropinas son normales o bajos¹⁸.

La deficiencia de gonadotropinas puede ocurrir de forma aislada congénita o bien adquirida y ser parte de un síndrome de deficiencia hipofisaria múltiple¹⁹.

Las diferentes causas de hipogonadismo hipogonadotropo, tanto congénitas como adquiridas, se exponen en la tabla 2. Las células gonadotropas son muy sensibles a las agresiones y a menudo la deficiencia de gonadotropinas es la primera o única manifestación de lesión hipotálamo-hipofisaria.

Diagnóstico

El diagnóstico de hipogonadismo masculino se basa en el cuadro clínico de sospecha, en los datos de la exploración clínica y se confirma con las pruebas de laboratorio.

Cuadro clínico del hipogonadismo masculino

Dependerá de la edad de inicio^{18,20}. Si el déficit de testosterona ocurre en el primer trimestre de gestación, el resultado será la aparición de genitales ambiguos, si el déficit aparece en el tercer trimestre la diferenciación sexual es normal si bien es habitual la presencia de micropene y criptorquidia que puede condicionar infertilidad en el adulto.

Cuando el déficit de testosterona aparece tras el nacimiento el cuadro clínico dependerá del inicio pre o pospuberal. Otros datos orientan al diagnóstico. Así, antecedentes de anosmia, o hiposmia o defectos en la línea media y criptorquidia sugieren un síndrome de

TABLA 2. Causas de hipogonadismo hipogonadotropo¹⁸⁻²¹

Congénitas	Adquiridas
Hipogonadismo hipogonadotropo congénito aislado	Adenomas hipofisarios e hipotalámicos
Síndrome de Kallman-Maestre de San Juan	Enfermedades infiltrativas (sarcoidosis, histiocitosis, hemocromatosis)
Síndrome eunuco fértil	Tumores malignos (metástasis)
Subunidad β de LH anormal	Infecciones (meningitis, tuberculosis)
Subunidad β de FSH anormal	Traumas (sección del tallo)
Hipogonadismo hipogonadotropo idiopático asociado a otros déficits hormonales hipofisarios	Apoplejía hipofisaria
Pubertad retrasada	Enfermedades crónicas
Otras (síndromes de Prader Willi, de Laurence-Moon-Biell y de Möebius)	Iatrogénica (glucocorticoides, opiáceos, análogos de GnRH)
	Idiopáticas

FSH: hormona estimulante de los folículos; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; LH: hormona luteinizante.

Kallman u otras formas de hipogonadismo hipogonadotropo. Una historia familiar positiva orienta hacia defectos genéticos o pubertad retrasada. La existencia de un hipogonadismo hipogonadotropo de inicio en el adulto junto a déficit campimétricos o alteraciones funcionales hipofisarias sugiere adenoma o lesión infiltrativa hipotálamo-hipofisaria.

Exploración

En el niño los testes deben estar descendidos y no existir hipospadias. El adolescente debe presentar un desarrollo gonadal adecuado a su edad (estadios de Tanner)²¹.

Los testes del adulto tienen una longitud de 4-7 cm y un volumen de 20-25 ml.

Datos de laboratorio¹⁸

– Testosterona sérica: está disminuida en el hipogonadismo. La concentración sérica de testosterona presenta un ritmo diurno, los valores más elevados se presentan a primeras horas de la mañana. Sólo el 2% circula libre en plasma, el 30% circula unido a SHBG y el 68% circula unida a la albúmina.

– Gonadotropinas séricas: la determinación de gonadotropinas, FSH y LH permite el diagnóstico diferencial entre hipogonadismo primario y secundario.

– Análisis de semen: es imprescindible para valorar la fertilidad. Se considera normal un volumen de semen entre 2-6 ml, con un contenido mínimo de 20 millones de espermatozoides/ml, al menos el 50% formas móviles.

– Pruebas dinámicas: prueba de estimulación con GnRH, clomifeno, gonadotropina coriónica (HCG), en algunos casos pueden ayudar al diagnóstico diferencial entre hipogonadismo secundario o terciario, si bien son poco útiles.

– Prolactina sérica: debe ser valorada para descartar hiperprolactinemia como causa de hipogonadismo.

– Otros estudios:

1. Ecografía testicular.

2. Biopsia testicular: en varones con testes normales y azoospermia, y valores séricos normales de FSH.

3. RM hipotálamo-hipofisaria: en pacientes con hipogonadismo hipogonadotropo.

– Densitometría ósea: para descartar o confirmar osteoporosis.

– Estudios genéticos: algunas formas congénitas de hipogonadismo hipogonadotropo aislado (síndrome de Kallman), o asociado a deficiencia hipofisaria múltiple se asocian a mutaciones de diversos grupos de genes (gen KAL1, FGFR-1, GPR-54, mutaciones del receptor de gen de GnRH²²⁻²⁴).

En la figura 3 se expone el algoritmo diagnóstico del hipogonadismo masculino.

Diagnóstico diferencial

Pubertad retrasada

Es difícil diferenciar el hipogonadismo hipogonadotropo de la pubertad retrasada, probablemente porque ésta sea un hipogonadismo que se resuelve espontáneamente. Como datos orientativos suele existir una historia de retraso constitucional de crecimiento, historia familiar de pubertad retrasada, retraso en la maduración dental, etc. La evolución del cuadro confirmará el diagnóstico. En ocasiones, está indicado iniciar tratamiento con testosterona durante 1-2 años e interrumpirlo después para confirmar el diagnóstico.

Obesidad

En la obesidad está disminuida en suero la concentración de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que condiciona valores séricos bajos de testosterona total, sin cambios en la testosterona libre sérica. Se relaciona con el grado de obesidad y se corrige con la pérdida de peso. En la obesidad mórbida (índice de masa corporal > 40 kg/m²) puede existir hipogonadismo hipogonadotropo sin relación con la concentración sérica de SHBG²⁵.

Tratamiento

Objetivos del tratamiento

- Restaurar la función sexual, libido y calidad de vida.
- Mantener los caracteres sexuales secundarios.
- Prevención de osteoporosis.

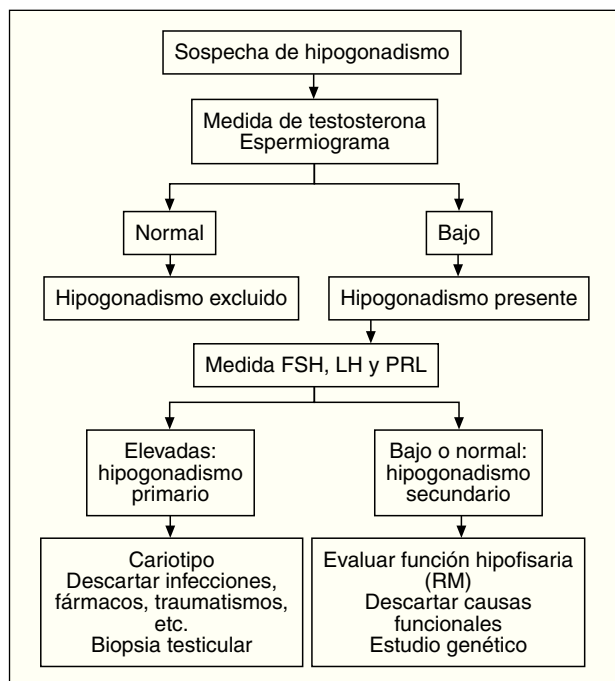


Fig. 3. Algoritmo diagnóstico del hipogonadismo masculino. FSH: hormona estimulante de los folículos; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina.

- Restaurar la fertilidad en el hipogonadismo secundario.
- Efectos sobre el riesgo cardiovascular.

En pacientes con hipogonadismo prepuberal el inicio del tratamiento debe realizarse con dosis baja, 50-100 mg/3-4 semanas, e incrementar la dosis de forma paulatina, hasta llegar a dosis de mantenimiento al cabo de un año. Los diferentes preparados de testosterona²⁶⁻²⁸ se exponen en la tabla 3.

Monitorización del tratamiento^{18,29,30}

- Los pacientes en tratamiento con testosterona deben ser seguidos a fin de adecuar la dosis y evitar la presentación de efectos secundarios. Durante el primer año de inicio de tratamiento deben ser revisados cada 3-4 meses y posteriormente al menos anualmente.
- Los pacientes en tratamiento con testosterona intramuscular deben ser monitorizados a mitad del intervalo de la dosis, y se considera adecuada la sustitución si el valor de testosterona se encuentra próximo a la mitad del rango normal.
- Los pacientes en tratamiento con gel mantienen valores estables 24 h. Los pacientes en tratamiento con parches presentan un pico entre las 4-8 h de la administración.
- El examen de próstata debe ser rutinario cada 6-12 meses. El antígeno específico de la próstata (PSA) debe ser cuantificado anualmente, especialmente a partir de los 50 años.

– Otros: debe monitorizarse anualmente el hematócrito, y en sangre el perfil lipídico y las pruebas de función hepática. Debe suspenderse el tratamiento con testosterona si el hematocrito es superior a 50%. Es importante también valorar la presentación del síndrome de apnea del sueño y suspender tratamiento hasta que se resuelve el problema. Los pacientes deben ser interrogados para detectar síntomas de sospecha.

Inducción de fertilidad en el hipogonadismo secundario

– Gonadotropinas: el tratamiento con gonadotropinas incrementa el contenido de espermatozoides del eyaculado en el 90% de los pacientes hipogonadales, si bien no suele llegar a valores normales. Cuando se desea fertilidad se debe suspender previamente el tratamiento con testosterona. El tratamiento es más efectivo en pacientes con volumen testicular inicial mayor de 4 ml.

El tratamiento se debe iniciar con gonadotropinas con actividad LH (LH recombinante o HCG). Se inicia con 500-1.000 U de HCG/2-3 veces semana o LH recombinante monitorizando los valores de testosterona e incrementando la dosis si fuese necesario cada 3 meses hasta conseguir valores normales. Posteriormente, debe monitorizarse el espermiograma mensualmente, y debe añadirse FSH recombinante a dosis de 75-150 U/3 veces semana, si el contenido espermático no es adecuado³¹.

– GnRH: la administración pulsátil de GnRH está indicada en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrofico clásico. El objetivo es conseguir valores normales de gonadotropinas y testosterona. Se administra GnRH en pulsos de 5 µg cada 2 h mediante un microinfusor y se ajusta la dosis en función de los valores de testosterona. Para conseguir una respuesta adecuada es necesario mantener el tratamiento durante largo tiempo; el espermatozoides aparece en el eyaculado a partir de los 12 meses pero en ocasiones hay que mantener el tratamiento entre 2 y 3 años. La eficacia del tratamiento es similar al uso de gonadotropinas^{32,33}.

El tratamiento con gonadotropinas o GnRH tiene un alto coste por lo que debe ser bien valorado antes de iniciar el tratamiento. En aquellos casos en que no se consigue fertilidad el tratamiento puede ser aplicado como ayuda a técnicas de reproducción asistida (inseminación artificial, inyección intracitoplasmática de espermatozoides [ICSI] o fertilización in vitro).

Contraindicaciones del tratamiento con testosterona, GnRH y gonadotropinas^{18,29,30}

- Absolutas: cáncer de próstata, cáncer de mama y macroprolactinomas no tratados. En pacientes con prostatismo deberá valorarse el tratamiento previo al inicio del tratamiento sustitutivo.
- Relativas: síndrome de la apnea obstructiva del sueño, alteración funcional hepática y policitemia.

TABLA 3. Preparados de testosterona existentes

Vía de administración	Características	Nombre comercial
Orales	Poco utilizadas. Hepatotoxicidad	
Parches transdérmicos	Aplicación diaria. Irritación cutánea. Concentraciones normales de testosterona durante 24 h. Presentaciones 5 y 10 mg	<i>Androderm®</i>
Parches escrotales	Mejor absorción. Aplicación diaria por la mañana. Reproduce el ritmo circadiano. Incremento de dehidrotestosterona. Presentaciones (4 y 6 mg)	No comercializados en España
Gel transdérmico	Gel hidroalcohólico. Aplicación diaria en piel no genital. Buena tolerancia. Mantiene valores normales durante 24 h. Presentaciones 25 y 50 mg	<i>Testim gel®</i> <i>Testogel®</i>
Preparados intramusculares	Enantato, cipionato. Son ésteres de testosterona en vehículo oleoso. El pico se presenta a los 2-3 días y el descenso a los 10-12 días. Fluctuación de valores de testosterona. Presentaciones 100 y 250 mg. Inyección intramuscular cada 15-28/días	<i>Testex Prolongatum®</i>
Preparados de depósito	Undecanato; liberación de testosterona durante 2-3 meses. Presentación 250 mg/ml. Vial 4 ml (1.000 mg). Inyección 1 ampolla inicial, segunda dosis a las 8 semanas y posteriormente cada 12 semanas. Implantes subcutáneos	<i>Reandron®</i>

Resumen

El tratamiento de elección del paciente con hipogonadismo hipogonadotropo debe realizarse con testosterona. En aquellos casos que deseen fertilidad debe iniciarse tratamiento con gonadotropinas y sólo si no hay respuesta iniciar tratamiento con GnRH. Hay que tener en cuenta que en pacientes con hipogonadismo hipogonadotropo con testes de pequeño tamaño o antecedentes de criptorquidia con pobre potencial para inducir espermatogénesis deben ser informados de los pobres resultados y deberá valorarse otro tipo de técnicas para conseguir fertilidad.

DÉFICIT DE HORMONAS SEXUALES EN LA MUJER

Diagnóstico

En mujeres de edad fértil el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico es fácil de sospechar si existe amenorrea, y se confirmará al comprobar concentraciones séricas de LH y FSH normales o bajas (es decir, no elevadas, que indicaría un hipogonadismo primario), sin otras causas de amenorrea (p. ej., si se descarta hiperprolactinemia).

Es importante sospechar e identificar la amenorrea hipotalámica, un trastorno con frecuencia funcional y reversible, asociado a trastornos en la alimentación (en su fase más evolucionada, anorexia nerviosa), estrés o ejercicio intenso (gimnastas, bailarinas, etc.); la anamnesis debe incidir en estos rasgos, sobre todo en adolescentes o adultas jóvenes.

En mujeres en edad posmenopáusica, el diagnóstico del hipogonadismo se hará al detectar gonadotropinas no elevadas, como cabría esperar normalmente en la menopausia.

El algoritmo diagnóstico del hipogonadismo en la mujer se expone en la tabla 4.

Tratamiento

El tratamiento del hipogonadismo secundario en la mujer depende del objetivo que se persigue: tratamiento sustitutivo o inducción de la ovulación. Si se pretende hacer tratamiento sustitutivo en la mujer de edad premenopáusica, se utilizarán estroprogestágenos. Aunque lo más extendido ha sido el uso de contraceptivos orales, es importante saber que el tratamiento sustitutivo con estrógenos por vía oral puede agravar alteraciones previas metabólicas y de composición corporal, propias de la carencia de GH. Así, los estrógenos por vía oral inhiben la síntesis de IGF-1 hepática, por lo que se aconseja su uso transdérmico, ya que de esta manera se evita el primer paso hepático³⁴⁻³⁶. Tanto en mujeres con secreción normal como deficitaria de GH, los estrógenos por vía oral reducen la oxidación lipídica, lo que podría explicar el incremento de grasa corporal que aquejan algunas mujeres que toman estrógenos orales; si además existe déficit de GH, la reducción de IGF-1 asociada a la toma de estrógenos por vía oral puede contribuir a una menor masa magra o músculo³⁴.

El cambio de la vía oral a transdérmica en la administración de estrógenos en la mujer que recibe, a la vez, tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH), supone un incremento marcado de la IGF-1 sérica circulante (alrededor de un 30%)³⁷, lo que supone un ahorro importante en la dosis de rhGH necesaria.

Existen preparados que asocian 4 parches transdérmicos con estrógenos para las primeras 2 semanas, con otros 4 que asocian estradiol y noretisterona como progestágeno para la tercera y cuarta semanas (Estalis Sequi®); la regla por privación aparece al iniciar el tratamiento del segundo ciclo. Estos parches que combinan estrógenos y progestágenos suelen ser un tratamiento más cómodo que la asociación de parches cutáneos de estrógenos 3 semanas y descansando una (2 o 3 por semana, de 25 o 50 µg de Estraderm®) con

TABLA 4. Algoritmo diagnóstico de hipogonadismo en la mujer

Mujer premenopáusica	Mujer posmenopáusica
Amenorrea	
LH/FSH elevadas	LH/FSH no elevadas Descartada ↑ prolactina Descartada amenorrea hipotalámica*
Hipogonadismo primario o hipergonadotropo Cariotipo Menopausia precoz Descartar ooforitis autoinmunitarias	LH/FSH inadecuadamente normales Hipogonadismo secundario o hipogonadotropo

*Sugestivo si coexiste trastorno de la conducta alimentaria, estrés, ejercicio intenso o disminución importante de peso.
FSH: hormona estimulante de los folículos; LH: hormona luteinizante.

progestágenos orales los últimos 10 días (5 o 10 mg/día de medroxiprogesterona, Progevera® o Colpro®). Sin embargo, algunas mujeres jóvenes son reacias a los parches transdérmicos; de emplear un preparado oral, deben elegirse aquéllos con mínima dosis de estrógenos (con 20 [Meliane®] o 30 µg [Yasmin® o Microdiol®]).

Para la inducción de la ovulación deberán administrarse gonadotrofinas por vía subcutánea varios meses (HCG asociada a FSH recombinante) o bien administración pulsátil de GnRH si el déficit es hipotalámico. Es recomendable una estrecha colaboración con ginecología, con seguimiento ecográfico de los folículos ováricos, para aconsejar el momento más idóneo para la concepción. En las mujeres con déficit de GH, la inducción de la ovulación puede ser más eficaz si simultáneamente se sustituye la GH.

DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

Existen guías clínicas del manejo de la deficiencia de hormona de crecimiento del adulto³⁸⁻⁴⁰. En el caso del déficit de GH en el niño, el diagnóstico requiere 2 pruebas de estimulación de GH con respuesta inferior a 10 µg/l junto a una curva de crecimiento que demuestre una talla baja o pérdida de velocidad de crecimiento sin otras causas que lo justifiquen. En los niños la dosis de rhGH oscila entre 0,5-0,7 U/kg (0,17-0,23 µg/kg) de peso por semana, repartido en inyecciones subcutáneas diarias antes de acostarse; la monitorización de la dosis dependerá de la respuesta auxológica. En adultos la dosis es mucho menor, requiriéndose entre 0,5 y 3 U/día (0,17 a 1 µg/día); en este caso la monitorización de la dosis se basa en la cifra de IGF-1 sérica circulante (que conviene mantener en la zona media o baja del rango de normalidad correspondiente a la edad y sexo del paciente), la mejoría de la calidad de vida y del índice cintura-cadera, y la ausencia de efectos secundarios (síndrome del túnel carpiano, edemas, etc.)³⁸⁻⁴⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arlt W, Allolio B. Suprarrenal insufficiency. *Lancet*. 2003;361:1881-93.
2. Loriaux L. Glucocorticoid therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350:1601-2.
3. Niemann LK. Dynamic evaluation of suprarrenal hypofunction. *J Endocrinol Invest*. 2003;26 7 Suppl:74-82.
4. Mah PM, Jenkins RC, Rostami-Hodjegan A, Newell-Price J, Doane A, Ibbotson V, et al. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with suprarrenal insufficiency. *Clin Endocrinol*. 2004;61:367-75.
5. Peacey SR, Guo CY, Robinson AM, Price A, Giles MA, Eastell R, et al. Glucocorticoid replacement therapy: are patients overtreated and does it matter? *Clin Endocrinol*. 1997;46:255-61.
6. Chikada N, Imaki T, Hotta M, Sato K, Takano K. An assessment of bone mineral density in patients with Addison's disease and isolated ACTH deficiency treated with glucocorticoid. *Endocr J*. 2004;51:355-60.
7. Diederich S, Franzen NF, Bähr V, Oelkers W. Severe hyponatremia due to hypopituitarism with suprarrenal insufficiency: A report on 28 cases. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:609-17.
8. Bovenberg SA, Van Uum SH, Hermus AR. Dehydroepiandrosterone administration in humans: evidence based? *Neth J Med*. 2005;63:300-4.
9. Toft AD. Thyroxine therapy. *N Engl J Med*. 1994;331:174-80.
10. Onego JJ, Barkan AL. Pituitary disorders. Drug treatment options. *Drugs*. 2000;59:93-106.
11. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniel G, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA*. 1995;273:808-12.
12. Abboud CF. Anterior pituitary failure. En: Memed S, editor. *The Pituitary*. 2nd ed. Malden: Blackwell Science Inc.; 2002. p. 349-401.
13. Samuels MH, Ridgway EC. Central hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992;21:903-19.
14. Bülow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordstrom CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol*. 1997;46:75-81.
15. Sesmi G. Monitorización del tratamiento con tiroxina en el hipotiroidismo primario y central. *Endocrinol Nutr*. 2005;52:358-64.
16. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med*. 1987;316:764-70.
17. Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, Giambona S, Tamburona G, Beck-Peccoz P, et al. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:924-9.
18. AACE Hypogonadism Guidelines. *Endocr Pract*. 2002;8:441.
19. Hayes FJ, Seminara SB, Crowley WF. Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27:739-63.

20. Anawalt BD, Bremner WJ. Diagnosis and treatment of male gonadotropin insufficiency. En: Lambert SWJ, editor. The diagnosis and treatment of pituitary insufficiency. 1997. p. 163.
21. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13.
22. Dodé C, Levilliers J, Dupont JM, De Paepe A, Le Du N. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet.* 2003;33:463.
23. Georgopoulos NA, Pralong FP, Seidman CE, Seidman JG, Crowley WF, Vallejo M. Genetic heterogeneity evidenced by low incidence of KAL-1 gene mutations in sporadic cases of gonadotropin-releasing hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:213-7.
24. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierino JS Jr, Shogoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med.* 2003;349:1614-27.
25. Glass AR, Swerdloff RS, Bray GA, Dchoms WT, Atkinson RL. Low serum testosterone and sex hormone binding globulin in massively obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;45:1211-9.
26. Dobs AS, Meikle AW, Arver S, Sanders SW, Coromelli KE, Mazer NA. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3469-78.
27. Wang C, Berman N, Longstreth JA, Chucpoco B, Hull L, Steiner B, et al. Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site versus four sites: a General Clinical Research Center Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:964-9.
28. Von Eckardstein S, Nieschlag E. Treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks: a phase II study. *J Androl.* 2002;23:419.
29. Gerstenbluth RE, Maniam PN, Corty EW, Seftel AD. Prostate-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement. *J Androl.* 2002;23:922-6.
30. Matsumoto AM, Sandblom RE, Schoene RB. Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnoea, respiratory drives, and sleep. *Clin Endocrinol.* 1985;22:713-21.
31. Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, Talao T, Tohda A, Koga R, et al. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. *J Urol.* 2005;173:2072-5.
32. Buchter D, Behre HM, Kliesch S, Nieschlag E. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol.* 1998;139:298-303.
33. Kliesch S, Behre HM, Nieschlag E. High efficacy of gonadotropin or pulsatile gonadotropin-releasing hormone treatment in hypogonadotropic hypogonadal men. *Eur J Endocrinol.* 1994;4:347-54.
34. Leung KC, Johannsson G, Leong GM, Ho KKY. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr Rev.* 2004;25:693-721.
35. Ho KK, O'Sullivan AJ, Wolthers T, Leung KC. Metabolic effects of oestrogens: impact of the route of administration. *Ann Endocrinol.* 2003;64:170-7.
36. Nugent AG, Leung KC, Sullivan D, Reutens AT, Ho KK. Modulation by progestogens of the effects of oestrogen on hepatic endocrine function in postmenopausal women. *Clin Endocrinol.* 2003;59:690-8.
37. Janssen YJH, Helmerhorst F, Frolich M, Roelfsema F. A switch from oral (2 mg/day) to transdermal (50 g/day) 17-estradiol therapy increases serum insulin-like growth factor levels in recombinant human growth hormone-substituted women with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:464-7.
38. García-Mayor RV, por el grupo de la SEEN para el estudio de la GH en el adulto (J Girbés, L Irigoyen, A Leal, S Monereo, A Sanmartí, E Torres, C Varela, S Webb). Seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento en adultos deficitarios. *Endocrinol Nutr.* 2002;50:100-2.
39. Gilsanz A, Picó A, Torres E, Varela C, en nombre del grupo de trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Guía clínica del manejo de la deficiencia de la hormona de crecimiento en el adulto. *Ender Nutr.* 2005;52:22-8.
40. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merrian GR, Shallet SM, Vance ML. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1621-34.