



**asociación argentina para  
el estudio del climaterio**  
Ciencia y técnica al servicio de la mujer climatérica

# CURSO DE POSTGRADO DE FORMACION EN CLIMATERIO

Cambios fisiopatológicos durante el  
climaterio

**Carolina Simonet**

Scio de Ginecología HIGA San Martin La Plata

JTP Facultad de Medicina UNLP

Miembro de AAPEC



# Definiciones y conceptos basicos

# Climaterio

Periodo comprendido entre el inicio de la declinación de la función ovárica y el comienzo de la senilidad



Determina la transición del estado reproductivo al estado No reproductivo

En este periodo la dotación folicular comienza a agotarse y por ende , la disminución de células con capacidad hormonal van determinando que finalice la producción cíclica de esteroides y péptidos ováricos

# ETAPAS DEL CLIMATERIO

## PERIMENOPAUSIA

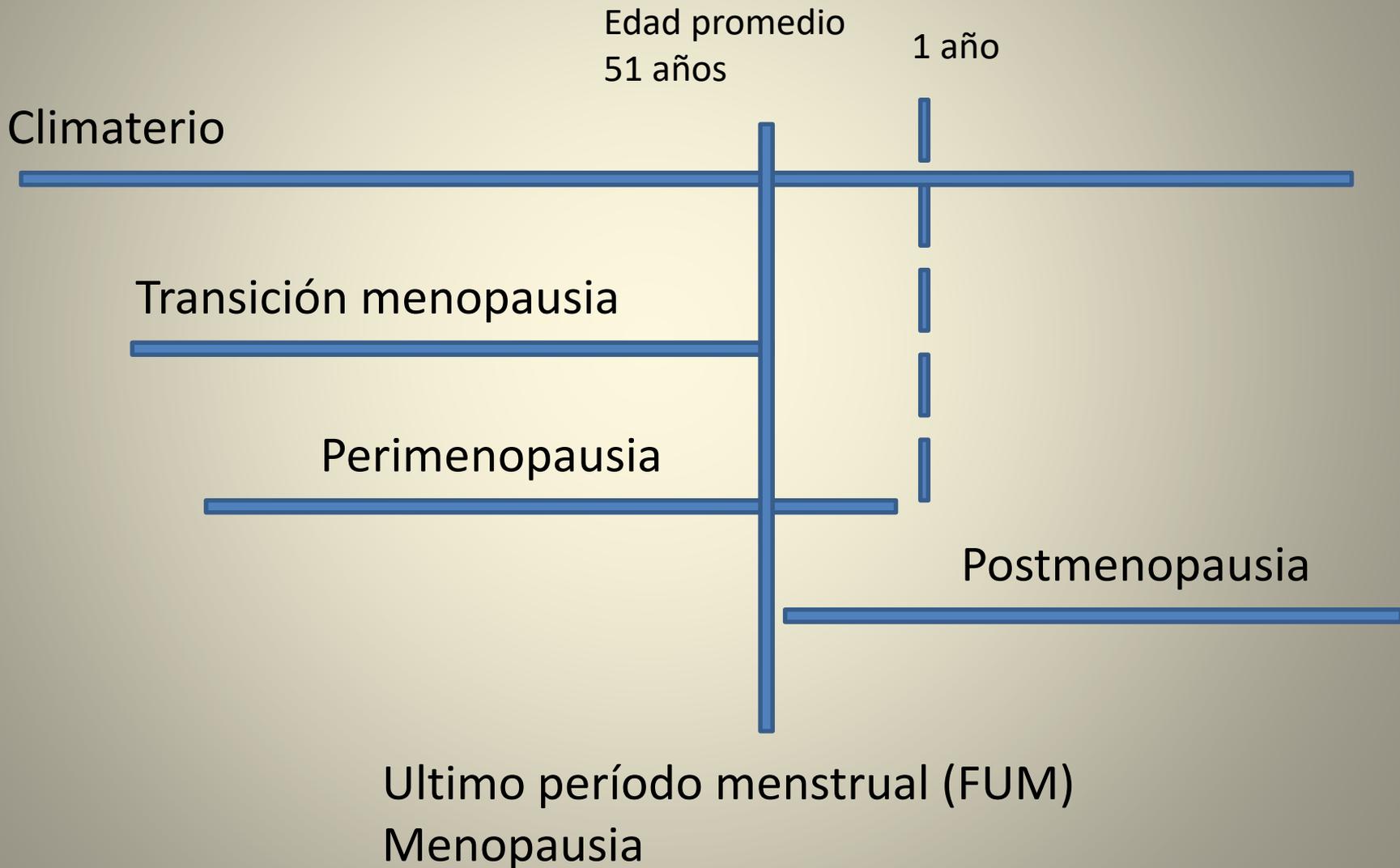
Precede a la menopausia y se extiende hasta 1 año después de la FUM.  
Puede durar hasta 7 años

## MENOPAUSIA

Cese permanente de la menstruación .  
Resulta de la pérdida de la actividad folicular ovárica .  
FUM

## POSTMENOPAUSIA

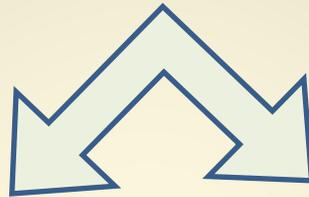
Comprende el periodo que transcurre luego del año de la FUM



# Fisiopatología

Las gonias o células germinales primordiales adquieren el sexo cromosómico del huevo donde se originan

Al llegar al pliegue germinal



ESPERMATOGONIAS



Mantienen su actividad replicativa

OOGONIAS



Entran en MEIOSIS



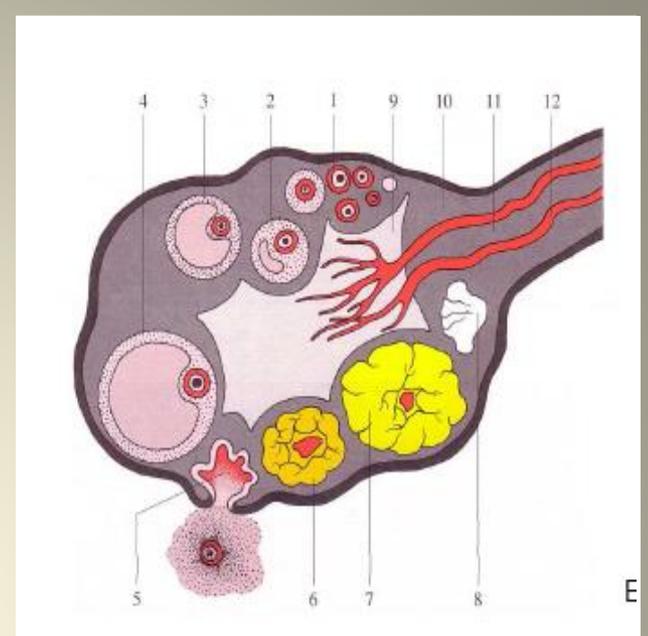
Cesan su act replicativa



**El N° total No se incrementa mas**

El agotamiento del pool original de oocitos es la causa ultima de la menopausia

- 20 semanas de gestación: 6 millones
- Nacimiento: 2 millones
- Menarquia: 400.000
- 38-40 años: +/- 25.000
- Total de ovulaciones: 500



Esta pérdida prenatal esta regulada por genes ubicados en e cromosoma X

- Regiones 13 – 21 y 24- 26 del brazo largo
- Centrómero hacia la región 1 del brazo corto

Si bien queda claro que el proceso de la menopausia esta esencialmente determinado por el agotamiento de la reserva de oocitos , se admite la influencia de los efectos del ENVEJECIMIENTO del EJE HIPOTÁLAMO – HIPOFISARIO



Secreción anormal de GnRH  
en la etapa previa a la menopausia

Por lo tanto:

La menopausia esta determinada por fenómenos que integran el proceso de ENVEJECIMIENTO, pero el cese de la función reproductiva y la privación de ESTRÓGENOS



Cambios que acentúan las modificaciones del envejecimiento

# STRAW

## Stages of Reproductive Aging Workshop

- En julio del 2001 un grupo de expertos propone un sistema de estatificación de la disminución de la actividad ovárica ,con el objetivo de unificar criterios para un correcto diagnóstico y tratamiento

Estadios	- 5	- 4	- 3	- 2	- 1	+ 1	+ 2
	Período reproductivo			Transición		Postmenopausia	
	Inicial	Medio	Tardío	Inicial	Tardía	Inicial	Tardía
				Perimenopausia			
Duración	variable			variable		1 a 4 años	hasta la muerte
Ciclo menstrual	Variable a regular	Regular		Variable	Variable y amenorrea	Amenorrea	
FSH	Normal		Elevado	Elevado		Elevado	

Jain A et al. Clinical Obst and Gynecol 2005; 48: 295-311

## STROW + 10 (2011)

Confeccionado en el año 2011, por profesionales de diferentes disciplinas, con el objetivo de actualizar los criterios propuestos por el STRAW



- Se incluyeron datos de estudios realizados en mujeres con enfermedades crónicas y desórdenes endocrinos
- Se incluyeron marcadores ováricos como HAM e Inhibina B
- SE incluyeron marcadores ováricos ecográficos : recuento de folículos antrales

# STRAW (limitaciones)



- Falta de aplicabilidad en diferentes poblaciones
- Aplicado solo en mujeres sanas



**No se aplica en**

- Fumadoras
- IMC > 30 o < 18
- Histerectomizadas
- Anatomía uterina anormal
- Anatomía ovárica anormal
- Irregularidades menstruales crónicas

# Se definieron tres grandes estadios

- Reproductivo
- Transición a la menopausia
- Posmenopausia

Cada uno de ellos dividido en temprano, medio (solo el reproductivo ) y tardío.



Los estadios se determinan de acuerdo a:

Ciclo menstrual (criterio principal)

Rto de folículos antrales, FSH, HAM, InhB (criterios de apoyo)

Sintomatología : SVM y SGM

# ◆ STRAW + 10

		MENARCA				0		FINAL DE PERIODO MENSTRUAL			
ETAPAS	-5	-4	-3B	-3A	-2	-1	+1A	+1B	+1C	2	
TERMINOLOGIA	REPRODUCTIVA				TRANSICION		POSTMENOPAUSIA				
	TEMPRANA	PICO	TARDIA		TEMPRANA	TARDIA	TEMPRANA			TARDIA	
					PERIMENOPAUSIA						
DURACION	Variable				Variable	1-3 años	2 años	3 - 6 años	Hasta fallecimiento		
<b>CRITERIOS PRINCIPALES</b>											
CICLOS MENSTRUALES	Variable - Regular	Regular	Regular	Cambios sutiles en el flujo o duracion	Duracion Variable (> 7 dias de lo normal)	Intervalos de amenorrea (>60 dias)	Amenorrea por 12 meses		Ninguno		
<b>CRITERIOS DE SOPORTE</b>											
FSH			Baja	Variable *	Alta, Variable *	> 25 UI/L	Alta, Variable	Estables			
AMH			Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Muy bajos			
INHIBINA B				Baja	Baja	Baja	Baja	Muy bajos			
CONTEO DE FOLICULOS ANTRALES			Bajos	Bajos	Bajos	Bajos	Muy Bajos	Muy Bajos			
<b>CARACTERISTICAS DESCRIPTIVAS</b>											
SINTOMAS						Probables sintomas vasomotores	Mayor probabilidad sintomas vasomotores			Incrementos de sintomas de atrofia urogenital	

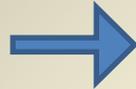
\* Muestra sanguinea tomada en los dias 2 al 5 del ciclo

Cuales son los cambios vinculados a la menopausia?



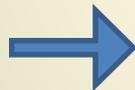
# Trastornos menstruales y ovulatorios

Aumento paulatino de FSH



Acortamiento de los ciclos menstruales  
POLIMENORREA / disminución de la duración de la 1° fase

FSH sigue AUMENTANDO



Disminuye la Rta de los folículos



- Menor calidad del ovocito
- Menor producción de P4 por el cuerpo amarillo

# Ciclos monofásicos

# Ciclos monofásicos breves



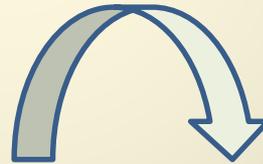
Los folículos no crecen mas de 7-8 mm



Escasa secreción de E



Escasa proliferación endometrial

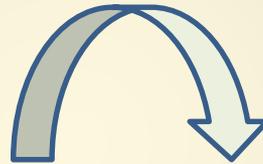


**OLIGOMENORREA  
O  
AMENORREA**

# Ciclos monofásicos Mediano



Con producción de E normal



**PATRON DE CICLO REGULAR**

# Ciclos monofásicos PROLONGADO



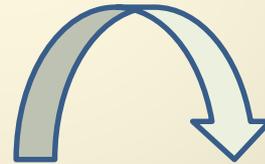
folículos maduran , no se rompen ni se produce ovulación , siguiendo su crecimiento



secreción de E sostenida



proliferación endometrial



**PATRON DE SANGRADO  
IRREGULAR**

El Sangrado Uterino Anormal es bastante frecuente a lo largo de esta etapa y siempre debe excluirse una causa orgánica

Recordar que:  
aun excluida una causa orgánica , el SUA puede afectar significativamente la calidad de vida de nuestras pacientes

sofocos



Sofocos: episodios intermitentes de sudor y sensación de calor , frecuentemente en cara , cuello y tronco asociados con la disminución de los niveles de esteroides sexuales circulantes.

# Fisiopatología de los sofocos

Si bien no está determinada con exactitud, existen tres componentes interconectados entre sí que participan en la producción de los sofocos



**CENTRO TERMORREGULADOR**



**MENSAJEROS NEUROQUIMICOS**



**SIST. VASC. PERIFERICO**

Durante el sofoco existe una inestabilidad vasomotora central con activación adrenérgica con liberación de sustancias vasodilatadoras y con pérdida inapropiada del calor periférico

Se producen  
cambios

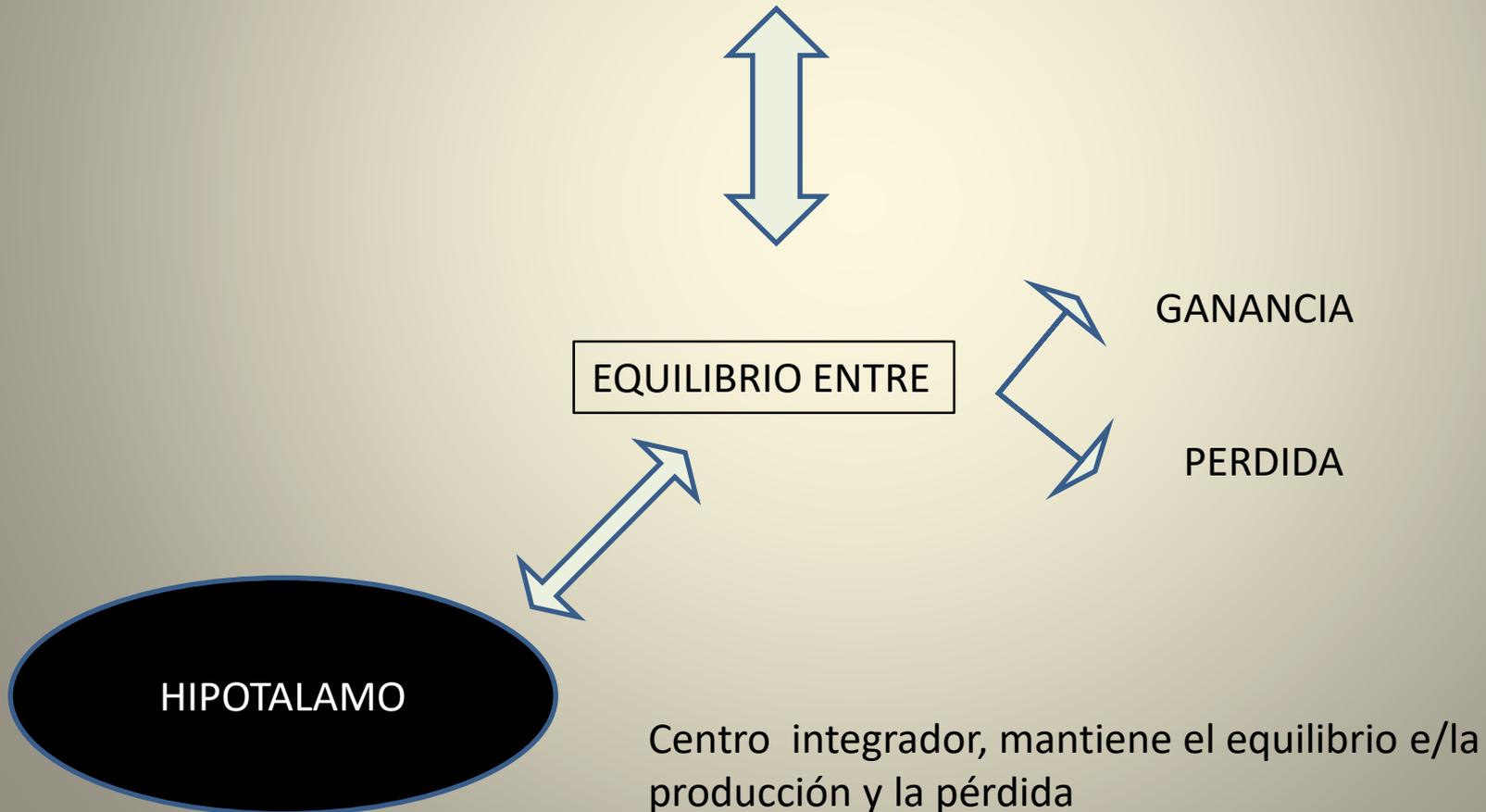


▪ Aparato CV

• Termoregulación

# TERMORREGULACIÓN

LA CAPACIDAD DE UN ORGANISMO DE MODIFICAR SU TEMPERATURA DENTRO DE CIERTO LIMITE



# TERMORREGULACIÓN

UNBRAL SUPERIOR  
sudoración

ZONA  
NEUTRAL

UMBRAL INFERIOR  
temblor

LA TEMPERATURA CENTRAL DEL CUERPO SE REGULA ENTRE

- La Rta al sofoco seria disparada cuando la temp basal se eleva por encima del umbral sup
- El umbral sup se encuanta descendido en mujeres sintomáticas
- El umbral inf se encuentra elevado en mujeres sintomáticas

**Estrechamiento de  
la Zona neutral**

Los sofocos son producidos por una elevación de la temp central por encima del umbral sup actuando dentro de una zona termo neutral reducida

La NOREPINEFRINA cumple un importante rol en la termorregulación a través de los  $R\alpha_2$  adrenérgicos, ubicados en el área anterior del hipotálamo. El aumento de ésta, reduce el área termo neutral

Los esteroides gonadales modulan la actividad central de la NE

El  $R\alpha_2$   
adrenérgico es  
inh

# SEROTONINA

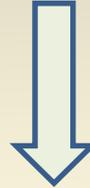


## Funcion inhibitoria

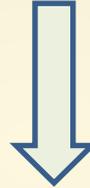
(detener la acción)

- Inicia el sueño
- Finaliza la ingesta
- Inh la ira y la agresión
- INTERVIENE EN LA REGULACIÓN DE LA TEMP CORPORAL

DISMINUCIÓN DE  
E



↓ Los niveles circulantes de serotonina



Contribuye al estrechamiento de la zona termorreguladora



**SOFOCO**

Tanto la NOREPINEFRINA como la SEROTONINA ,  
regulan la homeostasis termica del hipotálamo

La disminución de las hormonas gonadales desencadenan una inestabilidad en las concentraciones de NE y Serotonina , causando alteración en la termorregulación ( SOFOCO)

# Nuevas evidencias:

Más allá de la conocida asociación de los sofocos con la alteración de la calidad de vida de la mujer, su impacto en la salud mental y el sueño, fuertes evidencias demostraron su **asociación con el riesgo cardiovascular.**

# Aparato genital femenino

La carencia de estrógenos genera síntomas en todas las estructuras estrógeno-dependientes



# Aparato genital femenino

## Progresiva atrofia vaginal

- Colpitis atrófica
- Sequedad
- estrechamiento

## Atrofia uretrogenital

- Uretrocistitis
- Urgencia miccional
- IO



DISPAREUNIA  
SANGRADO  
PRURITO  
LEUCORREA

Al conjunto de estos signos síntomas  
aislados o combinados se los  
denomina en la actualidad como  
**Síndrome Genitourinario de la  
Menopausia (SGM)**

# FISIOPATOLOGIA

Deficiencia  
estrogénica



Atrofia urogenital



Disminución de Cel  
secretoras



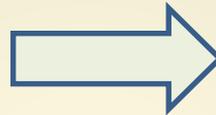
Deficiencia de  
glucógeno



**Disminución de  
Lactobacilos**



Disminución  
del ac. láctico



Alteración de  
la flora vaginal



Alcalinización  
del Ph



# Consecuencias sociales de los trastornos genitourinarios

- Disminución de la libido
- Aumento de la ansiedad
- Disminución de la autoestima
- Problemas de pareja

# PIEL , MUCOSAS Y FANERAS



La piel contiene R para estrógenos y puede metabolizar activamente estas hormonas

Se produce una atrofia progresiva de la EPIDERMIS

Disminución del contenido de colágeno de la DERMIS

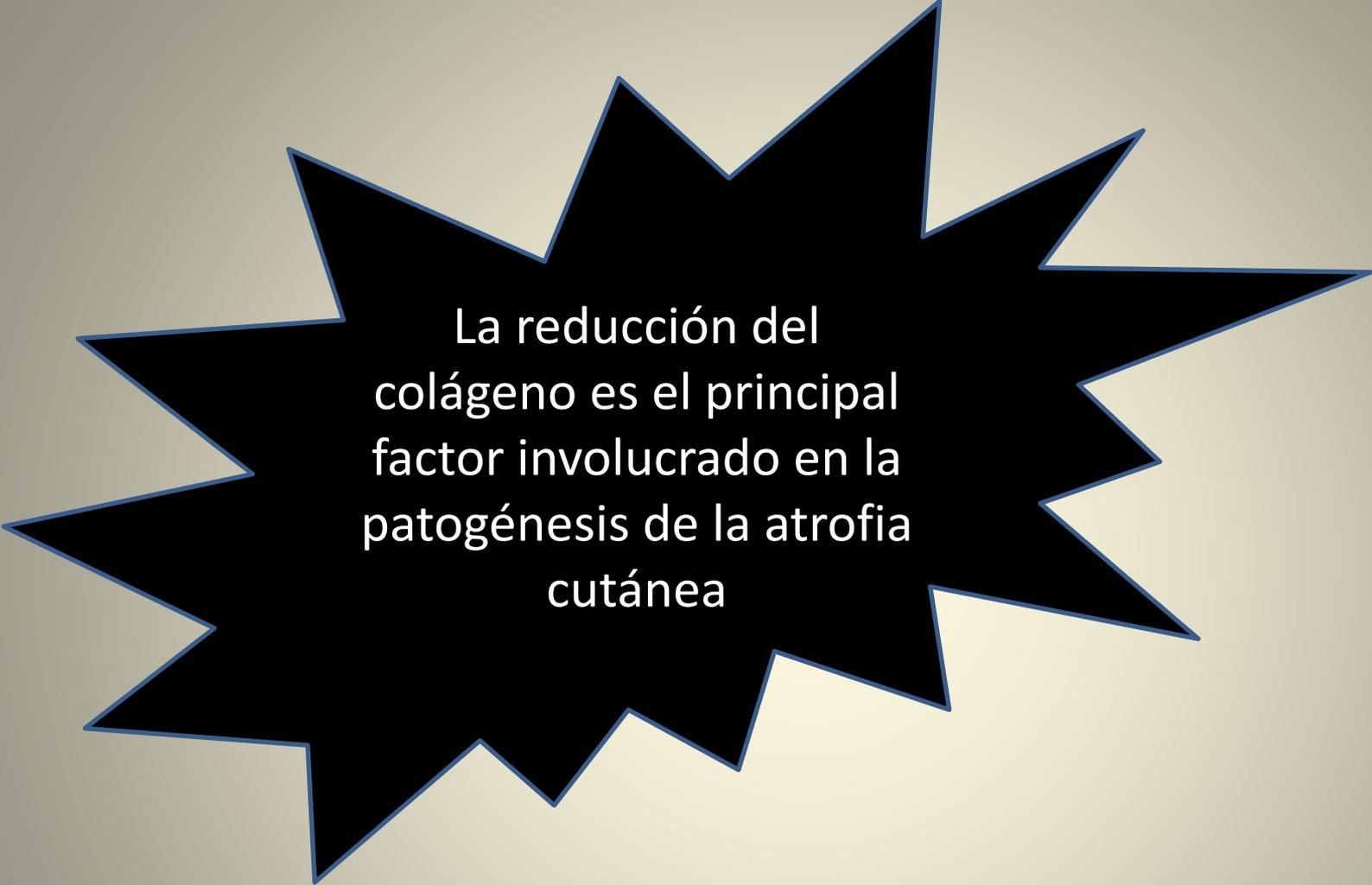
Menor vascularización de la piel

Menor secreción de Gl. SEBACEAS

La piel se adelgaza, pierde  
textura , humedad y elasticidad



Favorece la  
aparición de  
arrugas



La reducción del  
colágeno es el principal  
factor involucrado en la  
patogénesis de la atrofia  
cutánea

# Incremento de la reabsorción ósea



Desarrollo de osteoporosis  
Fracturas

Las fracturas relacionadas con la osteoporosis afectan a un tercio de las mujeres mayores de 50 años

La carencia de E incrementa la producción ósea de las citoquinas IL1,IL6,TGF- $\alpha$  (factor de crecimiento transformante  $\alpha$  y MCSF (factor estimulador de colonias de macrófagos). Además disminuye la expresión de osteoprotegerina



Facilitan el reclutamiento y maduración de los osteoclastos

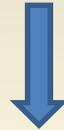


Aumenta la reabsorción ósea con disminución de la masa ósea

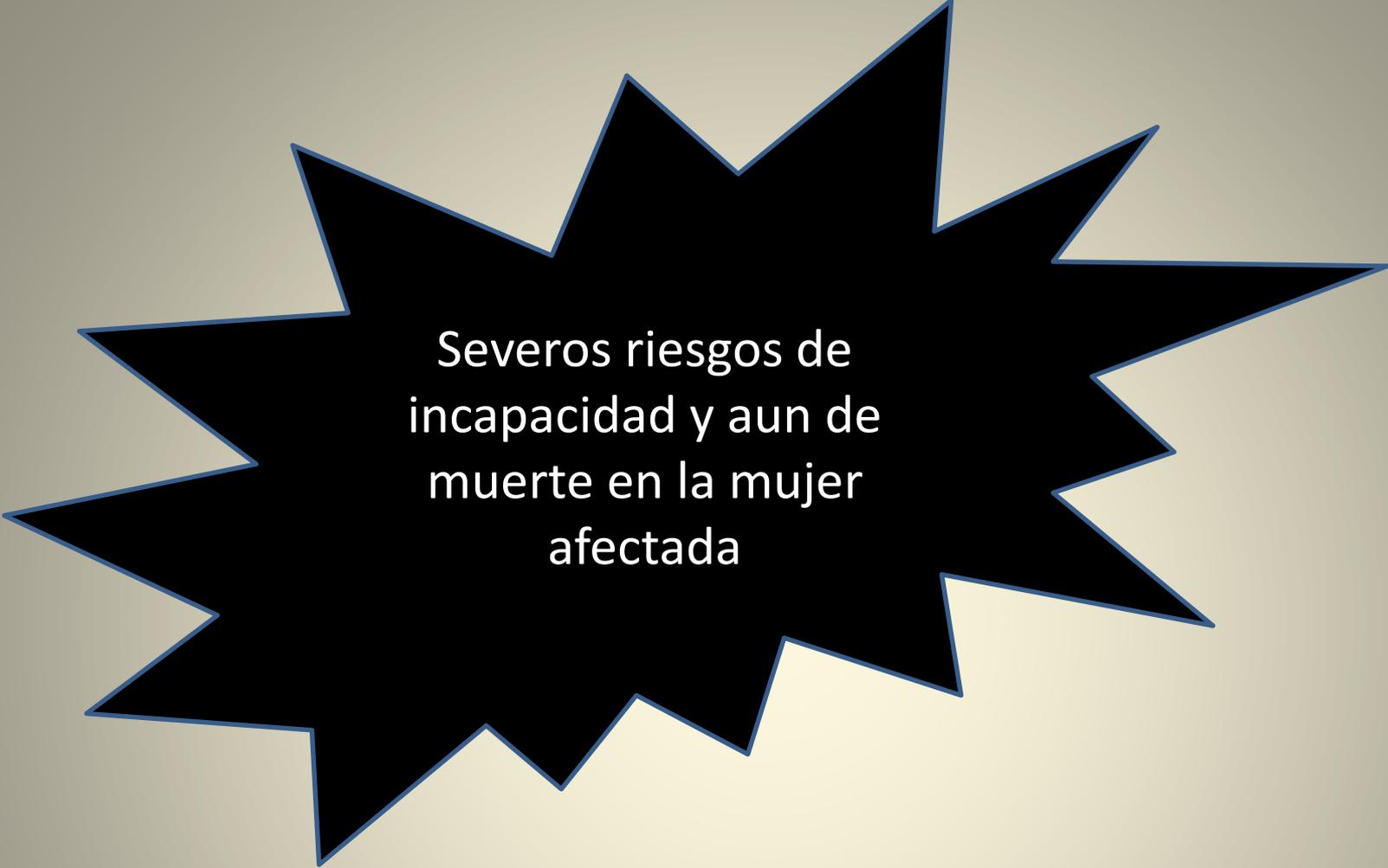


Mayor riesgo de fracturas vertebrales y de cuello de fémur

Disminución en la absorción intestinal de ca,  
aumento de pérdida de ca urinario  
Concentraciones disminuidas de vit D

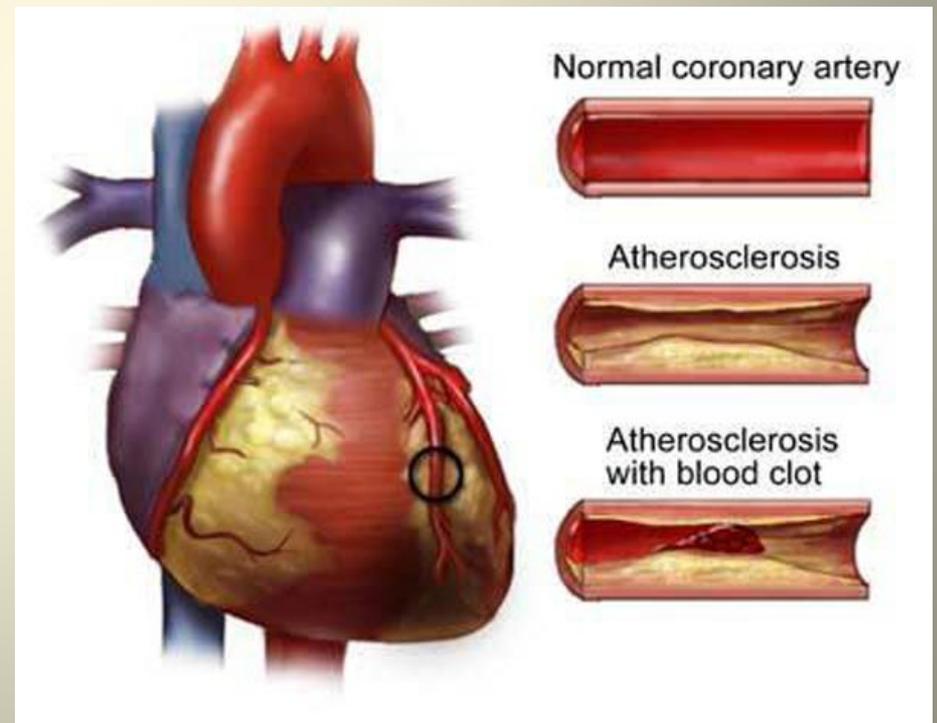


Contribuyen a estos  
cambios negativos



Severos riesgos de  
incapacidad y aun de  
muerte en la mujer  
afectada

# Cambios en diferentes variable que implican un aceptado riesgo de enfermedad coronaria



# ESTROGENOS



## EFECTOS INDIRECTOS

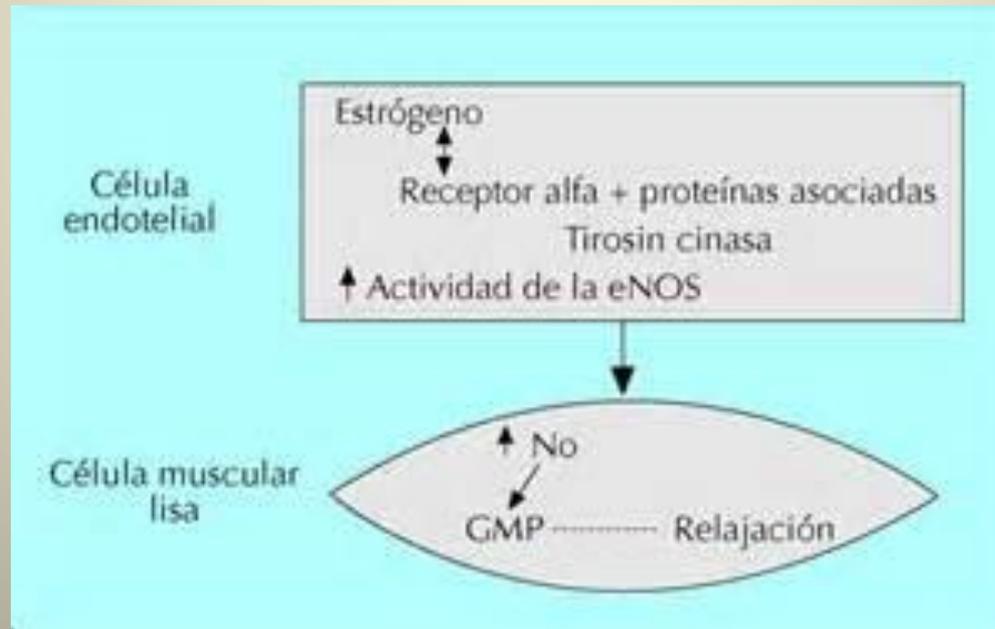
- **Metabolismo Lipídico**
- **Metabolismo de Carbohidratos**
- **Coagulación y fibrinólisis**

## EFECTOS DIRECTOS

- **Células Endoteliales**
- **Regulación del tono vascular**
- **Células musculares lisas**
- **Acción antioxidante**

# Disfunción endotelial

Se pierden los efectos protectores de los estrógenos sobre el endotelio vascular



ESTROGENOS



PROTECCION  
CV



Vasodilatación en musculo liso art y cel  
endoteliales 2ria al ↑ de ON y prostaciclina ,  
disminuyendo el tono musc y apertura de los  
canales de Ca

# HTA

La HTA es uno de los principales determinantes de RCV  
Su prevalencia es alta llegando a más del 25% de la población  
femenina mundial

Feldman RD. Heart Disease in Women: Unappreciated Challenges, GPER as a New Target .  
Int J Mol Sci 2016;17:760.

# HTA

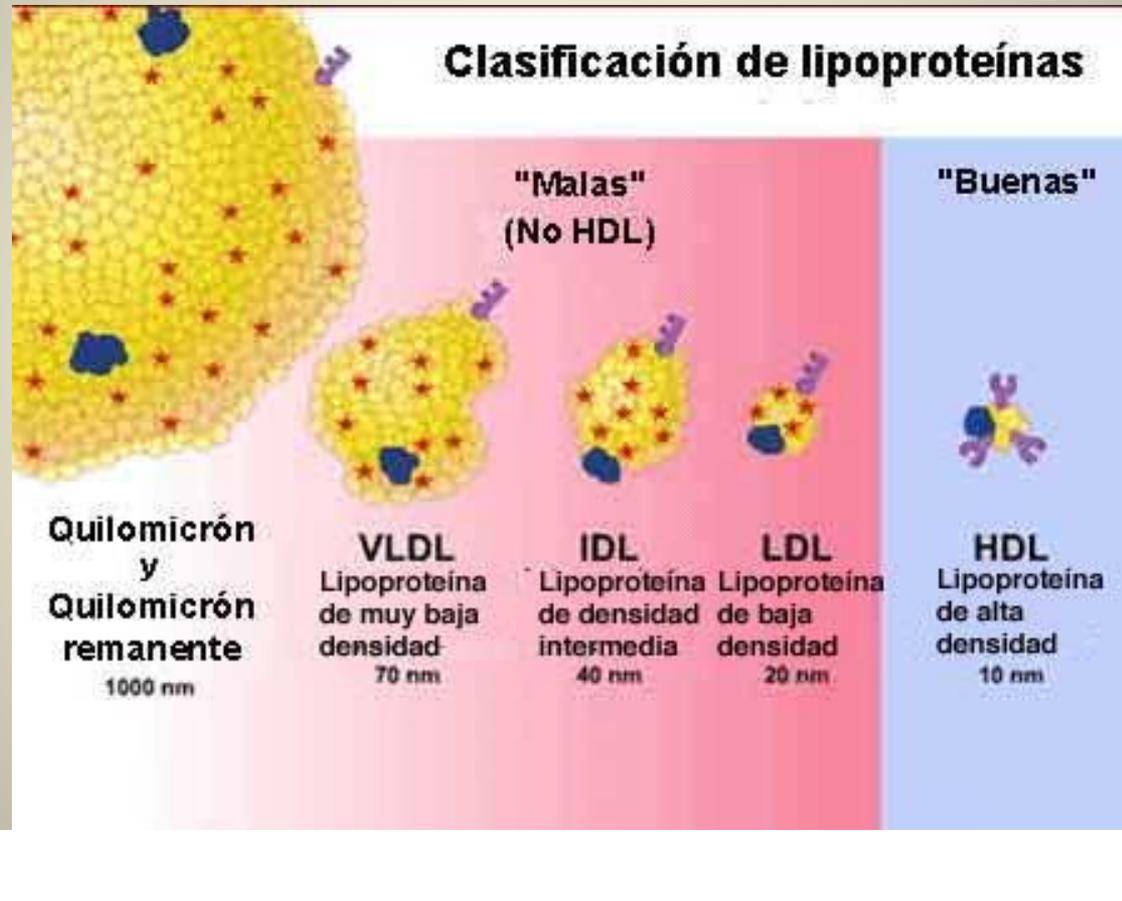
Aparte de los cambios provocados por el normal proceso de envejecimiento, la privación de E es responsable de alteraciones bioquímicas que contribuyen al aumento de la TA



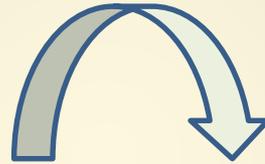
Efectos directos  
directos sobre la pared  
ART

Activación del SRA y  
del SN simpático

# Alteraciones de las lipoproteínas



Las alteraciones en el perfil lipídico y lipoproteico comienzan a manifestarse en la mujer



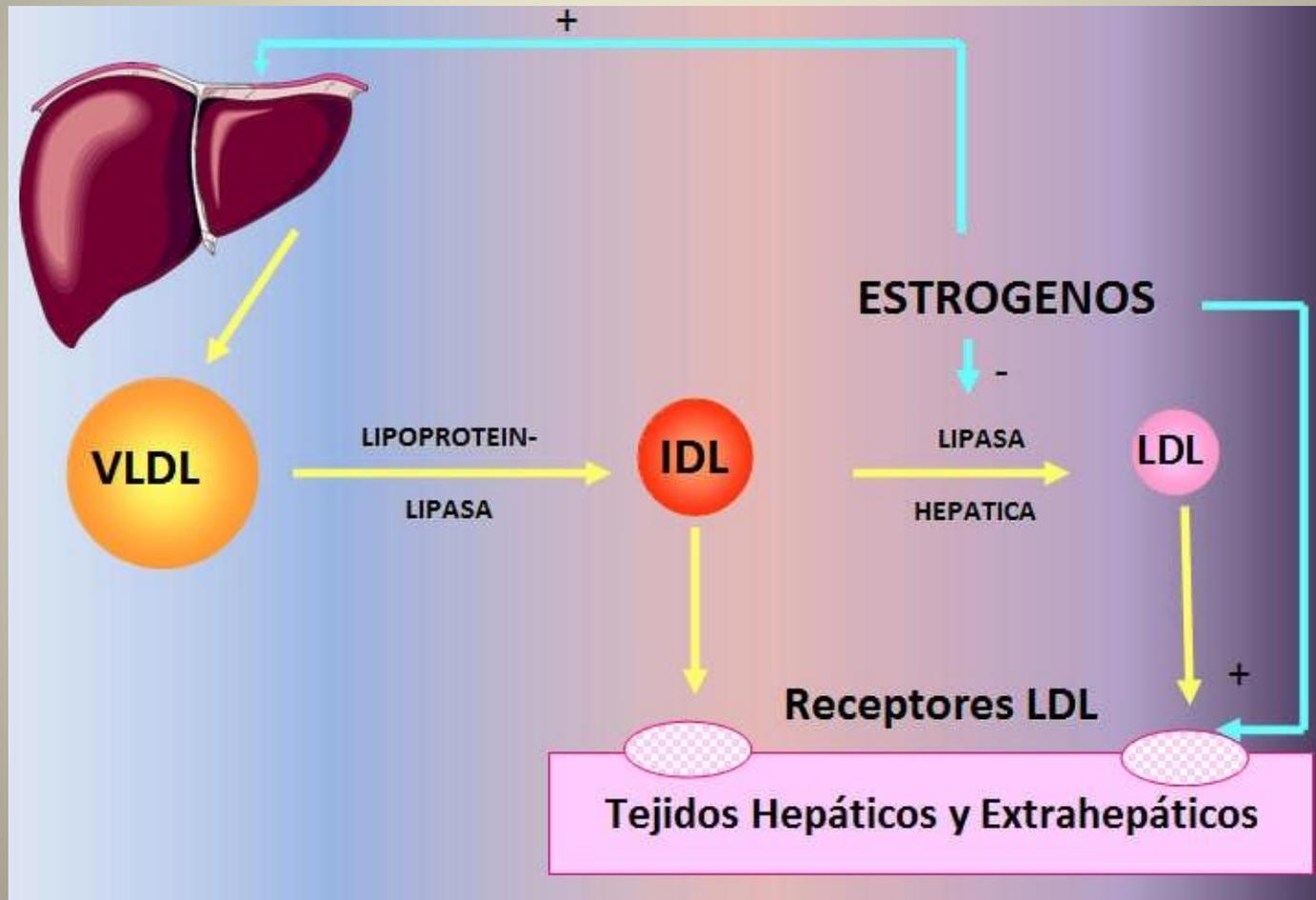
Desde la  
**TRANSICIÓN** a la  
menopausia

# **EFFECTO DE LA DISMINUCION DE ESTROGENOS EN LA POSTMENOPAUSIA**



- **Disminución de la síntesis del receptor-LDL**
- **Aumento de la concentración plasmática de Col-LDL**
- **Aumento de la concentración plasmática de Col-IDL**
- **Aumento de la actividad de Lipasa Hepática**
- **No se observan grandes variaciones en el Col-HDL**

# Metabolismo de las lipoproteínas



La presencia de lipoproteínas  
modificadas aumentan el  
RCV

# Cambios en el peso y distribución de la grasa corporal



Promedio de 0,9 Kg de ganancia anual de peso corporal



Luego de la menopausia cambia la composición corporal, observándose una distribución de grasa central (androide)

Aumento  
de peso



❖ Menor gasto energético basal -  
relacionado linealmente con la edad

❖ Causas relacionadas al  
hipoestrogenismo



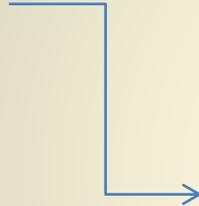
❖ Disminuye la secreción de  
LEPTINA (ejerce su acción en el  
hipotálamo, disminuye la ingesta  
e incrementa el gasto  
energético)

❖ Regulación del apetito

Incremento  
de la grasa  
abdominal y  
visceral



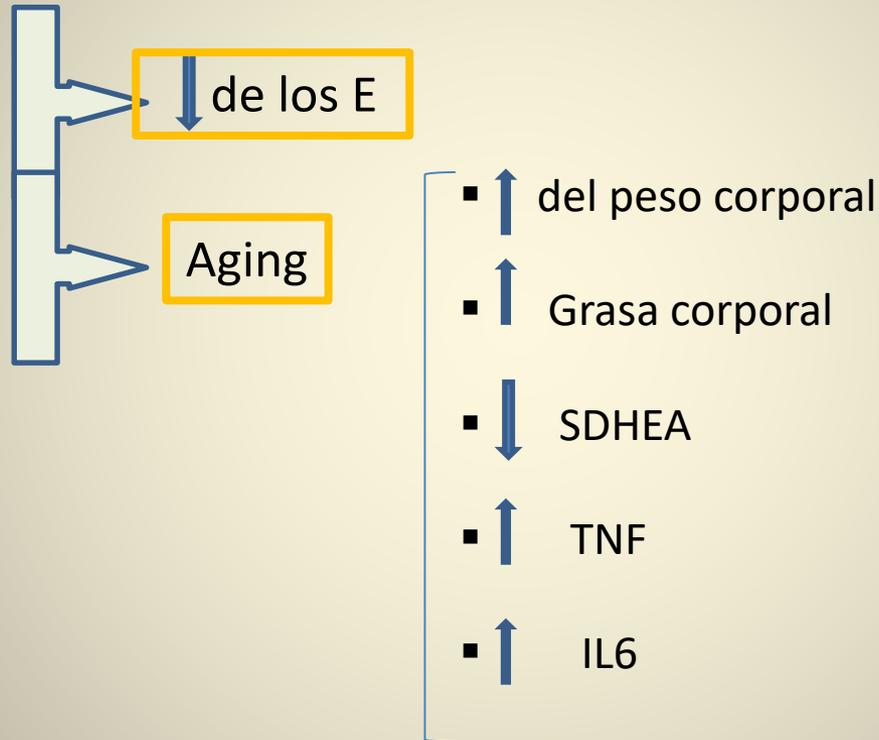
Asociado a la actividad de la  
LIPOPROTEINLIPASA



facilita el  
desarrollo  
de IR y SM

# Metabolismo Hidrocarbonado

El metabolismo hidrocarbonado se altera por:



# Metabolismo Hidrocarbonado

- ✓ Reducción de la producción pancreática de Insulina
- ✓ Reducción de la captación hepática de Insulina (2° a la disminución de E)
- ✓ Reducción de la sensibilidad a la insulina
- ✓ Deterioro en la tolerancia a la glucosa

Aproximadamente el 5% de las mujeres postmenopáusicas desarrollarán DBT 2

# Cambios relacionados a la esfera social y afectiva



Se han asociado cambios hormonales con el aumento en la incidencia de trastornos de ansiedad y del humor.

- ❖ aumento de la sensibilidad
- ❖ Nerviosismo
- ❖ Dificultad para conciliar el sueño
- ❖ Dificultad para concentrarse
- ❖ Depresión

## En la etiología de estos trastornos influyen:

- ❖ Factores genéticos
- ❖ Hormonales
- ❖ Psicológicos
- ❖ Culturales
- ❖ Preparación intelectual

# Existen dos hipótesis Etiológicas

## Hipótesis neurobiológica (por depleción de E )

- ↓ Arborizaciones neuronales
- Tono Noradrenalina y Serotonina (se altera)
- ↓ Factor de Crecimiento neuronal

## Hipótesis Psicosocial

- Pérdida de rol sexual y fértil
- Sd del nido vacío

## ❖ Hipótesis neurobiológica por depleción de Estrógenos

- Los E aumentan los niveles de Serotonina, Noradrenalina y Dopamina que se suponen están disminuidos en los ptes deprimidos
- Se ha visto que en varias áreas del cerebro (hipocampo, hipófisis, sist límbico y la corteza) existen neuronas que contienen R específicos para E
- Los E podrían influir en el estado de ánimo de un modo directo

## ❖ Hipótesis neurobiológica por depleción de Estrógenos

- La P4 también podría afectar el estado anímico de un modo indirecto, a través de su acción en los sistemas neuroendocrinos o cronobiológicos, ambos teóricamente involucrados en la etiopatogenia de los trastornos del ánimo
- Se debe recordar que la menopausia quirúrgica se asocia a cifras más altas de depresión ( se ha vinculado a la supresión brusca y total de los E)
- La mujeres con ovarios intactos producen E por aromatización de andrógenos

↓ Estrógenos



Desequilibrio de serotonina, fluctuaciones hormonales



↑ Estado de alerta + Rta exagerada al estrés



↑ Ansiedad, Irritabilidad, Insomnio



↑ Vulnerabilidad a la depresión

Los estrógenos tienen un rol neuroprotector y se postula que las mujeres postmenopáusicas presentan mayor riesgo de enfermedades neurodegenerativas

Efectos en la  
neuro  
transmisión

Activación de  
receptores  
hormonales SNC

Acción  
neurotrófica

Modulación de la  
actividad neuronal  
por Neuroesteroides

Efecto sobre  
la plasticidad  
neuronal

Acciones  
antioxidantes

Efectos directos  
sobre el flujo  
cerebral

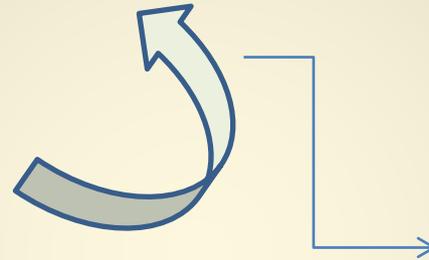
La depresión es altamente prevalente y puede estar asociada con el R de Enf de Alzheimer



# Modificaciones en el sistema inmunitario

# INMUNOSENESCENCIA

Caída de la capacidad inmunitaria tanto celular como humoral

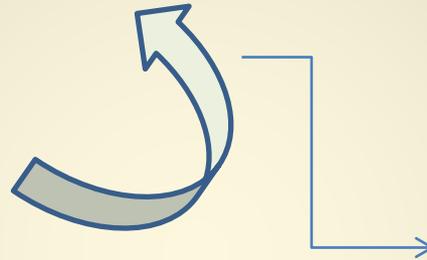


Menor capacidad de Rta del organismo frente a agresiones infecciosas y a la evolución de algunas NEOPLASIAS

## Relación E/ sist inmune y neuroendocrino

Comparten

- ligandos, Receptores
- Neurotransmisores
- Neuropeptidos
- Factores de crecimiento
- Hnas neuroendócrinas y citoquinas



• Los Esteroides sexuales juegan un rol importante como moduladores de las enfermedades autoinmunes

## Consecuencia



- Declinación de la efectividad de L T
- Aumento TNF alfa
- Aumento de la autoinmunidad
- Inmunodeficiencias
- Susceptibilidad a las infecciones
- cáncer

El climaterio es una etapa natural y normal, en el que acontecen diversos cambios que acompañaran a la mujer a lo largo de su vida. Conocerlos y anticiparnos a determinadas situaciones , nos brindaran fuertes herramientas para objetar nuestro principal fin:

**cuidar la salud de nuestros  
pacientes**



MUCHAS GRACIAS