

11204



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
SUBDIRECCION DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION

EVALUACION DE LAS GONADOTROPINAS
HIPOFISIARIAS EN LA TRANSICION
MENOPAUSICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

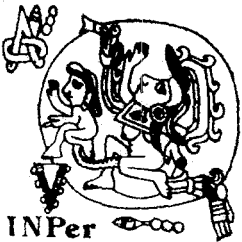
P R E S E N T A :

DRA. SENIA SUYAPA OCHOA RUEDA

PROFESOR TITULAR:
DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO

ASESORES DE TESIS:
DR. GUILLERMO FEDERICO ORTIZ LUNA
JEFE DEL DPTO. CLIMATERIO Y MENOPAUSIA

ASESOR METODOLOGICO DE TESIS:
DR. HECTOR BAPTISTA GONZALEZ
COORD. DPTO. DE HEMATOLOGIA PERINATAL
DR. JESUS RAFAEL AGUILERA PEREZ
MEDICO ADSCRITO DPTO. CLIMATERIO Y MENOPAUSIA



MEXICO, D.F.

2004

M.336367



Universidad Nacional
Autónoma de México



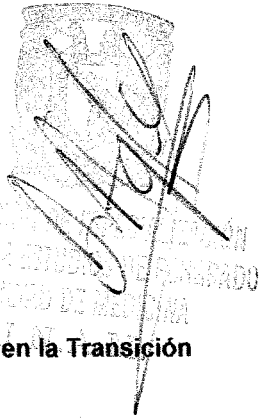
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION DE TESIS



Evaluación de las Gonadotropinas Hipofisiarias en la Transición Menopáusica

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. RUBEN BOLAÑOS ANCONA
DITECTOR DE ENSEÑANZA

DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO
PROFESOR TITULAR DE CURSO

DR. GUILLERMO FEDERICO ORTIZ LUNA
ASESOR DE TESIS

DR. HECTOR BAPTISTA GONZALEZ
ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS

DR. JESÚS RAFAEL AGUILERA PÉREZ
MEDICO ADSCRITO DPTO CLIMATERIO Y MENOPAUSIA

Dedico este esfuerzo

A Dios,
Padre y Maestro que guía todos mis pasos.

A Mauricio,
Mi amado esposo, quien a sido parte importante de mi vida académica.

A Blanca Rueda,
Mi amada madre, quien es un ejemplo de superación personal.

A Norma, Ana, Abel, Carolina y Christian,
Mis queridos hermanos.

A mis maestros,
Por su valiosa enseñanza

A mis compañeros,
Por su incomparable amistad.

A todos y cada uno,
.....mil gracias.

ÍNDICE

ÍNDICE	01
INTRODUCCIÓN	02
SÍNTESIS DEL PROYECTO	04
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	06
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	07
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVOS	16
HIPÓTESIS	17
DISEÑO DE ESTUDIO	18
METODOLOGÍA	19
PLAN DE ANÁLISIS	22
RECURSOS HUMANOS	23
RESULTADOS	24
ANÁLISIS	35
COMENTARIOS	37
CONCLUSIONES	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

INTRODUCCION:

En el climaterio se transita por cambios hormonales que obedecen el iniciar una terapia hormonal cuando se diagnostique falla ovárica, pocas pacientes tienen este cambio, siendo lo reportado mayor del 15% con FSH > 40mUI/ml después de 48 años. (1)

La transición menopáusica es un área de investigación clínica y epidemiológica la que se caracteriza por alteraciones hormonales y disminución de la cohorte folicular, además de las alteraciones clínicas que conlleva este cambio secuencial dando como inicio de las alteraciones en la ovulación los cambios en el ciclo de sangrado menstrual, también definido como un periodo que se caracteriza como el paso entre la función ovárica normal y la menopausia que corresponde a la falla ovárica, este periodo se expresa clínicamente por infertilidad, síndrome climatérico, se sobrepone al periodo de la premenopausia y de la perimenopausia. La transición menopáusica se expresa fisiológicamente con incremento en los niveles de Hormona Folículo Estimulante (FSH) y Hormona Luteinizante (LH) (2)

La infertilidad se incrementa significativamente secundario al factor ovárico a partir de los 40 años. La menopausia precoz o prematura es antes de los 40 años y a partir de esta edad se considera la menopausia normal la cual empieza a presentarse en un 10% de la población y alrededor de los 48 años la menopausia se ha presentado en el 50% de la población, los valores críticos considerados para hacer correlación con la menopausia han tenido modificaciones de acuerdo a su correlación con amenorrea, anovulación y trastornos menstruales, con la infertilidad y con la presencia de síntomas este valor se ha considerado mayor a 40 mUI/ml, actualmente mayor a 30 mUI/ml, correlacionándolo con la fertilidad y si lo consideramos en correlación a partir de la percentila 75 y de la percentila 50 como se pretende en este estudio los valores deberían de modificarse hasta un valor crítico de 20 mUI/ml de FSH, este valor crítico se presenta como percentila 50 en el 50% de nuestra población a partir de los 50 años y no de los 48 años que es cuando se presenta la menopausia. El valor inferior para considerar la transición menopáusica a sido considerado cuando hay cambios en los índices de fertilidad y cuando se da baja respuesta en inducción de ovulación en programas de Reproducción Asistida y el valor considerado acá es de 15mUI/ml, si consideramos los valores percentilares y cuando se duplica de la percentila 75 del promedio de la población el valor podría considerarse a partir de 10 mUI/ml de FSH para hablar de la disfunción ovárica y hay que considerar la relación de este valor crítico con los cambios biológicos en la ovulación, ciclos menstruales, en la capacidad reproductiva y sobretodo con los síntomas del síndrome climatérico.

La transición a la menopausia se ha considerado de acuerdo a varios factores: como la dificultad para respuesta a la inducción ovárica con fines de fertilidad se relaciona a partir de 15 mUI/ml de FSH. El inicio de la menopausia se

Evaluación de las Gonadotropinas Hipofisiarias en la Transición Menopáusic

correlaciona actualmente con valores por arriba de 30mUI/ml y antes se definía clásicamente con valores arriba de 40 mUI/ml. De esta forma se expresa la divergencia que existe para definir este periodo y especificar los valores fisiológicos que los circunscriben, interpretándose valores entre 15-30 mUI/ml de FSH. (1)

La transición a la menopausia se relaciona mas con los valores de LH, sin embargo esta hormona tiene otros factores que se relacionan a los incrementos de ella y que dependen de otros factores relacionados a la función ovárica como son el síndrome de hiperandrogenismo funcional ovárico, y con fines relacionados a la fertilidad se identifican valores por arriba de 25 mUI/ml con una correlación con la ambulación permanente y la imposibilidad de embarazo y cuando se encuentra por arriba de 40 mUI/ml se relaciona a la menopausia. El término de perimenopausia define como el periodo comprendido desde el inicio de los eventos biológicos, endocrinológicos, clínicos y psicológicos que preceden a la menopausia hasta la terminación de los primeros años después de la misma. Premenopausia se le conoce como la totalidad del periodo reproductivo hasta la última menstruación. (3)

Por la indefinición de este periodo de la vida reproductiva y la menopausia y los eventos biológicos no definidos en cuanto a los valores críticos de FSH se decide realizar este estudio.

SINTESIS DE PROYECTO

INTRODUCCIÓN: la transición menopáusica se caracteriza por presentar diferentes manifestaciones clínicas y cambios hormonales que no están definidos aún en nuestra población por lo que se decide realizar este estudio.

OBJETIVO PRIMARIO: Describir los valores percentilares de FSH, LH y estradiol en las pacientes del Departamento de Biología de la Reproducción entre las edades de 40-51 años,

OBJETIVO SECUNDARIO: Analizar los estadios de la función ovárica entre los 40-51 años de edad

OBJETIVO TERCARIO: describir la tendencia de los estratos de la función ovárica desde los 40-45 años.

MATERIAL: Las mujeres que asistieron por primera vez al Instituto Nacional de Perinatología, a la subdirección de Biología de la Reproducción y al departamento de Climaterio en quienes se midió perfil hormonal de FSH, LH y estradiol determinado la edad al momento del estudio entre 40 a 51 años.

MÉTODO: En muestra de sangre venosa, recolectada los primeros 5 días del ciclo menstrual y de ser opsomenorreicas al momento de su ingreso. Se determinan las concentraciones de LH, FSH, estradiol por radioinmunoanálisis. Estratificándose la función ovárica de acuerdo a los estratos percentilares. Se agrupan por cada año de los 40-51 en 11 subgrupos cada uno de ellos con un mínimo de 150 pacientes cada uno. Se consideraron en forma arbitraria el valor crítico de FSH: falla ovárica >20 mUI/ml, disfunción ovárica entre 10-19.9mUI/ml y normales < 9.9mUI/ml.

RESULTADOS: El total de 2820 mujeres se subdividió en tres grupos: en el grupo 1 con una n: 1487 que representa el 65% del grupo total la función ovárica normal fue descendente 76 a 25%, por años 76; 68.1; 64.7; 62.6; 59.7; 61.5; 56.8; 47; 44.3; 36.2; 31.2; 25.7. En el segundo subgrupo con 469 pacientes que corresponde al 14.2% del total, se presento en porcentajes similares durante los 11 años 10.9-21.3%, la distribución por años fue: 10.9; 12.9; 11.0; 16.8; 15.2;14.0;17.8;20.2;18.9;19.7;21.3;y 18.7. La falla ovárica con un total de 864 pacientes que corresponde al 20.7% se presento en forma ascendente desde el 13-56% y por años desde el 13.1; 19; 24.3; 20.6; 25.1; 24.5; 25.4; 32.7; 36.8; 44.1; 47.5 y 55.6. En el último análisis considerando la FSH para falla ovárica a partir de 40mUI/ml las 207 pacientes que corresponden al 7.34% del total de pacientes estudiadas y los porcentajes por año serian de 6.3;4.8;3.7;4.2;6.8;7.2;5.7;6.5;9.2;14.9;11.8;8.9%.

Evaluación de las Gonadotropinas Hipofisarias en la Transición Menopáusica

COMENTARIOS: los valores percentilares encontrados en nuestro grupo son menores de los considerados convencionalmente para falla ovárica encontramos para el 50% entre los 49y 51 años de edad la FSH > de 20 mUI/ml. El cambio entre función ovárica normal y falla ovárica se da bruscamente en esta década, la disfunción ovárica se encuentra en una forma similar por años entre el 10-18%, el descenso de la función ovárica normal por año desde 76 a 25 % al final de esta década.

CONCLUSIONES: La descripción de las percentilas 25-50-75 por años del perfil hormonal y la tendencia de cambio que se presenta hasta la edad de la menopausia (48 años) durante la transición menopáusica nos hace considerar en valores críticos para FSH menores a los aceptados para definir los estratos de función ovárica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pretendemos describir la tendencia percentilar de las Gonadotropinas Hipofisiarias y el Estradiol a lo largo de la Transición Menopáusica entre los 40 y 51 años, y describir el porcentaje por cada año de los estratos la función ovárica normal, disfunción y la falla ovárica en las pacientes que han asistido al servicio de Climaterio del INPer

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

La Menopausia se define como el cese permanente de la menstruación, es decir la fecha de la última regla y al período que existe alrededor de esta caracterizado por la adaptación de las nuevas situaciones se define como climaterio (1)

La transición menopáusica es un área de investigación clínica y epidemiológica la que se caracteriza por alteraciones hormonales y disminución de la cohorte folicular, además de las alteraciones clínicas que conlleva este cambio secuencial dando como inicio de las alteraciones en la ovulación los cambios en el ciclo se sangrado menstrual. (2)

Entre las diferentes manifestaciones clínicas que caracterizan este fenómeno se encuentran: los cambios en el propio estado de salud según lo estudian Dennerstein y col en donde concluyen que junto con la transición menopáusica hay cambios en la concepción propia de estado sano, pero esto en mayor relación a los cambios de la propia vejez que a el estado de transición a la menopausia, esto mas en relación a las características socio-culturales que a los estados físicos propios de las pacientes estudiadas.(4).

Se observa una alteración en la actitud de las pacientes en las que se encuentra cambios en el estado de animo, experiencia de síntomas molestos, pobre estado de salud, alteración en las relaciones interpersonales, aumento en el consumo de cigarrillos, poco ejercicio, y estrés elevado que dan un efecto indirecto en aumentar la reducción en paga por trabajo, pobre salud y molestias diarias. (5)

La depresión que se presenta en la transición menopausica es una situación que debe ser mejor estudiada para determinar las mujeres con mayor riesgo de ella pues se puede tratar de alteraciones depresivas que nada tengan que ver con los cambios hormonales propios de la edad o estar en intima relación con estos, pues en el momento de la decisión de un tipo de terapia se puede ver que el solo hecho de dar estrógenos puede mejorar el estado de animo, pero en otras pacientes es necesario el uso de antidepresivos y/o psicoterapia(6).

Las manifestaciones como las alteraciones vasomotoras, sequedad vaginal, la sensibilidad mamaria, insomnio y bochornos se ven relacionados con cambios hormonales propios de la transición a la menopausia pero se observa que alteraciones como la sequedad vaginal se encuentra en aumento a medida avanza la edad esto en clara relación con la menor cantidad de estrógenos circulantes, pero en cambio los cambios en el estado de animo e insomnio se encuentran en franca relación con la presencia de bochornos.(7-8)

Meyer y col encuentran luego de realizar un estudio longitudinal en mujeres afro americanas y mujeres blancas entre 42-52 años con criterios de inclusión y

Evaluación de las Gonadotropinas Hipofisarias en la Transición Menopáusica

exclusión específicos determinan que las pacientes en la transición menopáusica no se acompañan de disminución en la capacidad de su memoria ni en la velocidad de percepción.(9)

La alteración en la libido en las pacientes perimenopáusicas se ha relacionado tanto en los cambios en el estado de animo, como en las alteraciones locales en la mucosa vaginal por la disminución en la concentración de estrógenos circulantes, aunque el papel de la testosterona en la conducta sexual femenina no se ha aclarado aun se puede decir que esta al igual que los cambios hormonales en general que se dan en la transición menopáusica son los causantes de la disminución de la libido. (10-13)

Mundialmente las pacientes menopáusicas se les a estudiado encontrando diferentes características tanto en sintomatología, niveles hormonales, ideas propias en cuanto a su estado hormonal, además de los diferentes tipos de terapéutica utilizada, viendo las diferencias en cada uno de ellos nos encontramos con que la transición menopáusica es un estado de condiciones que entran en controversia en los diferentes estados evaluados.(14-15)

En *México* por la presencia de diversidad de culturas, tanto las provenientes directas de los mayas así como los indígenas mestizos y la influencia de la raza blanca en la población actual de la ciudad de *México* se realizo un estudio que tenia como objetivo estudiar la posible influencia de las condición cultural moderna y los síntomas de la menopausia en tres diferentes poblaciones tanto rurales como urbanas y se encontró: que la frecuencia de síntomas en la menopausia es similar a los rangos encontrados en otros países, además que las condiciones étnicas y socioculturales además de factores del medio se envuelven en la aparición de síntomas.(16)

En cuanto a frecuencia de presencia de síntomas encontramos que en un total de las del 95% de mujeres en edad productiva de trabajo (52-56 años) presentan en una forma media, moderada o severa la presencia de síntomas climatéricos, incluso mas allá del 64% de las mujeres jóvenes (42-46 años) sufren de síntomas similares. (17)

La presencia de bochornos en con los niveles hormonales en la transición menopáusica se han relacionado con tres diferentes respuestas: la primera es la relación premenopáusica entre los bochornos y los niveles bajos de estrógenos y niveles altos de FSH, segundo, inmediatamente en la postmenopausia se observa una relación con entre síntomas vasomotores y los niveles de TSH, y el hallazgo mas importante es que en la mayoría de las mujeres con bochornos en su primera valoración menopáusica, los andrógenos elevados son un importante predictor de mejoría en la consulta de valoración un año después. (18)

Evaluación de las Gonadotropinas Hipofisiarias en la Transición Menopáusica

En cuanto a sintomatología diversos factores se han relacionado como el hábito del tabaco, el índice de masa corporal elevado (19) presencia de grasa abdominal central (20) y cambios en el volumen ovárico (21)

La cohorte folicular encoge a lo largo de la vida de la mujer, concomitantemente con ello se observa un aumento de los valores de FSH. Las alteraciones hormonales que se presentan son: declinación del valor de inhibina B que esta en reflejo del decremento del pool folicular y el aumento que se da en la FSH secundario a la perdida de el refrenamiento que se da por la inhibina, esto produce en forma secundaria alteraciones en los ciclos ováricos como: acortamiento de la fase folicular, incremento de la fase folicular temprana, ciclo estrogénico entero y posible disfunción lútea (2).

Los niveles de estradiol a lo largo de la vida de la mujer permanecen inalterables pero cambian al momento de la transición menopausica, la variación en estos valores se da por las alteraciones en los valores de FSH por su aumento con una consiguiente disminución de estradiol posterior, los valores de Testosterona se mantienen durante la vida, pero en la transición menopausica y después de la menopausia puede aumentar, los niveles de otros andrógenos como la DHEA y su sulfato declinan con la edad sin ninguna influencia en la menopausia (22).

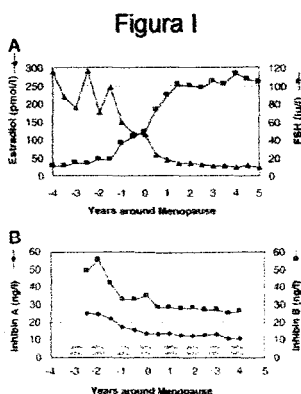
En un estudio realizado en *Australia* en 1995 se demostró: que el incremento de la FSH sérica y la disminución de estradiol y la inhibina inmunoreactiva son las mayores características endocrinas asociadas con la transición menopáusica esto después de haber realizado un estudio que reviso a varias mujeres con un rango de edad de 45-56 años a quienes se les dividió en grupos según las características de su ciclo menstrual y luego de ajustar a su índice de masa corporal, incremento de los valores de FSH en el ciclo menstrual (23).

Luego *Burger* et al demuestra que el mayor evento endocrinológico que se presenta en la peri menopausia temprana y en la transición menopáusica en una falla en los niveles circulantes de Inhibina B sin cambios significantes en los valores de Inhibina A y estradiol, pero los niveles en la perimenopausia tardía se acompaña de una marcada falla en la inhibina A y estradiol, y un aumento de FSH sin cambio posterior en la inhibina B, concluyendo que la variación que se da en la inhibina B un buen marcador del numero folicular es el mejor marcador de la transición menopáusica, esto lo concluye luego de la realización de un estudio donde se miden valores hormonales(LH, FSH, Inhibinas, Estradiol) en pacientes entre los 48-59 años tomando como puntos de referencia los valores medio geométricos de valores previos de pacientes en estado pre-menopáusico: FSH:13.5 mUI/ml, E2:306 pmol/l, INH-A: 96 ng/l, IN-B: 48 ng/l (24).

Burger y col demuestra en *Australia* luego de dar seguimiento por 6 años a un grupo de 150 mujeres con menopausia natural a quienes se les midió niveles de seriados de FSH, de estradiol circulante (E2), de los dímeros de inhibinas A y B.

Evaluación de las Gonadotropinas Hipofisarias en la Transición Menopáusica

Los medios de los niveles hormonales logarítmicamente transformados se analizaron como una doble función logística con la fecha de última regla (FUR) así como la edad y el índice de masa corporal y se correlaciono con los niveles hormonales repetidos. Los niveles de FSH (13.5-22.5 UI/ml) empezaron a aumentar aproximadamente 2 años antes de la FUR, con un aumento mas rápido 10 meses antes de la FUR. Los niveles de FSH eran, por término medio, 3% mayor durante cada año de edad y 2% menor para cada kg/m² de IMC. Se correlacionaron los valores edad ajustados de logFSH y se cronometraron con la FUR. Los niveles de E2 empezaron a disminuir aproximadamente 2 años ante el FUR, disminuyeron más rápidamente alrededor del tiempo del FUR. Los niveles de INHA e INHB disminuyeron, por término medio, en los años antes el FUR y no se detectaban (INHA, <10 pg/mL; INHB, <25 pg/mL) en la mayoría de mujeres en la FUR y en casi todas mujeres por 4 años después de esta. Hubo correlaciones negativas significantes entre los niveles de log FSH y log E2 ($r = -0.73$) y log INHA ($r = -0.41$) y log INHB ($r = -0.36$).concluyendo que las alteraciones de los valores de las hormonas sexuales ocurren durante los 1-2 años antes de la fecha de última menstruación (ver figura 1) (25). El aumento tardío de los niveles de LH durante la Transición menopausica es dada por el desarrollo folicular discontinuado (26).



Tomado de Burger H, Dudley E, Hopper J, Groome N, Guthrie J, Green A, et al Prospectively measured levels of serum Follicle Stimulating Hormone, Estradiol and the Dimeric Inhibins during the menopausal transition in a population based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4025-4030.

En otras investigaciones en relación a la transición menopausica se encuentra la que realiza Landgren y col en la que estudian 13 mujeres sanas entre 4-9 años antes de la edad de la menopausia y un año de esta en la que encuentran que los niveles de LH, FSH, Estradiol en relación a la transición menopausica sufren alteraciones con un aumento de las gonadotropinas y disminución de la

Evaluación de las Gonadotropinas Hipofisarias en la Transición Menopáusica

producción de estrógenos por el ovario además de las alteraciones del ciclo ovárico ya conocidas. (27).

Dada la importancia de conocer los valores poblacionales en Estados Unidos de Norteamérica se realiza el tercer estudio nacional de salud y nutrición (*NHANES III* por sus siglas en inglés) en el que encuentran que en las mujeres entre 35-60 años los valores de FSH y LH aumentan con aumento de la edad (después de los 40 años) y con pico de elevación a los 50 años, con valores de FSH >15 UI/l y 20 UI/l se encontró un 70% y 73% respectivamente de pacientes en la post menopausia. (28)

Son muchas las publicaciones como hemos revisado que apoyan el hecho que los valores de FSH elevados, el estradiol disminuido, además de los cambios en las inhibinas son puntos clave en los cambios a la transición menopáusica. (29-30)

Además se ha pretendido hacer relación de estos cambios con las características en peso y etnicidad a través del estudio *SWAN* (*Study of Women's Health across the Nation*) que es un estudio multicéntrico en el cual se estudian 3302 mujeres en 7 lugares entre la edad de 42-52 años, en mujeres no caucásicas encontrando que en 80.9% de los ciclos en que se evaluaron se encontraban en una fase de actividad lútea y en el 19.1% restante no, en relación a la edad las mujeres más jóvenes presentaban ciclos con actividad lútea, en las mujeres con IMC 25 kg/m² o menos presentaban ciclos cortos más aumento de LH, FSH y Progesterona pero no de Estradiol, en cuanto a la etnicidad las japonesas y chinas americanas presentaban un bajo ajuste en los valores de excreción de estradiol, por lo que estos autores concluyen que hay claras diferencias en los ciclos relacionados con las edad, índice de masa corporal y etnicidad en relación a las mujeres jóvenes con claro aumento de la FSH por disminución de la inhibición esperada para la edad (31).

En otra publicación haciendo referencia al estudio *SWAN* en que dividen a las mujeres en un 28.3% de afro-americanas, 47.1% caucásicas, 7.7% chinas, 8.4% hispanas y 8.6% japonesas, se encuentra que en las pacientes había una baja de los niveles de estradiol con la edad con aumento concomitante de los niveles de FSH pero en relación a la etnicidad las mujeres chinas y japonesas presentaban niveles más bajos de estradiol en relación a las caucásicas y afro americanas y con niveles de FSH mayores siendo estos niveles independientes del estadio relacionado con la menopausia. Concluyendo que existe diferencias étnicas que cuanto a la relación que guarda el ovario con la hipófisis, además que las concentraciones de Estradiol y FSH guardan estrecha relación con el periodo menopáusico en que se encuentre. (32)

En otra publicación siempre en relación con la edad, etnicidad, IMC y niveles hormonales se concluye que los niveles de FSH pero no de otras hormonas se relacionan en forma positiva con el estado menopáusico, pero estas hormonas si

Evaluación de las Gonadotropinas Hipofisarias en la Transición Menopáusica

se relaciona con el IMC y en relación a su relación con la etnicidad los datos son dispares. (33)

Siempre en relación a los cambios hormonales en cuanto a la etnicidad se realiza un estudio de cohorte en el que se evalúa el estado hormonal, conductual y sicosocial en el periodo reproductivo tardío de mujeres cacaucásicas y afro americanas, encontrando que las pacientes afro americanas pero no las caucásicas tienen niveles bajos de estradiol y elevación de los niveles de DHES con aumento de el índice de masa corporal, pero no se encontró una diferencia racial en cuanto a las mediciones de hormonas en relación a la reproducción. (34)

Otro estudio que investiga las características raciales y los niveles hormonales es el realizado por Lasley y col en que el cual estudian a 3029 mujeres entre las edades de 42-52 años, de 5 etnias raciales diferentes, por un periodo de 2 años. En donde encontraron que diferencias logarítmicas de los niveles de DHEAS fueron altas en las pacientes chinas y en las japonesas y bajas en las afro americanas e hispanas, persistiendo aun después de ser ajustado a la edad, habito de fumar e índice de masa corporal, estos datos son importante de tenerlos en cuenta ya que la relación de los esteroides suprarrenales producidos durante la declinación de la función ovárica nos llevaría a poder dar una suplementación racional con DHEAS en las pacientes mayores. (35)

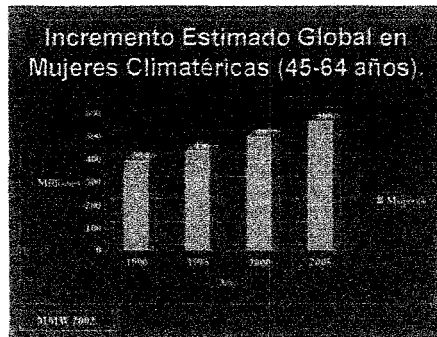
Al hacer relación con las complicaciones propias de el aumento de la edad como es el riesgo de enfermedades coronarias se ve que el aumento de el IMC; la disminución de Estradiol y aumento de andrógenos aumenta el riesgo de enfermedad coronaria, que se disminuye si se agrega ejercicio frecuente, esto en base a el score de *PROCAM* (36)

Como se definió previamente la menopausia es el cese de la menstruación por lo que se pretende hacer relación de los niveles hormonales en las pacientes con menopausia quirúrgica y con las pacientes con menopausia natural, se les mide en forma transversal a 383 mujeres sanas posmenopáusicas (192 natural) y (191 quirúrgicas) encontrando que en los dos primeros años de menopausia quirúrgica existen cifras superiores de gonadotropinas respecto a la menopausia natural, a partir de entonces los valores de FSH y LH descienden con tendencia a ser similares a los de menopausia natural, en cambio los niveles de estradiol no se ven afectado. (37)

Se espera 568 millones de mujeres climatéricas a nivel mundial para 2005 ver figura II.

Evaluación de las Gonadotropinas Hipofisarias en la Transición Menopáusica

Figura II



La menopausia es el signo clínico de ausencia de efecto estrogénico por falta de hemorragia espontánea por privación hormonal 12 meses, el periodo sintomático se manifiesta 3-4 años antes a un hasta que se completan los 12 meses de amenorrea se le llama peri menopausia y premenopausia al inicio se síntomas o signos hasta la menopausia sin embargo estos síntomas y signos no corresponden necesariamente al periodo de climaterio que inicia en los 45 años de edad, de esta forma solo se considera menopausia precoz antes de los 40 años, esta etapa definida desde diferentes puntos de vista, etareos, sintomáticos o correlacionados con la menopausia se consideran ahora como transición a la menopausia y se pretende correlacionar desde el punto de vista de cambio hormonal incluyendo desde función ovárica normal, disfunción ovárica hasta la falla ovárica. Ver figura III.

Figura III

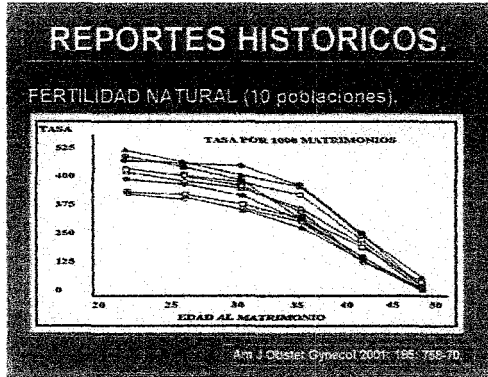


La tasa de embarazos disminuye evidentemente a partir de los 40 años y hacia los 45 años, después de los 48 años la tasa es de 0. La disminución en la

Evaluación de las Gonadotropinas Hipofisiarias en la Transición Menopáusica

fertilidad no corresponde a síntomas o periodos etarios y si al cambio de niveles hormonales de LH y FSH los cuales son a partir de 25-30-40 mUI/ml para imposibilidad de embarazo, diagnostico de falla ovárica actual y antiguo. Ver figura IV

Figura IV



Una serie de estudios realizados en los años 70-80 caracterizaron los aspectos endocrinológicos de la transición a la etapa climatérica. *Sherma y Korenman* documentaron que las mujeres con ciclos ovulatorios normales frecuentemente comienzan a presentar elevaciones discretas de sus niveles de FSH a la mitad de la cuarta década de la vida, a pesar que estos estudios no evaluaron directamente la relación entre los niveles de FSH y la reserva ovárica, si documentaron que los niveles de FSH se incrementan al mismo tiempo que se presenta un incremento en incidencia de falla ovárica. (38-39)

La disminución en la concentración de folículos primordiales en la corteza ovárica presenta una depleción constante de folículos primordiales debido al fenómeno de atresia que esta íntimamente vinculado a la edad cronológica y que posteriormente se traducirá en un agotamiento completo del número folicular al momento de la menopausia, este presenta un agotamiento biexponencial con el inicio de la fase rápida de depleción alrededor de los 38 años de edad que se acompaña igualmente de una acelerada pérdida de la capacidad reproductiva (40)

JUSTIFICACION

Mejorar la calidad de la atención a las pacientes en el departamento de climaterio y orientarla de acuerdo al estrato de función ovárica que correspondan. Describir el porcentaje de falla ovárica y disfunción ovárica que existe por años en el periodo de transición menopáusica.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO: Describir los valores percentilares de FSH, LH y estradiol en las pacientes del Departamento de Biología de la Reproducción entre las edades de 40-51 años,

OBJETIVO SECUNDARIO: Analizar los estadios de la función ovárica entre los 40-51 años de edad

OBJETIVO TERCARIO: describir la tendencia de los estratos de la función ovárica desde los 40-45 años.

HIPOTESIS

1. Los valores de FSH aumentan durante la transición menopáusica.
2. Los valores de LH se ven alterados al momento de la perimenopausia.
3. El estradiol esta disminuido en las pacientes que cursan con transición menopáusica.
4. El valor crítico a considerar para subdividir el grado de función ovárica es menor a los considerados actualmente.

DISEÑO DEL ESTUDIO

1. TIPO DE INVESTIGACION

Estudio descriptivo

2. TIPO DE DISEÑO

Estudio transversal

3. CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO

En relación al método de observación:

- Transversal

En relación al tipo de análisis:

- Analítico

En relación a la temporalidad:

- Retrospectivo

METODOLOGIA

LUGAR Y DURACIÓN

El estudio se realizará en el Instituto Nacional de Perinatología en el Servicio de Climaterio en las pacientes vistas en consulta en el periodo desde 1 de enero del 2000 a 31 de Diciembre del 2003.

UNIVERSO

Se incluyen las pacientes que asisten de primera vez al INPer, que tienen entre 40-51 años de edad.

UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Se incluyen pacientes seleccionadas por los registros de primera vez en el INPer, a través de la base de datos del Departamento de Informática y que tuvieran estudios de FSH, LH y Estradiol

METODOS

En manera retrospectiva, descriptiva, transversal y analítica se incluyeron todas las pacientes atendidas en esta institución en las que se realizó medición de niveles hormonales que estuviesen entre los 40-51 años de edad.

entre los anticuerpos monoclonales anti-LH que están inmovilizados en la superficie interna del tubo de poliestireno y el trazador anti-LH policlonal marcado radiactivamente. En cuanto a las características analíticas tenemos: intervalo de calibración hasta 300mUI/ml, sensibilidad analítica es de 0-15 mUI/ml, efecto de gancho hasta dosis mayores de 20,000 mUI/ml, precisión intra ensayo fue calculada en muestras de resultados de 20 pares con un coeficiente de variación de 1.0% a 1.6%. La precisión interensayo se calculo de los resultados de pares de tubos de 20 muestras diferentes, con un coeficiente de variación que va de 2.2 a 7.1%. La especificidad es alta para la FSH con poca reactividad cruzada para otras hormonas como la HCG, FSH y TSH. No hay afección del resultado por presencia de bilirrubinas hasta valores de 200 mg/l, ni la presencia de eritrocitos hasta concentraciones de 30 μ l/ml.

El Estradiol fue medido a través del Coat-A- Count Estradiol que es un radioinmunoanálisis en fase sólida sin necesidad de extracción diseñado para la medición cuantitativa de estradiol en suero. En este método lo que se hace es la medición de la muestra del paciente que se une a los anticuerpos marcados del tubo. El intervalo de calibración es de 20-3,600 pg/ml, la sensibilidad analítica del procedimiento básico es de 8 pg/ml, la precisión intra ensayo fue calculada en muestras de resultados de 20 pares con un coeficiente de variación de 4.0% a 7.0%. La precisión interensayo se calculo de los resultados de pares de tubos de 20 muestras diferentes, con un coeficiente de variación que va de 4.2-8.1%. La especificidad es alta para el estradiol con poca reactividad cruzada para otras

hormonas naturales o fármacos. No hay afección del resultado por presencia de bilirrubinas hasta valores de 200 mg/l, ni la presencia de eritrocitos hasta concentraciones de 30 μ l/ml.

Luego de las determinaciones hormonales se dividieron las pacientes por grupos de edad en años desde los 40-51 años, determinando valores hormonales para cada grupo de edad y clasificándolas según su función ovárica en: Función ovárica normal cuando se encontraron valores de FSH menores de 10 mUI/ml, disfunción ovárica entre 10-19.9 mUI/ml, y falla ovárica con valores mayores de 20 mUI/ml y otro análisis con el criterio clásico de mayor de 40 mUI/ml de FSH.

Se dividieron en tres estratos de acuerdo a su función ovárica: Función ovárica normal cuando se encontraron valores de FSH < 10 mUI/ml, disfunción ovárica entre 10-19.9 mUI/ml, y falla ovárica con valores > de 20 mUI/ml y otro análisis con el criterio clásico de mayor de 40 mUI/ml de FSH.

Luego de las determinaciones hormonales se dividieron las pacientes por grupos de edad en años desde los 40-51 años, determinando valores hormonales para cada grupo de edad y clasificándolas según

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Criterios de inclusión

Se incluirán las pacientes:

1. Vistas en la consulta de climaterio desde el 1 de enero del 2000 al 31 de Diciembre del 2003 entre las edades de 40-51 años.
2. Se seleccionaran las pacientes por asignación de expediente de primera vez a partir del número de expediente 108423/010 al número 162345/010
3. Se seleccionaran de estas pacientes las que tengan el perfil hormonal realizado.
4. Se tomará solo el primer estudio no los subsecuentes.

Criterios de exclusión

Se excluirán del estudio las pacientes con:

1. Pacientes que tengan apertura de expediente antes del año 2000 con número de expediente menor al 108423/010 o después del 31 de Diciembre del 2003 con número de expediente mayor al 162345/010.
2. Pacientes menores de 40 años cumplidos.
3. Pacientes mayores a los 51 años y 11 meses.
4. Pacientes que no tengan las tres mediciones laboratoriales de hormonas.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

* El valor crítico para FSH se considero arbitrariamente tomando en consideración la percentila 75 de cada quinquenio entre los 40-50 años de edad

- La función ovárica normal se consideró con una FSH hasta 9.9 mUI/ml. (Se tomó la percentila 75 de las pacientes de 40 años y la percentila 50 a partir de los 46 años, como valor crítico para considerar la función ovárica normal)
- La disfunción ovárica se considero con una FSH entre 10.0-19.9 mUI/ml.
- La falla ovárica se considero desde 20.0 mUI/ml en adelante de FSH (se decide tomar este valor crítico por corresponder a la percentila 75 a partir de los 46 años y a la percentila 50 a partir de los 50 años en el presente estudio)
- La Menopausia se define como el cese permanente de la menstruación, es decir la fecha de la última regla, La menopausia es el signo clínico de ausencia de efecto estrogénico por falta de hemorragia espontánea por privación hormonal de 12 meses(3)
- Síndrome climatérico: el conjunto de signos y síntomas que se presentan en la perimenopausia y premenopausia por cese de la función ovárica que conllevan a un estado de hipoestrogenismo.(3)
- La transición menopáusica es un área de investigación clínica y epidemiológica la que se caracteriza por alteraciones hormonales y disminución de la cohorte folicular, además de las alteraciones clínicas que conlleva este cambio secuencial dando como inicio de las alteraciones en la ovulación los cambios en el ciclo se sangrado menstrual.(3)
- Perimenopausia: el periodo sintomático se manifiesta 3-4 años antes a un hasta que se completan los 12 meses de amenorrea.(3)
- Premenopausia: al inicio se síntomas o signos hasta la menopausia (3)

PLAN DE ANALISIS

Se realizó con el programa estadístico SPSS versión 11 a partir del banco de datos obtenido con el programa Bassis Pro 5.

Se hace un análisis por tabulación cruzada. La comparación de proporciones se hará a través de la prueba de Chi cuadrado, además de la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov la cual fue con una significancia menor a 0.200, por lo mismo se utiliza medidas descriptivas en percentilas y porcentajes.

Las percentilas de las tres variables de FSH, LH, estradiol en subgrupos por años desde los 40 a los 51 años

Se describen tres estratos de función ovárica normal, disfunción y falla de los cuales se describen porcentajes por cada año entre los 40-51 años.

RECOLECCION DE DATOS

Se obtuvieron del programa Bassis Pro 5 del servicio de Informática el número de registro, fecha, edad y estudios con clave 2001 (LH), 2002 (FSH), 2003 (Estradiol), estos valores se transfirieron a un libro del Programa de Microsoft Excell que pertenece al Office XP, en esta hoja se excluyeron todas las pacientes que tenían estudios repetidos, codificados como subsecuentes para un análisis posterior, se eliminaron las pacientes entre 20-39 años y las pacientes entre 52-75 años. Estos datos fueron transferidos al programa SPSS 11 donde se codificaron las variables de acuerdo a subgrupos, con los valores críticos pre-establecidos en la definición de variables.

Se eliminaron todas las pacientes que no presentaban las variables completas.

RECURSOS HUMANOS

1. Los propios del Instituto Nacional de Perinatología
2. Colaboración de Ingeniero en Informática: Ing. Froilan Lima.
3. Análisis bibliográfico: R6 de Biología de la Reproducción Humana Dra. Senia Suyapa Ochoa Rueda
4. Codificación de estudios subsecuentes: Médicos diplomado de Climaterio meses de Marzo-Septiembre 2004. Martín Córdova López y Hayde Soledad Gordillo Ramírez.
5. Tutor de tesis Dr.
6. Análisis metodológico: Dr. Héctor Baptista González.
7. Diseño del trabajo: Dr. Guillermo Federico Ortiz Luna.

RECURSOS MATERIALES

1. Protocolo de solicitud de estudios del Departamento de Climaterio y subdirección de Biología de la Reproducción.
2. Información electrónica de archivo y reportes de laboratorio.
3. Hoja de recolección de datos del libro de Excell.
4. Computadora y dispositivos periféricos de memoria
5. Programas de análisis estadísticos, SPSS 11
6. Varios (hojas blancas, lápices, impresora)

RESULTADOS

En el grupo total de 2820 pacientes se consideraron las tres variables hormonales FSH, LH y estradiol, siendo analizadas en subgrupos por cada año de los 40 a los 51 años, se aplicó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov encontrando en cada uno de los subgrupos una significancia menor a 0.200.

Las tres variables analizadas por subgrupos y con la prueba de normalidad menor a 0.200 se expresa en percentilas ejemplificadas en la Tabla 1.

Observamos entre los 40-44 años en la percentila 50 que la FSH oscila entre 4.9 mUI/ml y 6.5 mUI/ml y la percentila 75 entre 15.3mUI/ml y 19.75mUI/ml, para LH también los valores entre los 40-44 años oscila la percentila 50 entre 6.7mUI/ml y 9.5 mUI/ml y la percentila 75 entre 14.1 mUI/ml y 28.9 mUI/ml.

Entre los 45-49 años se duplica el valor de FSH en la percentila 50 oscilando para FSH entre 11 mUI/ml y 17mUI/ml, y la percentila 75 entre 20 mUI/ml y 30 mUI/ml. Para LH entre los 45 y 49 años la percentila 50 también se duplica oscilando entre 10-19 mUI/ml y la percentila 75 oscila entre 30-55 mUI/ml. Y entre los 50 y 51 años la FSH se encuentra en la percentila 50 entre 19-22 mUI/ml y en la percentila 75 entre 30-31mUI/ml.

Para la LH a la edad de 50-51 años la percentila 50 se encuentra entre 33.6-41 mUI/ml y la percentila 75 se encuentra entre 53-59 mUI/ml. Demostrando tres cambios diferentes en la transición a la menopausia en los cuales se esta prácticamente duplicando y triplicando de el valor inicial en los primeros 5 años comparados con los segundos 5 años y el primero con las pacientes entre los 50-51 años. Tabla 1

También se aprecia en general que la percentila 75 de los primeros 5 años es similar a la percentila 50 del siguiente quinquenio y que la percentila 75 del segundo quinquenio es comparable con la percentila 50 en los 50-51 años. Tabla 1

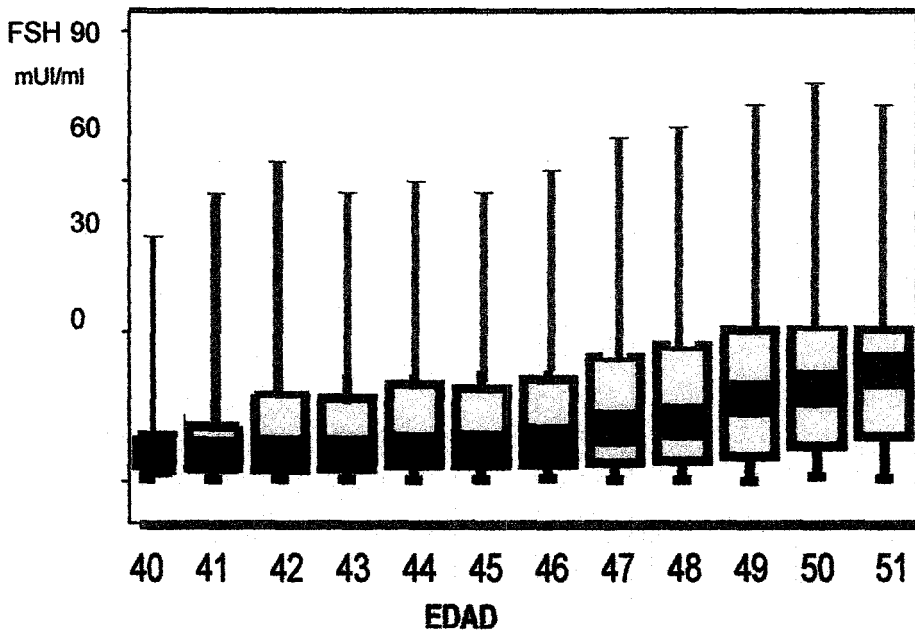
En la percentila 50 de estradiol se encuentra entre 44-24 pg/dl entre los 40-48 años de edad, y tiene un descenso brusco a partir de esta edad por debajo de la mitad. Hasta este periodo no se cuantificaban valores menores a 20 pg/dl de estradiol.

Tabla 1 Percentiles de valores Hormonales en las pacientes entre 40-51 años.

		Edad	Percentiles		
			25	50	75
Tukey's Hinges	FSH	40	2.55	4.90	9.35
		41	3.00	5.60	15.30
		42	2.70	5.85	19.00
		43	2.80	5.85	17.00
		44	3.55	6.50	19.75
		45	3.50	6.80	18.90
		46	3.75	8.20	20.70
		47	4.10	11.05	25.25
		48	4.50	12.35	27.60
		49	5.40	17.00	30.65
		50	7.40	19.00	31.40
	LH	51	9.40	22.55	30.80
		40	4.40	6.70	14.10
		41	4.50	7.45	19.60
		42	4.40	6.90	19.00
		43	4.50	8.60	21.30
		44	4.40	9.50	28.90
		45	5.20	10.40	30.90
		46	6.20	14.20	35.55
		47	6.60	20.30	45.20
		48	6.60	19.00	50.00
		49	6.45	30.00	55.00
	Estradiol	50	10.30	33.60	53.30
		51	18.20	41.95	59.80
		40	20.00	44.00	91.35
		41	20.00	39.55	81.90
		42	20.00	34.55	95.50
		43	20.00	53.20	108.8
		44	20.00	53.20	104.0
		45	20.00	44.60	98.80
		46	20.00	32.60	86.40
47		20.00	41.60	89.70	
48		20.00	24.95	57.50	
49	20.00	20.00	41.75		
50	20.00	20.00	41.70		
51	20.00	20.00	24.00		

Evaluación de las Gonadotropinas Hipofisiarias en la Transición Menopáusica

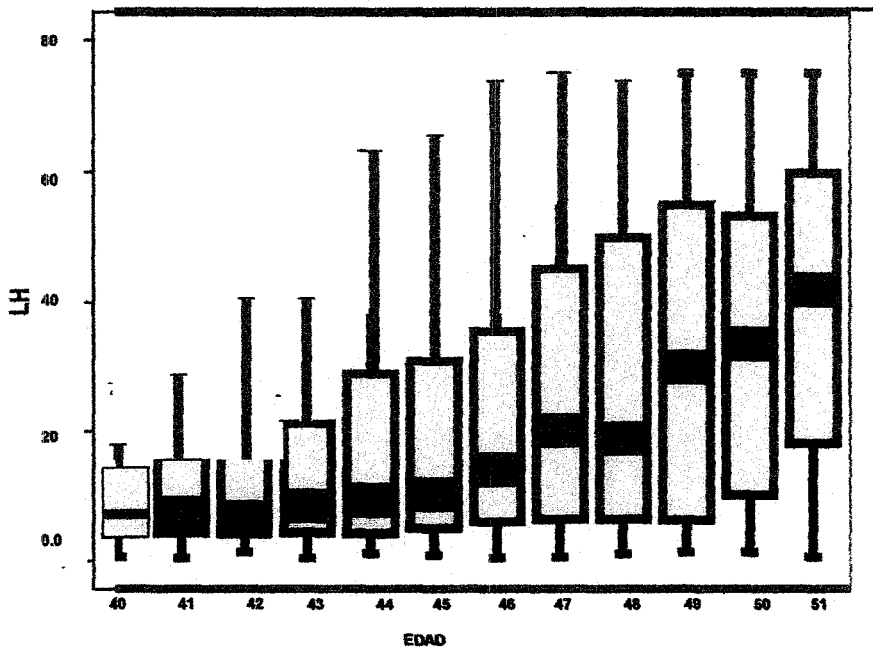
Gráfico 1 Niveles de FSH por años entre el periodo de la transición menopáusica entre los 40-51 años.



En el gráfico 1 observamos entre los 40-44 años en promedios la FSH oscila entre 4.9- 6.5 mUI/ ml con valores máximos entre 15.3-19.75mUI/ml.

Entre los 45-49 años se duplica el valor de FSH en promedio a valores de 11-17mUI/ml y en valores mayores 20-30 mUI/ml. Y entre los 50 y 51 años la FSH se encuentra en promedio entre 19-22 mUI/ml y en valores máximos entre 30-31mUI/ml.

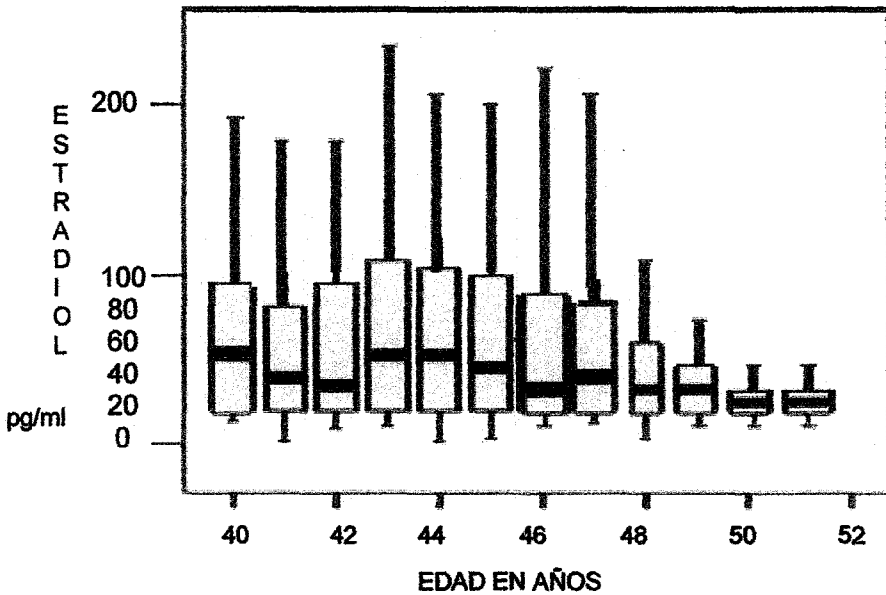
Gráfico 2 Niveles de LH por años entre el periodo de la transición menopáusica entre los 40-51 años.



En la gráfica 2 observamos que la LH presenta los valores promedios entre los 40-44 años entre 6.7- 9.5 mUI/ml y máximos de 14.1-28.9 mUI/ml. Para LH entre los 45-49 años el promedio se observa entre 10-19 mUI/ml y valores máximos de 30-55 mUI/ml. Para la LH a la edad de 50-51 el promedio es entre 33.3-41 mUI/ml y valores máximos de 53-59 mUI/ml.

Gráfico 3. Niveles de estradiol por años en el periodo de la transición menopáusica de los 40-51 años.

NIVELES DE ESTRADIOL EN LA TRANSICIÓN MENOPÁUSICA



En el gráfico 3 observamos que el promedio de los valores de estradiol se encuentran entre 44-24 pg/dl entre los 40-48 años de edad, y tiene un descenso brusco a partir de esta edad por debajo de la mitad.

Evaluación de las Gonadotropinas Hipofisiarias en la Transición Menopáusica

Tabla 2. Proporción de pacientes con el tipo de función ovárica

		Edad											Total	
		40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50		51
Función ovárica normal FSH hasta 9.9 mUI/ml	Número	133	143	141	149	157	163	150	158	101	68	69	55	1487
	% por año edad	76.0	68.1	64.7	62.6	59.7	61.5	56.8	47.0	44.3	36.2	31.2	25.7	65.0
Disfunción ovárica FSH entre 10 y 19.9 mUI/ml	Número	19	27	24	40	40	37	47	68	43	37	47	40	469
	% por año edad	10.9	12.9	11.0	16.8	15.2	14.0	17.8	20.2	18.9	19.7	21.3	18.7	14.2
Falla ovárica FSH arriba de 20 mUI/ml	Número	23	40	53	49	66	65	67	110	84	83	105	119	864
	% por año edad	13.1	19.0	24.3	20.6	25.1	24.5	25.4	32.7	36.8	44.1	47.5	55.6	20.7
Total	Número	175	210	218	238	263	265	264	336	228	188	221	214	2820

El número de pacientes por cada año entre los 40 y 51 años es de: 175, 210, 218, 238, 263, 265, 264, 336, 228, 128, 221, 214, representando grupos uniformes con un número suficiente para usar porcentajes en los subgrupos. El total de pacientes analizados es de 2820.

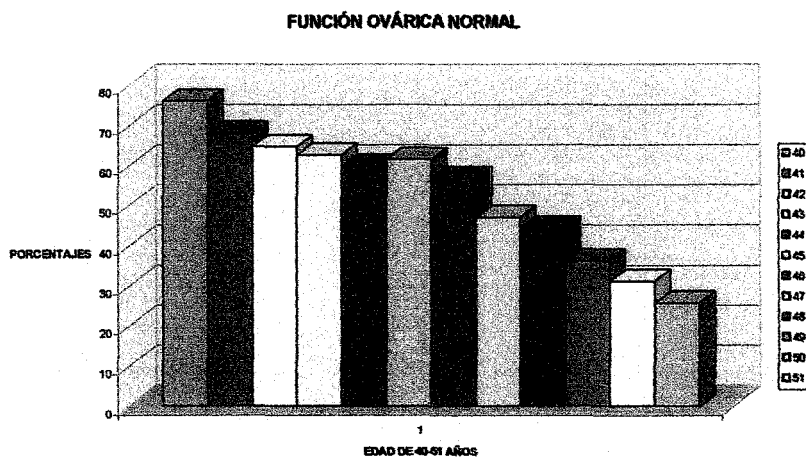
La función ovárica normal se considero con una FSH hasta 9.9 mUI/ml.

La disfunción ovárica se considero entre 10.0-19.9 mUI/ml.

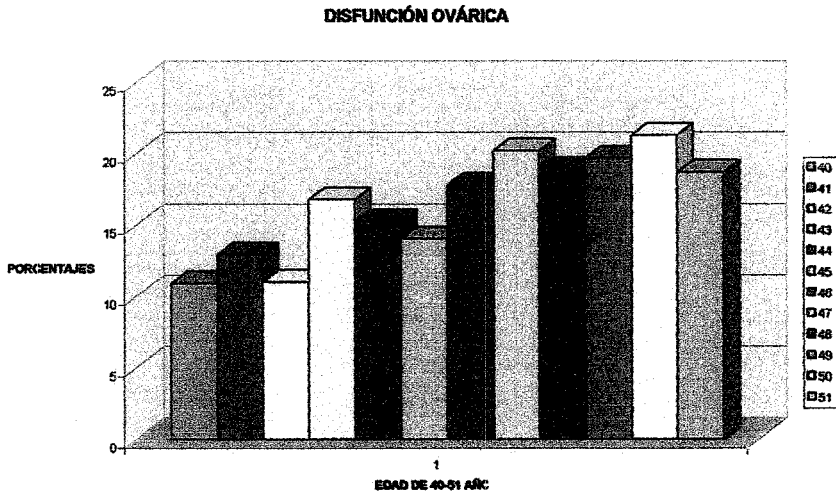
La falla ovárica se considero desde 20.0 mUI/ml en adelante de FSH

A los 40 años de edad el 64.7% de los pacientes tienen función ovárica normal y desciende en forma progresiva por año a 62.6; 59.7; 61.5; 58.2; 47; 44.3; 36.2; 31.2; 25.7 teniendo una curva descendente entre los 40-51 años de edad. Tabla 2, Gráfica 4

GRAFICA 4 Distribución de pacientes con función ovárica normal de los pacientes entre los 40-51 años de edad.

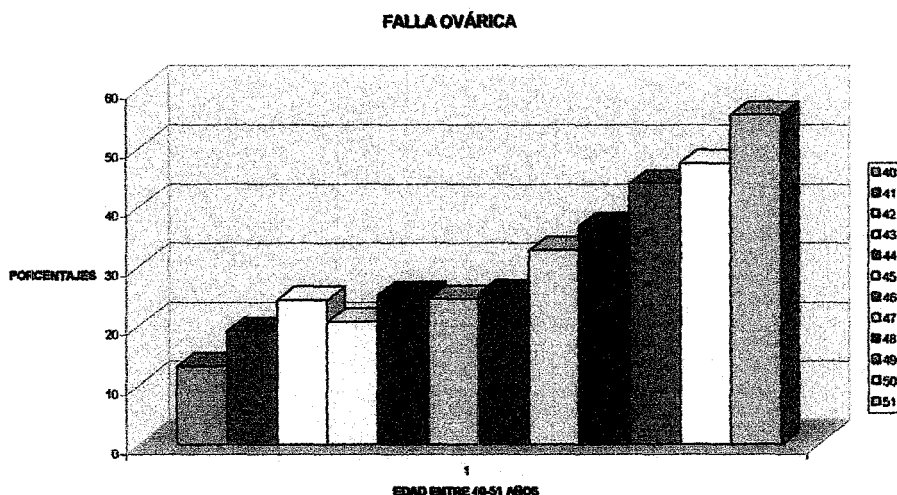


GRAFICA 5 Distribución de pacientes con disfunción ovárica entre los 40-51 años.



La disfunción ovárica entre los 40-51 años se presenta desde 10.9; 12.9; 11.0; 16.8; 15.2; 14; 17.8; 20.2; 18.9; 19.7; 21.3; 18.7; manteniéndose en una proporción similar a partir de los 40 años sin existir un incremento en la misma. Tabla 2, Gráfica 5.

GRAFICA 6 Distribución de pacientes con falla ovárica entre los 40-51 años de edad



La falla ovárica se presenta entre los 40 y 51 años en 13.1; 19; 24.3; 20.6; 25.1; 24.5; 25.4; 32.7; 36.8; 44.1; 47.5; 55.6; tiene a partir de los 40 años una tendencia ascendente hasta llegar a 55.6%.

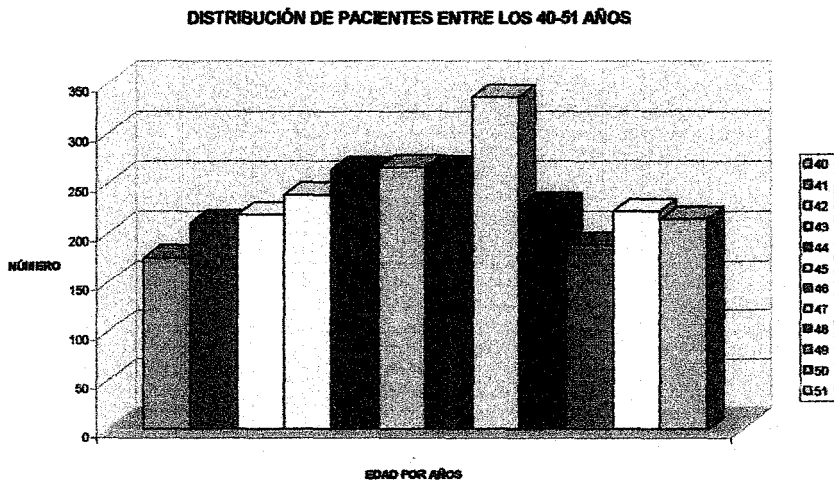
Se considero como valor critico para nuestras variables la percentila 75 del valor inicial de los 40 años el cual resulto ser equivalente a la percentila 50 del siguiente quinquenio, como se aprecia en la tabla 2, bajo este criterio se considero en nuestra población estudiada estos tres valores críticos para la función ovárica, superior a 10 mUI/ml de FSH para disfunción y superior a 20 mUI/ml de FSH para falla ovárica, esta fue la razón para cambiar en forma arbitraria los valores críticos para casa definición. Como se ilustra en la tabla 3.

Evaluación de las Gonadotropinas Hipofisiarias en la Transición Menopáusica

TABLA 3 VALORES CRITICOS PARA FSH.

	Edad	Percentiles		
		25	50	75
FSH	40	2.55	<u>4.90</u>	9.35
	46	3.75	<u>8.20</u>	20.70
	50	7.40	<u>19.00</u>	31.40

GRAFICO 7 Distribución de pacientes entre los 40-51 años



El número de pacientes por cada año fue superior a los 150 pacientes dándonos grupos uniformes para poder hacer comparaciones significativas, el grupo mayor de pacientes representa al período mas sintomático que es de los 44-48 años que representa a las pacientes en la perimenopausia. Aun así en nuestro grupo el promedio de pacientes con falla ovárica considerándola a partir de 20 mUI/ml de FSH como valor crítico normal se encuentra en los 51 años y no en los 48 como habría de esperarse. Como se expresa en la Gráfica 7.

Evaluación de las Gonadotropinas Hipofisiarias en la Transición Menopáusica

TABLA 4 DISTRIBUCION DE FALLA OVÁRICA.

		Edad												
		40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	<u>51</u>	Total
Falla Ovárica	Número	23	40	53	49	66	65	67	110	84	83	105	<u>119</u>	864
Falla Ovárica FSH arriba de 20 mUI/ml	% por año	13.1	19.0	24.3	20.6	25.1	24.5	25.4	32.7	36.8	44.1	47.5	<u>55.6</u>	20.7

El valor aceptado universalmente para considerar la falla ovárica es de 40 mUI/ml de FSH, con este criterio solo el 11% de las pacientes tendría falla ovárica a los 50 años de edad, y entre los 48 y 49 años sería un 9.2 y 14% respectivamente y a esta edad se describe en las poblaciones estudiadas que hasta el 50% presentan falla ovárica. Tabla 5

como se aprecia en el caso de considerar no con 30 sino hasta con 20 mUI/ml de FSH el valor promedio a esta edad, eso es el motivo por lo que se realiza doble análisis, uno con valor crítico de FSH de 20 mUI/ml y otro con 40 mUI/ml de FSH. Tabla 4 y Tabla 5.

TABLA 5 DISTRIBUCION DE FALLA OVÁRICA CON VALOR CRÍTICO DE 40 DE FSH

		Edad												
		40	41	42	43	44	45	46	<u>47</u>	<u>48</u>	<u>49</u>	<u>50</u>	<u>51</u>	TOTAL
Falla Ovárica	Número	11	10	8	10	18	19	15	<u>22</u>	<u>21</u>	<u>28</u>	<u>26</u>	<u>19</u>	207
	% por años	6.3	4.8	3.7	4.2	6.8	7.2	5.7	<u>6.5</u>	<u>9.2</u>	<u>14.9</u>	<u>11.8</u>	<u>8.9%</u>	100%

ANÁLISIS DE RESULTADOS

En la tabla 1 se aprecia que los valores de la percentila 50 del inicio de la transición a la menopausia (el primer quinquenio) así como el del segundo quinquenio y de los 50-51 años, son diferentes a los valores que se están aceptando actualmente como referencia para función ovárica normal, disfunción ovárica y falla ovárica (valores aceptados 15;15-39.9 y mayor a 40 respectivamente) y los que se encuentran en nuestra análisis percentilar son de 6.8 mUI/ml; 6.9-17 mUI/ml y de 19-22 mUI/ml. Los valores que se están tomando para el análisis actual son valores críticos tomados arbitrariamente considerando nuestra población de referencia y son: función ovárica normal hasta 9.9 mUI/ml, de 10-19.9 mUI/ml para disfunción ovárica y de 20 mUI/ml o mas para falla ovárica. Además se hizo un segundo análisis considerando el valor para falla ovárica en 40 mUI/ml.

“Los valores que actualmente se están aceptando son de 10 mUI/ml; 10-29 mUI/ml y mayor de 30 mUI/ml los cuales no se consideraron en este estudio”. Estos valores de referencia actuales aun, son superiores a los encontrados en la percentila 50 encontrada en nuestra población.

En la Grafica 1 se observa por años los valores de FSH y los cambios que tienen durante la transición a la menopausia desde los 40 años hasta los 51 años, el promedio de edad de la menopausia es a los 48 años de edad y nosotros encontramos la percentila 50 del valor crítico para la FSH hasta los 51 años, sin considerar cuando se presento la fecha de la menopausia en la población estudiada, documentándose la tendencia ascendente de la FSH a partir de los 40 años llegando a obtener su pico máximo entre los 50 y 51 años, existiendo una franca diferencia entre los valores del inicio del primer quinquenio que se duplican para el inicio del segundo quinquenio y se cuadruplica entre los 50-51 años de edad, si consideramos la percentila 75, es similar al valor de la percentila 50 a los 46 años y la percentila 75 de los 45-46 años es similar a la percentila 50 de los 50-51 años de edad, la percentila 75 de los 50-51 años es el valor que se considera en otros estudios que se encuentran en el promedio de la población actualmente.

En la grafica 2 que representa a la LH los cambios más evidentes son durante el primer quinquenio y el segundo quinquenio y de este con los 50-51 años. Los valores son similares a los que clásicamente se aceptan para definir la disfunción ovárica y la menopausia en el primer quinquenio entre 6.7-9.5 mUI/ml en el segundo quinquenio entre 10-19 mUI/ml y a los 50-51 años entre 33.3-51 mUI/ml (valores de FSH, criterios diagnósticos actuales aceptados son: disfunción ovárica a partir de 15 mUI/ml, Falla ovárica mas de 30 mUI/ml)

Además los valores interpretativos de FSH que no se extrapolan para LH como criterios diagnósticos”, son similares a las referencias de diagnostico de la

disfunción ovárica a partir de 15 mUI/ml (FSH) en que además las pacientes que tienen arriba de este valor tienen mal pronóstico para lograr un embarazo espontáneo o inducido en los programas de Reproducción Asistida. También el promedio de LH es similar al que se considera par el diagnóstico de menopausia de 40 mUI/ml (FSH)

Aunque los valores de LH desde los 40-51 años son mas similares que los de FSH, sus percentilas 25 y 75 son mas amplias y es consecuencia por que esta hormona tiene mas factores que la influyen: como es el síndrome de hiperandrogenismo funcional ovárico. Bajo esta observación es claro que la menor dispersión e influencia sobre la FSH le dan el valor para diagnosticar el comportamiento de la función ovárica y que habría que considerar valores menores a los clásicos y aun menores a los aceptados actualmente de acuerdo el comportamiento de nuestra población.

En la tabla 2 la función ovárica normal en los primeros 5 años se encuentra desde el 76% al 59.7% y en el segundo quinquenio del 61.5% al 36.2%, la función ovárica normal desde el punto de vista de la FSH demuestra que las pacientes tienen hasta los 49 años prácticamente en el 36.2 % con riesgos potenciales de embarazo y requieren orientar el tratamiento hacia la anticoncepción, además de la sustitución hormonal para el control de síntomas.

En la tabla 2 se aprecia que desde los 40-51 años el porcentaje de los pacientes con disfunción ovárica es muy bajo independientemente de la edad que tengan sin haber un incremento en este porcentaje, esto se interpretaría como un paso directo prácticamente de función ovárica normal a falla ovárica. Solo del 10.9 al 18.7% de las pacientes mantiene cada año este porcentaje.

En la tabla 2 se aprecia que ya a los 40 años el 10% de las pacientes tienen una falla ovárica desde el punto de vista hormonal y que la progresión en el segundo quinquenio a llegado al 24% de las pacientes y al 44% a los 49 años esto supone la necesidad de implementar consideraciones para las pacientes que desarrollan la falla ovárica en donde el periodo de la transición a la menopausia es brusco de función ovárica normal y progresivo con la edad sin existir una transición con la disfunción ovárica.

De las 2820 pacientes los grupos por años fueron de 175 hasta 336 pacientes haciendo sub grupos comparativos por tener números de pacientes similares permitiendo que los porcentajes obtenidos sean demostrativos de cómo incrementa la falla ovárica y disminuye la función ovárica normal con un periodo de disfunción ovárica que no supera el 18.7%.

COMENTARIOS

Burger realizó un estudio en pacientes entre los 48-59 años tomando como puntos de referencia los valores medio geométricos de valores previos de pacientes en estado pre-menopáusico: FSH: 13.5 mUI/ml, E2:306 pmol/l, INH-A: 96 ng/l, IN-B: 48 ng/l (24). En nuestra población las pacientes estudiadas fueron en un rango de edad de 40-51 años pues nuestro objetivo era estudiar los valores hormonales en la transición a la menopausia, pero observamos que los valores medios coinciden con los encontrados en nuestros resultados, con valores en la percentila 50 para FSH en el grupo de edad de 45-49 y 50-51 años de 6.9-17 mUI/ml y de 19-22 mUI/ml respectivamente.

Este mismo autor en un estudio en Australia observa luego de dar seguimiento por 6 años a un grupo de 150 mujeres con menopausia natural a quienes se les midió niveles de seriados de FSH, de estradiol circulante (E2) que los niveles de FSH (13.5-22.5 UI/ml) empezaron a aumentar aproximadamente 2 años antes de la menopausia, con un aumento mas rápido 10 meses antes de la menopausia. Los niveles de FSH eran, por término medio, 3% mayor durante cada año de edad y 2% menor para cada kg/m² de IMC (26). Aunque nosotros solo tomamos los valores hormonales por edades y no tomamos ningún otro valor de referencia como ser la fecha de ultima regla, síntomas y características físicas como el peso y talla observamos de igual manera que los valores en las percentilas 75 para cada grupo de edad coinciden con los encontrados en las percentilas 50 para los grupos de edades mayores, cuando consideramos los cambios apreciados en las pacientes cada 5 años dentro de este periodo.

Los valores encontrados en el estudio NHANES III que en las mujeres entre 35-60 años los valores de FSH y LH aumentan con aumento de la edad (después de los 40 años) y con pico de elevación a los 50 años, con valores de FSH >15 UI/l y 20 UI/l se encontró un 70% y 73% respectivamente de pacientes en la post menopausia. (28) Observamos que nuestra población tiene un pico de valores en las edades de 50-51 años para FSH, además el porcentaje de falla ovárica en las edades de 45 a 51 años va entre 24.5 y 55.6%, viendo un claro aumento con la edad pero se encuentra que una parte importante de las pacientes cuentan con una función ovárica normal o con una disfunción ovárica por lo que se considera que deben tener un seguimiento adecuado en cuanto a planificación familiar y a terapia hormonal.

En el estudio SWAN que es un estudio multicéntrico en el cual se estudian 3302 mujeres en 7 lugares entre la edad de 42-52 años, en mujeres no caucásicas encontrando que en 80.9% de los ciclos en que se evaluaron se encontraban en una fase de actividad lútea y en el 19.1% restante no (31). Nosotros no contamos como ya se explico con datos que nos sugieran funcionamiento ovárico por hallazgos clínicos pero vemos que las pacientes con falla ovárica por año en

Evaluación de las Gonadotropinas Hipofisiarias en la Transición Menopáusica

nuestra población van en un porcentaje que oscila entre 13.1% a los 40 años a 55.6% a los 51 años con un porcentaje total de falla ovárica de 20.7% para el total de pacientes estudiadas que es de 2820, hallazgos similares al reportado previamente.

CONCLUSIONES

1. De las pacientes estudiadas de la población del departamento de climaterio del INPer se encontraron con función ovárica normal al 65%, con falla ovárica al 20.2% y con disfunción ovárica 14.2%.
2. Se observa según lo ya descrito en la literatura un aumento de los valores de FSH en relación a la edad.
3. Se encontró una disminución de los valores de estradiol por cada aumento de los valores de FSH según lo antes esperado.
4. Se puede concluir que la paciente en etapa de Transición Menopausia que es atendida en el Instituto Nacional de Perinatología es aquella que se encuentra con valores de FSH mayor de 10 mUI/ml, LH mayor de 10 mUI/ml y con estradiol entre 20-37 ng/dl.
5. El valor crítico a considerar de acuerdo a las percentilas es menor que el aceptado para población general, de 15 mUI/ml se sugiere disminuir a 10 mUI/ml de FSH para disfunción ovárica y de 40 mUI/ml a un valor de 20 mUI/ml de FSH.
6. De acuerdo a estos nuevos valores podemos encontrar que entre le 44 y 55.6 % se les podrá diagnosticar con falla ovárica entre los 49 y 51 años,

BIBLIOGRAFIA

1. Pellicer A, Simón C. Cuadernos de Medicina Reproductiva. Climaterio y Menopausia. 2000;4(2):14-23. Editorial Médica Panamericana Madrid España.
2. Santoro N. The menopause transition: an update. Human reproduction Update 2002;8:155-160.
3. Norma oficial mexicana. PROY- NOM-035-SSA2-2000. Prevención y control de enfermedades en la perimenopausia y postmenopausia de la mujer. Criterios para brindar la atención médica. Diario oficial de la Federación. Tomo DLXX N° 6 marzo 2001.
4. Meyer PM, Powell LH, Wilson RS, Everson-Rose SA, Kravitz HM, Luborsky JL, et al. A population based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition. Neurology 2003;61:801-806.
5. Dennerstein L, LEhert P, Burger H, Dudley E. Mood and the Menopausal transition. J Nerv Ment Dis. 1999;187:685-691.
6. Avis N. Depression during the menopausal transition. Psychology of womwn quarterly 2003;27:91-100.
7. Lorraine D, Dudley E, Hopper J, Guthrie J, Burger H. A prospective population based study of menopausal symptoms. Obstet Gynecol 2000;96:351-358.
8. Hollander LE, Freeman EW, Sammel MD, et al Sleep quality, estradiol levels and behavioral factors in late reproductive age women. Obstet Gynecol 2001;98:391-397.
9. Meyer PM, Powell LH, Wilson RS, Everson-Rose SA, Kravitz HM, Luborsky JL, et al. A population based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition. Neurology 2003;61:801-806.
10. Fitzpatrick LA. Libido and the perimenopausal women. Menopause 2004;11:136-137.
11. Goldstein I, Traish A, Kim N, Munarriz R. The Role of sex steroid hormones in female sexual function and dysfunction. Clin Obst Gynecol 2004;47:471-487.
12. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Burger H. Sexuality, hormones and the menopausal transition. Maturitas 1997;26:83-93
13. Dennerstein L, Randolph J, Taffe J, Dudley EC, Burger H. Hormones, mood, sexuality and the menopausal transition. Fertil Steril 2002;77(suppl 4):S42-8.
14. Paoletti R, Wenger NK. Review of the International Position Paper on Women's Health and Menopause. A Comprehensive Approach. Circulation. 2003;107:1336-1339.
15. Obermeyer CM, Ghorayeb F, Reynolds R. Symptom reporting around the menopause in Beirut, Lebanon. Maturitas 1999;33:249-258.

16. Malacara JM, Canto de Cetina T, Bassol S et al. Symptoms at pre and postmenopause in rural and urban women from three states of Mexico. *Maturitas* 2002;43:11-19.
17. Jokinen K, Rautava P, Marinen J et al. Experience of climateric symptoms among 42-46 and 52-56 years old women. *Maturitas* 2003;46:199-205.
18. Overlie I, Moen MH, Holte A, Finset A. Androgens and estrogens in relation to hot flashes during the menopausal transition. *Maturitas* 2002;41:69-77.
19. Whiteman MK, Staropoli CA, Langenberg PW et al Smoking, body mass and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol* 2003;101:264-272.
20. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR et al Central abdominal fat and endogenous hormones during the menopausal transition. *Fertil Steril* 2003;79:1335-40
21. Oppermann K, Costa Funchs S, Mara Spritzer P. Ovarian volume in pre and perimenopausal women: a population based study. *Menopause*. 2003;10:209-213.
22. Burger H, Dudley E, Robertson D, Dennerstein L. Hormonal changes in the Menopause transition. *The Endocrine Society* 2002; 257-275.
23. Burger H, Dudley E, Hopper J, Shelley J, Green A, Smith A, et al. The endocrinology of the menopausal transition: a cross sectional study of a population based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3537-3545.
24. Burger H, Cahir N, Robertson DM, Groome NP, Dudley E, Green A, et al. Serum inhibins A and B fall differentially as FSH rises in perimenopausal women. *Clin Endocrinol* 1998;48:809-813.
25. Burger H, Dudley E, Hopper J, Groome N, Guthrie J, Green A, et al. Prospectively measured levels of serum Follicle Stimulating Hormone, Estradiol and the Dimeric Inhibins during the menopausal transition in a population based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4025-4030.
26. Robertson DM, Burger HG: Reproductive hormones: ageing and the perimenopause. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:612-616.
27. Landgren BM, Collins A, Csemiczky G, Burger HG, Baksheev L, Robertson DM. Menopause Transition: Annual Changes in Serum Hormonal Patterns over the Menstrual Cycle in Women during a Nine-Year Period Prior to Menopause *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 2763–2769.
28. Backer LC, Rubin CS, Marcus M et al Serum follicle stimulating hormone and luteinizing hormone levels in women aged 35-60 in the U.S population: the third nacional health and nutrition examination survey (NHANES III, 1988-1994) *Menopause* 1999;6:29-35.
29. Burger HG. Diagnostic role of follicle stimulanting hormone (FSH) measurements during the menopausal transition: an análisis of FSH, oestradiol and inhibin. *Eur J Endocrinol* 1994;130:38-42.
30. Ebbiary NA, Lenton EA, Cooke ID. Hypothalamic pituitary ageing: progressive increases in FSH and LH concentrations throughout the

- reproductive life in regularly menstruating women. *Clin Endocrinol* 1994;41:199-206.
31. Santoro N, Lasley B, Mc Connell D, Allsworth J, Crawford S, Gold EB, Finkelstein JS, Greendale GA et al Body Size and Ethnicity Are Associated with Menstrual Cycle Alterations in Women in the Early Menopausal Transition: The Study of Women's Health across the Nation (SWAN) Daily Hormone Study *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 2622–2631
 32. Randolph JF, Sowers JM, Bondarenko IV, Harlow S, Luborsky J, Little R Change in Estradiol and Follicle-Stimulating Hormone across the Early Menopausal Transition: Effects of Ethnicity and Age (*J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1555–1561.
 33. Randolph JF, Sowers JM, Gold EB, Mohr BA, Luborsky J, Santoro N, Mcconnell DS et al. Reproductive Hormones in the Early Menopausal Transition: Relationship to Ethnicity, Body Size, and Menopausal Status *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1516–1522.
 34. Manson JM, Sammel MD, Freeman EW et al Racial differences in sex hormone levels in women approaching the transition to menopause. *Fertil Steril* 2001;75:297-304.
 35. Lasley BL, Santoro N, Randolph JF et al The relationship of circulating dehydroepiandrosterone, testosterone and estradiol to stages of the menopausal transition and ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3760-3767.
 36. Guthrie JR, Taffe JR, Lehert P, Burger HG, Dennerstein L. Association between hormonal changes at menopause and the risk of a coronary event: a longitudinal study. *Menopause* 2004;11: 315-322.
 37. Lopez Jurado R, Cuadros JL, Sabatel RM, Padilla MC, Lopez Medina JA. Cambios hormonales tras la menopausia quirúrgica. Disponible de [URL://http://www.work.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/revista_imprimir_fulltext?pidet=8893](http://www.work.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/revista_imprimir_fulltext?pidet=8893).
 38. Sharara FI, Scout RT, Seifer DB. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:804-812.
 39. Scott RT, Hoffman GE. Prognosis assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1996;66:593-598.
 40. Klein NA, Battaglia DE, Fujimoto VY et al Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle stimulating hormone rise in normal older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1038-45.