

VARIACIONES HORMONALES DEL CICLO MENSTRUAL NORMAL

Dr. FAUSTO GARMENDIA
Dr. ABRAHAM LUDMIR (*)

SUMARIO:

Se revisan las variaciones hormonales que caracterizan el ciclo menstrual normal, señalándose que depende de una adecuada interrelación hipotálamo-hipófiso-ovárica.

Se da cuenta de los cambios diarios de las gonadotrofinas, estrógenos y progesterona, medidos por análisis radioinmunológico en la sangre, obtenida a lo largo de 7 ciclos menstruales normales. Se pudo constatar que las concentraciones de FSH y LH son ligeramente mayores en la fase folicular que en la luteal, exhibiendo todas ellas una elevación mesocíclica coincidente en la fase ovulatoria tanto de LH como de FSH.

El estradiol mostró una elevación importante previa al pico ovulatorio de gonadotrofinas y otra en la fase luteal.

La progesterona se mantuvo en una concentración baja durante la fase folicular incrementándose notablemente desde la aparición del pico ovulatorio de gonadotrofinas.

Se discute el significado de estos cambios hormonales.

INTRODUCCION:

La interdependencia hormonal entre hipotálamo, hipófisis y ovarios, ha sido plenamente demostrado. El hipotálamo produce un decapeptido denominado hormona liberadora de gonadotrofinas (Gn-RH) que activa la función hipofisaria para producir tanto la hormona luteinizante (LH) como la hormona foliculo estimulante (FSH). Arimura y col. (1) han podido inclusive demostrar que este decapeptido es también secretado en forma cíclica con una elevación en la mitad del ciclo menstrual que coincide con el pico de LH y FSH, cuyo patrón de producción ha sido ampliamente demostrado en oportunidades anteriores, (2, 3, 4, 5). Evidentemente las gonadotrofinas regulan la función ovárica, de tal suerte que los esteroides ováricos, estrógenos y progesterona son secretados en una secuencia determinada. Los estrógenos tienen una

(*) Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; Servicio de Endocrinología, Hospital Dos de Mayo; y Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; Hospital San Bartolomé.

elevación ligera previa al pico de LH y FSH y otra más prolongada y menos crítica en la segunda fase del ciclo menstrual (6, 7). La producción bifásica de la progesterona, con una notable elevación en la fase luteal, es conocida desde hace muchos años (8, 9, 10). El ciclo de la regulación mutua se cierra con la indudable influencia que estrógenos y progesterona ejercen en la función hipotalámica (11, 12) frenando su actividad.

MATERIAL Y METODOS:

Se han obtenido muestras diarias de sangre entre el 8º y 22º día del ciclo menstrual a 7 mujeres consideradas normales sin tratamiento hormonal alguno. La temperatura basal fue tomada en el recto durante dos minutos.

Determinación de FSH:

Se empleó el método radioinmunológico de doble anticuerpo de Midgley (13). El standard utilizado corresponde a FSH purificado (Dra. Anna S. Hartree, Universidad de Cambridge, Inglaterra) con una potencia señalada de 110 mg NIH-FSH-S8/mg. El FSH-1-125 se obtuvo de CEA (Francia) y el antisuero se usó a una dilución final de 1; 30,000 (Hormone Distribution Office, NIH, USP HS, Bethesda, Md, USA).

Determinación de LH:

Por la técnica radioinmunológica de doble anticuerpo de Odell y col. (3), para lo cual se empleó como standard una preparación de LH pituitario purificado (Anna S. Hartree, Universidad de Cambridge, Inglaterra) que es 5 veces más potente que el standard NIH-LH-S1.

El LH-1-125 fue obtenido de CEA (Francia) y el suero anti-LH se utilizó a una dilución final de 1:120,000 (Hormone Distribution Office, NIH, USPHS, Bethesda, Md, USA).

Determinación de estrógenos:

Por el método radioinmunológico de Hasan y Caldwell (14). Se empleó estradiol-17B purificado como standard (Schering AG Berlín). El suero anti-estradiol (Dr. S.H. Hasan, Schering AG Berlín), se empleó a una dilución final de 1:400,000. El estradiol-17B tritiado (New England Nuclear, USA) fue purificado previamente en una columna de Sephadex LX-20. Como no se efectuó una cromatografía preparatoria de las muestras de suero para separar los estrógenos, habiendo una reacción cruzada entre estradiol (E2) y estrona (E1), los resultados son, expresados como estrógenos totales.

Dosaje de progesterona:

Se utilizó el método radioinmunológico de Hasan y Caldwell (14) condicionando los reactantes para el dosaje de progesterona. El suero antiprogesterona (Dr. S.H. Hasan, Schering AG Berlín) fue utilizado a una dilución final de 1:4,000. La progesterona triada (New England Nuclear USA) fue purificada en forma similar al estradiol radioactivo. Con la finalidad de efectuar cálculos estadísticos los valores de las diferentes determinaciones fueron centradas en el día de la mayor elevación de LH.

RESULTADOS:

La temperatura fue bifásica en las 7 mujeres estudiadas. El promedio de la curva térmica muestra valores desde

36.5°C en la fase folicular, que se eleva hasta 37.1°C en la fase luteal. Las figuras Nos. 1, 2 muestran 2 ciclos individuales.

La concentración de LH en la fase folicular varió entre 1.19 a 2.52 ng/ml. A partir del día -2 se elevó hasta 6.68 ng/ml en el pico máximo; en la fase luteal se encontraron valores que fluctuaron de 0.33 a 1.3 ng/ml, esto es, menores que en la fase folicular.

El promedio de FSH muestra una concentración elevada en el periodo folicular temprano, 4.7 ng/ml en el día -11 que desciende paulatinamente hasta 2.32 en el día -4 y luego se in-

Foto N° 1

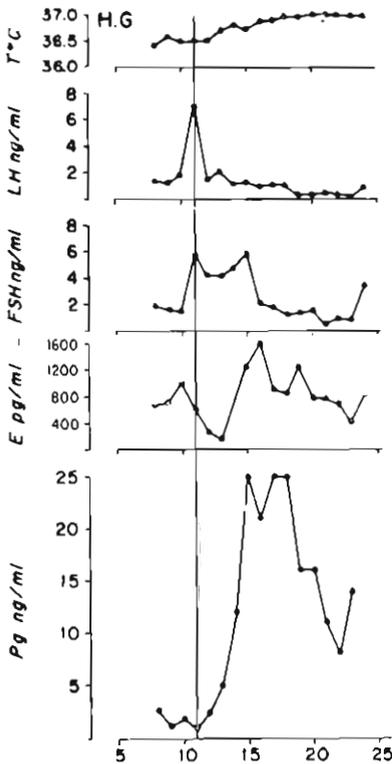
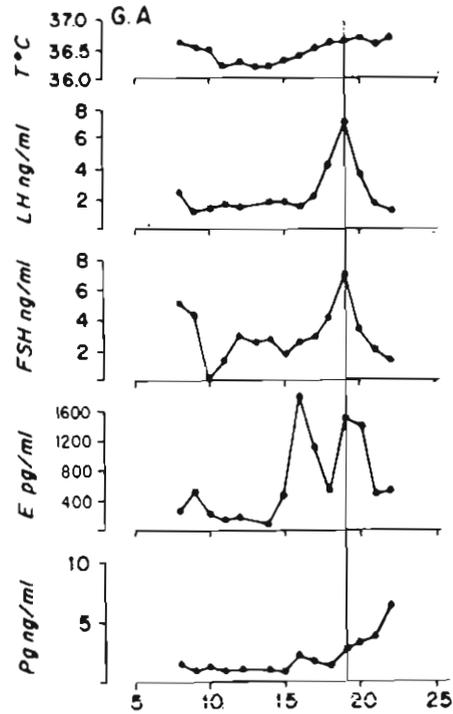


Fig N° 2



crementa con un máximo de 7.97 ng/ml coincidente con el pico de LH, en la fase luteal se observa una disminución paulatina.

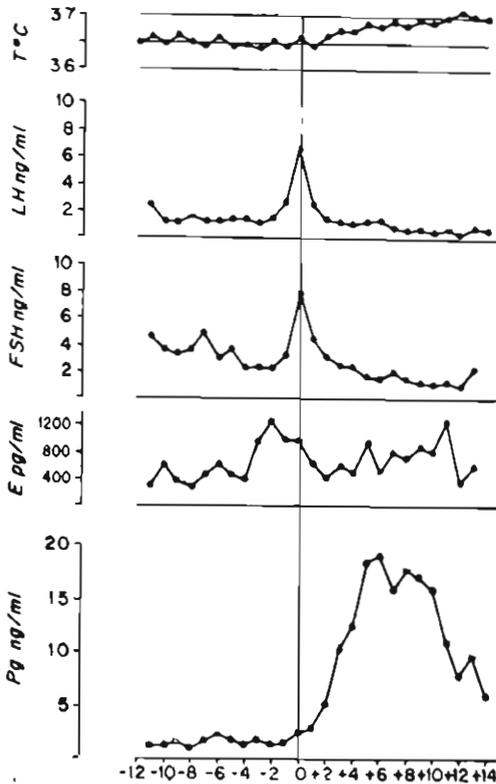
Los estrógenos relativamente bajos en fase folicular temprana muestra un importante incremento 2 días antes del pico de gonadotrofinas, que llegó a 1.3 ng/ml, luego descendieron rápidamente hasta un 25% de cifra en el día +2; en la fase luteal se observa un nuevo incremento de la concentración.

La progesterona se mantuvo por debajo de 2 ng a lo largo de toda la fase folicular; coincidiendo con el pico de las gonadotrofinas se inicia un ascenso rápido, máximo en la mitad de la fase luteal que llegó en promedio has-

ta 19.3 ng/ml, después del cual cae lentamente hasta el día +13, último control efectuado en este grupo de pacientes.

La figura N° 3 muestra los promedios de todas las mediciones hormonales efectuadas a las 7 mujeres.

Foto N° 3



DISCUSION:

Las variaciones de las gonadotropinas y los esteroides ováricos que se reportan en el presente trabajo confirman resultados obtenidos por otros autores (2, 3, 4, 5, 7, 9, 15) inclusive de nuestro laboratorio (16).

En esta oportunidad hemos empleado standards hipofisarios de gonadotropinas y expresado los valores en masa en vez de unidades biológicas, lo cual es más apropiado. De otro lado conociendo la potencia biológica es fácil de efectuar las correlaciones correspondientes como se indica en la sección de Material y Métodos.

Como las mujeres fueron estudiadas entre el 8° y 22° día del ciclo se explica que la primera elevación de FSH haya sido sorprendida sólo en parte y no tenga la magnitud señalada por Faiman y Ryan (4). Es notable la coincidencia de los picos de FSH y LH que correlacionan a su vez muy bien con los otros parámetros estudiados. Las elevaciones máximas de estas dos hormonas fue casi de la misma magnitud, otros autores señalan valores más bajos para FSH. Nuevamente vemos en este estudio que la concentración de LH siendo relativamente baja en la fase folicular y luteal, fue ligera pero significativamente mayor en la primera.

Korenman y col (17) atribuyen a la primera elevación de estradiol el significado de sensibilizar a la hipófisis con el objeto de facilitar la producción y liberación de gonadotropinas ante la estimulación de la Gn-RH. Se ha demostrado que los estrógenos inhiben al hipotálamo para la salida de la Gn-RH, pero es evidente que para el momento en que se incrementa esta hormona, los estrógenos ya han caído, con lo cual más bien se facilita la salida de Gn-RH. Hemos visto una constante elevación de estrógenos antes del pico de Gn y una subsecuente caída rápida de los mismos.

La concentración de progesterona durante la fase folicular es baja y pro-

blemente representa a la producción suprarrenal. Dentro de las 24 horas del pico de gonadotropinas, vinculado a la ovulación, se nota un incremento gradual de la progesterona, reflejando la función del cuerpo lúteo.

La curva bifásica de la temperatura se sabe que está relacionada justamen-

te con el efecto calorigénico de la progesterona.

Estos resultados demuestran nuevamente la fina interrelación hormonal que caracteriza a la función del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal de la mujer normal, que se expresa clínicamente como el ciclo menstrual.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) ARIMURA A, KASTIN AJ, SCHALLY AV, KUMASATA T, YAOI Y, NISHI N y OHKURA K.: *J Clin Endocrinol Metab* 38: 510, 1974.
- 2) MIDGLEY AR y JAFFE RB: *J Clin Endocrinol Metab* 26: 1375, 1966.
- 3) ODELL WD, ROSS GT y RAYFORD PL: *J Clin Invest* 46: 248, 1967.
- 4) FAIMAN CH y RYAN RJ: *J Clin Endocrinol Metab* 26: 1375, 1966.
- 5) ROSSELIN G y DOLAIS J: *Presse Medicale* 75: 2027, 1967.
- 6) ABRAHAM GE: *J Clin Endocrinol Metab* 29: 866, 1969.
- 7) SOMMERVILLE BW: *Am J Obstet Gynec* 111: 419, 1971.
- 8) NEILL JD, JOHANSSON EDE y KNOBIL E: *J Clin Endocrinol Metab* 27: 1167, 1967.
- 9) JOHANSSON EDB: *Acta Endocrinol* 61: 592, 1969.
- 10) ABRAHAM GE, SWERDLOFF R, TULCHINSKY D y ODELL WD: *J Clin Endocrinol Metab* 32: 619, 1971.
- 11) KANEMATSU S y SAWYER CH: *Endocrinology* 72: 243, 1963.
- 12) GARMENDIA F, KESSERU E y LLERENA LA: *Horm Metab Res* 5: 134, 1973.
- 13) MIDGLEY AR: *J Clin Endocrinol Metab* 27: 295, 1967.
- 14) HASAN SH y CALDWELL BV: Publicado en *Radioimmunoassay Methods*, Kirham KE y WM Hunter, Churchill Livingstone, Edinburgh y Londres, 1971.
- 15) ABRAHAM GE, SWEDLOFF RS, TULCHINSKY D, HOPPER K y ODELL WD: *J Clin Endocrinol Metab* 33: 42, 1971.
- 16) GARMENDIA F, KESSERU E y LLERENA LA: *Rev Ginec Obst*, Lima 17: 163, 1971.
- 17) KORENMAN SG y SHERMAN BM: *J Clin Endocrinol Metab* 36: 1205, 1973.