



Prof. Dra. María Franchina
Dra. en Medicina. Docente Autorizada de la U.B.A.
Directora del curso de Especialista en
Tocoginecología de la UBA, sede Hospital N. López
de Lanús.
Directora del primer curso de especialista en
Endocrinología Ginecológica (disciplina asociada a
ginecología) del Colegio de Médicos D II.

CAMBIOS ENDÓCRINOS en la TRANSICIÓN A LA MENOPAUSIA

CAMBIOS ENDÓCRINOS en la TRANSICIÓN a la MENOPAUSIA

- **Objetivos:**

Determinar los cambios endócrinos que se producen en la transición a la menopausia e identificar sus manifestaciones clínicas.

Evaluar casos clínicos en base a una integración endocrino-clínica de los conceptos.

ETAPAS ENDÓCRINAS de la MUJER

Etapas:

Fetal

Neonatal

Infancia

Pubertad

Adolescencia

Reproductiva

Transición a la Menopausia

Postmenopausia

Caso Clínico I

Paciente de 44 años.

Motivo de consulta: Alteraciones del ciclo. Refiere períodos de 40 días que alternan con otros de 45y 30 días, desde hace 6 meses. Asintomática, con algunos sofocos esporádicos.

Examen ginecológico Normal.

¿ Qué estudios del laboratorio endócrino solicitaría?

Caso clínico I

Estudios Solicitados:

FSH – PRL – Estradiol – Perfil Tiroideo

Resultados:

FSH: 20mUI/ml

PRL: 8 ng/ml

Estradiol: 60pg/ml

Perfil tiroideo normal.

Caso clínico I

La paciente desea gesta:

Asesoramiento preconcepcional.

Repetir FSH. (FSH: 15UI/ml)

Dosaje de HAM

Recuento de Folículos Antrales.

Inhibina B.

Caso clínico I

Paciente que está en una

Etapa de transición temprana a la menopausia:

FSH: variable alta

Ciclos irregulares

Estradiol en fase folicular

temprana : elevado , variable

Caso Clínico II

Paciente de 47 años.

Motivo de consulta: Amenorreas (FUM: hace 3 meses) desde hace aproximadamente un año.

Refiere síntomas de sofocos, irritabilidad, insomnio, aumento de peso.

Examen ginecológico: normal.

Estudios de laboratorio Endocrinológico solicitados:

FSH:45mUI/ml- LH: 40mUI/ml- Estradiol: 80pg/ml

PRL: 15ng/ml- perfil tiroideo normal.

Caso Clínico II

- Repetir FSH.
- FSH: 50mUI/ml.

- Paciente con
- Síntomas climatéricos : sofocos, irritabilidad, insomnio.
- FSH sostenidamente elevada.
- Estradiol en fase folicular temprana elevado.

Transición a la Menopausia

Proceso dinámico

Se inicia con las primeras irregularidades

Menstruales, termina con el final de los ciclos
menstruales.

Patrón de Cambios hormonales.



**MODELO REPRODUCTIVO del AGING
Sistema STRAW.(2001).**

Transición a la Menopausia

Reducción del Número de Folículos

Falla del eje H-H-G. compensada
FSH mantiene relativamente
La Foliculogénesis y Ovulación

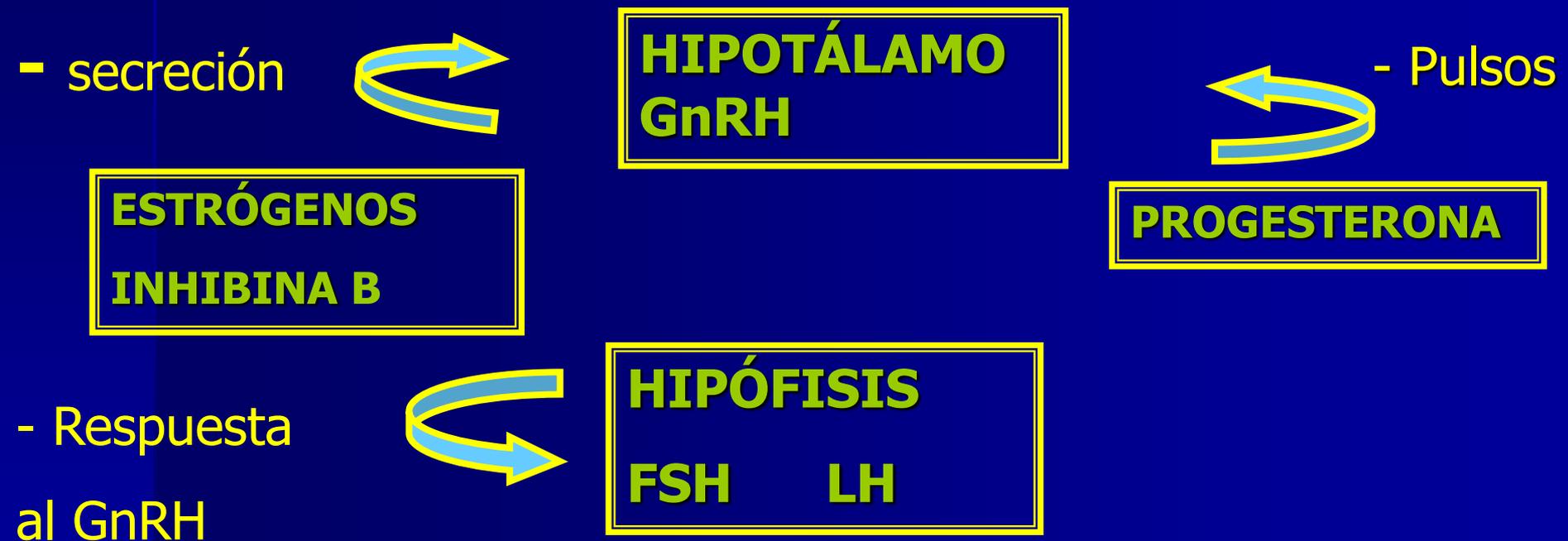


Fertilidad Reducida

Ovario Incapaz de Producir Folículos en Menopausia

Endocrinología de la transición

I- Cambios Hipotálamo- Hipofisarios:



INHIBINA B: marcador del N° de Células de la Granulosa

En MENOPAUSIA

**Disminuida función
Ovárica**



**Aumento de
Frecuencia de
Pulsos GnRH**



**Aumento de
Gonadotrofinas**

Aumento Neuropéptidos

Kisspeptinas



**Disminución
dimorfinas**



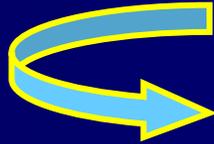
Bentzen J. J.C.End.Met. 2013; 98(4): 1602-11.

SHAW N. J.C.End.Met. 2010; 95(4) 1955-61

Hall J. End.Met.C.N:Am. 2004;33(4):637-59.

Aging Hipotálamo - Hipofisario

HIPOTÁLAMO



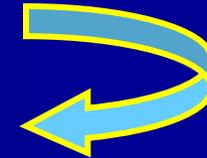
GnRH
Disminuye sus
Pulsos (22%)



Compensado
14%
Por disminución
de act ovárica

AGING
Independiente del
OVARIO

HIPÓFISIS



Disminución de
FSH-LH (30-40%)
Atenuación de la
Respuesta a GnRH

OVARIO
ESTRÓGENOS
Feedback- conservado

Interacción de Cambios Hormonales con el Aging Reproductivo

FSH: aumenta antes de la Menopausia.

Inhibina B: Feedback Negativo sobre FSH.

HAM: presente en pequeños folículos en crecimiento.

Marcador del Número de Folículos Ováricos

Recuento de Folículos Antrales.



Desarrollo Folicular, Secreción de Estrógenos y Aging

**Mecanismos
Compensadores
Intraováricos**

**Continuo desarrollo
Folicular y
mantenimiento de
niveles de Estrógenos**

Aumento de FSH

**Aumento del reclutamiento
de Folículos Primordiales**

HAM

**Inhibe acción de
FSH sobre Folículos
Primordiales**

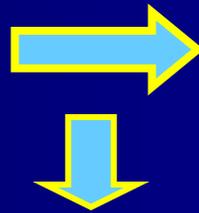
Aumento de pérdida de Folículos

**Aumento de Niveles de Estrógenos
Fase Folicular Temprana**

Asincronía y tardía Deplesi3n de Estr3genos

Variabilidad Hormonal en la Transición

**Atenuación de la
Respuesta
Hipofisaria al
GnRH con el Aging**



**Anormal Dinámica
Cíclica de la
Perimenopausia**

Alteraciones del Ciclo

Mastalgia

Hot Flashes

Perturbaciones del Sueño

Cambios del Estado de Ánimo

SISTEMA STRAW

Stage of the Reproductive Aging Workshop

Estadio -5 -4: Etapa Reproductiva

Estadio -3: Reproducción Tardía

Estadio -2 -1: Transición a la Menopausia

Estadio 0: Menopausia (FUM).

Estadio 1 2: Postmenopausia.

Wood N. Menopause; 2014; 21(4): 646-652

ENDOCRINOLOGÍA de la TRANSICIÓN

Los Cambios Cualitativos en Estradiol superpuestos en relación al sistema STRAW+10 para el aging reproductivo, reflejan el resultado de los cambios compensatorios iniciales que preservan la folículogénesis y la progresiva pérdida de compensación con marcada variabilidad hormonal conduciendo a la FUM, seguida de una baja y estable secreción Estrogénica.



CRITERIOS	E.Repr. Pico	E. Rep. Tardía	Trans. Tempr.	Trans. Tardía	Post- menopausia	
Ciclo Menst.	Normal	Pequeños cambios	Extensión variable	Amenorrea más de 60 días		
FSH	baja	variable	Alta. variable	>25mUI	Alta	
HAM	baja	baja	baja	baja	Muy baja	
Inhibina B	baja	baja	baja	baja	Muy baja	
Rto. Fol. Antrales	bajo	bajo	bajo	bajo	Muy bajo	
Estradiol	Normal	Normal	Normal	Alto Variable	Bajo	

Estadío de Reproducción tardía

Estadío -3:

FSH: 10mU/ml. Nivel de corte entre Reserva Ovárica Normal y disminuida.

Estradiol: > 80pg/ml. Elevado en fase folicular temprana. Tiene el mismo valor que la FSH elevada.

RESTAGE STUDY

Harlow y col.

Mujeres de 60 o más días de amenorrea, con niveles de FSH elevado (sostenidos), definen la Transición Tardía.

Estudiaron: FSH-LH-Estradiol-SDHEA_Testosterona-Inhibina.

Estadios -1 al +1 

**MAYORES SÍNTOMAS
MENOPÁUSICOS**

Estudios STRAW-PENN-5 -ROSTAGE

- La Reserva Ovárica declina antes que ocurran las Anormalidades del ciclo
- Cualquier anomalía del ciclo a esta edad(35-44años) debe ser tomada seriamente y considerada una razón.



Aconsejar a la paciente acerca de posibilidades de una Menopausia Precoz y Fertilidad.

MELBOURNE WOMENS' MIDLIFE HEALTH PROJECT

Importante estudio Longitudinal de la Transición a la Menopausia .Australia. Mujeres de 45-55años (1991).

Objetivo: cuantificar los niveles hormonales y su correlación con las distintas etapas.

Burger (1995) publicó Primeros resultados.

**La Disminución
de INHIBINA B**



**Crítica Reducción
Tamaño Folicular**

**Reserva Folicular y Fertilidad
Declinan mucho antes que el ciclo Menstrual**

Estudio SWAN

- Estudio natural de la Transición a la Menopausia. Mujeres 40-55 años. 1995. Estudio longitudinal. Pacientes en amenorrea(más de 3 meses). Sin THR.
- Estudios : Peso, Altura, BMI, FSH, controles anuales.
- Subestudios:
 - DMO
 - Morbilidad Psiquiátrica
 - Sueño
 - Marcadores C.V.
 - Grosor de la Íntima Media de la Carótida.
 - Calcificación de la coronaria.

Estudio SWAN

Hallazgos:

Progresión a la Transición Tardía a la menopausia



Aumento de Hot Flashes

Síntomas Depresivos

Pérdida de Masa Ósea

Aumento de RCV. Alt Lipídicas

PENN OVARIAN AGING STUDY (1995-2007)

★ Objetivo:

Predecir la entrada a los estadios más tempranos de la transición a la Menopausia.

★ Estadio más tardío: Más amplio aumento de FSH.

★ Tabaquismo aceleró el cambio de estadio.

★ Los cambios del Estradiol no son significativos entre los estadios.

Los valores más altos están al inicio de la Transición.

★ Síntomas Depresivos, mayor probabilidad en esta etapa.

PENN OVARIAN AGING STUDY

Estradiol fue afectado por la edad. Disminuyó linealmente entre los 46 -54 años.

Inhibina B disminuyó 2,5 años antes de la menopausia



OBESIDAD y MARCADORES HORMONALES (POAS)

Evaluación de los estadios de Transición en Obesas.(modelo de Regresión Lineal)

Transición a la menopausia de mujeres Obesas



Menores niveles de Estradiol

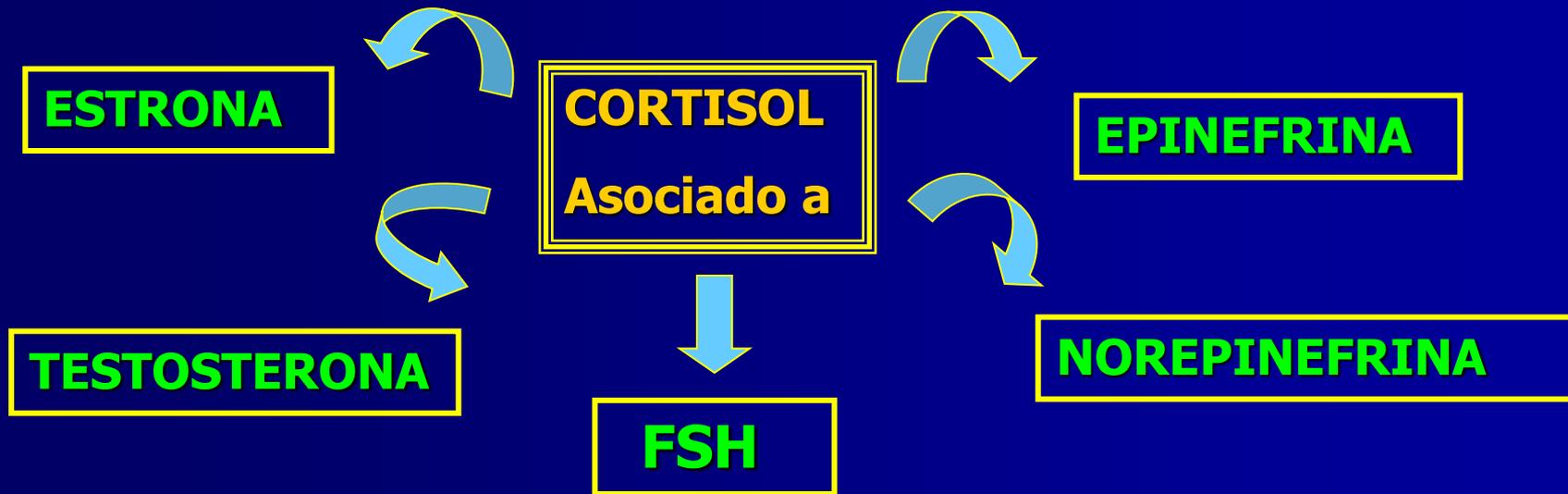
Disminución más temprana de Inhibina B

Menor aumento de FSH.

La OBESIDAD afecta Adversamente los Marcadores del AGING OVÁRICO que provienen del Ovario

SEATTLE MIDLIFE WOMEN'S HEALTH STUDY

2009 publicaron los niveles del Cortisol durante la Transición a la Menopausia



**Cortisol aumentaba progresivamente en los distintos estadios.
No se halló correlación significativa del Stress con estas sustancias.**

Cambios Hormonales en la Transición a la Menopausia

Estudio de Klein y col.

Análisis de Folículos y dinámica de Ovocitos durante el aging reproductivo.

Mujeres 40-45años con ciclos menstruales regulares.

Hallazgos:

Fase Folicular Acortada (aumento de Estradiol basal).

Índice de crecimiento folicular Normal.

Ascenso de FSH.

Cambios hormonales en la transición de la Menopausia

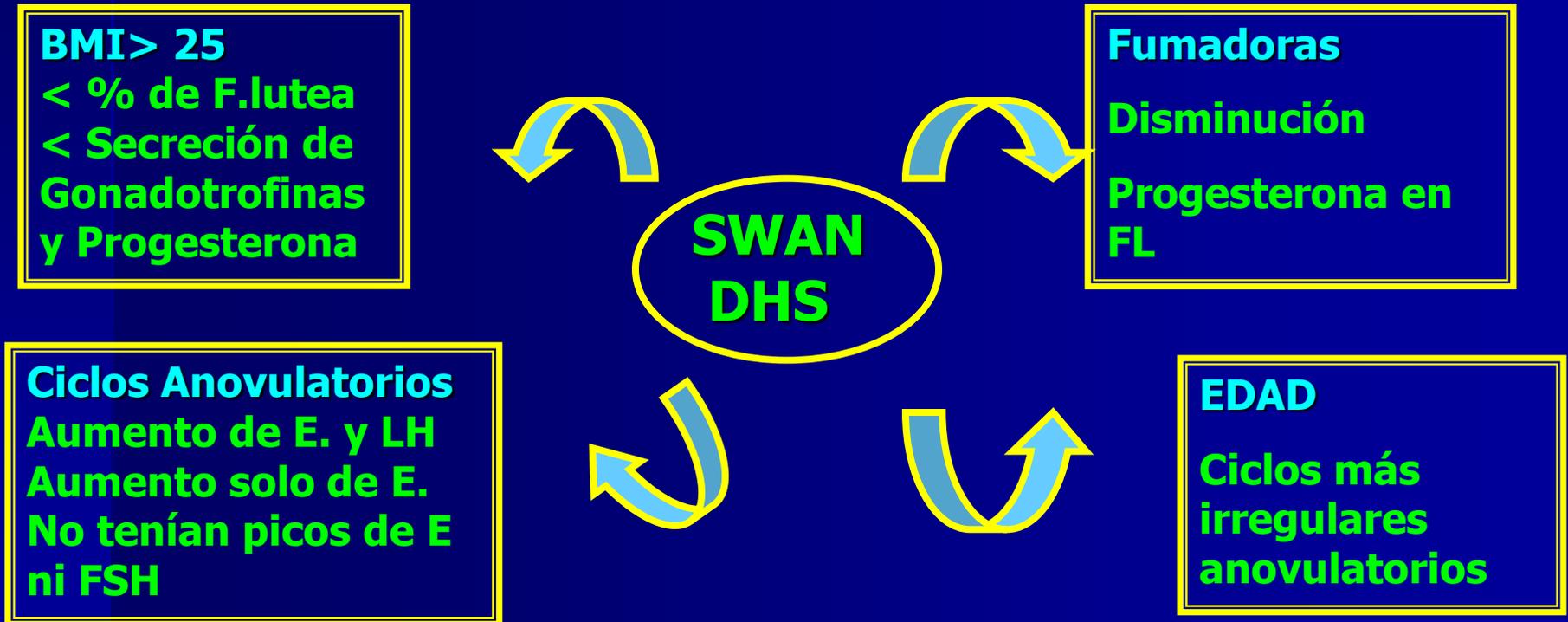
Santoro y col.

**Estudio de ciclo en mujeres mayores con
anormalidades menstruales**

**Foliculogénesis acelerada
Ovulación en folículos más pequeños
Estos folículos tienen un Desorganizado
Proceso Meiótico**

Estudio Hormonal Diario- SWAN

990 mujeres. Determinaciones diarias urinarias
Correlación entre patrones hormonales y
Edad, Tabaquismo, Etnicidad, BMI.



SWAN – Estudio Hormonal Diario

2004-Análisis de 160 mujeres con ciclos anovulatorios del grupo anterior.

Grupo1: buena función H-Hipofisaria (E↑ y LH).

Grupo2: buena función Ovárica. (sólo aumento de E.)

Grupo3: Sin picos de E. ni LH. Más intensos síntomas.

**La falta de respuesta de LH al Estrógeno sugiere:
una Disminución de la Sensibilidad al Estrógeno
y una Progresiva disminución de la Fase Lútea
acompaña la Transición a la Menopausia**

Integración de Conceptos

TRANSICIÓN TEMPRANA

Ciclicidad preservada
Altos patrones variables de
Gonadotrofinas y
esteroides sexuales



PROGRESIÓN en la TRANSICIÓN.

Empieza la falla Folicular
y disminuye la prod. De
H. Sexuales



Cese eventual de los ciclos.
Continúa la Prod. De E. de 6
meses a dos años



Pérdida Inicial
del freno de
INHIBINA sobre
FSH

Estado Sostenido de
HIPOGONADISMO-
HIPERGONADOTRÓFICO

Predictores de Menopausia

No se identificó un correcto **PREDICTOR de MENOPAUSIA**
1982 – Marcador Endometrial.

Grupo de Michigan:

Investigó **Predictores de la FUM: HAM**

INHIBINA B

FSH

Concluyeron

HAM  **Mejor Marcador ,cayó 5 años
antes de la FUM.**

INHIBINA B **cayó 4 años antes.**

FSH y Estradiol no fueron relevantes.

Factores asociados a una Menopausia más Temprana



Conclusiones

- **La Transición a la Menopausia es un Período esencialmente irregular.**
- Adquisición de una Infertilidad irreversible.
- Período preclínico de la senescencia ovárica está pobremente definido.
- Desde el inicio al final de este período ocurren cambios hormonales, clínicamente surgen los Hot Flashes, síntomas vaginales, trast. Del sueño, del ánimo, etc.
- **Perimenopausia** se define como el período inmediato anterior a la menopausia cuando las características endócrinas, biológicas y clínicas de aproximación a la menopausia se inician hacia un año después de la Menopausia.

Conclusiones

Mujeres con mayor BMI, aunque no tengan una Menopausia adelantada, están más predispuestas a tener Hot Flashes, menor secreción hormonal, más irregularidades menstruales.

Luego de la Menopausia cambia (por los Estrógenos periféricos).

De todas las hormonas estudiadas, la HAM parece ser el marcador más promisorio de esta etapa.

Muchas Gracias por su Atención

