

## AMENORREA EN LA ADOLESCENCIA

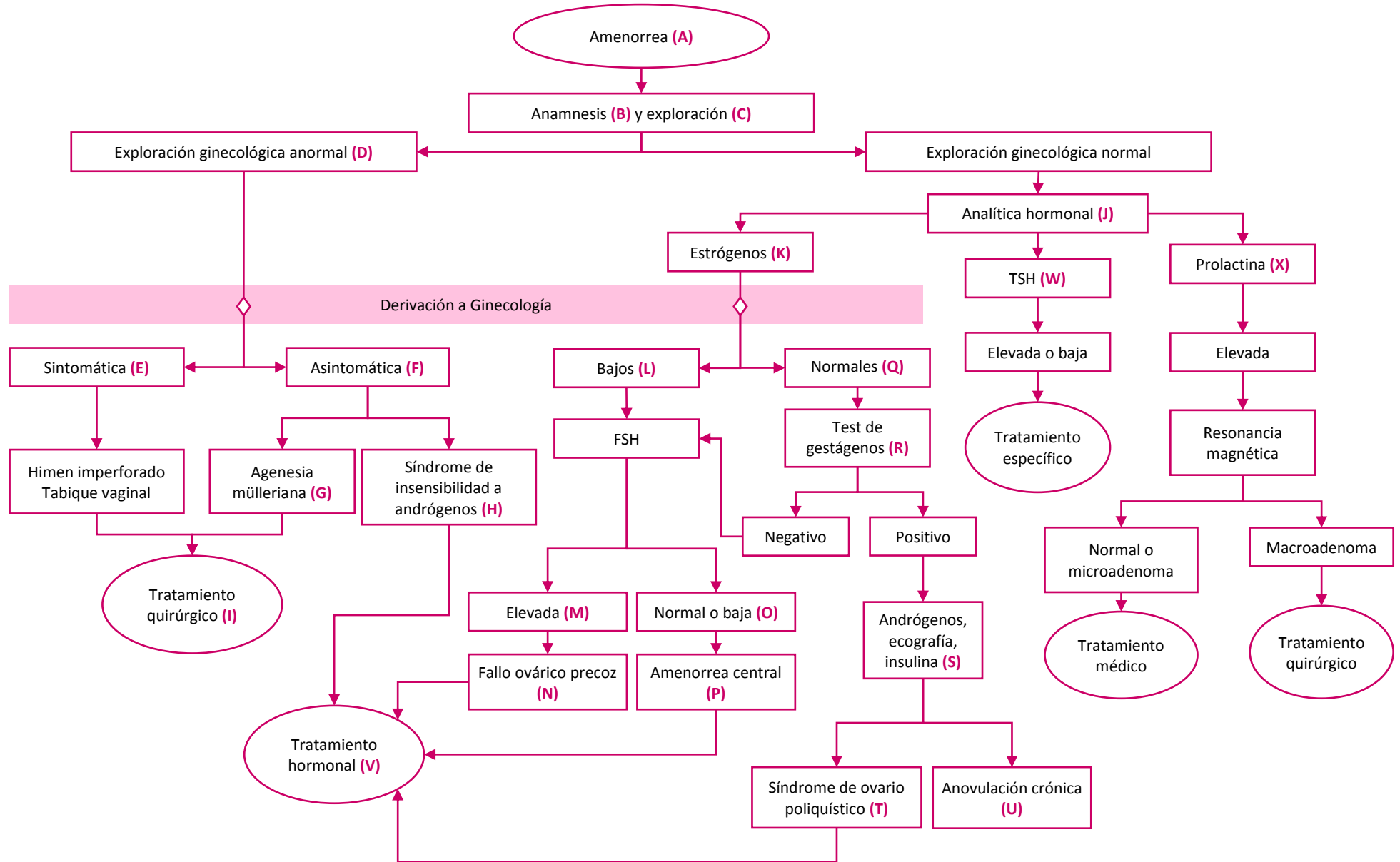
**M.ª José Rodríguez Jiménez:** Servicio de Ginecología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid

**Correo electrónico:** [mjroddjim@hotmail.com](mailto:mjroddjim@hotmail.com)

**Palabras clave:** Amenorrea. Anovulación. Anomalías congénitas. Tratamiento hormonal.

**Key words:** Amenorrhea. Anovulation. Congenital abnormalities. Hormone therapy.

**Cómo citar este algoritmo:** Rodríguez Jiménez MJ. Amenorrea en la adolescencia. En: Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria [en línea] [consultado dd/mm/aaaa]. Disponible en: <https://algoritmos.aepap.org/algoritmo/71/amenorrea>



## A. AMENORREA

La amenorrea es la ausencia de menstruación. En sí misma no constituye una patología sino un síntoma de un trastorno subyacente<sup>1</sup>. Se denomina **amenorrea primaria** a la ausencia de menarquia a los 14 años, acompañada de falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, o a los 16 años en presencia de estos.

La **amenorrea secundaria** es la ausencia de menstruación durante 6 meses o más en una joven que ya la tenía, habiendo descartado embarazo.

La existencia de menstruaciones de pocos días de duración, escasa cantidad o con intervalos prolongados no suponen un problema de salud en la adolescencia y por ello no se consideran patológicas.

El diagnóstico etiológico es amplio y se debe tener en cuenta que cualquiera de las causas de amenorrea secundaria puede serlo también de una amenorrea primaria, mientras que las anomalías estructurales del aparato genital siempre darán lugar a amenorrea primaria.

## B. ANAMNESIS

La historia menstrual es clave en el estudio de la amenorrea<sup>2</sup>. En la amenorrea primaria, la ausencia de menarquia asociada a una historia de dolores pélvicos recurrentes y cíclicos sugiere una anomalía en el desarrollo del tracto genital. Se debe recoger datos sobre el desarrollo puberal de otros miembros de la familia.

En el caso de una amenorrea secundaria, hay que descartar en primer lugar un embarazo e investigar la existencia de irregularidad menstrual, la periodicidad de los ciclos y la existencia de baches amenorreicos anteriores.

En todos los casos se debe valorar la presencia de otros síntomas como galactorrea, síntomas de hiperandrogenismo y, sobre todo, investigar las situaciones de estrés físico, psíquico y nutricional que pueden ser la causa de una amenorrea de origen central.

## C. EXPLORACIÓN

Se debe realizar una exploración general valorando los caracteres sexuales secundarios, el peso y talla, calculando el índice de masa corporal (IMC), la existencia de galactorrea, el tamaño del tiroides y los signos de hirsutismo<sup>3</sup>. La asociación de talla baja e infantilismo sexual sugiere una disgenesia gonadal (causa ovárica). La amenorrea hipotalámica suele estar presente en las adolescentes mal nutridas (trastornos de la conducta alimentaria, síndromes de malabsorción). La sequedad de piel, pulso lento o acelerado, fragilidad del cabello o palpación de un nódulo sugieren patología tiroidea. La asociación de obesidad, acantosis *nigricans*, acné e hirsutismo (valorado según la escala de Ferriman Gallwey) sugieren síndrome de ovario poliquístico.

Se debe realizar, por último, una cuidadosa exploración de los genitales externos, especialmente en los casos de amenorrea primaria, valorando la permeabilidad del himen y la longitud de la vagina mediante introducción de un hisopo.

#### **D. EXPLORACIÓN GINECOLÓGICA ANORMAL**

La inspección visual puede detectar **himen imperforado**, que se mostrará como un abombamiento azulado del introito, por la sangre retenida. Si el introito está obliterado, pero con aspecto fibroso, se debe pensar en una **atresia vaginal** o en un **tabique vaginal transverso**. Si el himen permite el paso de un hisopo, pero la longitud de la vagina es de 2-3 cm, hay que investigar los órganos genitales internos mediante la realización de una ecografía o resonancia magnética (RM)<sup>4</sup>.

#### **E. SINTOMÁTICA**

En el caso de que exista una anomalía obstructiva, como un himen imperforado, un tabique vaginal transverso o atresia del tercio distal de la vagina, la sangre menstrual se irá acumulando, al no encontrar salida, dando lugar a un hematocolpos (sangre acumulada en la vagina) o un hematometra (sangre acumulada en el útero). La adolescente referirá cuadros de dolor abdominal tipo cólico que aparecen de forma periódica y que corresponden a los días en los que tiene lugar la descamación endometrial menstrual que no encuentra salida al exterior (criptomenorrea)<sup>5</sup>.

#### **F. ASINTOMÁTICA**

En el caso en que se detecte una vagina corta, esta corresponde al tercio inferior, que deriva del seno urogenital, y es necesario investigar las características de los genitales internos mediante ecografía o RM. Si la paciente no refiere sintomatología dolorosa, lo más probable es que no exista descamación endometrial periódica, porque el útero esté ausente o sea rudimentario.

#### **G. AGENESIA MÜLLERIANA**

También denominada síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser, es una agenesia de los conductos de Müller parcial y simétrica que afecta a las trompas, el útero y los dos tercios superiores de la vagina. Los ovarios son normales y funcionantes y el desarrollo puberal normal. Es la segunda causa más frecuente de amenorrea primaria. Se asocia a anomalías renales (30%) o esqueléticas (12%)<sup>6</sup>.

#### **H. SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD A LOS ANDRÓGENOS**

También llamado síndrome de Morris. Es la tercera causa en frecuencia de amenorrea primaria. Se caracteriza por una insensibilidad completa del órgano diana a los andrógenos. Se trata de una adolescente con cariotipo 46 XY, que posee un 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. En la

mayoría de los casos, el vello pubiano y axilar es escaso o ausente. La secreción de factor inhibidor mülleriano (MIF) por el testículo es la responsable de la ausencia de útero y vagina. Se debe practicar una gonadectomía una vez completado el desarrollo puberal y posteriormente administrar tratamiento estrogénico de sustitución<sup>7</sup>.

## **I. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

El tratamiento quirúrgico en el himen imperforado es sencillo y consiste en la apertura de la membrana mediante incisión en la zona que abomba. En el caso del tabique vaginal transversa la cirugía es más compleja, precisando una resección de este y canalización de la vagina mediante técnicas de histeroscopia.

En la agenesia mülleriana, el tratamiento consiste en la creación de una neovagina que permita el coito, y la extirpación de los cuernos uterinos por la posibilidad de que exista endometrio funcionante. Para la creación de la neovagina se han descrito técnicas quirúrgicas y no quirúrgicas a base de dilatación del rudimento vaginal existente, que deriva del seno urogenital<sup>8</sup>.

## **J. ANALÍTICA HORMONAL**

En el caso de una amenorrea primaria con exploración ginecológica normal y en todos los casos de amenorrea secundaria se debe realizar una analítica hormonal dirigida a encontrar la causa de esta. Para ello no es necesario solicitar un gran número de parámetros, basta con pruebas de función tiroidea, prolactina, estradiol, gonadotropinas y, si existen signos de hiperandrogenismo, dehidroepiandrosterona (DHEA), 17-OH-progesterona y testosterona total y libre<sup>9</sup>.

## **K. ESTRÓGENOS**

La información sobre el funcionamiento del ovario la va a dar la determinación de los niveles de estradiol en sangre, que es una técnica sencilla y barata. Hay que tener en cuenta que los niveles de estrógenos pueden fluctuar, pero el valor normal en la fase folicular es de aproximadamente 50 pg/ml.

La determinación de los niveles de progesterona no añade ninguna información, por lo que no es necesario realizarla.

## **L. ESTRÓGENOS BAJOS**

Si el nivel de estradiol es claramente bajo (<20 pg/ml), indica una alteración en la función del ovario, que puede tener su origen, bien en un inadecuado estímulo de la gónada por las gonadotropinas hipofisarias, bien en un agotamiento de los folículos ováricos. Por ello, el siguiente paso es determinar los niveles de gonadotropinas, en concreto la hormona estimulante de los folículos (FSH).

### M. FSH ELEVADA

El hallazgo de una elevación de la FSH >40 mUI/ml sugiere fallo ovárico, pero, dada la repercusión de ese diagnóstico, que supone un agotamiento de la reserva folicular y, por tanto, déficit hormonal y pérdida de la capacidad reproductora, debe ser confirmado en dos ocasiones con al menos un mes de diferencia<sup>10</sup>.

### N. FALLO OVÁRICO PRECOZ

Se define el fallo ovárico precoz (FOP) como hipogonadismo hipergonadotropo y amenorrea en una mujer menor de 40 años. Representa el 10-28% de las amenorreas primarias y el 4-18% de las secundarias. El 90% de los FOP son idiopáticos y, en un tercio de los casos, familiares, lo que sugiere un origen genético que puede afectar tanto al cromosoma X como a los autosomas<sup>11</sup>. Cuando se diagnostica FOP es imprescindible realizar un cariotipo. La anomalía cromosómica más frecuente que se va a hallar es el síndrome de Turner, que constituye la primera causa de amenorrea primaria<sup>12</sup>. Las mujeres con síndrome de Turner tienen una dotación folicular normal hasta el tercer mes de vida fetal; pero la atresia, a partir de este momento, reduce a un 10% las que consiguen alcanzar la menarquia. Un 60% tienen un cariotipo 45 X0 y el resto mosaicismos. Un 12-40% de los mosaicismos presentan menstruaciones durante varios años hasta que se produce el fallo ovárico. El síndrome asocia un fenotipo peculiar: talla baja, *pterygium colli*, cúbito valgo.

### O. FSH NORMAL O BAJA

La existencia de unas gonadotropinas en rango normal o bajo informa de la ausencia de patología en el órgano efector (ovario) y obliga a investigar la alteración a nivel del hipotálamo o de la hipófisis. El origen más frecuente de un hipogonadismo hipogonadotropo suele estar en el hipotálamo, por alteración de los pulsos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), asociada a situaciones de pérdida de peso, estrés, ejercicio intenso o de causa idiopática. Pero si no existe una clara explicación de este, está indicado realizar una prueba de imagen (RM cerebral) que excluya patología tumoral y ayude a diferenciar si la causa está en el hipotálamo o en la hipófisis. Entre la patología hipofisaria causante de hipogonadismo están: hipopituitarismo, síndrome de Sheehan, tumores como el craneofaringioma, radioterapia holocraneal o afectación de la glándula en la tuberculosis o sarcoidosis.

### P. AMENORREA CENTRAL

Si la resonancia magnética (RM) cerebral es normal y no hay datos para sospechar patología específica de la hipófisis, se establece por exclusión el diagnóstico de amenorrea central funcional<sup>13</sup>. La fisiopatología de esta es la supresión o alteración del patrón pulsátil de secreción hipotalámica de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que va a causar una disminución de la secreción de gonadotropinas, ausencia de desarrollo folicular y, por tanto, anovulación y bajo nivel de estrógenos en sangre. En la mayoría de los casos, la causa de la amenorrea hipotalámica se puede identificar:

intenso estrés emocional, pérdida de peso aguda o estado de malnutrición, o ejercicio físico intenso. La amenorrea sería una respuesta psicósomática a esos eventos. Sin embargo, en otros no existe un factor determinado que se relacione. Se ha observado que en aquellas adolescentes en las que se encuentra un factor precipitante de la amenorrea, la recuperación es más probable que en los casos en que no lo hay, y la reaparición de la menstruación se observa en el 70% de estas pacientes después de varios años. En las pacientes con trastornos de la conducta alimentaria, el retorno de la menstruación se asocia a la ganancia de peso.

### **Q. ESTRÓGENOS NORMALES**

Cuando los niveles de estrógenos se hallan en rango normal (aproximadamente 50 pg/ml), la amenorrea se debe a una alteración funcional leve o a anovulación crónica, como ocurre en las adolescentes obesas o en aquellas con ovario poliquístico.

### **R. TEST DE GESTÁGENOS**

El test de gestágenos valora si el nivel de estradiol endógeno es suficiente para inducir el crecimiento endometrial y producir hemorragia por privación cuando el tracto genital está intacto. Se realiza con acetato de medroxiprogesterona 10 mg/día por vía oral o progesterona natural micronizada 200 mg/día por vía oral, que se toman durante 5 días.

Se considera el test positivo si se produce cualquier sangrado entre los 2-7 días después de finalizar la toma. Una prueba positiva es sugestiva de anovulación, mientras que si es negativa indica que la producción de estrógenos es escasa y sugiere amenorrea hipogonadotropa<sup>14</sup>.

### **S. ANDRÓGENOS, ECOGRAFÍA, INSULINA**

El diagnóstico diferencial entre las amenorreas por anovulación debe establecerse entre las que asocian hiperandrogenismo, clínico o analítico, y las que no.

Para ello es necesario realizar una analítica que incluya la testosterona total y libre y la globulina transportadora de esteroides (SHBG); determinar insulina y glucosa en ayunas e incluso hacer un test de tolerancia oral a la glucosa y realizar una ecografía para valorar el aspecto de los ovarios, pero recordando que los ovarios de las adolescentes tienen un aspecto multifolicular, que es muy semejante a los ovarios polimicroquísticos de las adultas.

### **T. SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO (SOPQ)**

Es un cuadro clínico que asocia alteraciones del ciclo menstrual e hiperandrogenismo clínico o analítico. No existen estudios publicados que valoren su incidencia en adolescentes. Para su diagnóstico se emplean los Criterios de Rotterdam<sup>15</sup>, exigiendo en las adolescentes la presencia de los tres. Dichos criterios diagnósticos son:

1. Hiperandrogenismo clínico o analítico: hirsutismo, acné grave o elevación de los andrógenos en sangre, especialmente la testosterona total o libre.
2. Disfunción ovulatoria crónica: oligo- o anovulación, con ciclos largos o baches de amenorrea, pero también con sangrado uterino irregular o polimenorreas.
3. Ovarios con aspecto poliquístico en prueba de imagen: presencia de 12 o más folículos en cada ovario de 2-9 mm o aumento del volumen ovárico  $>10 \text{ cm}^3$ .

A pesar de que la disfunción metabólica no forma parte de la definición, constituye un riesgo asociado y está presente en un tercio de las adolescentes con SOPQ (obesidad, dislipemia, hipertensión, intolerancia a la glucosa)<sup>16</sup>.

En el laboratorio, los hallazgos presentes en el SOPQ son:

1. Aumento de la frecuencia y amplitud de los pulsos de GnRH y LH, con un incremento del índice LH/FSH.
2. Aumento de la resistencia periférica a la insulina e hiperinsulinemia, tanto en pacientes obesas como no obesas.
3. Disminución del nivel de la globulina transportadora de esteroides (SHBG), debido a que el hiperinsulinismo inhibe su síntesis hepática, lo que aumenta los andrógenos libres circulantes.

El ejercicio y la dieta siempre deben recomendarse como tratamiento primario, asociados al tratamiento farmacológico apropiado.

## U. ANOVULACIÓN CRÓNICA

La anovulación crónica es debida a una disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, en la cual la estimulación de las gonadotropinas es suficiente para promover el desarrollo folicular y la producción de estrógenos por las células de la granulosa, pero no para conseguir la ovulación y la producción de progesterona por las células del cuerpo lúteo. La hiperprolactinemia y las alteraciones del tiroides producen anovulación, pero otras causas son la obesidad, el estrés y el ejercicio intenso<sup>17</sup>.



## V. TRATAMIENTO HORMONAL

En general, el tratamiento de la amenorrea en las adolescentes se realiza con anticonceptivos combinados hormonales en cualquiera de sus vías de administración (oral, parche o anillo vaginal). Con los anticonceptivos se van a conseguir ciclos regulares, con sangrado en cantidad normal, lo que mejora la calidad de vida y proporciona protección endometrial<sup>18</sup>.

En el síndrome de insensibilidad a los andrógenos el tratamiento consistirá en la administración de estrógenos, sin necesidad de asociar un gestágeno, una vez hayan sido extirpadas las gónadas masculinas tras finalizar el desarrollo puberal.

En la amenorrea hipotalámica, la recuperación de la función menstrual no debe ser un objetivo sino una consecuencia de la mejora del estado psíquico y físico, y por ello lo primero que debe intentarse es el cambio de factores psicoambientales. 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 después de 6-12 meses como máximo, se puede instaurar una terapia de sustitución hormonal con anticonceptivos combinados, pero no se ha comprobado que esta mejore la masa ósea de las pacientes<sup>19</sup>.

En los casos de fallo ovárico precoz es muy importante apoyar emocionalmente a las adolescentes, por las implicaciones que ese diagnóstico tiene en sus expectativas vitales, además de la instauración de terapia hormonal sustitutiva con el fin de evitar la deficiencia estrogénica a largo plazo y su repercusión a nivel óseo<sup>20</sup>. En algunas situaciones, como en el síndrome de Turner con talla baja importante, se asocia hormona de crecimiento al tratamiento.

En el SOPQ, la modificación del estilo de vida, disminuyendo la cantidad de calorías y aumentando el ejercicio físico (30-45 minutos de ejercicio intenso 3 veces por semana) mejora positivamente la evolución y disminuye la resistencia a la insulina de forma similar al tratamiento con metformina<sup>21</sup>.

El tratamiento de primera línea de las adolescentes con SOPQ son los anticonceptivos hormonales combinados que contengan un gestágeno antiandrogénico (ciproterona, drospirenona, clormandinona, dienogest). No existe una duración definida para este tratamiento. Si existe contraindicación para la toma de anticonceptivos, el tratamiento de segunda línea es metformina. Consigue aumentar la tolerancia a la glucosa, mejorar las manifestaciones del síndrome metabólico y las irregularidades menstruales. Sin embargo, carece de efecto sobre el hiperandrogenismo, por lo que se aconseja la administración simultánea de espironolactona a bajas dosis<sup>22</sup>.

## W. HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES (TSH)

Tanto el hipo- como el hipertiroidismo pueden asociarse a la amenorrea. Clínicamente, la adolescente con hipertiroidismo puede mostrar una piel húmeda, caliente e incluso exoftalmos, taquicardia o temblor, que sugieran un diagnóstico de enfermedad de Graves. En el hipotiroidismo, por el

contrario, hay bradicardia, piel gruesa y seca y disminución de los reflejos. La palpación de un nódulo tiroideo o bocio refuerza la sospecha de patología del tiroides. El tratamiento será el específico en cada cuadro. La amenorrea se resuelve al mejorar la función de la glándula<sup>23</sup>.

## X. PROLACTINA (PRL)

La hiperprolactinemia (hiper-PRL) es una de las causas más frecuentes de amenorrea secundaria e incluso de amenorrea primaria y retraso puberal<sup>24</sup>. Actúa alterando los pulsos hipotalámicos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), produciendo una secreción inadecuada de gonadotropinas, que se traduce clínicamente en oligo- o amenorrea. Solo un tercio de las pacientes con hiper-PRL presentarán además galactorrea. Las causas de la hiper-PRL pueden ser múltiples (fármacos, hipotiroidismo, micro- o macroadenomas hipofisarios) y deben ser investigadas mediante la historia clínica y si es necesario una resonancia magnética (RNM) cerebral. Si es debida a un fármaco, el tratamiento será la supresión de este; si es por un macroadenoma, el tratamiento será quirúrgico. El tratamiento en los casos restantes se hace con agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina).

## BIBLIOGRAFÍA

1. De Sanctis V, Fiscina B. Amenorrea primaria y secundaria en adolescentes. Evaluación clínica y diagnóstico diferencial. En: Hidalgo MI, Redondo AM, Castellano G (coords.). Medicina de la adolescencia. Atención integral. 2.ª ed. Madrid: Ergon; 2012. p. 513-19.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 651. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. [Obstet Gynecol. 2015;126:e143-6.](#)
3. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolo SEGO. Amenorrea primaria y secundaria. Sangrado infrecuente. [Prog Obstet Ginecol. 2013;56:387-92.](#)
4. Haya J, Zapardiel I, Arrizabalaga M. Malformaciones del aparato genital femenino y de la mama. En: Bajo JM, Laila JM, Xercavins J (coords.). Fundamentos de Ginecología. Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; 2009. p. 209-19.
5. Dwiggin M, Gómez-Lobo V. Congenital anomalies of the reproductive tract. En: Sanfilippo JS, Lara-Torre E, Gómez-Lobo V (coords.). SanFilippo's textbook of pediatric and adolescent gynecology. 2.ª ed. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group; 2020. p. 48-69.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Adolescent Health Care. Committee Opinion No. 562. Müllerian agenesis: diagnosis, management and treatment. [Obstet Gynecol. 2018;131:e35-42.](#)

7. Amies AM, Shnorhavorian M. Variation of sex differentiation. En: Sanfilippo JS, Lara-Torre E, Gómez-Lobo V (coords.). SanFilippo's textbook of pediatric and adolescent gynecology. 2.ª ed. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group; 2020. p. 70-86.
8. Pourcelot A, Fernández H. Tratamiento quirúrgico de las malformaciones uterovaginales. [EMC Ginecología-Obstetricia; 2019;55:1-10.](#)
9. Rodríguez MJ. Alteraciones menstruales de la adolescente. En: Argente J, Soriano L (coords.). Manual de Endocrinología Pediátrica. 2.ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 75-84.
10. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. [Fertil Steril. 2008;90:S219-25.](#)
11. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. [Clin Endocrinol \(Oxf\). 2008;68:499-509.](#)
12. Oktay K, Bedoschi G, Berkowitz K, Bronson R, Kashani B, McGovern P, *et al.* Fertility preservation in women with Turner syndrome: a comprehensive review and practical guidelines. [J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016;29:409-16.](#)
13. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, *et al.* Functional hypothalamic amenorrhea: an endocrine society clinical practice guideline. [J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:1413-39.](#)
14. Emans SJ. Pubertad tardía y trastornos menstruales. En: Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP (eds.). Ginecología en Pediatría y la adolescente. 4.ª ed. México DF: Mcgraw-Hill Interamericana; 2000. p. 125-203.
15. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, *et al.* Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. [Fertil Steril. 2012;97:28-38.e25.](#)
16. Bonny AE, Chattha AJ. Polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism in adolescents. En: Sanfilippo JS, Lara-Torre E, Gómez-Lobo V (coords.). SanFilippo's textbook of pediatric and adolescent gynecology. 2.ª ed. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group; 2020. p. 170-84.
17. Rosenfield RL. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. [J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:3572-83.](#)
18. Gómez MT. Enfoque clínico de los trastornos menstruales por defecto. En: Guía de Atención Ginecológica en la infancia y adolescencia. Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; 2013. p. 71-81.
19. Golden NH, Lanzkowsky L, Schebendach J, Palestro CJ, Jacobson MS, Shenker IR. The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa. [J Pediatr Adolesc Gynecol. 2002;15:135-43.](#)

20. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. [Fertil Steril. 2016;106:1588-99.](#)
21. Orio F, Muscogiuri G, Giallauria F, Savastano S, Bottiglieri P, Tafuri D, *et al.* Oral contraceptives versus physical exercise on cardiovascular and metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. [Clin Endocrinol \(Oxf\). 2016;85:764-71.](#)
22. Rothenberg SS, Beverley R, Barnard E, Baradaran-Shoraka M, Sanfilippo JS. Polycystic ovary syndrome in adolescents. [Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;48:103-14.](#)
23. Amenorrhea. In: Taylor HS, Pal L, Seli E. *Speroff's Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 9.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: Wolters Kluwer; 2020. p. 821-939.
24. Halperin I, Cámara R, García M, Ollero D; Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la SEEN. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. [Endocrinol Nutr. 2013;60:308-19.](#)