



GINECOLOGIA EN ADOLESCENTES. ALTERACIONES MENSTRUALES

JOSE CASAS RIVERO

Servicio de Pediatría. Hospital de Móstoles. Madrid.

GINECOLOGIA EN ADOLESCENTES

La ginecología es un campo con el que los pediatras prácticamente nunca nos hemos enfrentado y que, conforme estamos teniendo a nuestro cargo a pacientes de mayor edad y asumiendo el cuidado de las adolescentes, se nos presenta cada vez con más frecuencia. Aunque es uno de los temas que más preocupan a los pacientes^{1,2}, varios estudios realizados en residentes de pediatría y pediatras en ejercicio, demuestran que la mayoría de ellos no se muestran seguros a la hora de manejar problemas ginecológicos en las adolescentes^{3,4,5,6}.

LA PUBERTAD

Con el inicio de esta, aparece una nueva época de maduración somática, con aceleración del crecimiento y desarrollo sexual a una velocidad no igualada desde los primeros años de la infancia. El desarrollo puberal no necesariamente va acompañado de la maduración cognoscitiva y psicosocial de una forma sincrónica; así puede haber niños con un desarrollo puberal prácticamente terminado mientras que el cognoscitivo y psicosocial se está iniciando; esta peculiaridad de la adolescencia es fundamental al tratar individualmente a cada paciente.

No se conoce realmente el mecanismo de inicio de la pubertad. Parece que distintos estímulos, como el peso, la composición corporal^{7,8,9,10,11}, la luz y otros, tienen un efecto madurativo sobre la corteza cerebral, glándula pineal y sistema reticular¹², y todo ello a su vez sobre el hipotálamo y su gonadostato, definido en 1974 por Grumbach¹³. Se produciría un cambio en la sensibilidad de este gonadostato, permitiendo una

mayor producción de LH-RH; esta producción es pulsátil; siendo inicialmente estos pulsos de predominio nocturno, haciéndose paulatinamente más amplios y frecuentes^{14,15}, aumentando así la producción de LH y FSH por la hipófisis^{16,17}.

La respuesta de la hipófisis a la LH-RH aumenta con el inicio de la pubertad; a mayor tiempo de exposición a la LH-RH, se induce una mayor producción y liberación de FSH y LH¹⁸. Existe en las primeras fases de la pubertad un predominio de la FSH^{19,20} que estimula la formación del folículo ovárico, y actuando sobre las células de la granulosa, genera la producción de estrógenos²¹ que, a su vez, al actuar sobre las células efectoras, son los causantes de parte del crecimiento somático, vello sexual, desarrollo del clítoris y otros caracteres sexuales secundarios. La LH es responsable de la formación del cuerpo lúteo, estimulando las células de la teca, productoras de progesterona, que a su vez induce el desarrollo y crecimiento mamario, vaginal y uterino.

No tenemos que olvidar la función de las glándulas suprarrenales, que con la producción de andrógenos, estimula también el crecimiento y el desarrollo del vello sexual (adrenarquia); de hecho, los niveles de andrógenos procedentes de las suprarrenales comienzan a aumentar unos 4-5 años antes del inicio de la pubertad, pudiendo esto tener cierto efecto permisivo en la maduración hipotalámica^{22,23}.

La secreción de FSH/LH preovulatoria se produce cuando toda esta cascada de procesos culmina con un "feed-back" positivo de los esteroides sexuales a nivel hipotálamo-hipofisario; esto sucede tardíamente en el desarrollo de la pubertad, habiendo sido necesarios unos niveles de estrógenos elevados y mantenidos durante un largo periodo de tiempo²⁴.

Todos estos fenómenos se manifiestan clínicamente, y Tanner los ha clasificado en 5 estadios desde el I o infantil hasta el V o desarrollo totalmente adulto²⁵. (Figura 1)

EL EXAMEN FISICO

La exploración ginecológica es una parte esencial en la atención médica a las adolescentes. Indudablemente, la mayoría de las pacientes tienen cierta aprehensión y/o vergüenza de este tipo de examen de sus genitales, especialmente si se trata de primera exploración. Normalmente reciben información de este tema, como de tantas otras cosas, a través de amigas y compañeras, de forma habitualmente deformada y aterradorante²⁶.

Se recomienda realizar el primer examen ginecológico aproximadamente a los 18 años de edad, independientemente de la actividad sexual. Se debe adelantar si existe alguna de las siguientes razones: amenorrea, oligomenorrea, polimenorrea, dismenorrea importante, flujo vaginal, dolor abdominal de etiología no clara y actividad sexual (pasada o presente)^{27,28}.

Debemos tener en cuenta que estamos explorando a una adolescente, que una de sus preocupaciones principales es su cuerpo -su posible normalidad o anormalidad- y que intenta estar satisfecha con su imagen corporal, que ha cambiado radicalmente en poco tiempo.

La consulta debe poder cerrarse con llave, para evitar entradas "sorpresa" y, o bien contar con un biombo, o con una sala independiente para que la paciente pueda desnudarse con cierta intimidad y quedarse con una bata de exploración.

Los padres pueden permanecer durante la exploración, si la paciente lo desea, pero lo que realmente es necesario, es que esté presente una enfermera o auxiliar de "escopeta" mientras se realiza la exploración. La mayoría de las adolescentes de menor edad prefieren estar acompañadas por uno de los padres, generalmente la madre, pero las de mayor edad suelen preferir que esperen fuera y sea una enfermera la que les acompañe. Es muy importante que mientras se esté haciendo la exploración se vaya explicando lo que hacemos, informando que lo que se va encontrando es normal (si es que lo es) y teniendo siempre en cuenta el estadio de desarrollo puberal. La posición de la paciente depende del sexo del médico que realiza la exploración, si el que la realiza es de sexo femenino, la posición será en supino y si es de sexo masculino la postura semisentada será más adecuada, esto parece generar un menor grado de ansiedad, relacionándose con el contacto visual médico-paciente²⁹.

El momento de la exploración constituye una gran oportunidad para ofrecer educación sanitaria, como exploración periódica de la mama, Papanicolaou anual y otras medidas preventivas.

El examen externo debe incluir el vello pubiano y el periné, para descartar posibles lesiones, tamaño y aspecto del clítoris y glándulas de Bartolino, así como la presencia o ausencia de flujo vaginal y sus características.

En la mayoría de las ocasiones puede ser suficiente realizar una exploración genital externa y un tacto

rectal, en el que podemos identificar el útero y anejos. En caso de ser necesaria una visualización del cervix, el espéculo se lubrica con agua templada y nunca con lubricante quirúrgico ya que alteraría los cultivos en caso de ser estos necesarios. El cervix de las adolescentes puede tener un aspecto peculiar, que a veces puede ser difícil de diferenciar de una cervicitis, debido a que el epitelio columnar, normalmente situado en el endocervix, se une a sete nivel al epitelio escamoso del exocervix³⁰. En este momento se recogen muestras para cultivo y Papanicolaou, y por último se realiza la exploración bimanual y tacto vaginal, introduciendo uno o dos dedos en la vagina y palpando, con la otra mano en el abdomen, el cervix y el útero, prestando atención al dolor con la movilización uterina, y a la palpación de anejos, que en ocasiones son difíciles de identificar.

MENSTRUACION Y SUS ALTERACIONES

Las alteraciones más frecuentes de la menstruación en adolescentes y por las que más pueden ser consultados los pediatras son: hemorragia disfuncional, dismenorrea, oligomenorrea y amenorrea. Lo primero que debemos conocer es la regulación del ciclo menstrual.

Podemos dividir el ciclo menstrual en varias fases:

1. Fase folicular.- Durante este periodo la FSH comienza a estimular la maduración de varios folículos ováricos, predominando uno de ellos; la producción de estradiol (E_2) por las células de la granulosa aumenta³¹, con lo que se produce la proliferación endometrial y estrogenización del epitelio vaginal en respuesta al aumento del estradiol (E_2).
2. Ovulación.- El aumento de estradiol (E_2) de forma mantenida por encima de 200-300 pg/ml parece ser responsable del pico de LH y FSH, que inicia la ovulación y formación del cuerpo lúteo³².
3. Fase lútea.- El cuerpo lúteo produce gran cantidad de progesterona, que junto con el aumento del estradiol (E_2), producen un descenso en los niveles de LH y FSH. El endometrio, bajo la acción de la progesterona (P) pasa a la fase secretora y si no se produce la implantación del óvulo fecundado, el cuerpo lúteo involuciona en unos 12 días, disminuyendo los niveles de P y E_2 con lo que el endometrio se descama, produciéndose la menstruación.

Esta fase es la más constante en duración; siempre dura 14 ± 1 días, siendo las variaciones de duración de los ciclos normalmente a expensas de la fase folicular³³.

Durante los primeros 2 años después de la menarquia, la mayoría de los ciclos son anovulatorios (hasta un 43%, persistiendo un 20% hasta 5 años después)^{34,35}; es decir, no hay cuerpo lúteo que produzca progesterona y por tanto no existe fase secretora del endometrio; esto puede producir en ocasiones que la acción estrogénica, no contrarestanda por la progesterona, haga proliferar el endometrio hasta que este se descama de forma irregular produciendo una hemorragia disfuncional. Esta "menstruación" típicamente es NO dolorosa. Si existe dolor se deben descartar otras patologías asociadas. Esta hemorragia puede ser lo suficientemente intensa y prolongada como para causar una anemia importante que precise ingreso hospitalario.

El flujo normal de sangre menstrual dura unos 5 días (2-7); la cantidad de sangre que se pierde es de aproximadamente 40 cc (20-80), que equivalen a 4 compresas/tampones empapados al día, si son más de 6 sugiere un aumento del flujo de sangre. Es importante determinar si efectivamente están empapadas en sangre o si el aumento en el número es debido a un cambio exagerado de compresas mínimamente manchadas por parte de la adolescente.

La mayoría de las hemorragias disfuncionales no requieren atención médica y son autolimitadas. Si son lo suficientemente graves como para requerir ingreso hospitalario debemos descartar otra patología asociada, presente hasta en un 26% de los casos, siendo las más frecuentes las alteraciones de la coagulación³⁶.

El tratamiento es bastante sencillo. Si existe shock, lo prioritario es recuperar a la paciente de este y administrar estrógenos IV. para frenar el sangrado. Si se encuentra estable se iniciará el tratamiento con anticonceptivos orales conjugados, con alto nivel de estrógenos (35-50 μg etinil-estradiol) y gestágenos, a una dosis de 4 comp/día repartidos cada 6 horas, disminuyendo posteriormente hasta 1 comp/día hasta completar el ciclo de 21 días. La menstruación generada artificialmente será más copiosa de lo habitual y así hay que informarlo a las pacientes. Mantendremos el tratamiento durante 3-6 meses, retirándolo posteriormente con la esperanza de que la regulación hipotálamo-hipofisaria haya madurado. En caso de que no sea así y se presente de nuevo otra hemorragia disfuncional, se repetirá el tratamiento durante otros 3 a 6 meses, bien con anovulatorios conjugados o con gestágenos (medroxi-progesterona 10 mg) durante 5 días cada 30 días. Es excepcional la necesidad de un legrado uterino para controlar la hemorragia.

DISMENORREA

Es la razón más frecuente de ausencia escolar. Está asociada a ciclos ovulatorios, por lo que su incidencia va aumentando según la edad. Se presenta en un 39% de las niñas de 12 años y hasta en un 72% de las de 17 años; de todas ellas, tan solo un 15% consultan al médico en alguna ocasión, aunque la dismenorrea interfiera con su vida diaria³⁷.

Según la intensidad e incapacidad que crea la dismenorrea se puede clasificar en leve, moderada o severa.

Etiológicamente parece existir un factor genético, puesto que las hijas de mujeres con dismenorrea tienen una mayor incidencia³⁸. Se asocia a ciclos ovulatorios y a las variaciones cíclicas de la progesterona. Al disminuir esta y comenzar la menstruación, aumenta la síntesis de prostaglandinas E₂ y F₂ en el endometrio, y estas a su vez aumentan el tono uterino y sus contracciones, produciendo isquemia y dolor. Las pacientes con dismenorrea tienen un tono uterino basal más elevado. Además de la sintomatología de dolor localizado en abdomen, en más del 50% de los casos existe sintomatología sistémica asociada como náuseas, vómitos, fatiga, nerviosismo, mareos, diarrea o cefalea.

El diagnóstico diferencial debe de realizarse con la dismenorrea secundaria que se asocia a otras patologías (infecciones, embarazo, endometriosis, malformaciones congénitas, DIU, neoplasia).

El tratamiento fundamentalmente es con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas:

- . Ibuprofen - 400 mg/6h.
- . Naproxeno - 500 mg dosis inicial y 250 mg/12-8h.; se absorbe rápidamente y comienza su acción en 15-30 minutos; su larga vida media permite administrarlo solo 2 veces al día, lo que constituye una gran ventaja en la población adolescente.
- . Anticonceptivos orales: tienen la ventaja de que además previenen el embarazo, pero tardan 2-3 meses en ejercer su efecto, por lo que deben asociarse algunos de los anteriores durante ese periodo.
- . Nifedipina - produce relajación uterina en 20-30 minutos; es útil en diferenciar la dismenorrea primaria de la secundaria.

AMENORREA

La menarquia aparece habitualmente tras el "estirón" puberal y suele preceder a la maduración sexual completa; normalmente se produce durante el estadio puberal III-IV de Tanner, pero hasta un 15% de niñas no tienen la primera regla hasta después de haber alcanzado el estadio V; en estos casos suele existir historia familiar de pubertad y menarquia tardía.

Se define como amenorrea primaria o menarquia retrasada cuando:

- 1.- No ha habido evidencia de sangrado uterino a los 16 años de edad, con características sexuales secundarias retrasadas, o a los 18 años independientemente del desarrollo sexual.
- 2.- Ausencia de sangrado uterino espontáneo, a pesar de haber alcanzado desde un año antes un estadio de desarrollo puberal de Tanner V o un desarrollo mamario desde 5 años antes.
- 3.- Ausencia de menstruación un año después de haber alcanzado la velocidad máxima de crecimiento.

Se considera amenorrea secundaria cuando después de haber presentado la menstruación en alguna ocasión esta desaparece durante 6 meses consecutivos.

La etiología de la amenorrea tanto primaria como secundaria es múltiple, como se refleja en la Tabla I.

Una causa cada vez más frecuente de amenorrea, son los deportes de competición, especialmente el ballet/danza y las corredoras de resistencia; esta suele revertir al abandonar el entrenamiento. Las atletas que al comienzo del entrenamiento intensivo tienen una menstruación regular suelen mantenerla, siendo generalmente las que tienen alguna alteración previa en las que se acentúa, demostrándose alteraciones en la fase lútea del ciclo. Así mismo, vemos cada vez más frecuentemente anorexias nerviosas, que para que vuelvan a tener una menstruación regular deben de ganar peso incluso por encima del que tenían previamente. En estos casos, existe tanto un déficit de estrógenos como de progesterona, habiéndose demostrado una mayor incidencia de osteoporosis y disminución de la densidad ósea, que estaría más relacionada con el desequilibrio hormonal que con la ingesta de calcio en la dieta, recomendándose el control con estrógenos/progesterona de forma cíclica y suplementación con 1500 mg/día de calcio en la dieta^{39,40}.

Existe otra "epidemia" de amenorrea secundaria en la adolescencia, que es el embarazo. En España las relaciones sexuales de los adolescentes se han hecho cada vez más frecuentes, siendo de hecho el único grupo de edad en el que la natalidad ha aumentado⁴¹.

Otra causa común de amenorrea son las anatómicas. La más frecuente es el himen imperforado, pero puede existir un amplio rango de malformaciones, desde ausencia de útero y vagina hasta duplicación de todo el sistema genital. Esto se asocia con malformaciones renales que deben descartarse una vez solucionada la obstrucción del tracto genital⁴².

Si se descartan el embarazo, anomalías cromosómicas y/o anatómicas, puede inducirse la menstruación con progesterona, 10 mg. VO. durante 5 días; una respuesta positiva indica la existencia de unos niveles circulantes de estradiol (E₂) por encima de 40 pg/ml, suficientes para hacer proliferar al endometrio⁴³. En caso de ser negativa, es necesario realizar una investigación etiológica más profunda.

OVARIO POLIQUISTICO

El ovario poliquístico se debe sospechar en adolescentes con irregularidades en la menstruación, especialmente si se asocia con hirsutismo y obesidad. Es una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario que da lugar a una anovulación temporal o permanente.

Existe una elevación de LH circulante y una supresión relativa de la FSH, siendo la relación LH/FSH de aproximadamente 3/1. Esto hace que exista una hiperplasia de las células tecaes, y en ausencia de las variaciones cíclicas normales de LH y FSH el desarrollo folicular es caótico, y sin la presencia de un folículo dominante aparecen múltiples quistes de distintos tamaños.

La hiperplasia de las células tecaes conlleva un aumento en la producción de andrógenos. La androstenendiona y la producción adrenal de dehidroepiandrosterona-sulfato se encuentran así mismo aumentadas, siendo los niveles de testosterona normales o discretamente elevados. El estradiol (E₂) circulante es normal, pero los niveles de estrona (E₁) están elevados; además, la androstenendiona se convierte periféricamente en estrona (E₁) por la aromatasas del tejido adiposo, lo que estimula la producción de LH y suprime la de FSH, perpetuando el círculo vicioso.

El tratamiento de elección, en adolescentes, son los contraceptivos orales conjugados; estos actuarían suprimiendo la producción de LH, disminuyendo así la producción de andrógenos ováricos; al aumentar la capacidad de la proteína transportadora de la testosterona, también disminuirían los niveles libres de esta hormona. Se pueden considerar los anovulatorios que asocian etinilestradiol con ciproterona en los casos con hirsutismo marcado⁴⁴.

DOLOR ABDOMINAL PELVICO

El dolor abdominal pélvico es otro motivo frecuente de consulta en niñas adolescentes. Como casi todo dolor abdominal, constituye un campo nebuloso que puede incluir causas ginecológicas, no ginecológicas (quirúrgicas o no), funcionales y psicósomáticas.

El dolor de presentación aguda de origen ginecológico puede ser clasificado en infeccioso, ruptura o torsión; incluye la enfermedad inflamatoria pélvica y el absceso tubo ovárico, ruptura de quiste folicular, Mittelschmerz, ruptura de quiste de cuerpo lúteo, torsión ovárica o de hidátide y embarazo ectópico. Generalmente el diagnóstico puede hacerse mediante la clínica y ecografía; si persiste alguna duda, se debe realizar una laparoscopia exploradora.

El dolor pélvico crónico se define como un dolor en zona pélvica persistente durante al menos 3 meses, de características cíclicas, constante o intermitente, y que, desde luego, es motivo de desesperación, tanto para el paciente como para su médico. En el diagnóstico diferencial, además de incluir las causas meramente ginecológicas, se deben descartar otras de origen gastro-intestinal, del tracto urinario, ortopédicas y psicológicas.

Si no se consigue llegar a ningún diagnóstico se recurrirá a la exploración laparoscópica; en estos casos se ha encontrado una incidencia de hasta un 45% de endometriosis, que aumenta su incidencia con la edad de la paciente, y una serositis en pacientes más jóvenes, que podría corresponder al comienzo de la endometriosis. A pesar de ello, hasta en un 25% de los casos no se consigue identificar ninguna patología, aunque no debe despreciarse el valor de una laparoscopia sin hallazgos en el difícil manejo de estas pacientes⁴⁵.

¹ Malus M, LaChance P, Lamy L, et al. Priorities in adolescent health care: The

teenager's viewpoint. *J Fam Pract* 1987; 25:159.

² Walker D, Cross A, Heyman P, et al. Comparison between inner city and private school adolescents' perception of health problems. *J Adolesc Health Care* 1985; 6:298.

³ Comerci G, Witzke D, Scire A. Adolescent medicine education in pediatric residency program following the 1978 Task Force on Pediatric Education report. *J Adolesc Health Care* 1987; 8:356.

⁴ Neinstein L, Shapiro J. Pediatrician's self-evaluation of adolescent care training, skills, and interest. *J Adolesc Health Care* 1986; 7:18.

⁵ Orr M. Private physicians and the provision of contraceptives to adolescents. *Fam Plann Perspect* 1984; 16:83.

⁶ Graves C, Bridge M, Nyhuis W. Residents' perception of their skill level in the clinical management of adolescent health problems. *J Adolesc Health Care* 1987; 8:413.

⁷ Frisch R, Revelle R: Height and weight at menarche and a hypothesis of menarche. *Arch Dis Childh* 1971; 46:695.

⁸ Penny R, Goldstein IP, Frasier SD: Gonadotropin excretion and body composition. *Pediatrics* 1978; 61:294.

⁹ Frisch R: Critical weight at menarche, initiation of the adolescent growth spurt, and control of puberty. In: Grumbach MM, Grave GD, Mayer FE (eds): *The control of the onset of puberty*. New York, John Wiley and Sons, 1974.

¹⁰ Crawford J, Osler D: Body composition at menarche the Frisch-Revelle Hypothesis revisited. *Pediatrics* 1975; 56:449.

¹¹ Jonhston F, Roche A, Schell L, et al: Critical weight at menarche. *Am J Dis Child* 1975; 129:19.

¹² Job JC, Canlorbe P. The sex glands. In: Job JC, Pierson M, eds. *Pediatric endocrinology*. New York: John Wiley and sons, 1981.

¹³ Grumbach M, Roth J, Kaplan S, et al. Hypothalamic-pituitary regulation of puberty in man: Evidence of concepts derived from clinical research. In: Grumbach M, Grave G, Mayer F, eds. *The control of the onset of puberty*. New York: John Wiley and sons, 1974.

¹⁴ Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Rec Prog Horm Res* 1980; 36:53.

- ¹⁵ Corley KP, Valk T, Kelch R, et al. Estimation of GnRH pulse amplitude during pubertal development. *Pediatr Res* 1981; 15:157.
- ¹⁶ Kulin H, Moore RG, Satner S. Circadian rhythms in gonadotropins excretion in prepubertal and pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42:770.
- ¹⁷ Chipman J, Moore R, Marks J, et al. Interrelationship of plasma and urinary gonadotropins: correlation for 24 hours, for sleep/wake periods, and for 3 hours after luteinizing hormone-releasing hormone stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:225.
- ¹⁸ Hoff J, Lasley B, Wang C, et al. The two pools of pituitary gonadotropin: regulation during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44:302
- ¹⁹ Kulin H, Reiter E. Gonadotropins during childhood and adolescence: a review. *Pediatrics* 1972; 51:260.
- ²⁰ Winter JS, Faiman C. Pituitary-gonadal relations in female children and adolescents. *Pediatr Res* 1973; 7:948.
- ²¹ Richards J. Maturation of ovarian follicles: actions and interactions of pituitary and ovarian hormones on follicular cell differentiation. *Physiol Rev* 1980; 60:51.
- ²² Forest M, Peretti E, Bertrand J. Hypothalamic-pituitary-gonadal relationships in man from birth to puberty. *Clin Endocrinol* 1976; 5:551.
- ²³ Sizonenko P, Paunier L. Hormonal changes in puberty. III: Correlation of plasma dehydroepiandrosterone, testosterone, FSH and LH with stages of puberty and bone age in normal boys and girls and in patients with Addison's disease or hypogonadism or with premature or late adrenarche. *J Clin Endocrinol* 1975; 41:894.
- ²⁴ Rosenfield R. The Ovary and female sexual maturation. In: Kaplan S, eds. *Clinical pediatric and adolescent endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1982:217.
- ²⁵ Tanner JM. *Growth at adolescence*. Oxford: Blackwell, 1962.
- ²⁶ Millstein S, Adler N, Irwing C. Source of anxiety about pelvic examinations among adolescent females. *Sexually active teenagers* 1988; 2:66.
- ²⁷ Emans S. Pediatric examination of the adolescent. *Ped Rev* 1983; 4:307.
- ²⁸ Deisher R, Remafedi G. Adolescent sexuality. In: Hoffmann A, Greydanus D, eds. *Adolescent Medicine*. Norwalk: Appleton and Lange, 1989; 337.
- ²⁹ Seymore C, DuRant R, Jay S, et al. Influence of position during examination, and

sex or examiner on patient anxiety during pelvic examination. *J Ped* 1986; 108:312.

³⁰ Braverman P, Strasburger V. Why adolescent gynecology?. *Pediatricians and pelvic examinations. Ped Clin North Am* 1989; 36:471.

³¹ McNatty K, Makris A, de Gracia C, et al. Esteroidogenesis by recombined follicular cells from the human ovary in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:1286.

³² March C, Goebelsman U, Nakamura R, et al. Roles of estradiol and progesterone in eliciting the midcycle luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone surges. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49:507.

³³ Ross G, Cargile C, Lipsett M, et al. Pituitary and gonadal hormones in women during spontaneous and individual ovulatory cycles. *Rec Prog Horm Res* 1970; 26:1.

³⁴ Southam A, Richart R. The prognosis for adolescents with menstrual abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94:637.

³⁵ Talbert LM, Hammon MG, Groff T et al: Relationship of age and pubertal development to ovulation in adolescent girls. *Obstet Gynecol* 1985; 60:542.

³⁶ Claessens E, Cowell C: Acute adolescent menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139:277.

³⁷ Klein J, Litt I: Epidemiology of adolescent dysmenorrhea. *Pediatrics* 1981; 68:661.

³⁸ Kantero R, Widholm I: Correlations of menstrual traits between adolescent girls and their mothers. *Acta Obstet Gynecol Scand(Suppl)* 1971; 14:30.

³⁹ Prior J, Vigna Y, Schechter M, Burgess A. Spinal bone loss and ovulatory disturbances. *N Engl J Med* 1990; 323:1221.

⁴⁰ Bachrach L, Guido D, Katzman D, Litt I, Marcus R. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics* 1990; 86:440.

⁴¹ Instituto Nacional de Estadística. 1986.

⁴² Dewhurst J. Genital tract obstruction. *Pediatr Clin North Am* 1981; 28:331.

⁴³ Neinstein LS: Amenorrhea. En: Neinstein LS (eds): *Adolescent Health Care*. Baltimore, Urban and Schwarzenberg, 1984.

⁴⁴ McKenna TJ. Pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1988; 318:558.

⁴⁵ Goldstein DP. Acute and chronic pelvic pain. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36:573.