J Clin Endocrinol Metab. 2012 abril; 97 (4): 1159-1168.

. Publicado en Internet el 16 de febrero 2012 doi:  [10.1210 / jc.2011-3362](http://dx.doi.org/10.1210%2Fjc.2011-3362" \t "pmc_ext)

PMCID: PMC3319184

Declaración de Consenso

**Resumen ejecutivo de las etapas del taller envejecimiento reproductivo + 10: Abordar la Agenda Inconclusa de Staging envejecimiento reproductivo**

[Sioban D. Harlow](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Harlow%20SD%5Bauth%5D) , [Margery Gass](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gass%20M%5Bauth%5D) , [Janet E. Hall](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hall%20JE%5Bauth%5D) , [Roger Lobo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lobo%20R%5Bauth%5D) , [Pauline Maki](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Maki%20P%5Bauth%5D) , [Robert W. Rebar](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rebar%20RW%5Bauth%5D) , [Sherry Sherman](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sherman%20S%5Bauth%5D) ,[Patrick M. Sluss](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sluss%20PM%5Bauth%5D) , [Tobie J. de Villiers](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=de%20Villiers%20TJ%5Bauth%5D) , y para el PAJA + 10 Grupo de Colaboraciónutor correspondiente

[Información Autor ►](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/) [notas Artículo ►](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/) [Derecho de Autor y la licencia para la información ►](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/)

Este artículo ha sido [citado por](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/citedby/) otros artículos en PMC.

[Ir a:](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/)

**Abstracto**

**Objetivo:**

El objetivo de este artículo es resumir las actualizaciones recomendadas a los 2.001 Etapas del Taller de envejecimiento reproductivo (PAJA) criterios. El 2011 PAJA + 10 revisó los avances en la comprensión de los cambios críticos en función hipotálamo-hipófisis-ovario que ocurren antes y después de la última menstruación.

**Métodos:**

Los científicos de cinco países y en múltiples disciplinas evaluaron los datos de estudios de cohortes de mujeres de mediana edad y en el contexto de la enfermedad y los trastornos endocrinos crónicas sobre el cambio en la menstruación, endocrino, y marcadores de ovario de envejecimiento reproductivo incluyendo la hormona antimülleriana, inhibina B, la hormona estimulante del folículo y el recuento de folículos antrales. Las modificaciones fueron adoptadas por consenso.

**Resultados:**

PAJA + 10 criterios sangrado simplificados para la temprana y tardía transición a la menopausia, cambios en los criterios recomendados para la última etapa reproductiva (Etapa -3) y la etapa de la menopausia temprana (etapa 1), proporcionaron información sobre la duración de la transición tardía (etapa -1) y la posmenopausia temprana (etapa 1), y la aplicación recomendada, independientemente de las características de la edad, la etnia, el tamaño corporal, o el estilo de vida de las mujeres.

**Conclusiones:**

PAJA + 10 ofrece una base más amplia para la evaluación de envejecimiento reproductivo en investigación y contextos clínicos. Aplicación de la PAJA + 10 sistema de clasificación debería mejorar la comparabilidad de los estudios de mujeres de mediana edad y facilitar la toma de decisiones clínicas. No obstante, importantes lagunas de conocimiento persisten, y siete prioridades de investigación se identifican.

Las Etapas de 2001 Reproductiva Taller Envejecimiento (PAJA) propuesto nomenclatura y un sistema de clasificación para el envejecimiento ovárico incluyendo criterios hormonales menstruales y cualitativos para definir cada etapa ( [1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B1) - [4](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B4) ). El sistema de estadificación PAJA es ampliamente considerado como el estándar de oro para la caracterización de envejecimiento reproductivo por la menopausia, así como las etapas de Marshall-Tanner caracterizan maduración puberal ( [5](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B5) ). Las investigaciones realizadas durante los últimos 10 años ha avanzado conocimiento de los cambios críticos en hipotálamo-pituitaria y la función ovárica que ocurren antes y después de la última menstruación. Estos avances fueron el tema de un taller de seguimiento "PAJA + 10: Abordar la Agenda Inconclusa de Staging envejecimiento reproductivo" (PAJA + 10). PAJA + 10, celebrada en Washington, DC, el 20 y 21 de septiembre de 2011, revisado estos avances científicos y actualiza los criterios de paja. Los patrocinadores fueron el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA) y la Oficina de Investigación sobre la Salud de la Mujer (ORWH) de los Institutos Nacionales de Salud, la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS), la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), la Internacional de Menopausia Sociedad (IMS), y la Sociedad de Endocrinología. El PAJA + 10 taller logró los siguientes objetivos:

1. reevaluar los criterios para el inicio de la vida reproductiva tarde y transición a la menopausia precoz, dado nuevos datos basados ​​en la población, relacionadas con la hormona folículo estimulante (FSH), el recuento de folículos antrales (AFC), hormona antimülleriana (AMH), y la inhibina-B;
2. reevaluar los criterios para la estadificación de la posmenopausia, dado nuevos datos basados ​​en la población sobre los cambios en las concentraciones de FSH y estradiol después del último periodo menstrual (FMP);
3. reevaluar aplicabilidad a las mujeres sobre la base de las variaciones en el tamaño del cuerpo, características de estilo de vida y estado de salud; y
4. identificar los vacíos de conocimiento y de investigación prioridades científicas.

[Ir a:](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/)

**ANTECEDENTES Y SIGNIFICADO**

La transición a la menopausia marca un período de cambios fisiológicos que las mujeres se acercan a la senescencia reproductiva. La evidencia apoya la importancia clínica de la transición para muchas mujeres como un período de cambios temporales en la salud y calidad de vida (es decir, los síntomas vasomotores, trastornos del sueño, depresión) y los cambios a largo plazo en varios resultados de salud (es decir, los síntomas urogenitales, hueso , lípidos) ( [6](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B6) - [15](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B15) ) que pueden influir en la calidad de las mujeres de la vida y la probabilidad de un envejecimiento saludable. Como un sistema de clasificación estandarizado para el envejecimiento reproductivo, PAJA hizo una contribución sustancial a la investigación en salud de las mujeres, proporcionando clasificación coherente de la situación de la menopausia para los estudios de mujeres de mediana edad. Es importante destacar que PAJA facilitó la investigación que tuvo como objetivo distinguir los efectos sobre la salud de ovario en comparación con el envejecimiento somática. El sistema de estadificación PAJA también sirve como herramienta clínica para mujeres y sus proveedores de atención médica para guiar la evaluación de la fertilidad, las necesidades de anticonceptivos y la toma de decisiones sanitarias ( [16](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B16) , [17](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B17) ).

Basándose en anteriores reuniones de consenso de la Organización Mundial de la Salud y el Consejo de Sociedades de Menopausia Afiliadas, ( [18](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B18) ) PAJA reevaluado nomenclatura, propuso un sistema de clasificación estandarizado y criterios recomienda para definir el inicio de cada etapa. PAJA participantes evaluaron criterios potenciales, incluyendo los ciclos menstruales; parámetros endocrinológicos incluyendo FSH, estradiol, AMH, y la inhibina-B; síntomas; la fertilidad; y la imagen de ovario incluyendo AFC. De los biomarcadores candidatos considerados en 2001, sólo FSH fue consistentemente medible en un entorno clínico. Los datos fueron insuficientes para definir criterios cuantitativos para la FSH o para aclarar el momento preciso de cambio en los niveles de FSH. Información sobre AFC y sobre la relación entre los AMH, inhibina-B, y el tiempo de envejecimiento ovárico era limitado. Los síntomas se consideraron subjetiva y reconocieron no ser universalmente experimentado. Por lo tanto, PAJA restringido recomendaciones de estadificación a criterios de sangrado del ciclo menstrual y criterios cualitativos de FSH.

**Siete Etapas del Sistema de estadificación PAJA 2001**

PAJA divide la vida de la mujer adulta en tres grandes fases: la reproducción, la transición a la menopausia y posmenopausia. Estas tres fases incluyeron un total de siete etapas centradas en el FMP (Etapa 0) ( [1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B1) - [4](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B4)). La fase reproductiva se dividió en etapas -5, -4 y -3 correspondiente a temprana, pico, y tarde, respectivamente. La fase de transición a la menopausia consistió en la Etapa 2 (antes de tiempo) y la Etapa 1 (tarde), y la fase posmenopausia contenía Etapas 1 (temprano) y 2 (tarde). Etapa -3 se caracteriza por ciclos menstruales regulares y crecientes niveles de FSH. Etapa -2 se caracteriza por la variabilidad en la duración del ciclo menstrual y los niveles de FSH aumentada. Etapa -1 se caracteriza por la aparición de ciclos omitidos o amenorrea de al menos 60 días y la elevación de la FSH continuó.

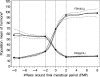
**La Colaboración reescenifica**

La Colaboración reescenifica posteriormente realizado análisis empíricos para evaluar la validez y fiabilidad de los criterios del ciclo menstrual originales del 2001 de paja en cuatro estudios de casos y la cohorte de estudio Tremin, Proyecto de Salud mitad de la vida de las Mujeres Melbourne, las de las mujeres de mediana edad en Seattle Estudio de Salud, y el Estudio de Salud de las Mujeres Al otro lado de la Nación (SWAN). Los hallazgos apoyan las recomendaciones del PAJA, siempre especificación más precisa de los criterios menstruales para la transición temprana y tardía, y recomendaron un punto de corte cuantitativo de los niveles de FSH característicos de finales de transición ( [19](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B19) - [22](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B22) ).

**Generalización**

Una limitación de la PAJA original su recomendación, basada en la evidencia disponible, que el sistema de clasificación sólo se aplica a las mujeres saludables. PAJA recomienda explícitamente en contra de la aplicación de los criterios de siete subgrupos de mujeres, ( [1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B1) - [4](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B4) ), incluidos los fumadores (19% de las mujeres estadounidenses de 45-64 años de edad y 23 ), las mujeres con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg / m 2 (38% de las mujeres de Estados Unidos ( [24](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B24) )), y las mujeres que se habían sometido a una histerectomía (35% de las mujeres de Estados Unidos ( [25](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B25) )). También se excluyeron las mujeres que participan en ejercicio aeróbico pesado y mujeres con irregularidades crónicas ciclo menstrual, anormalidades uterinas o anomalías en los ovarios, o enfermedad significativa como el cáncer. Otra limitación del PAJA 2001 fue la falta de visión respecto a la aplicabilidad del sistema de clasificación en diversas poblaciones. En 2001, se dispuso de estudios de poblaciones socioeconómicas multiétnicas o diversas pocos datos. Datos recientes de cohortes multiétnicas ahora permiten la evaluación de la generalización, ( [17](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B17) , [22](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B22) , [26](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B26) - [33](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B33) ), aunque los datos de los países de bajos recursos siguen siendo bastante limitados ( [34](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B34) , [35](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B35) ).

PAJA tuvo una influencia sostenida en la investigación en el campo, lo que provocó la evaluación de trayectorias de cambio en los niveles endocrinos y biomarcadores de la senescencia de ovario, así como la evaluación de cómo estas trayectorias varían según el tamaño corporal, el tabaquismo, la etnia y otros factores ( [26](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B26) - [33](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B33) , [36](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B36) - [55](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B55) ). Diez años después, la comprensión del envejecimiento ovárico y su endocrino y correlaciones clínicas ha avanzado considerablemente, proporcionando una comprensión más matizada e integral de los momentos críticos que se producen durante el envejecimiento reproductivo antes y después de la FMP. Por ejemplo, [la Fig. 1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/figure/F1/" \t "figure) ilustra los cambios en la media de la FSH y concentraciones de estradiol en relación con el tiempo antes y después de la FMP en la cohorte de SWAN ( [22](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B22) ). El papel de la AMH y la inhibina-B como marcadores de la disminución de la fecundidad y el envejecimiento ovárico se entienda más claramente, como son las relaciones entre los patrones de disminución de la AMH, inhibina B, AFC, y el recuento de folículos primordiales (26,37,38,42 , 43,45-48,51,53,56-58). El objetivo de la PAJA + 10 fue revisar los avances significativos en el campo y desarrollar recomendaciones para la actualización de los criterios PAJA originales.

[](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/figure/F1/)

[Fig. 1.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/figure/F1/" \t "figure)

Medias de población ajustada (IC del 95%) para los perfiles de medios segmentados de la hormona folículo-estimulante y estradiol a través del último periodo menstrual en el Estudio de Salud de las Mujeres A través de la Nación (N = 1.215). \* El *y* eje es sin unidades.Las unidades de hormona **...**

[Ir a:](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/)

**MÉTODOS**

PAJA + 10 consistió en un encuentro de 2 días en persona alojada en la Reunión Anual 2011 de la NAMS.En el primer día, los expertos internacionales hicieron presentaciones orales revisar los datos recientes que influyen en los objetivos, en el marco de un simposio público, seguido de comentarios y discusión de la audiencia. Las dos primeras sesiones se centraron en los datos de estudios prospectivos de cohortes de mujeres de mediana edad; hallazgos clínicos relacionados con los cambios en los patrones y niveles de menstrual, endocrino, y los marcadores de ovario de envejecimiento reproductivo; y los datos pertinentes a cómo estas trayectorias varían según la etnia, el tamaño corporal y el consumo de tabaco. Un enfoque particular fue en los patrones de cambio en la AMH, inhibina B, FSH, estradiol y AFC y sus interrelaciones. Una tercera sesión se centró en evidencia emergente relacionada con la estadificación envejecimiento reproductivo en el contexto del tratamiento del cáncer, enfermedades crónicas incluyendo el cáncer y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) síndrome de inmunodeficiencia -acquired (SIDA) y trastornos endocrinos incluyendo el síndrome de ovario poliquístico (PCOS) y primaria insuficiencia ovárica (PDI, también conocida como insuficiencia ovárica prematura). Al final del día 1, un panel revisó y los participantes discutieron las modificaciones que habían sido propuestas por los altavoces del simposio. PAJA + 10 explícitamente considerado la viabilidad de la aplicación de criterios en los países de bajos recursos.

Posteriormente, 41 científicos se reunieron para desarrollar un consenso y proponer modificaciones al sistema de estadificación PAJA. Estos participantes tenían experiencia clínica y / o de investigación en envejecimiento reproductivo femenino e incluyó a científicos de varios grupos de investigación clave en los Estados Unidos, Canadá, Australia, los Países Bajos y Sudáfrica, así como representantes de los Institutos Nacionales de Salud de los estudios de cohorte financiados de mujeres de mediana edad que tienen muestras biológicas ( [59](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B59) ), incluyendo la SWAN, Michigan Salud Ósea y Metabolismo Estudio, de Seattle mujeres de mediana edad Health Study, Modelos biodemográficos de envejecimiento reproductivo, y el Estudio de Envejecimiento Penn ovario, así como el Proyecto de Salud mitad de la vida de las mujeres en Melbourne Australia y jóvenes investigadores que presentaron calificación carteles.

Tres grupos de trabajo se formaron sobre la base de los conocimientos científicos y de interés. Grupo 1 examinó los criterios para Etapas PAJA -4--2. Grupo 2 revisó los criterios para Etapas PAJA -1-2. Cada uno de estos dos grupos se subdividió en dos subgrupos y le asigna un ponente. Cada subgrupo propuso modificaciones al paradigma PAJA por separado, teniendo en cuenta los criterios de las fases pertinentes de las mujeres sanas y el peso de las pruebas relativas a la conveniencia de aplicar estos criterios a los fumadores y las mujeres independientemente de su tamaño corporal. Cada subgrupo pasó revista a las recomendaciones del otro subgrupo y discutió los puntos de desacuerdo hasta que se llegó a un consenso.Grupo 3 discutió puesta en escena en el contexto de los trastornos endocrinos y las enfermedades crónicas y las modificaciones propuestas.

En el segundo día, los científicos volvieron a reunirse para revisar y discutir propuestas de modificación del sistema de estadificación PAJA. En primer lugar, el Grupo 1 y Grupo 2 revisaron las recomendaciones del otro grupo. De esta manera, todos los grupos revisaron todas las etapas que se examina (Etapas -4-2).Después, el grupo en general se reunieron para analizar cada propuesta, y recomendaciones finales fueron adoptadas por consenso. Se discutieron los puntos de desacuerdo hasta que se logró un consenso sobre los principios comunes. En general, los desacuerdos reflejan puntos cuyos datos aún no era adecuado para hacer una recomendación. Recomendaciones preliminares de la PAJA + 10 fueron presentados en la reunión anual de NAMS el 22 de septiembre, con las observaciones y solicitudes de aclaración considerados por el comité del programa PAJA + 10.

[Ir a:](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/)

**RESULTADOS**

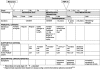
PAJA + 10 retiene los criterios para un sistema de estadificación ideales utilizado por el Taller de 2001.Por lo tanto, un sistema de estadificación debe

1. basarse principalmente en datos objetivos;
2. utilizar pruebas ampliamente disponibles, confiables, no invasivos, y de bajo costo;
3. permitir prospectivo clasificación de las mujeres; y
4. permitirá una clasificación inequívoca de la mujer en una etapa única.

Además, se concluyó que el sistema de estadificación modificada debe

* 5. mantener la misma nomenclatura aceptada;
* 6. considerar los criterios del ciclo menstrual para seguir siendo el criterio más importante dada la continua falta de normalización internacional de ensayos de biomarcadores, así como su costo y / o de invasión, en particular en el contexto de los países de escasos recursos;
* 7. considerar criterios de biomarcadores como los criterios de apoyo dada la falta de estandarización de ensayo (deben ser utilizados sólo cuando sea necesario los criterios de apoyo y no deben ser interpretados como necesaria para el diagnóstico); y
* 8. Criterios de uso que son independientes de la edad, los síntomas y la patología (porque ningún síndrome menopáusico universal, se ha establecido entre los grupos étnicos, ( [60](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B60) ) dos síntomas principales se incorporan información adicional sólo lo más descriptivo que pueden apoyar a otros criterios en la evaluación de la etapa ( [61](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B61) )).

El sistema de estadificación STRAW + 10 revisada se presenta en la [Fig. 2](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/figure/F2/" \t "figure) . PAJA + 10 recomienda la aceptación de especificación más precisa y simplificada de la Colaboración reescenifica de los criterios del ciclo menstrual de la temprana y tardía transición a la menopausia y se mostró de acuerdo con las recomendaciones de escenificar que la cuantificación de los criterios de FSH en la fase -1 es posible dada la mejora normalización de este ensayo y los datos basados ​​en la población adicionales. Además, paja + 10 modificaciones a los criterios recomendados para la etapa reproductiva tardía (Etapa -3), así como la etapa de la menopausia temprana (etapa 1) y proporcionó información sobre la duración de la transición tardía (Etapa -1) y principios posmenopausia (Etapa 1) etapas. Aunque los biomarcadores adicionales, especialmente AMH y AFC, tienen una considerable promesa, la falta de ensayos estandarizados y datos de poblaciones noninfertility siendo limitaciones importantes para su incorporación en el sistema de estadificación de paja y su utilidad como herramientas clínicas para la estadificación envejecimiento reproductivo. Sin embargo, el Sistema de estadificación STRAW + 10 revisada incluye criterios cualitativos para estos biomarcadores durante la vida reproductiva tarde cuando los cambios relativos en estos parámetros tienen importantes consecuencias para el potencial de fertilidad.

[](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/figure/F2/)

[Fig. 2.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/figure/F2/" \t "figure)

Las etapas del envejecimiento del sistema + 10 estadificación Taller Reproductiva de envejecimiento reproductivo en mujeres.

**Definición y fundamentos por las revisiones clave a los Criterios de estadificación**

*Etapa reproductiva tardía (etapa -3).* La etapa reproductiva tardía marca el momento en que fecundabilidad comienza a declinar y en el que una mujer puede comenzar a notar cambios en sus ciclos menstruales. Dado que los parámetros críticos endocrinas comienzan a cambiar antes de los cambios evidentes en los ciclos menstruales y que estos cambios endocrinos son importantes para las evaluaciones de fertilidad, PAJA + 10 recomienda que la etapa reproductiva tardía puede subdividir en dos subetapas (-3b y 3a). En la Etapa -3b, ciclos menstruales regulares permanecen sin cambio en la longitud o los niveles de FSH durante la fase folicular temprana; Sin embargo, AMH y recuentos de folículos antrales son bajos. La mayor parte ( [53](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B53) , [62](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B62) ), pero no todos ( [63](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B63) ) los estudios sugieren que la inhibina-B también es baja. En la Etapa 3a, cambios sutiles en características del ciclo menstrual, los ciclos más cortos específicamente, ( [64](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B64) - [66](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B66) ) comenzar. Fase folicular temprana (día 2-5) de ciclo de FSH aumenta y se vuelve más variable, con los otros tres marcadores de envejecimiento ovárico siendo bajo. La falta de ensayos normalizados de AMH impidió el desarrollo de recomendaciones cuantitativas para este biomarcador.

*Temprano transición a la menopausia (Etapa -2* ). Early transición de la menopausia se caracteriza por una mayor variabilidad en la duración del ciclo menstrual, que se define como una diferencia persistente de 7 días o más en la longitud de ciclos consecutivos. La persistencia se definió como recurrencia dentro de 10 ciclos de la primera ciclo de longitud variable. Ciclos en la transición a la menopausia temprana también se caracterizan por la fase folicular temprana niveles de FSH elevados pero variables y los bajos niveles de AMH y AFC.

*Tarde transición a la menopausia (Etapa -1* ). La transición de la menopausia tardía se caracteriza por la aparición de amenorrea de 60 días o más. Los ciclos menstruales en la tarde transición menopáusica se caracterizan por una mayor variabilidad en la duración del ciclo, las fluctuaciones extremas en los niveles hormonales, y aumento de la prevalencia de la anovulación. En esta etapa, los niveles de FSH son a veces elevadas en el rango de la menopausia y, a veces dentro del rango característico de los años reproductivos anteriores, en particular en asociación con los niveles altos de estradiol. El desarrollo de las normas internacionales y la disponibilidad de datos sustantivos basados ​​en la población ahora permiten la definición de los criterios cuantitativos de FSH, con niveles superiores a 25 UI / L en una muestra de sangre empate característica aleatoria de estar en transición tardía, en base a los estándares actuales de la pituitaria internacionales que aproximar más de 40 UI / L en las normas de gonadotropina basada en la orina usadas previamente ( [67](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B67) - [69](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B69) ). Los análisis empíricos deben adoptarse disposiciones relativas a esta recomendación, y los investigadores y los médicos deben evaluar cuidadosamente el valor FSH apropiada, dependiendo del ensayo que utilizan. Con base en estudios de calendarios menstruales y sobre los cambios en FSH y estradiol, esta etapa se estima que dure, en promedio, de 1 a 3 años. Los síntomas, sobre todo los síntomas vasomotores, es probable que ocurran durante esta etapa.

*Posmenopausia temprana (etapa + 1a, 1b +, + 1c).* Nuevos datos sobre las trayectorias de cambio en los niveles medios de FSH y estradiol ( [22](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B22) , [30](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B30) , [32](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B32) , [40](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B40) , [41](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B41) , [52](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B52) , [54](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B54) , [55](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B55) ) indican que la FSH continúa aumente y que el estradiol sigue disminuyendo hasta aproximadamente 2 años después de la FMP, después de lo cual los niveles de cada una de estas hormonas se estabilizan. Por lo tanto, PAJA + 10 recomienda que la posmenopausia temprana puede subdividir en tres subetapas (+ 1a, 1b + y + 1c).

Etapas + 1a y 1b + cada último año 1 y el final en el punto de tiempo en el que los niveles de FSH y estradiol se estabilicen. Escenario + 1a marca el final del período de 12 meses de amenorrea necesaria para definir que se ha producido la FMP. Se corresponde con el final de "perimenopausia", un término todavía en uso común que significa el tiempo alrededor de la menopausia y comienza en la Etapa -2 y termina 12 meses después de la FMP. Etapa + 1b incluye el resto del período de cambios rápidos en los niveles medios de FSH y estradiol. Sobre la base de estudios de los cambios hormonales, Etapas + 1a y 1b + juntos se estima que dure, en promedio, 2 años. Los síntomas, sobre todo los síntomas vasomotores, es más probable que ocurra durante esta etapa.

Escenario + 1c representa el período de estabilización de los altos niveles de FSH y valores bajos de estradiol que se estima que dure 3 a 6 años; por lo tanto, toda la posmenopausia temprana dura aproximadamente de 5 a 8 años. Además especificación de esta etapa requerirá estudios adicionales de trayectorias de cambio de FSH y estradiol de la FMP por la tarde posmenopausia.

*Posmenopausia tardía (etapa 2* ). Etapa 2 representa el período en el que más cambios en la función endocrina reproductiva son más limitadas y procesos de envejecimiento somática se convierten en una preocupación primordial. Los síntomas de sequedad vaginal y la atrofia urogenital se vuelven cada vez más frecuente en este momento ( [7](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B7) , [70](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B70) - [72](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B72) ). Sin embargo, muchos años después de la menopausia, se ha observado que puede haber una mayor reducción de los niveles de FSH en las personas de edad muy avanzada ( [73](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B73) , [74](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B74) ); serán necesarios futuros estudios para determinar si una etapa adicional se justifica cerca del final de la vida.

**La inclusión de la paja + 10 Criterios**

Actualmente las pruebas indican la aplicabilidad de la paja + 10 recomendaciones para la mayoría de las mujeres. Estudios epidemiológicos y clínicos han documentado que el proceso de envejecimiento reproductivo, aunque influido por factores demográficos, estilo de vida, y el IMC, sigue un patrón robusto y predecible ( [22](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B22) , [26](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B26) , [27](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B27) , [32](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B32) , [33](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B33) , [41](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B41) , [75](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B75) ). Aunque el tabaquismo y el índice de masa corporal influyen en los niveles hormonales y el momento de la transición, estos factores no alteran la trayectoria de cambio en los patrones de sangrado o los niveles hormonales con la edad reproductiva. Por lo tanto, la PAJA + 10 sistema de clasificación es aplicable a las mujeres, independientemente de las características de la edad, demográficos, índice de masa corporal, o estilo de vida.

El modelo PAJA + 10 no utiliza la edad como criterio para determinar la puesta en escena de reproducción.Sin embargo, las mujeres que cumplan los criterios para PDI / fallo ovárico prematuro (edad <40 y con 4 meses de amenorrea y dos niveles séricos de FSH [por lo menos un mes de diferencia] en el rango de la menopausia) no encajan fácilmente en este modelo. El curso de envejecimiento reproductivo en mujeres con POI / insuficiencia ovárica prematura parece ser considerablemente más variable que el de las mujeres con el envejecimiento reproductivo normal. No sólo hay varias etiologías potenciales, sino también una proporción considerable de mujeres han reanudación espontánea de la función menstrual una vez que el diagnóstico ha sido confirmado, incluyendo la ovulación y el embarazo espontáneo éxito ( [76](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B76) ). Se necesita más investigación para documentar mejor el proceso de envejecimiento ovárico en estas mujeres y si el curso del envejecimiento ovárico difiere en etiología de la PDI. Los estudios de envejecimiento reproductivo en POI son considerados como una prioridad de investigación.

**La histerectomía y la ablación endometrial**

Las mujeres que se han sometido a la ablación endometrial o histerectomía no pueden ser organizadas por criterios de sangrado menstrual ( [77](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B77) ). Etapa reproductiva en estas mujeres sólo puede ser evaluada utilizando los criterios de apoyo, es decir, los marcadores endocrinos del envejecimiento ovárico. Se recomienda que los clínicos y los investigadores esperan al menos 3 meses después de la cirugía para evaluar el estado endocrino, dado pruebas de que las cirugías pélvicas pueden transitoriamente elevar los niveles de FSH ( [78](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B78) - [81](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B81) ). Nuevas investigaciones sobre la naturaleza y duración de las alteraciones en los biomarcadores del envejecimiento ovárico secundaria a cirugía de la pelvis se justifica. En la mayoría de los casos, la estadificación se limita a la clasificación de si tales mujeres premenopáusicas o posmenopáusicas. Una sola muestra para la medición de la FSH y estradiol puede ser ambigua o engañosa, ya menudo se requiere al menos una medición repetida.

**Síndrome de Ovario Poliquístico**

Las mujeres con SOP frecuentemente experimentan oligomenorrea que no es atribuible al envejecimiento ovárico. Por lo tanto, los criterios del ciclo menstrual actuales utilizados para organizar envejecimiento reproductivo no son aplicables a esta población. La comprensión de los cambios que se producen antes de la menopausia en este grupo de mujeres es limitada. Algunos datos sugieren que las mujeres con SOP pueden experimentar una edad más tardía de la menopausia, ( [48](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B48) , [82](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B82) ), así como los ciclos más regulares con el envejecimiento reproductivo ( [83](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B83) , [84](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B84) ); Sin embargo, la experiencia de envejecimiento reproductivo en PCOS no se entiende bien. Del mismo modo, los criterios del ciclo menstrual no son aplicables en las mujeres con amenorrea hipotalámica. Los estudios de envejecimiento reproductivo en estos subgrupos de mujeres son consideradas como una prioridad de investigación.

**Las mujeres con enfermedad crónica en tratamiento con quimioterapia**

Muchos medicamentos y pérdida de grasa corporal pueden causar la amenorrea, que puede hacer que la puesta en escena de la transición a la menopausia difícil. Varios subgrupos importantes siguen siendo difíciles de organizar aún merecen atención en cualquier sistema de clasificación ( [38](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B38) , [56](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B56) , [85](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B85) - [88](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B88) ).Dependiendo de la edad en el tratamiento y el tipo de tratamiento contra el cáncer, una proporción significativa de las mujeres que se someten a tratamiento contra el cáncer, especialmente con agentes alquilantes, puede experimentar aumentos transitorios de la FSH y la disminución de la AMH y AFC con retorno de sangrado incluso después de 12 meses o más de amenorrea ( [38](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B38) , [56](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B56) , [87](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B87) - [89](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B89) ). En estas mujeres, la reanudación de los ciclos menstruales no puede indicar un retorno de la función menstrual normal. Las mujeres sometidas a tratamiento con tamoxifeno plantean un problema adicional porque los niveles de FSH y estradiol pueden ser alterados por este tratamiento y, por tanto, pueden ser engañosas y causar sangrado anormal ( [90](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B90) ). Las mujeres con enfermedades crónicas como el VIH-SIDA también plantean un problema en la puesta en escena de envejecimiento reproductivo debido a la falta de fiabilidad de los patrones de sangrado y marcadores hormonales ( [85](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B85) , [86](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/#B86) ). Puesta en estas mujeres requerirá la evaluación con criterios ciclo menstrual, los criterios de apoyo utilizando biomarcadores relevantes, y la edad para caracterizar mejor su función ovárica. Se necesitan grandes estudios prospectivos de cohorte para caracterizar mejor las trayectorias de envejecimiento ovárico en estas poblaciones.

[Ir a:](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/)

**CONCLUSIÓN Y PRIORIDADES DE INVESTIGACIÓN**

PAJA + 10 revisó y amplió las recomendaciones PAJA incluir criterios adicionales para la definición de las etapas específicas de la vida reproductiva. El sistema de clasificación revisada proporciona una base más amplia para la clasificación y evaluación, desde la etapa reproductiva tarde a través de la transición a la menopausia y en la posmenopausia. Su aplicación debería mejorar la comparabilidad de los estudios de mujeres de mediana edad, estableciendo criterios claros para determinar la etapa reproductiva de la mujer.Se espera que los PAJA + 10 recomendaciones para mejorar la orientación para clasificar el estado de ovarios de mujeres de mediana edad en el marco de la investigación, mientras que el avance de los esfuerzos para traducir esta nueva ciencia para los médicos y las mujeres.

Aunque la comprensión científica del envejecimiento ovárico ha avanzado considerablemente en la última década, persisten importantes brechas en el conocimiento científico. Los participantes del taller identificaron siete prioridades de investigación.

1. La falta de ensayos normalizados para biomarcadores clave sigue siendo una limitación importante en los esfuerzos para organizar envejecimiento reproductivo y para traducir los resultados de investigación a un costo-efectivas herramientas clínicas. Dada la importancia de AMH en relación con la fertilidad y su relativa estabilidad en todo el ciclo menstrual, el desarrollo de un estándar internacional para la evaluación de la AMH es de suma importancia.
2. Es necesario un análisis empírico a través de múltiples cohortes para especificar criterios precisos del ciclo menstrual para Etapas -3b y 3a.
3. Se necesitan estudios para caracterizar los cambios hormonales de la postmenopausia de la Etapa 1-2 porque los datos a través de estas etapas son limitados; varios estudios de cohortes están bien posicionados para proporcionar esta información. Es necesario el desarrollo de ensayos de alta sensibilidad, bien caracterizados.
4. Teniendo en cuenta que se iniciaron los grandes estudios de cohortes de mujeres de mediana edad antes del desarrollo del sistema de estadificación PAJA, estas generaciones deberían ser apoyados para aplicar los criterios PAJA + 10 estadificación para volver a analizar las principales conclusiones sobre los cambios clínicos que se producen a través de la transición a la menopausia.
5. La mejora de la caracterización del patrón, el momento y el nivel de biomarcadores reproductivos entre las naciones es necesario, sobre todo para proporcionar datos sobre la experiencia de las mujeres de los países de bajos recursos.
6. La investigación es necesaria para comprender mejor el proceso de envejecimiento reproductivo y criterios apropiados de clasificación para las mujeres con SOP y PDI y aquellos que han tenido la eliminación de un solo ovario y / o histerectomía.
7. Se necesita investigación para evaluar mejor puesta en escena en las mujeres con enfermedades crónicas tales como la infección por VIH y los tratamientos del cáncer que experimenta.

[Ir a:](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/)

**RESUMEN**

PAJA + 10 simplificado sangrado criterios para la temprana y tardía transición a la menopausia, cambios en los criterios recomendados por la última reproductiva y las primeras etapas posmenopausia, proporcionó información sobre la duración de la transición tardía y la posmenopausia temprana, y la aplicación recomendable, independientemente de la edad de la mujer, etnia , características de tamaño de cuerpo, o de estilo de vida. Se identificaron siete prioridades de investigación.

[Ir a:](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/)

**Agradecimientos**

PAJA + 10 In Memoriam: MaryFran Sembradores, PhD, de la Universidad de Michigan.

Este artículo se publica simultáneamente en las revistas *Climaterio* , *Fertility and Sterility* , el *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* , y *Menopausia* de financiación / apoyo: Las etapas del Taller envejecimiento reproductivo (PAJA) + 10 tuvieron apoyo donación de los Institutos Nacionales de Salud ( NIH), el Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS), a través del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA) (AG039961), y la Oficina de NIH de Investigación en Salud de la Mujer (ORWH), así como de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) , la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS), y la Sociedad de Endocrinología.

Este artículo es de la exclusiva responsabilidad de sus autores y no representa necesariamente las opiniones oficiales de la NIA, ORWH, o NIH.

Divulgación / conflictos de intereses financieros: PMS y SS declaran no tener conflicto de intereses. MG recibe apoyo salarial de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS). SDH tiene soporte subvención del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA) y *Eunice Kennedy Shriver* Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) y recibe apoyo para viajes de NAMS. JEH tiene soporte subvención del NIA y recibe el apoyo de viaje de la Sociedad de Endocrinología. RL es ex presidente de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM). PM recibe apoyo subvención del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH), la NIA, el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID), y el Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (NIDA); es parte de la Junta de Síndicos de la NAMS; y ha consultado previamente para Noven Pharmaceuticals, recibido honorarios por conferencias de la Real Fundación de Ottawa para la Salud Mental, la Clínica Mayo, Baycrest, y la Universidad de Northwestern y recibió el apoyo de viaje de la Sociedad para la Salud de la Mujer de Investigación, la Sociedad Internacional de Menopausia, Pfizer, la Australasian Pacífico Menopause Society, Virginia Commonwealth University Instituto para la Salud de la Mujer. RWR recibe apoyo salarial de ASRM. TJdV declara ningún conflicto de intereses directo lo que respecta al artículo presentado, pero en el pasado ha recibido honorarios de consultoría de Adcock Ingram y Pfizer; pagos por conferencias de Servier; y viajar el apoyo de Amgen, Pfizer y Bayer.

[Ir a:](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319184/)

**ANEXO**

**Comité + 10 Programa PAJA**

Sioban D. Harlow, PhD, Presidente del Programa, Profesor del Departamento de Epidemiología de la Universidad de Michigan

Margery Gass, MD, NCMP, Director Ejecutivo, La Sociedad Norteamericana de Menopausia

Janet E. Hall, MD, Presidente de la Sociedad de Endocrinología; Profesor del Departamento de Medicina, Escuela de Medicina de Harvard

Roger Lobo, MD, Presidente de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, Profesor del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Columbia

Pauline Maki, PhD, Profesor, Departamentos de Psiquiatría y Psicología de la Universidad de Illinois

Robert W. Rebar, MD, Director Ejecutivo de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva

Sherry Sherman, PhD, del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento

Tobie J. de Villiers, MBChB, FRCOG, FCOG (SA), Presidente de la Sociedad Internacional de Menopausia (Sudáfrica)

**PAJA + 10 Grupo de Colaboración**

Susan E. Cita, DVM, de Wake Forest School of Medicine (Estados Unidos); Valerie L. Baker, MD, de la Universidad de Stanford (Estados Unidos); Frank J. Broekmans, MD, PhD, del Centro Médico de la Universidad de Utrecht (Países Bajos); Marcelle I. Cedars, MD, Ruth Greenblatt, MD, de la Universidad de California en San Francisco (Estados Unidos); Sybil Crawford, PhD, Lynnette L. Sievert, PhD, Universidad de Massachusetts (Estados Unidos); Lorena Dennerstein, MD, de la Universidad de Melbourne (Australia); Ellen W. Freeman, PhD, María Sammel, ScD, de la Universidad de Pennsylvania (Estados Unidos); Marjorie Gass, MD, NCMP, la Sociedad Norteamericana de Menopausia (Estados Unidos); Georgina Hale, MD, PhD, de la Universidad de Sydney (Australia); Janet E. Hall, MD, Escuela de Medicina de Harvard (Estados Unidos); Karl R. Hansen, MD, PhD, Universidad de Oklahoma (Estados Unidos); Sioban D. Harlow, PhD, Rod Little, PhD, Pangaja Paramsothy, MPH, John F. Randolph, MD, de la Universidad de Michigan (Estados Unidos); Nicole Jaff, NCMP, PhD, investigador de la Universidad de Witwatersrand (Sudáfrica) Hadine Joffe, MD MSc, Jan Shifren, MD, Patrick M. Sluss, PhD, del Hospital General de Massachusetts (Estados Unidos); Roger Lobo, MD, Michelle Warren, MD, de la Universidad de Columbia (Estados Unidos); Pauline Maki, PhD, Profesor de la Universidad de Illinois (Estados Unidos); Kathleen O'Connor, PhD, Nancy Fugate Woods, RN, PhD, de la Universidad de Washington (Estados Unidos); Robert Rebar, MD, de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (Estados Unidos); Gloria Richard-Davis, MD, Meharry Medical College (Estados Unidos); PhD David M. Robertson, del Instituto de Investigación Médica de la Universidad de Monash (Australia) del príncipe Enrique; Sherry Sherman, PhD, del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (Estados Unidos); Claudio N. Soares, MD, PhD, de la Universidad McMaster (Canadá); H. Irene Su, MD, de la Universidad de California en San Diego (Estados Unidos).; Josefina Romaguera, MD, MPH, de la Universidad de Puerto Rico (Puerto Rico); Wulf Utian, MD, Case School of Medicine (Estados Unidos) Reserva Occidental;Heidi Vandenbrink, Universidad de Saskatchewan (Canadá); Tobie J. de Villiers, MBChB, FRCOG, FCOG (SA), la Sociedad Internacional de Menopausia (Sudáfrica); Miriam T. Weber, PhD, de la Universidad de Rochester (Estados Unidos); Melissa F. Wellons, MD, de la Universidad de Alabama (Estados Unidos).