

## PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



### PROTOCOLOS SEGO

## Protocolo SEGO. Amenorrea primaria y secundaria. Sangrado infrecuente (actualizado febrero 2013)

### *Protocolo SEGO. Primary and secondary amenorrhea. Infrequent bleeding (updated February 2013)*

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia\*

#### Amenorrea

Se define como la ausencia de sangrado menstrual y no es una patología por sí misma, sino que constituye la manifestación clínica de un trastorno subyacente. Atendiendo al momento de su presentación, la amenorrea se clasifica en primaria o secundaria:

- *Amenorrea primaria*: se define como la ausencia de menstruación a los 16 años en presencia de otras características sexuales secundarias, o cuando la menstruación no se ha producido a los 14 años en ausencia de características sexuales secundarias. Tiene una incidencia de un 0,1%. Un 60% son debidas a anomalías genéticas que afectan al desarrollo genital mientras que el 40% restante son por un trastorno endocrinológico.
- *Amenorrea secundaria*: se define en el contexto de una adolescente que ya ha tenido menstruaciones, como la desaparición de las mismas por un período superior a 6 meses. Su incidencia es del 0,7%.

La causa de la amenorrea tanto primaria como secundaria puede estar en cualquier lugar del eje hipotálamo-hipófisis-ovario-endometrio.

#### Sangrado infrecuente

Es el término en el que se engloban los trastornos del ciclo que antes se denominaban «oligomenorrea». Se define como aquella alteración del ritmo menstrual en la que los ciclos son

de duración superior a 45 días e inferior a seis meses. La causa más frecuente de sangrado infrecuente en la adolescente es la anovulación por inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico u otras entidades como el síndrome de ovario poliquístico (SOP). Otras causas frecuentes son las alteraciones del peso tanto por exceso como por defecto, el estrés, el ejercicio físico excesivo y la hiperprolactinemia.

#### Clasificación de las amenorreas según su etiología

El Grupo de Interés de Endocrinología Ginecológica de la Sociedad Española de Fertilidad en su último consenso (2010) propone clasificar la amenorrea como:

- Amenorrea central
  - hipotálamo-hipófisis
  - secundaria a hiperprolactinemia
- Amenorrea gonadal (ovárica)
  - fallo ovárico
  - SOP
- Amenorrea genital
  - útero
  - vagina

El mayor cambio supone dejar de considerar el síndrome de ovario poliquístico (SOP) como una disfunción del eje hipotálamo-hipofisario para ser considerado (teniendo en cuenta el consenso de Rotterdam del año 2003), como una compleja endocrinopatía en la que el ovario ocupa un lugar principal como sustrato que desarrolla finalmente una anovulación, de perfil hiperandrogénico, por lo que pasa a ser una patología gonadal.

\* Correo electrónico: [sego@sego.es](mailto:sego@sego.es)

**Tabla 1** Causas de amenorrea primaria

<i>Causas uterinas</i>	
Agenesia mülleriana (síndrome de Rokitansky)	
Himen imperforado	
Síndrome de Morris o feminización testicular	
<i>Causas ováricas</i>	
Síndrome del Ovario Poliquístico (SOP)	
Fallo ovárico prematuro (síndrome de Turner, disgenesia gonadal)	
<i>Causas hipotálamo/hipofisarias (hipogonadismo hipogonadotropo)</i>	
Pérdida de peso	
Ejercicio intenso	
Retraso constitucional	
Hiperprolactinemia	
Hipopituitarismo	
Craneofaringioma, glioma, germinoma, quiste dermoide	
Radioterapia holocraneal, cirugía craneal (raro en adolescentes)	
<i>Causas sistémicas</i>	
Enfermedades crónicas de larga evolución (diabetes mellitus, cardiopatías, enfermedades intestinales inflamatorias)	
Alteraciones endocrinas (patología tiroidea, síndrome Cushing)	

Fuente: Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. Hum Reprod update. 2003;9(5): 493-504.

El diagnóstico diferencial es amplio y se superpone entre las causas primarias y secundarias. Las causas más frecuentes de amenorrea primaria o secundaria en la adolescente quedan reflejadas en las [tablas 1 y 2](#).

## Diagnóstico diferencial de la amenorrea primaria

Ante una amenorrea primaria en una adolescente se debe pensar en las siguientes posibilidades diagnósticas ([tabla 3](#)).

**Tabla 2** Causas de amenorrea secundaria

<i>Causas uterinas</i>	
Síndrome de Asherman, estenosis cervical	
Tuberculosis genital, endometritis	
<i>Causas ováricas</i>	
SOP	
Fallo ovárico prematuro (causa genética, autoinmune, infecciosa, radioterapia, quimioterapia)	
<i>Causas hipotalámicas (hipogonadismo hipogonadotropo)</i>	
Pérdida de peso, ejercicio, estrés, anorexia nerviosa, idiopática	
<i>Causas hipofisarias</i>	
Hiperprolactinemia	
Hipopituitarismo	
Síndrome de Sheehan	
Craneofaringioma	
Radioterapia holocraneal	
Lesiones craneales	
Sarcoidosis, tuberculosis	
<i>Causas sistémicas</i>	
Diabetes, lupus	
Trastornos endocrinos (síndrome de Cushing, patología tiroidea)	
<i>Drogas y fármacos</i>	
Cocaína y opiáceos	
Fármacos psicotrópicos	
Progesterona, análogos de la GnRh	

Fuente: Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. Hum Reprod update. 2003;9(5): 493-504.

## Disgenesia gonadal

Es el trastorno del desarrollo embrionario que impide la maduración completa del tejido gonadal en su diferenciación. Puede ser pura 46XX, pura 46XY (síndrome de Swyer) o mixta. Estas pacientes presentan habitualmente talla normal o alta, genitales internos femeninos y gónadas disgenéticas (*streak gonads*). En las pacientes con síndrome de Swyer debe

**Tabla 3** Diagnóstico diferencial de las principales causas de amenorrea primaria

	Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser	Síndrome de Morris	Disgenesia gonadal 46XY
Fenotipo	Femenino	Femenino	Femenino
Desarrollo mamario	++	++	+/-
Pelo pubis/axilar	++	-	+/-
Vagina	No/hipoplásica	Sí	Sí
Gónada	Ovario	Testículo	Disgenésica
Útero	No/rudimentario	No	Sí
Testosterona	Baja	Niveles varón	Baja
LH	Normal	Normal	Alta
FSH	Normal	Normal	Alta
Estradiol	Normal	Moderadamente bajo	Bajo
Cariotipo	46XX	46XY	46XY
Patrón herencia	Ocasional	Recesivo X	Recesivo X
Otras anomalías	30% renales, 12% esqueléticas	-	-

Fuente: Modificada de Speroff.

realizarse precozmente gonadectomía profiláctica por el riesgo de desarrollar gonadoblastomas o disgerminomas (20-40%).

### Síndrome de Turner y mosaicismos

Es una monosomía 45XO. Clínicamente se caracteriza por retraso del desarrollo puberal, talla baja, *pterygion colli*, tórax en escudo y amenorrea. Los mosaicismos 45XO/46XX pueden tener talla normal, incluso menstruar y tener hijos.

### Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

Es la segunda causa más frecuente de amenorrea primaria. Consiste en la ausencia parcial o completa del desarrollo de los conductos de Müller, lo que da lugar a la ausencia congénita parcial o total de útero y/o vagina, con gónadas normales y funcionantes y desarrollo puberal normal. Se asocia a anomalías renales (30%) y esqueléticas (12%).

### Síndrome de feminización testicular (Síndrome de Morris)

Se caracteriza por una insensibilidad completa del órgano diana a los andrógenos. Se trata de una adolescente con cariotipo 46XY, que posee testículo normofuncionante con secreción de testosterona en cantidades normales que se metaboliza a estrógenos y estos son los responsables del desarrollo mamario en estas pacientes. La secreción de factor inhibidor mülleriano (MIF) es la responsable de la ausencia de útero y vagina. Se debe practicar gonadectomía una vez completado el desarrollo puberal.

### Diagnóstico diferencial de la amenorrea secundaria

Frente a una amenorrea secundaria en una adolescente deberemos pensar en amenorrea por pérdida de peso, estrés y ejercicio, anorexia nerviosa, SOP o fallo ovárico precoz (FOP).

### Amenorrea por pérdida de peso, estrés y/o ejercicio

Presentan un factor común que es la disfunción del núcleo arcuato hipotalámico con la consiguiente pérdida de pulsatilidad de la GnRh. Esta disfunción será tanto más grave cuanto mayor sea la duración e intensidad del proceso.

La pérdida por debajo de un 10-15% del peso ideal o una reducción de grasa de más del 50%, puede inducir amenorrea en la mujer. Se desconoce el mecanismo por el cual se produce este fenómeno, pero se cree que se precisa una masa grasa crítica para el mantenimiento del ciclo menstrual (ciclo regular: porcentaje crítico de tejido adiposo del 22% a partir de los 16 años).

Mención especial merecen los trastornos de la conducta alimentaria, sobre todo la anorexia nerviosa por sus graves repercusiones y por su inicio en la adolescencia. En deportistas de élite, la ausencia de menstruación es proporcional al tiempo y la intensidad del entrenamiento realizado.

### Síndrome de ovario poliquístico (SOP)

Es un trastorno relativamente frecuente en la adolescente, con una prevalencia entre el 8 y el 26%, dependiendo de los criterios diagnósticos empleados. En ocasiones resulta difícil el diagnóstico ya que en estas edades los ciclos anovulatorios, las irregularidades menstruales y los signos externos de exceso androgénico como el acné, son muy frecuentes.

El SOP puede presentarse en forma de amenorrea primaria, secundaria, sangrado infrecuente, acné, hirsutismo o simplemente en forma de irregularidades menstruales que persistan más allá de los 3 años desde la menarquia. La clínica y las características metabólicas en la adolescente son similares a las de la mujer adulta.

La disfunción ovárica es la responsable de los principales signos y síntomas del síndrome, influenciado a su vez por factores externos como la insulina y las gonadotropinas que dependen tanto de la influencia genética como microambiental.

### Fallo ovárico precoz

El Fallo ovárico precoz es una entidad clínica de etiología variada y fisiopatología no del todo conocida que afecta aproximadamente al 1% de la población. Sin embargo, su trascendencia para la salud es de considerable importancia ya que, además de sus repercusiones reproductivas, supone una considerable merma de la calidad de vida de las mujeres que lo padecen, por los efectos de un hipoestronismo prolongado. La pérdida precoz de la función ovárica se asocia con un estado prolongado de hipoestronismo y condiciona importantes secuelas físicas y psíquicas y un incremento de la mortalidad relacionada con la edad de hasta dos veces. Desgraciadamente, el FOP puede presentarse a cualquier edad, incluso durante la adolescencia. En ocasiones, el FOP es previsible como ocurre en ciertas familias, ya que existe un componente hereditario. También puede ser de origen yatrogénico, como consecuencia de tratamientos gonadotóxicos, que provocan la destrucción folicular, básicamente quimioterapia con agentes alquilantes y radioterapia local.

### Evaluación de la amenorrea/sangrado infrecuente

Se consideran requerimientos diagnósticos mínimos:

- Anamnesis detallada.
- Exploración física.
- Ecografía ginecológica.
- Estudios hormonales basales.

### Historia clínica en la adolescente

- Historia familiar
  - Edad de la menarquia de la madre y hermanas (retraso constitucional).
  - Anomalías genéticas familiares, enfermedades tiroideas, irregularidades menstruales.
  - Uso materno de medicación durante su embarazo.
- Antecedentes personales

- Evolución del crecimiento pondo-estatural.
- Secuenciación del desarrollo de caracteres sexuales secundarios.
- Enfermedades crónicas (diabetes mellitus, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedades tiroideas) que pueden ocasionar un déficit funcional de gonadotrofinas.
- Enfermedad del sistema nervioso central (SNC): traumatismos, infecciones, tumores.
- Cirugía del SNC, abdomen, pelvis.
- Quimioterapia, radioterapia.
- Fármacos.
- Historia actual
  - Hábitos alimentarios, estilo de vida, ejercicio.
  - Hirsutismo o acné.
  - Adelgazamiento o fluctuación en el peso.
  - Galactorrea.
  - Estrés emocional.
  - Grado de actividad profesional y/o situación escolar.
  - Entorno familiar.
  - Sintomatología tiroidea.
  - Alteración olfatoria (síndrome de Kallmann).
  - Relaciones sexuales, métodos anticonceptivos.
  - Fármacos, drogas.

### Examen físico en la adolescente

- Peso, talla, índice de masa corporal.
- Tensión arterial: cifras tensionales elevadas en amenorrea primaria sin desarrollo de caracteres sexuales secundarios nos orientaría hacia hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 17 $\alpha$  hidroxilasa.
- Desarrollo caracteres sexuales secundarios, estadios de Tanner.
- Examen mamario: detección de galactorrea.
- Palpación tiroidea.
- Valoración dermatológica: acné, hirsutismo (escala de Ferriman-Gallwey), lanugo (típico de anorexia nerviosa).
- Otros signos de virilización.
- Palpación abdomino-inguinal en busca de tumoraciones, hernias inguinales (síndrome de feminización testicular).
- Examen neurológico si se sospecha patología del SNC.

### Examen ginecológico

Imprescindible, sobre todo en casos de amenorrea primaria.

- Examen cuidadoso de genitales externos, constatando la permeabilidad himeneal, descartando clitoromegalia y valorando el grado de estrogenismo a nivel de la mucosa vaginal.
- Tacto vaginal unidigital valorando la presencia de cérvix (descartar síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser). Otra opción para valorar la presencia de útero sería el tacto rectal. La exploración bimanual se realiza en caso de tener relaciones sexuales. Otras veces el examen debe concluir en la exploración de genitales externos complementado por técnicas de imagen o exploración bajo anestesia.

### Determinaciones analíticas basales

- FSH, LH, Estradiol, PRL, función tiroidea (TSH, T4).
- Si se sospecha hiperandrogenismo:

- testosterona total, SHBG (para poder determinar el índice de testosterona libre) y 17OH-progesterona (formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal)
- en casos de obesidad, historia familiar de diabetes, acantosis nigricans o pubarquia prematura: determinar insulina y glucosa en ayunas (índices de resistencia a la insulina) y un test de tolerancia oral a la glucosa
- perfil lipídico (en casos de SOP para prevenir secuelas tardías)
- si se sospecha patología tumoral ovárica o suprarrenal causante del hiperandrogenismo: determinación de DHEA-S

## Exámenes complementarios

### Ecografía

Transabdominal, transvaginal o transrectal. Debe tener un papel protagonista en el diagnóstico junto con la anamnesis, la exploración y una determinación hormonal basal, puesto que proporciona desde un primer momento información anatómica y de función. Resulta imprescindible para valorar la presencia de útero y anejos (síndrome Morris, síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser) y el aspecto de éstos. El aspecto de los ovarios en una adolescente no puede considerarse como criterio diagnóstico del SOP. En la mayoría de los casos podemos observar un ovario de aspecto multifollicular característico en mujeres jóvenes y que no debe confundirse con un ovario poliquístico.

### Resonancia magnética

Puede ser de gran ayuda cuando se sospecha patología uterina, aunque últimamente está siendo relegada por la ecografía 3D y se utiliza sobre todo para confirmar el diagnóstico.

### Pielografía endovenosa o ecografía renal

En caso de detección de duplicidad uterina asociada a malformación vaginal por su asociación con anomalías renales (agenesia renal unilateral). También en el síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, por su asociación a malformaciones renales.

### Cariotipo y estudio del X frágil

En casos de fallo ovárico prematuro (hipogonadismo hipergonadotropo).

### Exploración bajo anestesia

Debe ser considerada en algún caso en que la exploración sea imposible pero necesaria (desórdenes del desarrollo sexual).

### Test de orientación diagnóstica

Los test analíticos diagnósticos pueden ser de ayuda pero en general no se consideran imprescindibles y no se recomiendan de manera sistemática.

## Test de gestágenos

Valora si el nivel de estradiol endógeno es suficiente para proliferar el endometrio y producir hemorragia por privación cuando el tracto genital está intacto. Se realiza con acetato de medroxiprogesterona 10 mg/día vía oral, 5 días o progesterona natural micronizada 200 mg/día vía oral, 5 días.

Interpretación:

- Positivo: canal genital intacto. Disfunción hipotálamo-hipofisaria.
- Negativo: canal genital alterado o no preparación suficiente para la proliferación endometrial (alteraciones hipotálamo-hipofisarias severas, fallo ovárico).

## Test de estrógenos-progesterona

Indicado si el test de gestágenos es negativo. Con la administración de estrógenos y gestágenos de forma secuencial se consigue una proliferación endometrial y una hemorragia por privación si el canal está intacto.

Pautas:

- Valerato de estradiol 4 mg/día vía oral, 3 semanas (Progynova<sup>®</sup>, Meriestra<sup>®</sup>) + progesterona natural micronizada 300 mg/día vía oral los 10 últimos días (Utrogestan<sup>®</sup>, Progeffik<sup>®</sup>).
- Valerato de estradiol 2 mg + Norgestrel 0,50 mg/10 días (preparado comercializado como Progyluton<sup>®</sup>).

Interpretación:

- Positivo: estado hipoestrogénico gonadal o hipotálamo-hipofisario.
- Negativo: alteraciones del tracto genital.

## Manejo de la amenorrea/sangrado infrecuente

- El principio general consiste en una terapia de reemplazamiento estrogénico si se demuestra una situación de hipoestrogenismo. Se lleva a cabo con el fin de evitar la deficiencia estrogénica a largo plazo. En presencia de útero deben asociarse gestágenos para evitar la hiperplasia de endometrio.
- En algunas situaciones se asocia hormona de crecimiento al tratamiento. Por ejemplo, en la mayoría de los casos de síndrome de Turner con talla baja importante.
- La gonadectomía es el tratamiento de elección en caso de gónada disgenética en presencia de cromosoma Y por el riesgo de malignización (gonadoblastoma o disgerminoma en un 20-40%).
- En ausencia de caracteres sexuales secundarios o desarrollo subóptimo, se plantea la administración de cantidades crecientes de estrógenos hasta alcanzar el desarrollo mamario y genital deseado con:
  - Etinilestradiol 3-5 µg/día vía oral y 17β-estradiol 25 µg/día en parche. Se debe incrementar esa dosis lentamente, cada 6-12 meses durante un periodo no inferior a 2-3 años, hasta alcanzar la dosis adulta (etinilestradiol 10-20 µg/día, 17β-estradiol 1-2 mg/día).
- Si se produce sangrado endometrial o cuando se alcance la mitad de la dosis final, debe asociarse un progestágeno cíclico, 12-14 días al mes (progesterona micronizada 200 mg/día vía oral).
- Una vez instaurados los caracteres sexuales secundarios, se puede establecer el tratamiento hormonal sustitutivo con anticonceptivos hormonales combinados de dosis baja o media.
- En el tratamiento de las amenorreas hipotalámicas, la recuperación de la función menstrual no debe ser un objetivo sino una consecuencia de la mejoría del estado psíquico y físico. En las pacientes con un trastorno funcional (estrés, nutrición, ejercicio) lo primero que debe intentarse es el cambio de factores psico-ambientales. Respecto a la anorexia nerviosa, todas las pautas terapéuticas van orientadas a lograr la normalización del peso. Si tras la recuperación de peso no se logran menstruaciones más o menos regulares tras 6-12 meses como máximo, se aconseja la instauración de terapia hormonal sustitutiva.
- El manejo del hiperandrogenismo y sus manifestaciones clínicas (hirsutismo y acné) debe individualizarse teniendo en cuenta los problemas que más preocupan a la adolescente.
  - El tratamiento óptimo debería combinar el tratamiento médico con el tratamiento cosmético.
  - El tratamiento médico puede frenar la progresión del hirsutismo o enlentecer el crecimiento del vello.
  - Opciones de tratamiento médico:
    - Terapia combinada, con un anticonceptivo con gestágenos de acción antiandrogénica (acetato de ciproterona, drospirenona, clormadinona, dienogest).
    - Se puede asociar el anticonceptivo oral a un antiandrógeno (acetato de ciproterona, espironolactona, flutamida). También se han asociado a un anticonceptivo de dosis baja, flutamida más metformina.
    - La espironolactona (50-200 mg/día) estaría indicada en caso de estar contraindicada la anticoncepción hormonal (ej. hipertensión arterial).
  - El tratamiento médico se debe administrar un mínimo de 6 a 9 meses para poder percibir algún beneficio. En este tiempo se complementará con técnicas cosméticas como el láser, la electrolisis, la depilación a la cera o la decoloración. También puede utilizarse una crema facial de eflornitina aplicada 2 veces al día un mínimo de 8 semanas.
- El ovario poliquístico no se podrá modificar a lo largo de los años, por lo que el éxito en la adquisición de hábitos de vida saludable de vida en la adolescencia, determinará la mayor o menor gravedad de las secuelas a largo plazo.
  - En casos de resistencia a la insulina y obesidad, la dieta y el ejercicio son los tratamientos de primera elección. Mediante la modificación del estilo de vida se incide en la prevención primaria de los problemas a largo plazo que puede conllevar el SOP (diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular).
  - En los casos en que los hábitos de vida sean difícilmente modificables, y siempre que se haya confirmado una resistencia a la insulina, se puede asociar un fármaco insulino-sensibilizante como la metformina.
  - El manejo de una adolescente con SOP a menudo requiere de un equipo multidisciplinar que englobe ginecólogo,

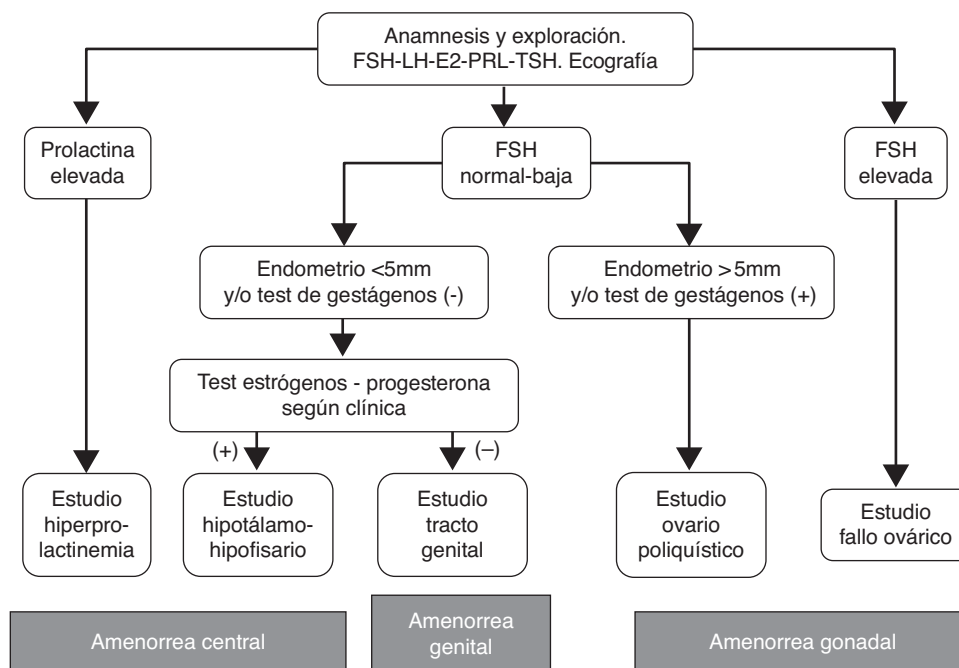


Figura 1 Algoritmo diagnóstico. Grupo de Interés Endocrinología Reproductiva (SEF 2010).

pediatra o médico de familia, endocrinólogo, dermatólogo, psiquiatra o psicólogo, e incluso un nutricionista.

El Grupo de Interés de Endocrinología y Reproducción de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) ha elaborado un algoritmo de la amenorrea que pretende englobar lo bueno de los ya existentes, mejorando los aspectos de rentabilidad y efectividad de las visitas realizadas con el objetivo de alcanzar el diagnóstico lo antes posible (fig. 1).

Los Protocolos Asistenciales de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estos protocolos no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en departamentos y servicios hospitalarios.

## Bibliografía recomendada

1. Tur R, Fontes J, Salvador C, Manzanares MA, Herrero J, Graña M, et al. Consenso de Granada del Grupo de Interés de Endocrinología Reproductiva (GIER) para el diagnóstico de las amenorreas. *Rev Iberoam Fert Rep Hum.* 2011;28:35–43.
2. Cortet-Rudelli C, Dewailly D. Hyperandrogenism in adolescent girls. *Pediatric and Adolescent Gynecology. Evidence-Based Clinical Practice.* Endocr. Dev. Basel: Karger 2004, vol. 7. p. 148–62.
3. Documentos de Consenso SEGO 2000. Ginecología de la adolescencia. p. 91–138.
4. Driscoll DA. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Sem Reprod Med.* 2003;21:301–7.
5. Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: Investigation and management. *Hum Reprod Update.* 2003;9:493–504.
6. Homburg R, Lambalk CB. Polycystic ovary syndrome in adolescence—a therapeutic conundrum. *Hum Reprod.* 2004;19:1039–42.
7. Ibañez L, Zegher F. Flutamide-metformin plus an oral contraceptive (OC) for young women with polycystic ovary syndrome: Switch from third- to fourth-generation OC reduces body adiposity. *Hum Reprod.* 2004;19:1725–7.
8. Quintana Pantaleón R. Amenorrea primaria y secundaria en adolescentes. Evaluación clínica y diagnóstica diferencial. En: Castellano G, et al., editors. *Medicina de la adolescencia.* Madrid: Ergón; 2004. p. 299–305.
9. Sánchez Borrego R, Dueñas JL, González Navarro JV, Ordás J. Alteraciones menstruales por defecto. En: *Manual de Salud reproductiva en la adolescencia.* SEC, Wyeth; 2001. capítulo 8. p. 231–65.
10. Speroff L. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. En: *Amenorrea. 2.ª ed.* Madrid: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006. p. 401–63.
11. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrea. *Fertil Esteril.* 2008;90 supl 3:219–25.
12. Pozo Román J, Muñoz Calvo MT, Martos Moreno GA. Pubertad patológica (adelantada y retrasada). En: Castellano G, et al., editors. *Medicina de la adolescencia. 2ª ed.* Madrid: Ergón; 2012. p. 347–65.