

Trastornos del ciclo menstrual en la adolescencia

Menstrual cycle disorders in adolescence

Comité Nacional de Endocrinología*

RESUMEN

La prevalencia de trastornos menstruales en los primeros años posmenarca es alta; suele ser un motivo de preocupación para los padres y una causa frecuente de consulta pediátrica.

En la mayoría de los casos se debe a la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico (HHO), pero en otros puede ser la primera manifestación de una alteración general, orgánica o emocional, ya que el ciclo menstrual es un indicador sensible de salud.

En este artículo se revisa la fisiología del ciclo menstrual, sus alteraciones, etiología, valoración, diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: *trastornos del ciclo menstrual, adolescencia.*

SUMMARY

The high prevalence of menstrual disorders during the first years after menarche is well recognized. This is usually a cause of concern for parents and patients, and a common reason for visiting the pediatrician.

The immaturity of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis is the major cause of these disorders, but there are also some general organic or emotional conditions that may alter the menstrual cycle, which is a sensitive indicator of health.

Physiology of the menstrual cycle, its alterations, etiology, assessment, diagnosis and treatment are reviewed in this article.

Key words: *menstrual disorders, adolescents.*

INTRODUCCIÓN

La alta frecuencia de trastornos menstruales en los primeros años posmenarca es un concepto ampliamente difundido. Estos problemas suelen ser un motivo de preocupación para los padres de las adolescentes que los padecen y una causa frecuente de consulta al pediatra.

En un trabajo de nuestro país, la prevalencia de los trastornos del ciclo en la adolescencia se estimó en 37,07%

en el primer año de edad ginecológica (tiempo transcurrido desde la menarca), desciende a 21,9% en el segundo año y se mantiene en porcentajes similares los años subsiguientes, para disminuir a 14,81% a los seis años posmenarca.¹

Ciclo menstrual normal

El ciclo menstrual normal es producto de la interacción de hormonas hipotalámicas, hipofisarias y ováricas. El sistema hipotálamo-hipófiso-ovárico (HHO), que se halla en un estado de relativo reposo durante la niñez, se activa en la pubertad al aumentar la secreción de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas o GnRH. La GnRH se secreta en forma pulsátil e induce la síntesis y liberación, también pulsátil, de las gonadotropinas hipofisarias LH y FSH que, a su vez, producen actuando en forma coordinada sobre el ovario, la secreción de los esteroides sexuales.

El ciclo menstrual es el período comprendido entre el comienzo de una menstruación y el inicio de la siguiente. Su duración promedio es de 28 días y se divide en dos períodos, la fase folicular, del día 1 al 14 y la fase lútea, del 15 al 28. Entre las dos fases se produce la ovulación. La fase folicular se caracteriza por el desarrollo de un conjunto de folículos de los cuales va a emerger un dominante: el folículo destinado a ovular. La maduración folicular se produce por el estímulo de la FSH; los folículos secretan estrógenos, que cuando llegan a un determinado

Correspondencia:
Dra. María E. Escobar:
meugeniaescobar@
yahoo.com.ar

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 5-3-10
Aceptado: 12-4-10

* **Autores:** *Dra. María E. Escobar, Dra. Viviana Pipman, Dra. Andrea Arcari, Dra. Elisabeth Boulgourdjian, Dra. Ana Keselman, Dra. Titania Pasqualini, Dr. Guillermo Alonso y Dr. Miguel Blanco.*

Colaboradora: *Dra. Mirta Gryngarten.*

nivel, hacia la mitad del ciclo, por un servomecanismo de retroalimentación positiva inducen un pico de LH y se produce la ovulación. Los estrógenos de la fase folicular estimulan la proliferación del endometrio, lo que se conoce como su fase proliferativa o estrogénica. Después de la ovulación, el folículo ovulatorio se convierte en cuerpo lúteo y comienza a secretar progesterona, cuya acción es la transformación glandular del endometrio, que entra así en su fase secretoria o progestacional. El cuerpo lúteo comienza a declinar alrededor del día 23 del ciclo y disminuye progresivamente su secreción de esteroides, como consecuencia de lo cual se producen transformaciones vasculares en el endometrio que llevan a su desprendimiento, es decir, a la menstruación (Figura 1).

El ciclo menstrual normal tiene una duración de 21 a 35 días, dependiendo de la longitud

de la fase folicular pues la duración de la fase lútea es relativamente constante. La duración del sangrado menstrual es de 2-7 días. Durante la menstruación se eliminan entre 50 y 120 ml de sangre.

Clasificación

Las alteraciones del ciclo menstrual² se pueden dividir en (Tabla 1):

- Alteraciones del ritmo.
- Alteraciones de la cantidad.

Para catalogarlas como trastornos del ciclo es necesario que estas alteraciones se presenten en forma repetida, puesto que una perturbación aislada carece de significado.

- **Alteraciones del ritmo:** la causa radica en algún componente del eje HHO, pues su integridad funcional es responsable del ritmo

FIGURA 1. Etapas fisiológicas del ciclo menstrual

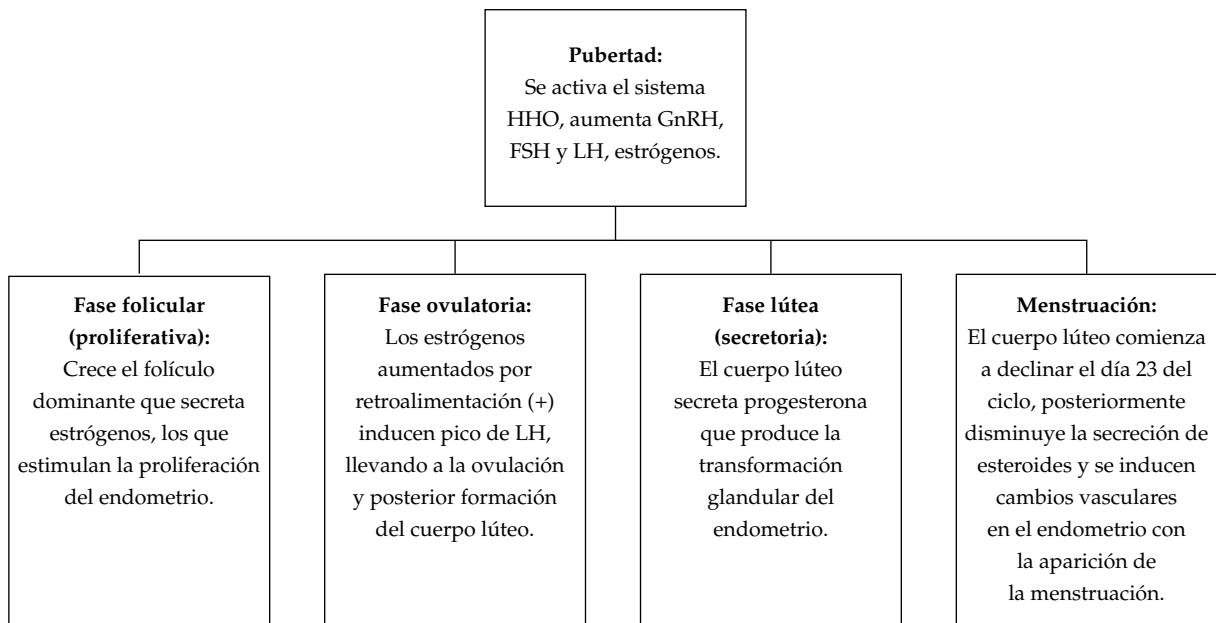


TABLA 1. Alteraciones del ciclo menstrual

		Intervalo	Duración	Cantidad
Alteraciones del ritmo	Polimenorrea	< 21 días	2-7 días	50-120 ml
	Oligomenorrea	35-90 días	2-7 días	50-120 ml
	Amenorrea secundaria	> 90 días	-	-
Alteraciones de la cantidad	Hipermenorrea	25-35 días	≥ 7 días	> 120 ml
	Hipomenorrea	25-35 días	< 2 días	< 50 ml

menstrual normal. La fisiopatología de los trastornos del ritmo está relacionada con la maduración del folículo, la ovulación y la función y duración del cuerpo lúteo.

- *Polimenorrea*: consiste en el acortamiento del intervalo menstrual a menos de 21 días. El mecanismo de su producción es variable. En la mayoría de los casos se encuentra acortada la fase lútea, porque el cuerpo lúteo entra precozmente en regresión.

- *Oligomenorrea*: la duración del ciclo es mayor de lo habitual, de manera que las menstruaciones se suceden con intervalos de 35-90 días.

La fisiopatología está relacionada con una prolongación de la fase folicular, ya sea porque una vez terminado un ciclo no se inicia la maduración de un folículo sino después de un tiempo de inactividad o bien porque un folículo inicia su desarrollo, pero no lo completa, sucediéndole luego otro que madura normalmente.

- *Amenorrea secundaria*: se entiende por amenorrea secundaria a la ausencia de menstruación por más de 3 meses. Durante el período de amenorrea no se produce ovulación, aunque, eventualmente, períodos de amenorrea pueden estar seguidos de un ciclo ovulatorio, que culmina en una menstruación.

- **Alteraciones de la cantidad**: la causa radica en el útero, ya que de él dependen la duración y la cantidad del sangrado menstrual.

- *Hipermenorrea*: con este nombre se entiende la hemorragia menstrual cuya cantidad es mayor a 120 ml. En algunas ocasiones se utiliza también este término para referirse a menstruaciones que superan los 7 días de duración. Sin embargo, para esta última situación, el término más adecuado es el de menometrorragia. Para que la hemorragia menstrual pueda ser correctamente controlada se requiere una suficiente contractilidad miometrial, una adecuada epitelización de la mucosa endometrial y una coagulación sanguínea normal.

- *Hipomenorrea*: se caracteriza por: duración normal con pérdida escasa (< 50 ml), duración disminuida (< 2 días) o una conjunción de ambas (pérdida escasa y de corta duración).

Las causas de la hipomenorrea pueden estar relacionadas a alteraciones del endometrio secundarias a formación de adherencias uterinas (sinequias), producto de

legrados excesivos, o a hipotrofia endometrial, por el uso prolongado de anticonceptivos hormonales.

ETIOLOGÍA

De acuerdo al origen los trastornos del ciclo se pueden clasificar en 4 grupos (Tabla 2).

1. Causas hipotálamo-hipofisarias

Como ya hemos mencionado, la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico propio de los primeros años de edad ginecológica es una de las causas más frecuentes de trastornos del ciclo en la adolescencia; su manifestación clínica es variada, puede expresarse como oligomenorrea o amenorrea, pero también como polimenorrea o metrorragia. Es importante destacar que su diagnóstico es de exclusión, debiendo descartarse toda causa de origen orgánico o funcional.

Los trastornos de la conducta alimentaria, la pérdida de peso y el sobreentrenamiento físico pueden producir trastornos del ciclo, generalmente oligomenorrea y amenorrea, tanto primaria como secundaria. En 1974, Frisch y Mc Arthur fueron los primeros en hablar de la necesidad de un mínimo de 17% de grasa corporal para el inicio de los ciclos menstruales y de 22% para mantener los ciclos ovulatorios.³ Se acepta que existe una asociación entre amenorrea y masa grasa reducida en relación a la masa magra, resultante de un ejercicio físico intensivo, de una dieta restrictiva, o de la combinación de ambos. Las atletas y las bailarinas de ballet son poblaciones que generalmente tienen alrededor de un 15% de grasa corporal y, en ellas, la incidencia de amenorrea llega hasta el 40-50%.⁴ La amenorrea asociada a los factores mencionados, llamada amenorrea hipotalámica funcional, se debe a una alteración de la secreción de GnRH secundaria al déficit relativo de energía. La leptina, hormona secretada por los adipocitos, es la "señal" que le informa al hipotálamo la disponibilidad de energía. Las mujeres con amenorrea hipotalámica tienen bajos niveles de leptina circulante y, en trabajos de investigación, se halló que la administración de leptina recombinante a estas mujeres, logra normalizar la secreción de gonadotrofinas y restaura los ciclos ovulatorios.⁵

El craneofaringioma es un tumor de origen embrionario que se localiza en la región hipotalamohipofisaria y que se manifiesta clínicamente por cefaleas, retraso de crecimiento, trastornos visuales y amenorrea, entre otros. El tumor puede asociarse a una alteración en la secreción de LH y FSH, así como de otras trofinas hipofisarias (hor-

mona de crecimiento, TSH, ACTH, ADH).

Los adenomas productores de prolactina (prolactinomas) se manifiestan por oligomenorrea o amenorrea secundaria, ya que las concentraciones elevadas de prolactina producen una alteración en el patrón de secreción de gonadotropinas.⁶

Los trastornos psicológicos y el estrés pueden producir amenorreas de tipo hipotalámico con alteración de la secreción pulsátil de GnRH de grado

variable. En general, la amplitud y frecuencia de los pulsos están disminuidas, lo que se refleja en la disminución de los niveles de LH. En los casos graves, la actividad ovárica prácticamente se detiene, con marcada disminución de la secreción de estrógenos; razón por la cual, todas las funciones del sistema HHO regresan a un estado prepuberal.⁴

TABLA 2. Etiología de los trastornos del ciclo menstrual en la adolescencia

1. **Causas hipotálamo-hipofisarias**
 - Inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico.
 - Modificaciones ponderales: trastornos de la conducta alimentaria.
 - Sobreentrenamiento físico.
 - Trastornos psicológicos.
 - Estrés.
 - Patología orgánica de la región hipotálamo-hipofisaria: procesos destructivos tumorales (craneofaringioma, otros), prolactinomas, lesiones vasculares, infecciones, iatrogenia (cirugías de la región), procesos infiltrativos (tuberculosis, sarcoidosis, histiocitosis).
2. **Causas ováricas**
 - Síndrome de poliquistosis ovárica.
 - Falla ovárica prematura: disgenesias gonadales (síndrome de Turner, otras disgenesias), secundaria a quimioterapia o radioterapia, ooforectomía, otras causas.
 - Tumores funcionantes.
3. **Causas uterinas**
 - Miomatosis (poco frecuente en la adolescencia).
 - Sinequias.
 - Malformaciones.
4. **Asociada a enfermedades crónicas o sistémicas**
 - Fibrosis quística.
 - Enfermedades gastrointestinales: enteritis regional, síndrome de malabsorción, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.
 - Insuficiencia renal crónica y trasplante renal.
 - Insuficiencia hepática y trasplante hepático.
 - Enfermedades infecciosas: SIDA.
 - Enfermedades inmunológicas.
 - Enfermedades endocrinas: diabetes mellitus, tiroideopatías, hiperprolactinemia, patología adrenal.
 - Enfermedades tumorales.
 - Enfermedades mentales: depresión.
5. **Iatrogenia y adicciones**
 - Fármacos.
 - Tratamiento corticoideo prolongado.
 - Tóxicos químicos, metales pesados, radiaciones ionizantes, terapia radiante, tabaco, drogas ilícitas.
6. **Embarazo**

2. Causas ováricas

El síndrome de poliquistosis ovárica (SPQO) afecta aproximadamente a un 5% de las mujeres en edad reproductiva y es de comienzo perimenárquico. Las principales alteraciones que se presentan en estas pacientes son hiperandrogenismo y anovulación; la obesidad puede o no estar presente como parte del cuadro.

El 70% de las adolescentes con SPQO presentan irregularidades menstruales (oligomenorrea o amenorrea) como manifestación de la anovulación u oligoanovulación crónica. Con menos frecuencia, pueden presentar metrorragia. Estas alteraciones del ciclo se acompañan de signos clínicos de hiperandrogenismo (acné, hirsutismo). Puede existir resistencia a la insulina, con obesidad o sin ella.⁷

La falla ovárica prematura puede estar relacionada a síndromes genéticos; el más frecuente es el síndrome de Turner, que asocia baja talla a retraso puberal o amenorrea primaria o secundaria. También puede ser secundaria a radioterapia o quimioterapia. El efecto de la radioterapia y la quimioterapia sobre la función gonadal depende de la edad de la paciente, la dosis y el tipo de quimioterápico utilizado.⁸ Las niñas prepúberes son más resistentes a este tipo de tratamientos.

Los tumores funcionantes de ovario pueden producir alteraciones menstruales. El tumor de células de la granulosa de tipo juvenil ocurre, en el 80%, en las dos primeras décadas de la vida. En el período pospuberal puede presentar como único síntoma inicial alteraciones menstruales, especialmente metrorragia.^{9,10}

3. Causas uterinas

La miomatosis uterina es altamente infrecuente en la adolescente, pero puede manifestarse clínicamente como hipermenorrea o metrorragia.

Las malformaciones del aparato genital, por ejemplo, el útero didelfo, pueden producir hipermenorrea por aumento de la superficie de sangrado y deficiencia funcional del miometrio.¹¹

4. Asociados a enfermedades crónicas o sistémicas

Cualquier enfermedad crónica puede producir

un trastorno del ciclo menstrual (en general oligomenorrea o amenorrea primaria o secundaria) por la enfermedad en sí o asociada al tratamiento utilizado. En general, estas pacientes presentan un descenso de los niveles de gonadotropinas secundario a desnutrición, ésta a su vez asociada a ingesta insuficiente, malabsorción o aumento del requerimiento calórico.

Entre las endocrinopatías, cabe mencionar el hipotiroidismo y la hiperprolactinemia, como causas más frecuentes asociadas a trastornos del ciclo en la adolescencia.

5. Iatrogenia y adicciones

Las adolescentes con epilepsia no tratada suelen tener alteraciones del ciclo menstrual, más frecuentemente que las adolescentes no epilépticas, lo cual indica que la enfermedad, en sí, juega un papel en la etiología de esos trastornos. Además, el tratamiento crónico con agentes antiepilépticos incrementa las alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, de manera especial el valproato, que induce un síndrome similar al SPQO. Por otro lado, diversos agentes antipsicóticos son capaces de inducir graves trastornos del ciclo, incluida la amenorrea, a través de su efecto estimulador de la secreción de prolactina.¹²

El uso de drogas ilícitas, como marihuana, cocaína, heroína, morfina y derivados, produce modificaciones en la secreción de gonadotropinas, LH y FSH, que dan lugar a trastornos del ciclo, amenorrea e infertilidad. Los efectos de las drogas sobre el sistema reproductor pueden ser reversibles.¹³

6. Embarazo

El embarazo adolescente es un tema que preocupa a pediatras y ginecólogos. Según un estudio realizado en el Hospital Posadas, entre los años 1999 y 2004, sobre un total de 4059 nacimientos, la prevalencia de partos en mujeres de hasta 20 años fue del 19%.¹⁴ Es importante destacar que, ante una adolescente que consulta por amenorrea de brusca instalación o metrorragia, siempre se debe descartar embarazo.

METRORRAGIA

La metrorragia se define como toda hemorragia genital que procede del útero, excluida la menstruación.

Durante los primeros años de edad ginecológica, la causa más frecuente de metrorragia es la hemorragia uterina disfuncional (HUD), pero éste es un diagnóstico de exclusión y deben descartarse causas como: discrasias sanguíneas (enfermedad

de von Willebrand, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria) alteraciones endocrinas, patología de la gestación, trastornos emocionales, patología tumoral, iatrogenia (dispositivo intrauterino [DIU], hormonoterapia), infecciones del tracto genital inferior, enfermedades sistémicas, traumatismos, medicamentos, cuerpos extraños.

En un estudio realizado por Escobar y cols. en la Argentina,¹⁵ sobre 105 adolescentes que consultaron por metrorragia, se encontró que el 62,8% eran portadoras de una HUD, mientras que en el 37,2% restante la causa fue orgánica (quistes foliculares 14,3%, coagulopatías 9,5%, hipotiroidismo 6,7%, insuficiencia renal crónica 6,7%).

Hemorragia uterina disfuncional

La HUD es un síndrome clínico caracterizado por hemorragia uterina irregular y excesiva, para la que no se puede encontrar una etiología específica. La HUD es más frecuente en los primeros años que siguen a la menarca pues se relaciona con la presencia de ciclos anovulatorios.

En la mayor parte de los casos, la anovulación se debe a la inmadurez del desarrollo del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. Durante los ciclos anovulatorios, la FSH se incrementa, el folículo empieza a crecer y a producir estrógenos y el endometrio prolifera, pero no se produce el pico de LH a mitad del ciclo para inducir la ovulación. Por lo tanto, no hay formación del cuerpo amarillo ni producción de progesterona y el endometrio sigue proliferando por el estímulo estrogénico sin conversión a la fase secretoria. Por último, el folículo involuciona y disminuye la secreción de estrógenos, lo cual resultará en una hemorragia por supresión. El endometrio se desprende en forma irregular y da lugar a una hemorragia excesiva y prolongada.

VALORACIÓN Y DIAGNÓSTICO

En la evaluación de toda paciente que consulta por un trastorno del ciclo es fundamental el enfoque clínico inicial; se debe tratar de integrar ese síntoma dentro del contexto general de salud de la adolescente (*Figura 2*).

Cualquier trastorno relacionado con la menstruación produce gran ansiedad en la paciente y su familia pues genera dudas en relación a la normalidad de su desarrollo y a las posibilidades de fertilidad futura. Por ello, es importante la actitud tranquilizadora del médico interviniente, para explicar que este trastorno puede ser parte de un proceso de maduración del aparato reproductor, y adoptar una conducta expectante en los casos en que ésta sea posible.

1. Anamnesis

- *Edad ginecológica:* como ya mencionamos, la mayor parte de los trastornos del ciclo están relacionados con la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, por lo que se producen a una edad ginecológica menor a dos o tres años.
- *Historia menstrual completa:* fechas, cantidad y duración de los ciclos menstruales previos.
- *Presencia de otros síntomas o signos concomitantes:* ante la presencia de una metrorragia es importante interrogar sobre otros sangrados (encías, nariz, etc.), antecedentes de hemorragia excesiva luego de procedimientos quirúrgicos o dentales, aparición de hematomas o petequias. En caso de metrorragia que se presenta con la menarca o en los primeros 6 meses de edad ginecológica es imperioso descartar una coagulopatía.
- *Antecedentes familiares:* coagulopatías, endocrinopatías, etc.
- *Actividad sexual:* método anticonceptivo, posibilidad de embarazo o aborto.
- *Ingesta de medicamentos:* aspirina, medicamentos hormonales, etc.
- *Antecedentes alimentarios:* fluctuaciones en el peso, dietas restringidas en proteínas.
- *Actividad física.*
- *Factores emocionales.*

2. Examen físico

- *Examen clínico general:* peso, talla, índice de masa corporal, palpación tiroidea. Distribución

pilosa. Palpación abdominal en busca de masas ocupantes.

En el caso de una metrorragia es fundamental evaluar si la paciente se encuentra compensada desde el punto de vista hemodinámico; corresponde valorar la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, coloración de mucosas y presencia de petequias o púrpuras.

- *Examen ginecológico:* estadios de Tanner, presencia de galactorrea. Si la paciente ha iniciado las relaciones sexuales, podrá realizarse una especuloscopia. De lo contrario, el examen ginecológico puede posponerse.

3. Exámenes complementarios

Los estudios por solicitar dependerán del trastorno del ciclo que presente la paciente y de la impresión diagnóstica inicial. En forma general, cabe mencionar:

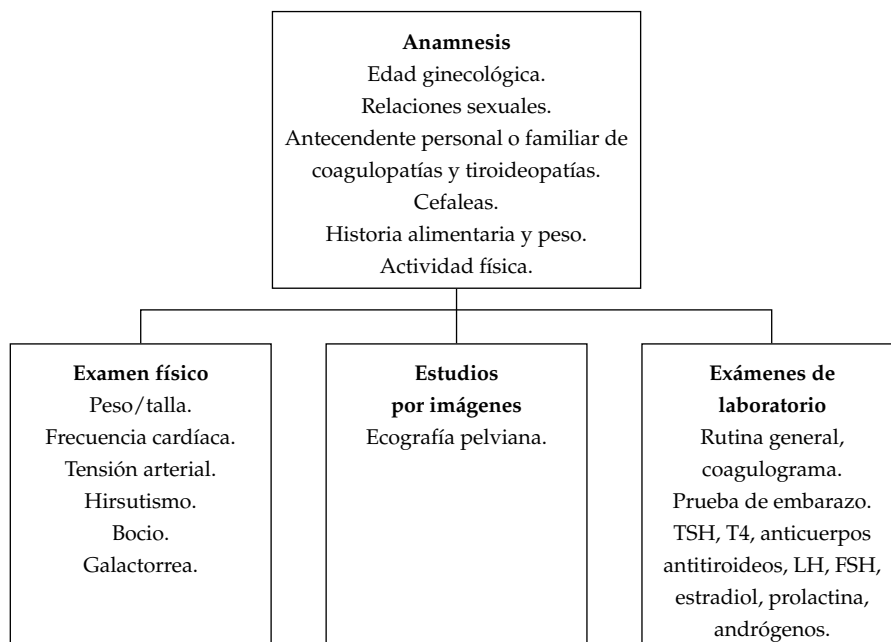
- Rutina general.
- Coagulograma.
- Ecografía pelviana.
- Prueba de embarazo.
- Hormonales: TSH, T4, anticuerpos antitiroideos (Ac aTPO), LH, FSH, estradiol, prolactina, andrógenos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los trastornos del ciclo se enfocará hacia la causa que le dio origen.

Como la mayoría de los trastornos se rela-

FIGURA 2. Evaluación de pacientes con trastorno del ciclo menstrual



cionan con la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico se podrá adoptar una conducta expectante, con controles periódicos en las situaciones en que esto sea posible.

En los casos en que el trastorno del ciclo persista o empeore luego de un período de observación, se deberán realizar los exámenes complementarios ya mencionados, para poder instituir un tratamiento adecuado según la etiología.

Una mención especial merece la hemorragia uterina disfuncional (HUD). Se la puede clasificar en leve, moderada y grave, de acuerdo con la magnitud de la hemorragia.

- a. *Leve*: se caracteriza por polimenorrea o hipermenorrea de 7-10 días de evolución, leve incremento de la pérdida hemática y valores de Hb mayores a 11 g/dl. En estos casos, la conducta es expectante, con controles periódicos de los ciclos subsiguientes.
- b. *Moderada*: se caracteriza por polimenorrea o hipermenorrea mayor a 10 días de evolución, incremento importante de la pérdida hemática y valores de Hb entre 9-11 g/dl. La anemia es importante, pero este tipo de hemorragia no pone en riesgo la vida de la paciente. En estos casos se requiere un tratamiento hormonal para regular la hemorragia y, por lo tanto, limitar la pérdida de sangre. En general, se utilizan combinaciones de estrógenos y progesterona asociadas a feroterapia.
- c. *Grave*: se caracteriza por ciclos ininterrumpidos, incremento muy importante de la pérdida hemática y valores de Hb inferiores a 9 g/dl. Todas las pacientes con HUD grave deben ser hospitalizadas y recibir un tratamiento energético enfocado a restablecer la estabilidad hemodinámica e interrumpir la hemorragia uterina. En los casos en que el estado hemodinámico de la paciente se encuentre comprometido, se realizará una transfusión de sangre. Concomitantemente, se debe administrar una combinación de estrógenos y progesterona para cohibir el sangrado. Una vez superado el episodio agudo se indica tratamiento con progestágenos, en la segunda fase del ciclo, durante tres ciclos, asociado a feroterapia.

COMENTARIO FINAL

El abordaje de los trastornos del ciclo en la adolescencia constituye un desafío para el especialista ya que las causas subyacentes son múltiples y pueden ir desde una inmadurez funcional de los mecanismos neuroendocrinos que regulan el ciclo menstrual, que se resolverá con el tiempo,

hasta enfermedades graves, que comprometerán la salud reproductiva en la vida adulta.

El enfoque clínico inicial debe valorar a la paciente con un criterio integrador y teniendo en cuenta los factores biopsicosociales relacionados con los trastornos del ciclo menstrual; de ese modo, se logrará una adecuada resolución de este motivo de consulta tan frecuente en la adolescencia. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. De la Parra I, Arrighi B, Várquez T. Análisis de la prevalencia de trastornos menstruales en una población adolescente. *Rev de Obst y Ginec de Bs As* 1995;74:223-41.
2. Gori RM. Alteraciones del ciclo sexual bifásico. En: Ginecología. Gori RM y col. 1982; Cap. 6. Págs. 139-46.
3. Frisch RE, Mc Arthur JW. Menstrual cycles. Fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974;185(4155):949-51.
4. Yen SS. Chronic anovulation due to CNS-hypothalamic-pituitary dysfunction. En: Reproductive endocrinology, 4th Edition Yen-Jaffe-Barbieri (eds) 1997; Cap. 19. Págs. 516-61.
5. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004;351:987-97.
6. Gilliam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine Reviews* 2006;27(5):485-534.
7. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34:677-705.
8. Secuelas endocrinológicas del tratamiento de las enfermedades oncológicas de la infancia y la adolescencia. Departamento Infantojuvenil de SAEM. Expertos invitados: Pasqualini T, Rey R, Gottlieb S. Coordinadores: Martínez A, Suárez M, Jasper H. Participantes: Azarestzky M, Bengolea SV, Campeni S, Ciaccio M, Falkon G, Ferrari P. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2009;46:24-38.
9. Hicks ML, Piver S. Oncologic problems. En: Pediatric and adolescent gynecology. San Filippo, Muram, Lee, Dewhurst, eds. 1994; Cap. 38. Págs. 611-12.
10. Kalfa N, Philibert P, Patte C, Thibaud E, et al. Juvenile granulose-cell tumor: clinical and molecular expression. *Gynécologie Obstétrique Fertilité* 2009;37:33-44.
11. Guixa y Otturi. Anomalías del ciclo sexual bifásico. En: Temas de ginecología, Guixa/Otturi, 1968. Págs. 109-40.
12. Joffe H, Hayes F. Menstrual cycle dysfunction associated with neurologic and psychiatric disorders. Their treatment in adolescents. *Ann NY Acad Sci* 2008;1135:219-29.
13. De la Parra I, Oizerovich S, Escobar de Fernández ME. Alteraciones del eje reproductivo por enfermedades crónicas o sistémicas, sustancias tóxicas o drogas ilícitas. *Revista Reproducción Humana* 2002 (FLASEF, Federación Latinoamericana de Sociedades de Esterilidad y Fertilidad),2(3):21.
14. Salvo M, Lidjens E, Gamarino S, Gentile M, et al. Bajo peso al nacimiento, desnutrición fetal y prematuridad: tres aspectos para tener en cuenta en el embarazo adolescente. *Revista de la Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil* 2006;13:146-51.
15. Escobar ME, Gryngarten M, Seoane B, Bergadá C. Metrorragia en la adolescencia. *Rev Hosp. Niños Buenos Aires* 1993;35(154):131-36.

LECTURAS RECOMENDADAS

(Ver en versión electrónica).