

Etapas reproductivas en la mujer adulta: transición menopáusica.

Dra. Pilar Valenzuela M, Dr. Eugenio Arteaga U, Dr. Ricardo Pou F, Dra. Paulina Villaseca D

Dra. Pilar Valenzuela Mazo

Médico ginecóloga, División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa

Profesor Titular, Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dra. Paulina Villaseca Délano

Profesor Asociado Adjunto de Endocrinología Ginecológica, Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dirección y Coordinación del Diplomado en Endocrinología Ginecológica de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile

Dr. Ricardo Pou Ferrari

Profesor Ag. Ginecología y Obstetricia

Facultad de Medicina, Universidad de la Republica, Uruguay

Miembro Titular, Academia Nacional de Medicina, Uruguay

Al avanzar la mujer desde la etapa reproductiva de la vida a través de la transición menopáusica y hacia la postmenopausia, ocurren importantes cambios físicos y psicológicos. El envejecimiento del ovario lleva a la menopausia, definida como la última menstruación; la fecha de la menopausia se reconoce luego de 1 año de amenorrea. Resulta difícil, tanto para las mujeres como para los clínicos, diferenciar aquellos cambios relacionados al envejecimiento ovárico de aquéllos relacionados al envejecimiento general. En esta etapa de la mediana edad se desarrollan diversas condiciones médicas y factores de riesgo de morbilidad futura, muchos de ellos asociados a los cambios endocrinos de la transición menopáusica: ganancia de peso, obesidad central, hipertensión arterial, diabetes, dislipidemias, pérdida de masa ósea, sarcopenia, atrofia urogenital, entre otras. Esta transición fisiológica es, por ende, una oportunidad para la pesquisa de morbilidad y ejercer acciones preventivas de salud.

El ovario contiene el número máximo de folículos durante la vida fetal. En el ovario fetal y en la niñez ocurre desarrollo folicular: formación, desarrollo en grados variables y atresia, sin llegar a la maduración folicular total como la observada en el proceso ovulatorio de la vida reproductiva. En la etapa fetal se pierde la mayoría de las células germinales, en parte debido a involución durante los procesos de mitosis y de meiosis y también por degeneración durante el desarrollo folicular antes descrito. Al nacer, ya se ha perdido aproximadamente el 80% de la masa de células germinales, si bien hay todavía cientos de miles de ovocitos en desarrollo en la capa germinal en la periferia del ovario. Poco después del nacimiento, cada ovocito está ya contenido en un folículo. Durante la niñez, la mayoría de éstos no completarán su maduración y

degenerarán. Es así que al momento de nacer una mujer tiene entre 1 y 2 millones de folículos, y se llega a la pubertad con sólo 300.000 a 400.000. A partir de la pubertad, por cada folículo que se ovula, alrededor de 1.000 degeneran o sufren atresia, y al momento de la transición menopáusica sólo restan un par de cientos. La reserva de folículos ováricos va disminuyendo con la edad y cada mujer presenta una gran variabilidad en los tiempos de transición hacia el final de la capacidad reproductiva. La edad cronológica es un predictor inexacto de la edad reproductiva debido a, entre otros, la muerte celular programada que es consecuencia de la expresión de genes que regulan el proceso apoptótico, promoviéndolo o reprimiéndolo (1).

Los folículos primordiales (y posiblemente también los folículos intermedios y primarios) constituyen la reserva ovárica. La depleción de folículos es el cambio anatómico asociado a la disminución de la fertilidad y de la función endocrina del ovario, y es cuantificable mediante ultrasonografía transvaginal. El *recuento de folículos antrales (AFC)* se ha determinado como un indicador de reserva ovárica (2) (Tabla 1).

Para comprender los efectos reproductivos de los cambios hormonales que reflejan el envejecimiento ovárico es necesario recordar algunos eventos de la fisiología del ciclo menstrual normal.

Ciclo menstrual

Un ciclo menstrual normal resulta de la coordinación de influencias estimuladoras e inhibitorias que determinarán la liberación de un ovocito maduro proveniente de una gran población de ovocitos primordiales.

En el inicio de cada ciclo, estando las concentraciones plasmáticas de estrógenos circulantes muy bajos, la *hormona folículo-estimulante* (FSH) inicia el proceso de reclutamiento y maduración folicular, y éstos producen estrógenos que inducen la proliferación del endometrio. Al ocurrir la ovulación, el cuerpo lúteo produce progesterona, induciendo la maduración secretora del endometrio en preparación para la implantación embrionaria y embarazo. Si no ocurre fertilización, el cuerpo lúteo involuciona, los estrógenos y progesterona circulantes caen y, en consecuencia, ocurre la descamación endometrial total, la menstruación.

La FSH es regulada, entre otros, por el péptido *inhibina-B* que es secretado por las células de la granulosa, conformando un sistema de retroalimentación negativa. En el ciclo menstrual, la producción de inhibina-B por la cohorte de folículos en crecimiento alcanza su máximo nivel en la fase folicular; este mecanismo determina el inicio de la supresión de FSH en esta fase del ciclo, favoreciendo así la selección de sólo un folículo dominante, mecanismo regulador que evitaría el fenómeno de super ovulación (3). En otro aspecto, los niveles circulantes de inhibina-B también son reflejo de la masa folicular: hacia el final de la década de los 30, la mujer ya tiene folículos más pequeños y crecen menos folículos en cada ciclo. La disminución progresiva de la masa folicular lleva a una disminución progresiva de inhibina-B, cuya medición sería indicadora de reserva folicular ovárica (3) (Tabla 1).

Por otro lado, la *hormona antimülleriana* (AMH), responsable de suprimir el desarrollo de los conductos de Müller en la diferenciación sexual de un embrión masculino, es también producida en las células de la granulosa. En la etapa reproductiva de la mujer, la AMH tiene un rol en el reclutamiento y selección folicular,

inhibiendo el crecimiento folicular dependiente de FSH. La expresión de AMH refleja la transición de folículos primordiales en reposo a folículos en crecimiento, y su concentración plasmática es reflejo del número de folículos antrales y pre-antrales en el ovario; su medición permite también cuantificar la reserva folicular ovárica (4) (Tabla 1).

La transición menopáusica comprende un periodo de cambios endocrinos al aproximarse la mujer al final de la vida reproductiva. En este periodo se compromete la capacidad ovulatoria, ocurren trastornos menstruales, puede haber metrorragias disfuncionales, y empiezan a aparecer síntomas relacionados a estos cambios. La menopausia es un hito y corresponde a la última menstruación.

Etapas reproductivas hacia la transición menopáusica y postmenopausia.

El estudio *Women's Health Across the Nations (SWAN)*, en Estado Unidos, es un seguimiento longitudinal de una cohorte de mujeres de distintas etnias desde la mediana edad, con el propósito de caracterizar los cambios fisiológicos que ocurren durante la transición menopáusica y observar sus efectos sobre la aparición de factores de riesgo para enfermedades relacionadas al envejecimiento y sobre los efectos en la salud corporal y psicológica (5). Un total de 3.302 mujeres fueron enroladas en 7 centros clínicos; al momento del ingreso al estudio las mujeres eran pre menopáusicas, no usaban hormonas, tenían entre 42 y 52 años de edad, y se identificaron a sí mismas como afro-americanas, caucásicas, chinas, hispánicas o japonesas. Las mujeres fueron evaluadas anualmente los primeros 10 años y luego cada 2 años, describiéndose sus cambios endocrinos, así como mediciones

relacionadas a la salud ósea, factores de riesgo cardiovascular, factores psicosociales y otros (5).

El estudio de la caracterización de los cambios endocrinos mostró que, mientras las concentraciones plasmáticas de estradiol (E_2) disminuyen con la edad, las de FSH aumentan, cambio más acentuado a edades mayores. Los patrones de este cambio fueron similares en los distintos grupos étnicos, si bien los niveles de estas hormonas difirieron según raza y etnia (6). La FSH comenzaría a aumentar aproximadamente 6 años antes de la menstruación final (MF) y acelera su incremento 2 años antes de ésta; luego, algunos meses previos a la MF se desacelera, y termina estabilizándose 2 años después de la última menstruación. Por otro lado, el estradiol se mantiene estable hasta 2 años antes de la MF, cuando comienza a disminuir progresivamente, estabilizándose pasados 2 años de la MF (Figura 1) (7).

El índice de masa corporal (IMC) influyó en forma variable en los valores de estradiol según el status menopáusico: en la pre y la perimenopausia temprana, un mayor IMC se asoció a menores concentraciones plasmáticas de E_2 , mientras que en la perimenopausia tardía y postmenopausia, a mayor IMC mayor es el nivel de E_2 (6).

Por otro lado, el año 2001 se realizó el primer taller de expertos *STRAW (Staging for Reproductive Ageing Workshop)* con el objetivo de discutir y consensuar la nomenclatura y clasificación de las etapas del envejecimiento reproductivo de la mujer (8). Se clasificó la vida de la mujer adulta en tres etapas principales: *Reproductiva, Transición menopáusica y Postmenopausia*, con subdivisiones acorde a la regularidad o variabilidad de los ciclos y al incremento de FSH.

Definieron criterios de patrones de sangrado para la *transición menopáusica*, sin definir valores de FSH; esto último debido a que las mediciones evaluadas no cumplían estándares clínicos ni de laboratorio. Fundamentalmente, se describe una *etapa de transición menopáusica temprana* que se inicia con variaciones en la periodicidad del ciclo menstrual (diferencia > 7 días relativo a la ciclicidad previa de la mujer) en asociación a aumentos variables de FSH. Posteriormente, la *etapa de transición menopáusica tardía*, en que aparecen saltos de ciclos (≥ 2) e intervalos de amenorrea (definida por ciclos ≥ 60 días), hasta la menopausia (8). Los expertos plantean que los términos *climaterio* y *perimenopausia* no validan para uso científico debido a su vaguedad; sugieren hacerlos sinónimos y recomiendan definirlos como el periodo entre el inicio de la variación de los ciclos menstruales hasta 12 meses después de la última menstruación (8).

Posteriormente, el año 2007, investigadores de cuatro estudios de cohorte constituyeron la denominada *ReSTAGE Collaboration* (9). Se analizó la validez y confiabilidad de los criterios de ciclo menstrual para definir la *transición menopáusica* según los datos provenientes de los estudios TREMIN (10), Melbourne Women's Midlife Health Project (11), Seattle Midlife Women's Health Study (12) y SWAN (13). El análisis apoyó la descripción de cambios de la periodicidad menstrual aportada por STRAW y los criterios de sangrado se expandieron. Utilizando una ventana de 10 ciclos como referencia para definir los rangos de funcionamiento, se aportaron criterios más específicos para las etapas de transición menopáusica temprana (9,14) y tardía (9, 15). Asimismo, los expertos agregaron un valor de FSH ≥ 40 UI/L como

predicador de la inminencia en la proximidad de la menopausia, más aún si este valor se asociaba a cambios menstruales propios de la transición tardía (9,15).

Una limitante de las recomendaciones del STRAW original es que éstas eran sólo aplicables a mujeres sanas, dejando fuera a aquéllas con ciclos menstruales irregulares en su vida reproductiva, a histerectomizadas, a las fumadoras, a quiénes tienen práctica de ejercicio aeróbico intenso, las con IMC >30 kg/m², y aquéllas con co-morbilidades importantes. En consideración a esto, el año 2011 se realizó el taller *STRAW +10*, para la actualización de los criterios definidos 10 años antes, en acuerdo con el avance del conocimiento según resultados de estudios clínicos y epidemiológicos realizados en ese lapso de tiempo (16). Por un lado se analizan mujeres en la mediana edad sin exclusiones. Por otro lado, se agrega el análisis de mediciones de marcadores de envejecimiento ovárico: FSH, AMH, inhibina-B y recuento de folículos antrales. En este taller se concluyó que el proceso de envejecimiento reproductivo sigue un patrón definido y predecible y, por lo tanto, aplicable a la mayoría de las mujeres. Aun cuando factores demográficos, factores relacionados al estilo de vida (como el tabaquismo) y el IMC puedan influir sobre los niveles hormonales y el momento de la transición menopáusica, no se altera la secuencia de cambios en los patrones hormonales y de sangrado.

STRAW +10: Definiciones (16) (Figura 2)

I. Etapa reproductiva tardía

En la etapa reproductiva tardía (Etapa -3) ocurre una disminución de la fertilidad y la mujer puede comenzar a notar cambios en sus ciclos menstruales. Las mediciones hormonales relevantes para evaluar el potencial fértil de la mujer presentan alteraciones antes que se evidencien los cambios en la ciclicidad menstrual; por ello se sub-divide esta etapa en dos fases: -3b y -3a.

En la *Etapa -3b* se mantiene la regularidad y duración de los ciclos menstruales y la FSH es estable (medida en fase folicular temprana); sin embargo, ya la AMH, el recuento de folículos antrales y probablemente la inhibina-B están bajos.

En la *Etapa -3a* se comienzan a observar cambios en los ciclos y la FSH se hace variable en sus mediciones, pudiendo fluctuar entre valores elevados o en rango normal. El aumento de FSH contribuiría a activar un mayor número de folículos en cada ciclo, con el consecuente aumento de la producción de estrógenos, y posible sintomatología de hiperestrogenismo como mastalgia y mucorrea. Además, se produce un acortamiento de la fase folicular debido a foliculogénesis acelerada, con E₂ elevado precozmente en el ciclo, manteniéndose todavía estable la duración de la fase lútea.

La Tabla 1 resume los diversos parámetros de disminución de reserva ovárica.

II. *Transición menopáusica*

La transición menopáusica se caracteriza por ciclos menstruales irregulares asociados a niveles elevados -pero variables- de FSH en fase folicular precoz.

La *Etapa de transición menopáusica temprana (Etapa -2)* se reconoce por una mayor variabilidad en la periodicidad de los ciclos menstruales; según el grado de

disrupción, éstos pueden ser ciclos cortos o largos. Se mantiene la caracterización de esta Etapa definida en el STRAW original: diferencia de ≥ 7 días en la duración de ciclos consecutivos, persistente; y la persistencia se define como recurrencia dentro de los diez ciclos posteriores al primer ciclo que tuvo una variación. El perfil hormonal se caracteriza por concentraciones plasmáticas elevadas -aunque variables- de FSH, consecuencia de la menor producción de inhibina-B; también hay disminución progresiva de la AMH circulante y del recuento de folículos antrales.

La *Etapa de transición menopáusica tardía (Etapa -1)* está marcada por la aparición de amenorrea ≥ 60 días. En esta fase los ciclos menstruales se hacen más variables en su duración, aumenta la frecuencia de ciclos anovulatorios, y ocurren grandes fluctuaciones en los niveles hormonales. Se acordó un criterio cuantitativo de FSH ≥ 25 UI/L como estándar marcador de la transición menopáusica tardía (16). Según el análisis de calendarios menstruales y mediciones de FSH y E₂ esta etapa duraría, en promedio, entre 1 y 3 años.

Hacia la transición menopáusica ocurre una disminución progresiva de la fertilidad; sin embargo, es necesario enfatizar que existe la posibilidad de embarazo hasta que se confirme la menopausia (1 año de amenorrea). Al estudiar a un grupo de mujeres en distintas etapas del envejecimiento reproductivo se observó que más del 60% de los ciclos en la perimenopausia tardía fueron anovulatorios; y, en ciclos más largos que 60 días, sólo un 25% fueron ovulatorios. Ocurre además una gran variabilidad en el día de ovulación: a más tardía la etapa reproductiva existe un retraso progresivo del día en que se produce la ovulación y también mayor variabilidad de éste. De hecho, en un

estudio de cohorte en 108 mujeres seguidas durante 5 años, la ovulación, cuando ocurrió, fue en promedio el día 27 del ciclo en la fase de perimenopausia tardía (17).

Por otro lado, en un análisis del estudio SWAN, en mujeres sin evidencia de actividad lútea se observaron tres subgrupos: a) un primer grupo de mujeres con aumento normal de E_2 y pico de LH en la mitad del ciclo, con progesterona baja sugerente de un defecto a nivel ovárico; b) un segundo grupo con aumento normal de E_2 pero sin pico de LH, indicando falla de la retroalimentación positiva de los estrógenos sobre la secreción de LH; y, c) un tercer grupo sin aumento de E_2 ni pico de LH, con niveles basales de FSH y LH elevados sugerentes de una disminución de la retroalimentación negativa de los estrógenos sobre las gonadotrofinas (18).

Últimamente se ha descrito un fenómeno fisiológico, el evento “lúteo fuera de fase” (*luteal out-of-phase (LOOP) event*), que explicaría los altos niveles de estradiol observados en algunos ciclos menstruales durante la transición menopáusica: ocurriría una hiperestimulación de FSH que llega a lograr el reclutamiento de un segundo folículo durante la fase lútea (19). Esto se traduce en un segundo aumento de estradiol comenzando en la fase lútea media; la menstruación ocurre con E_2 alto y FSH baja: en consecuencia, el ciclo que se está iniciando será anormalmente corto si el evento *LOOP* resulta en ovulación o anormalmente largo si el evento *LOOP* no resulta en ovulación (Figura 3). En el seguimiento de mujeres durante la transición menopáusica el patrón de eventos *LOOP* ocurrió en el 37% de los ciclos ovulatorios observados durante este periodo.

En la transición menopáusica puede ocurrir una metrorragia disfuncional debido a la alta frecuencia de ciclos anovulatorios. El ultrasonido transvaginal es una herramienta

útil para la evaluación endometrial en esta etapa. En presencia de ciclos largos o amenorrea, la medición del endometrio permite predecir y anticipar un sangrado implementando estrategias preventivas de metrorragias, como es la administración de un curso de progestágeno por 10-14 días.

De acuerdo a los resultados de los diversos estudios SWAN y otros, la etapa de la perimenopausia tardía sería la etapa del envejecimiento reproductivo que coincide de manera más consistente con la presencia de síntomas climatéricos y cambios fisiológicos en múltiples sistemas (5). Los síntomas vasomotores son más frecuentes en la perimenopausia tardía en todos los grupos raciales y étnicos (20). La tasa de distrés psicológico alcanza un 25,6% en la perimenopausia tardía, mayor que en premenopáusicas (21). Los trastornos del sueño aumentan en esta fase independiente de la presencia de síntomas vasomotores (22). En relación a la salud ósea, los resultados del estudio SWAN han mostrado pocos cambios en la densidad mineral ósea (DMO) durante la premenopausia y perimenopausia temprana, en cambio, en la perimenopausia tardía se produce una aceleración significativa en la pérdida de DMO (23). En el aspecto cardiovascular, en la perimenopausia tardía se documenta un mayor grosor en la adventicia de la pared arterial carotídea al comparar con la perimenopausia temprana y premenopausia, entre otros (24).

III. Postmenopausia

El hito marcador de la postmenopausia es la última menstruación; esta etapa se inicia después de dicho evento.

En la *postmenopausia temprana (Etapa +1)* ocurre una mayor disminución de la función ovárica (7). La Etapa +1 en globo tiene una duración entre 5 a 8 años, y se subdivide en 3 fases (Figura 2). La *Etapa +1a*: constituida por los primeros 12 meses después del último sangrado menstrual, y la *Etapa +1b*, el periodo restante de cambios en los niveles de FSH y E₂; en conjunto ambas durarían en total aproximadamente 2 años y es el periodo en que más probablemente ocurren síntomas vasomotores. En la *Etapa +1c* ya se han estabilizado la FSH elevada y E₂ bajo; esta etapa duraría entre 3 y 6 años (16) (Figura 1).

En la *postmenopausia tardía (Etapa +2)* la preocupación médica principal es el impacto de la menopausia en la salud urogenital: el síndrome génito-urinario de la menopausia (25) y, por otro lado, los procesos del envejecimiento no reproductivo. Además, todavía existe una proporción variable de mujeres que continúan presentando sintomatología vasomotora.

La definición de etapas reproductivas en la línea de vida de la mujer descritas en el estudio STRAW y la expresión clínica descrita en el estudio SWAN, han permitido comprender las variaciones endocrinas y su impacto clínico, facilitando el enfrentamiento clínico de la mujer en esta etapa de la vida.

Referencias

1. Villaseca P. El ovario desde la gestación a la senectud. En: Arteaga E, editor. Manual de Endocrinología Ginecológica. Santiago, Chile: Editorial Mediterráneo; 2015.

2. Lambalk CB1, van Disseldorp J, de Koning CH, Broekmans FJ. Testing ovarian reserve to predict age at menopause. *Maturitas* 2009;63:280-91
3. Hale GE, Burger HG. Hormonal changes and biomarkers in late reproductive age, menopausal transition and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:7-23
4. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014;20:370-85
5. Santoro N, Sutton-Tyrrell K. The SWAN song: Study of Women's Health Across the Nation's recurring themes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38:417-23
6. Randolph JF Jr, Sowers M, Bondarenko IV, Harlow SD, Luborsky JL, Little RJ. Change in estradiol and follicle-stimulating hormone across the early menopausal transition: effects of ethnicity and age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1555-61
7. Randolph JF Jr, Zheng H, Sowers MR, Crandall C, Crawford S, Gold EB, Vuga M. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:746-54
8. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001;76:874-8
9. Harlow SD, Crawford S, Dennerstein L, Burger HG, Mitchell ES, Sowers MF; ReSTAGE Collaboration. Recommendations from a multi-study evaluation of proposed criteria for staging reproductive aging. *Climacteric* 2007;10:112-9
10. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967;12:77-126
11. Taffe J, Dennerstein L, MacLennan A. Menstrual diary data and the menopausal transition: methodological issues. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:588-94
12. Mitchell ES, Woods NF, Mariella A. Three stages of the menopausal transition from the Seattle Midlife Women's Health Study: toward a more precise definition. *Menopause* 2000;7:334-49

13. Sowers MF, Crawford S, Sternfeld B, Morgenstein D, Gold E, Greendale G, et al. Design, survey sampling and recruitment methods of SWAN: a multi-center, multi-ethnic, community-based cohort study of women and the menopausal transition. En: Wren J, Lobo RA, Kelsey J, Marcus R, eds. Menopause: biology and pathobiology. San Diego: Academic Press; 2000. p. 175–188
14. Harlow SD, Mitchell ES, Crawford S, Nan B, Little R, Taffe J; ReSTAGE Collaboration. The ReSTAGE Collaboration: defining optimal bleeding criteria for onset of early menopausal transition. *Fertil Steril* 2008;89:129-40
15. Harlow SD, Cain K, Crawford S, Dennerstein L, Little R, Mitchell ES, et al. Evaluation of four proposed bleeding criteria for the onset of late menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3432–38
16. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al.; STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012;15:105-14
17. O'Connor KA, Ferrell R, Brindle E, Trumble B, Shofer J, Holman DJ, Weinstein M. Progesterone and ovulation across stages of the transition to menopause. *Menopause* 2009;16:1178-87
18. Weiss G, Skurnick JH, Goldsmith LT, Santoro NF, Park SJ. Menopause and hypothalamic-pituitary sensitivity to estrogen. *JAMA* 2004;292:2991-6
19. Hale GE, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause* 2009;16:50-9
20. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health* 2006 ;96:1226-35
21. Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, Sommer B, Cordal A, Powell L, et al. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public Health* 2001;91:1435-42

22. Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, Powell LH, Sutton-Tyrrell K, Meyer PM. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause* 2003;10:19-28
23. Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, Greendale GA, Sowers MR, Ettinger B, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:861-8
24. Wildman RP, Colvin AB, Powell LH, Matthews KA, Everson-Rose SA, Hollenberg S, et al. Associations of endogenous sex hormones with vasculature in menopausal women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2008;15:414-21
25. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas* 2004;49:292-303

|

Tablas y Figuras

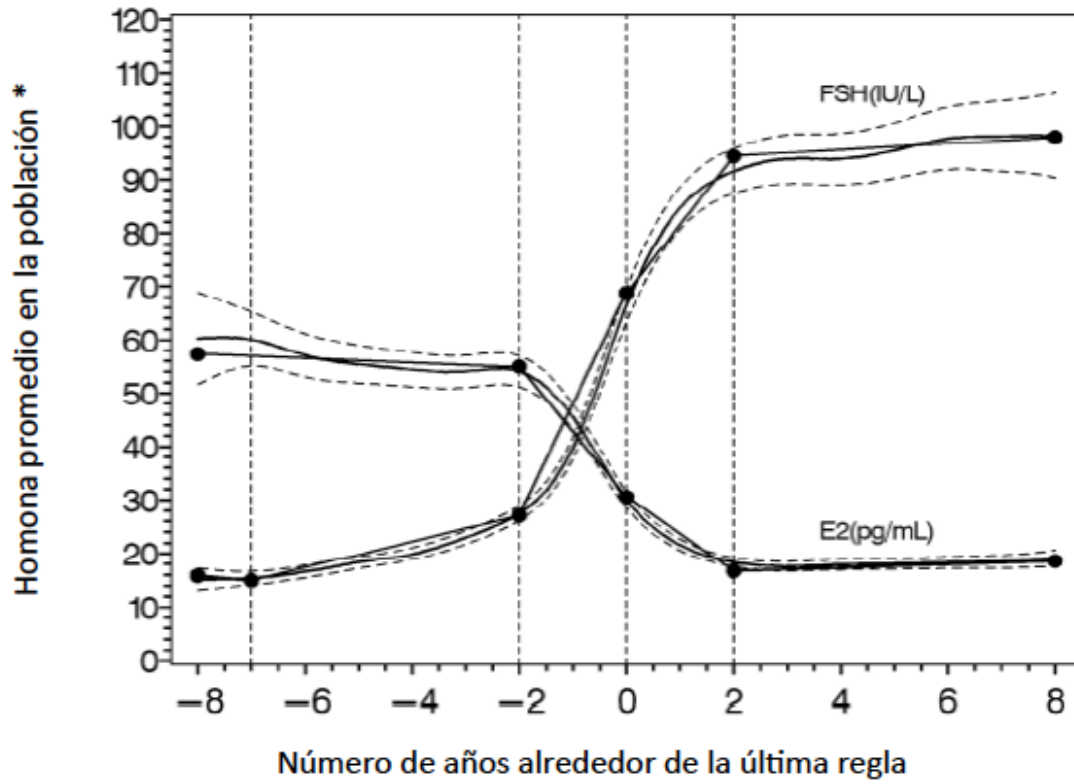
Tabla 1.

Parámetros pronósticos de disminución de fertilidad en la Etapa Reproductiva Tardía

Parámetro	Predicción - Utilidad
FSH >10 UI/L (fase folicular precoz)	Pobre respuesta a estimulación ovárica con gonadotrofinas exógenas
Elevación precoz de E ₂ >60-80 pg/mL asociado a FSH normal <10 UI/L (fase folicular precoz)	Pobre respuesta a estimulación ovárica Disminución de probabilidad de embarazo
Inhibina-B < 40-45 pg/mL	Pobre respuesta a estimulación ovárica, baja sensibilidad y especificidad Medida no confiable de reserva ovárica
AMH < 0,2-0,7 ng/mL	Pobre respuesta a estimulación ovárica, sensibilidad razonable y buena especificidad No predictor de posibilidad de embarazo Medida no predictora de fertilidad disminuida en mujeres jóvenes sanas
AFC < 4 folículos	Pobre respuesta a estimulación ovárica Disminución de probabilidad de embarazo, alta especificidad

Figura 1.

Evolución de FSH y estradiol en la transición menopáusica (7)



* promedio poblacional ajustado

Figura 2.

STRAW +10: Sistema de clasificación para el envejecimiento reproductivo (16)

Etapa	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminología	REPRODUCTIVA				TRANSICIÓN MENOPÁUSICA		POSTMENOPAUSIA			
	Tempr.	Pico	Tardía		Temprana	Tardía	Temprana		Tardía	
					<i>Perimenopausia</i>					
Duración	<i>Variable</i>				<i>variable</i>	1-3 años	2 años (1+1)		3-6 años	Resto de la vida
CRITERIO PRINCIPAL										
Ciclo menstrual	Variable a regular	Regular	Regular	Cambio sutil en flujo/ Duración	<i>Largo variable</i> Diferencia Persistente ≥ 7 días duración ciclos consecutivos	Intervalo amenorrea >= a 60 días				
CRITERIOS DE APOYO										
Endocrino										
FSH			Baja	variable *	↑variable *	↑> 25 U/l	↑variable	estabiliza		
AMH			Baja	Baja	baja	baja	Baja	muy baja		
Inhibina B				Baja	baja	baja	Baja	muy baja		
Conteo folículos antrales			Bajo	Bajo	bajo	bajo	Muy bajo	Muy bajo		
CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS										
Síntomas						SVM probables	SVM más probables			Aumento síntomas atrofia urogenital

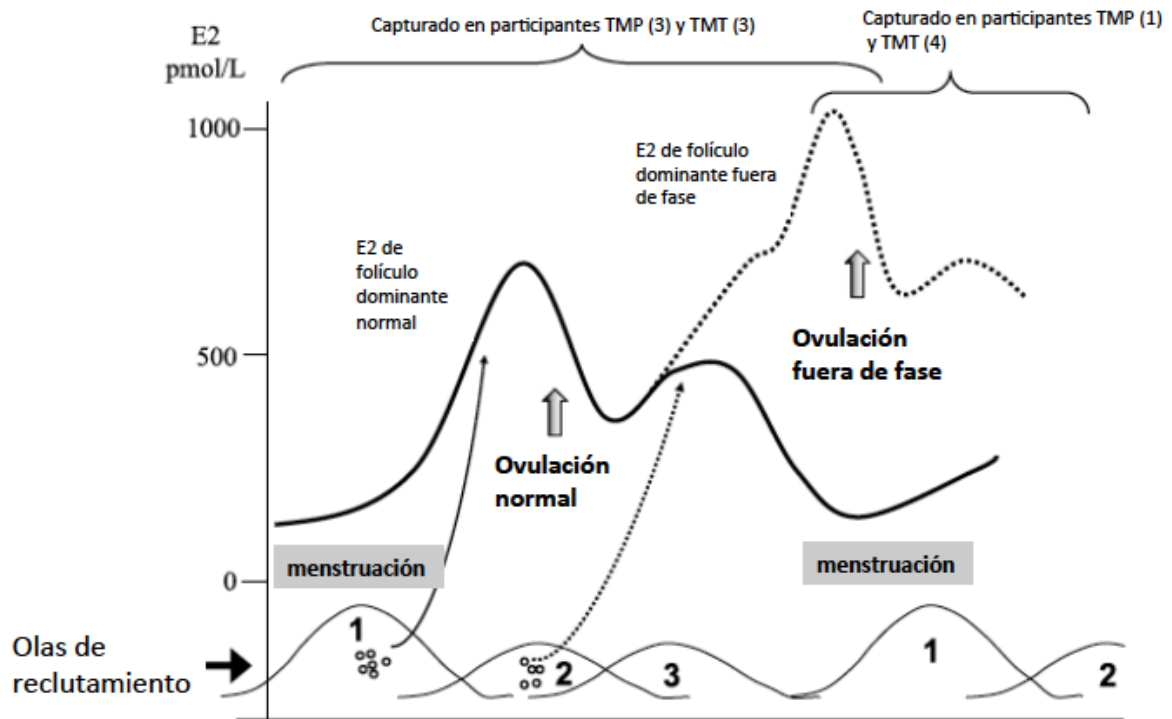
*sangre extraída en días 2-5 del ciclo

↑ aumento

SVM = síntomas vasomotores

Figura 3.

Diagrama esquemático de niveles de estradiol en ciclos menstruales con “eventos lúteos fuera de fase” (traducido con permiso de GE Hale) (19)



TMP = transición menopáusica temprana; TMT = transición menopáusica tardía