

Cambios hormonales en el ciclo menstrual

Julio César Ramos León.*

La mujer ha sido dotada, a través del desarrollo filogenético, de estructuras necesarias para favorecer la fecundación y para albergar posteriormente al producto de la concepción. Su cuerpo se prepara para ofrecer un "alojamiento" adecuado al futuro ser. Dicha preparación implica cambios físicos y psicológicos que se inician en la etapa embrionaria y se desarrollan en la pubertad y adolescencia, antes y durante la gestación.

Durante el desarrollo embriológico de la mujer, se forman estructuras reproductoras y células germinales, las cuales no son aptas para la fecundación hasta la época de la pubertad. Es precisamente en este momento, en el que suceden una serie de cambios hormonales responsables de la maduración y liberación cíclica del óvulo (célula germinal femenina madura) y de la adaptación concomitante de las estructuras reproductoras.

Tales cambios adaptativos están encaminados a albergar a la célula germinal fecundada, o cigoto, durante todo su desarrollo embrionario hasta el momento del parto. Cuando la célula germinal no es fecundada, la cubierta que se ha desarrollado en el interior del útero para recibir al cigoto, que es el endometrio, es desprendida y eliminada del organismo, este fenómeno es conocido como: menstruación.

Esta serie de fenómenos se repiten en la mujer en forma cíclica, desde la pubertad hasta la menopausia, teniendo cada ciclo una duración promedio de 28 días.

La maduración sexual es un proceso dependiente de la maduración del sistema nervioso central. Se caracteriza por la concentración de hormonas nerviosas, como son transmisores colinérgicos y adrenérgicos, los cuales circulan desde el sitio de origen hacia el hipotálamo. Una vez que la cantidad de neurotrans-

misores alcanza el nivel necesario para el desarrollo de la actividad fisiológica, los efectos de estimulación gonadotrópica del hipotálamo sobre la hipófisis, se manifiestan en las respuestas de los órganos terminales y empieza a desarrollarse la pubertad.

La gónada femenina es el ovario, el cual cumple una función endocrina u hormonal cíclica, que se inicia fundamentalmente con la pubertad y consiste en la producción de hormonas esteroideas de diferentes efectos biológicos, estas son: estrógenos y progesterona.

Los cambios cíclicos regulares en las hormonas ováricas e hipofisiarias son debidos en parte, a interacciones recíprocas entre las gonadotropinas hipofisiarias y los esteroideos ováricos. Esto último, probablemente sea mediado por efecto de los esteroideos, tanto sobre centros hipotalámicos como sobre centros hipofisiarios. Se ha comprobado, que grandes cantidades de estrógenos suprimen la producción de la hormona folículo estimulante (HFE) por la hipófisis y pequeñas cantidades administradas durante un periodo de tiempo aumentan la sensibilidad de ésta a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) producida en el hipotálamo, lo que resulta en incremento en la liberación de las hormonas folículoestimulante y luteinizante.

Hace algún tiempo, se creía que existían factores liberadores que estimulaban la secreción de cada una de las gonadotropinas hipofisiarias, sin embargo, recientes investigaciones han demostrado que se trata de sólo una hormona designada como: Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

La regulación de la función ovárica es bastante compleja y se realiza a través del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

Hipotálamo: El control sexual por medio del hipotálamo depende de las células que se encuentran en la porción posterior, cerca del núcleo arqueado, donde se sintetiza la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) la

* Alumno de la UNAM, 7o. semestre.
Revisó: Dr. Fernando Gaviño, Secretaría de Educación Médica.

que origina la síntesis y liberación de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo estimulante (HFE). La hormona liberadora de gonadotropinas es un decapéptido, con un doble efecto sobre la hipófisis.

El efecto más inmediato es producir la descarga de las gonadotropinas almacenadas y como hormona liberadora, continúa actuando sobre la hipófisis para estimular la síntesis y liberación adicional de gonadotropinas.

Tales efectos son menos prominentes durante la etapa temprana de la fase folicular del ciclo, pero a medida que continúa el ciclo, el papel de la hormona liberadora en relación a aumentar la cantidad de reserva hipofisiaria de gonadotropinas se incrementa, lo cual se asocia a un aumento en la cantidad de estradiol. Conforme se alcanza la ovulación, dominan los efectos de hormona liberadora, y finalmente en la porción temprana de la fase lútea ambos efectos son prominentes hasta que declinan antes de que se inicie la menstruación.

Hipófisis: Las hormonas folículo estimulante y luteinizante son sintetizadas y liberadas por la adenohipófisis, bajo la influencia de la hormona liberadora de gonadotropinas, de origen hipotalámico. La hormona folículo estimulante (HFE) estimula el desarrollo del folículo y la secreción de estradiol. Sin embargo, se ha descrito, que el crecimiento temprano de los folículos y su desarrollo hasta el comienzo de la formación del antro folicular y del licor folicular, puede producirse independientemente de las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis. La HFE es responsable de la producción de estrógenos por las células de la teca interna.

La hormona luteinizante es el factor esencial para la inducción de la ovulación y después de ésta controla la luteinización del folículo y posiblemente la producción de progesterona. Es importante hacer énfasis, que las condiciones óptimas para la ovulación y producción de estrógenos, incluyen un balance sinérgico entre la concentración sanguínea de hormona luteinizante y hormona folículo estimulante.

Ovario: Los estrógenos son producidos predominantemente por las células de la teca interna de los folículos ováricos, estos son el estradiol (biológicamente más activo) y la estrona. Ambos son esteroides de 18 átomos de

carbono que tienen un grupo OH y un oxígeno en posición 17, respectivamente. A nivel hepático estos pueden ser transformados reversiblemente uno en el otro, y de modo irreversible en otro estrógeno que es el estriol. La estrona y el estradiol también pueden ser producidos por el testículo y la corteza de la glándula suprarrenal. En la circulación los estrógenos se encuentran ampliamente unidos a proteínas.

Se estima que la producción total diaria de estradiol es de alrededor de 50 microgramos en la fase folicular del ciclo, y que esta se eleva a cifras de 150 a 300 microgramos durante la ovulación. Se producen estrógenos en poca cantidad por la conversión de androstenediona a estrona en sitios periféricos, lo que se sabe es el principal mecanismo para la producción de estrógenos en niñas prepúberes y mujeres postmenopáusicas.

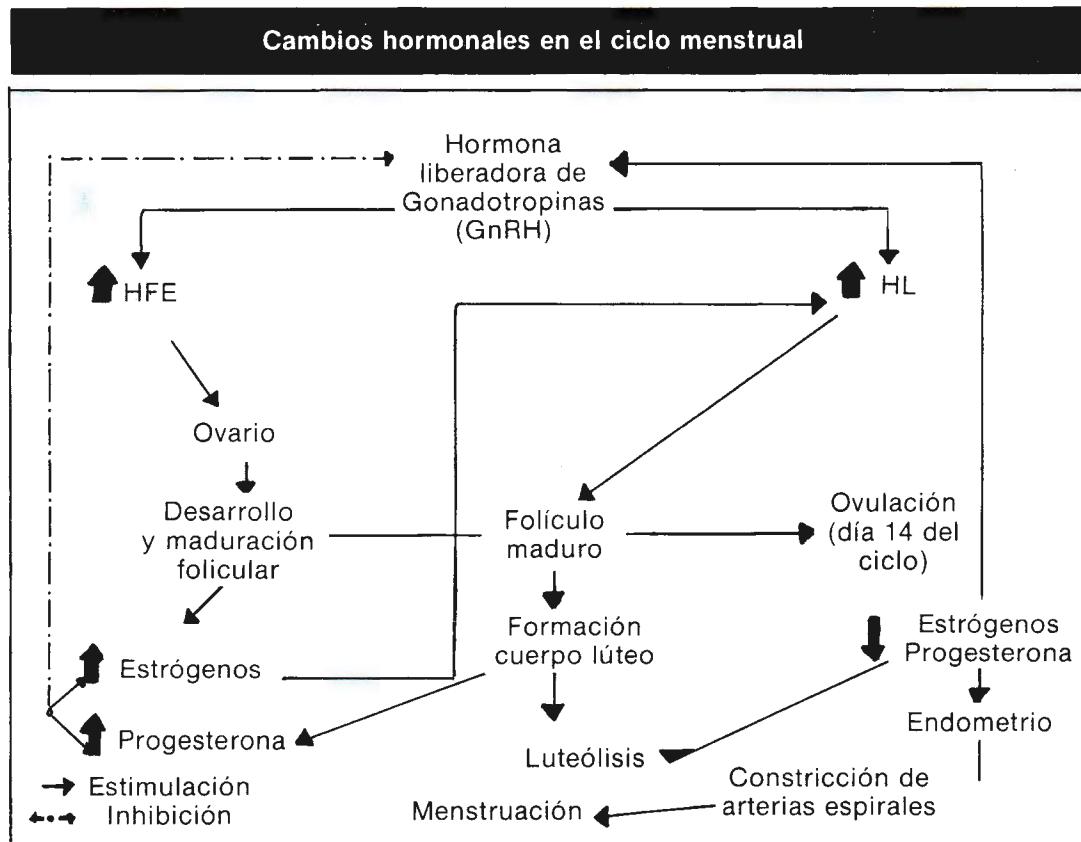
Los estrógenos se conjugan con glucurónidos y sulfatos para ser excretados por vía urinaria.

La progesterona, ha sido señalada como la precursora de todos los esteroides sexuales, ya que es posible pasar de la progesterona a los corticoides, testosterona o estrógenos a través de la 17-alfa-hidroxiprogesterona.

La progesterona es una hormona esteroide que contiene 21 átomos de carbono. Es probable que en la circulación vaya unida a una proteína transportadora específica. El nivel de producción diaria de progesterona se ha estimado que es de 2.3 a 5.4 mg en la fase folicular del ciclo y de 22 a 43 mg en la fase lútea.

La progesterona y la 17-alfa-hidroxiprogesterona son metabolizados en el hígado. La progesterona es convertida a pregnandiol y es conjugada con ácido glucurónico para ser eliminada en la orina; la 17-alfa-hidroxiprogesterona es reducida a pregnanetriol.

La función del cuerpo lúteo, después de la ovulación, es la producción de estrógenos y tal vez de progesterona que actúan inhibiendo a los centros hipotalámicos posteriores y así disminuyen la producción hipofisiaria de las hormonas folículo estimulante y luteinizante. Al involucionar el cuerpo lúteo (de 2 a 4 días antes de la menstruación) los niveles de estrógenos y progesterona alcanzan índices muy bajos, lo cual permite el aumento de la secreción hipofisiaria de HFE. Como resultado a



este aumento de la HFE, se produce el crecimiento del folículo para el siguiente ciclo.

Las prostaglandinas son ácidos grasos no saturados de 20 carbonos, que contienen un anillo ciclopentano. Estas hormonas se dividen en tres grupos de acuerdo a la configuración del anillo, estos son: PGA, PGE y PGF. Estos últimos son particularmente importantes en la fisiología reproductiva. Están formados de uno de los ácidos grasos esenciales, el ácido araquidónico. Las prostaglandinas se encuentran en una gran variedad de sitios, incluyendo al líquido seminal, cerebro, nervios, órganos endocrinos, endometrio y líquido amniótico. Se les ha encontrado una función luteolítica en los animales, pero esta no ha sido demostrada en los humanos. La función exacta de las prostaglandinas en el ciclo sexual no se conoce, pero se cree que su acción se realice a través del adenosín monofosfato cíclico (AMPc). Dentro de las funciones más importantes, en que probablemente intervengan, se encuentra la ovulación y la formación

del cuerpo lúteo.

Ciclo menstrual: El ciclo menstrual se ha dividido en tres fases de acuerdo a los cambios hormonales y ováricos en: 1) fase folicular o estrogénica, 2) ovulación y 3) fase lútea o progestacional.

1) Fase folicular ó estrogénica: Esta etapa comprende el desarrollo de varios folículos y la maduración de sólo uno de ellos, el cual posteriormente será liberado, quedando los otros folículos dentro del ovario y sufren un proceso regresivo conocido como atresia folicular.

De 2 a 4 días antes de que se inicie la menstruación, el cuerpo lúteo involuciona, proceso denominado luteólisis y cuyos mecanismos son aún desconocidos, pero se ha propuesto la participación de las prostaglandinas en este proceso. La luteólisis ocasiona una disminución de los niveles de estrógeno y progesterona, los cuales inhibían la liberación de HFE de la hipófisis. La liberación de HFE inicia la actividad folicular del ovario. El incremento

en los niveles de HFE, se mantiene por 7 días, lo que favorece la maduración continua del folículo. Al elevarse la hormona luteinizante después de un corto periodo de retraso, en relación con la HFE, estimula las células de la teca interna para que aumenten la cantidad producida de estrógenos. Este aumento se ha observado 4 días previos a la ovulación. Simultáneamente se produce la tumefacción del folículo preovulatorio. En esta etapa del ciclo, los niveles de estradiol son de 50 pg/ml. Este gradualmente se incrementa a un pico de cerca de 400 pg en el día antes del aumento de la hormona luteinizante, presumiblemente justo antes de la ovulación.

2) *Ovulación*: Esta etapa corresponde a la ruptura del folículo y con ella la liberación del óvulo ya maduro. Esto ocurre aproximadamente el día catorce del ciclo. El folículo migra hacia la corteza del ovario por estímulo de las hormonas hipofisiarias. El crecimiento del folículo comprime la corteza y los vasos sanguíneos que se encuentran en ella, produciendo una zona avascular, que será el sitio por donde sea liberado el óvulo. Al quedar libre el óvulo, este se transporta hacia la porción simbriada de la tuba uterina, por efecto de la corriente ciliar del líquido peritoneal producida por los cilios del epitelio de la simbria y por la motilidad de la tuba uterina.

3) *Fase lútea*: Despues de la ovulación y el escape del óvulo con su capa de células granulosas rodeándole, la pared del folículo se colapsa y los capilares crecen dentro de la capa granulosa. Las células granulosas muestran marcada hiperplasia convirtiéndose en el cuerpo lúteo, el cual crece por unos pocos días. Las células de la teca interna y la granulosa posteriormente acumulan lípidos, por acción de la progesterona, unas 24 horas antes de la ovulación y casi inmediatamente después de iniciarse la liberación de la hormona luteinizante.

El colesterol, que es el precursor de la progesterona, por estímulo de la hormona luteinizante queda almacenado, se introducen vasos sanguíneos en el cuerpo lúteo, se organiza el coágulo central y se secretan grandes cantidades de progesterona.

También a este nivel hay producción de estrógenos por las células de la teca interna.

La vida media del cuerpo lúteo si no ocurre embarazo es de aproximadamente 14 a 16 días. Se ha propuesto una acción luteolítica quizás relacionada con los estrógenos o bien que su efecto sobre la síntesis de prostaglandina en el cuerpo lúteo sea la que provoque la involución del cuerpo amarillo cíclico. Al interrumpirse la función del cuerpo amarillo, desaparece la inhibición del estrógeno y la progesterona sobre las gonadotropinas hipofisiarias y se inicia la maduración de otro grupo de folículos al iniciarse el ciclo siguiente.

Al final de la fase lútea, el endometrio que había venido proliferando, al interrumpirse el aporte continuo de hormonas ováricas en forma brusca produce la constrección de las arterias espirales. Esto resulta en un daño hipóxico a las capas superficiales del endometrio, degeneración y desprendimiento de éste, que se manifiesta por el flujo menstrual.

Es posible que las prostaglandinas jueguen un papel importante en la constrección de las arterias espirales, ya que están presentes en el endometrio en altas concentraciones al final del ciclo menstrual y también se han observado grandes cantidades en la sangre menstrual.

El conocimiento de los mecanismos hormonales básicos que se desarrollan en el ciclo menstrual, es de gran importancia para el médico general.

Esto le permite una mejor comprensión de los trastornos menstruales, de las alteraciones de la fecundidad o bien para establecer las medidas adecuadas de control natal en sus pacientes. □

Bibliografía

1. Novak, Jones, Jones, "Tratado de ginecología", 9a edición, editorial Interamericana, México 1977.
2. Benson Ralph, "Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment" 3a edición, editorial Lange Medical Publications, California 1980.
3. Hamilton, Boyd, "Embriología humana" 4a edición, editorial Intermédica Buenos Aires, Argentina, 1975.
4. Ganong, "Manual de fisiología médica" 7a. edición, editorial Manual Moderno, México 1980.
5. Sezer Aksel, "On the correlation of luteinizing hormone-releasing hormone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and prolactin levels in plasma of women with normal menstrual cycles. Am. J. Obstet. Gynecol. Oct 15; 14 (4): 362-7, 1981.
6. Laufer, Navot, Schenker, "The pattern of luteal phase plasma progesterone and estradiol in fertile cycles", Am. J. Obstet. Gynecol. Aug 1, 143 (7) 808-13 1982.
7. Veldhuis, "Interactions among endocrine control systems in the regulation of ovarian function" Clin Biochem Oct.: 14 (5) 252-7 1981.