



CICLO MENSTRUAL

DR. CESAR LUIS BERTA

Centro de Reproducción Humana y Planificación Familiar

Cátedra de Ginecología UNR

Dto de Ginecología- Reprolab

Sanatorio Británico

**CURSO DE POST GRADO EN SALUD
REPRODUCTIVA**

CREP – OMS – GFMER

Rosario 2005



El ciclo menstrual - HISTORIA



- ◆ En los pueblos primitivos era considerada “sucia” y se la apartaba del resto.
- ◆ En la Biblia está escrito que durante la regla es considerada impura.
- ◆ En el medioevo era pecaminoso que entrara a la Iglesia menstruando.
- ◆ Entre los egipcios antiguos y hebreos era obligatorio el baño ritual para limpiarse al final de la menstruación.
- ◆ En China la sangre menstrual no debía tocar el suelo para no ofender al espíritu de la tierra.
- ◆ Entre los antiguos griegos JUNO era la Diosa responsable de la menstruación.

El ciclo menstrual - HISTORIA

- ◆ Plinio (Siglo I D.C.) escribe *“la sangre menstrual es un veneno fatal que corrompe y descompone la orina, hace perder las semillas de la fertilidad, marchita las flores e hierbas del del jardín”...“ si coincide con un eclipse de luna o de sol los demonios resultantes son irremediables”...”El contacto con la sangre menstrual hace que el brillo del acero y el marfil desaparezcan”...” Su contacto sirve de linimento para la gota, los tumores de parótida, abcesos superficiales y las secreciones del ojo”...*

El ciclo menstrual - MITOS

- ◆ Incluso en nuestros días...
- ◆ - *No se debe bañar o lavar la cabeza, corta la menstruación.*
- ◆ - *La sangre se va a la cabeza.*
- ◆ - *No debe hacerse ejercicio en esos días.*
- ◆ - *No exponerse al sol.*
- ◆ - *No comer frutas cítricas (limón)*
- ◆ - *No comer ciertas verduras (Tomate)*
- ◆ **SINONIMOS**: “ *estoy enferma*”, “*me vino*”, “*tengo la regla*”, “ *me vino el período*”, “ *tengo el mes* “, “*me vino el asunto* “....

DEFINICIONES

- ◆ En la mujer el período fértil empieza con la **MENARCA** y termina con la **MENOPUSIA**. Este período es dividido en ciclos de 28 a 35 días separados por la **MENSTRUACION**.
- ◆ El ciclo se divide en 2 períodos de variable duración: **La FASE FOLICULAR**, que precede a la ovulación, y la **FASE LUTEA**, que sigue a la ovulación.
- ◆ La duración de la Fase Folicular depende de la velocidad de crecimiento de los folículos ovaricos y varía de mujer en mujer. En un estudio de Bishop P. de 20 mujeres duró $15,4 + 2,5$ días.
- ◆ La duración de la Fase Lutea depende de la vida útil del Cuerpo Luteo y sería menos variable. $13,6 + 1.2$ días.

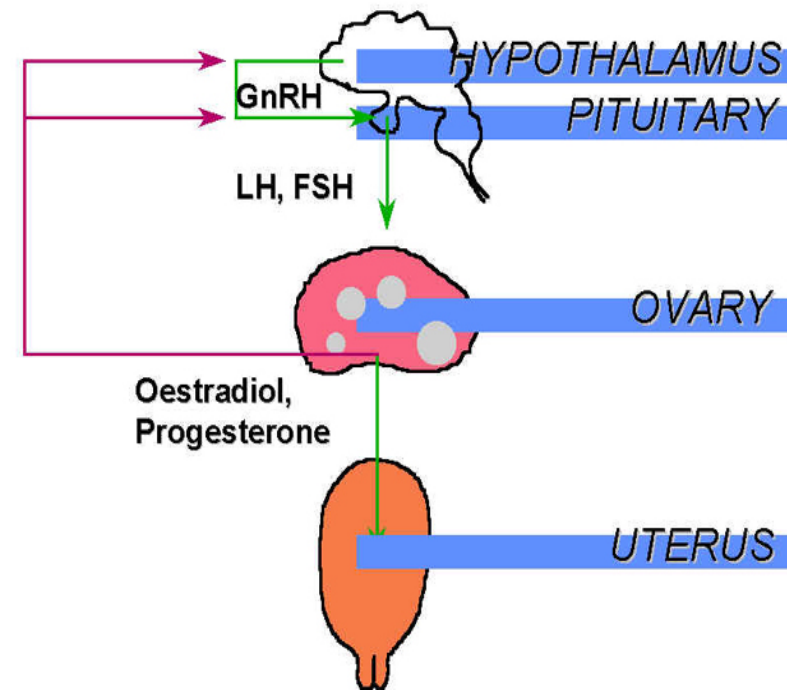
DEFINICIONES

- ◆ *Promedio de duración en la edad reproductiva 28 días*, siendo más prolongados en adolescencia (ciclos anovulatorios) y perimenopausia (disminución de E2 y alteraciones de las gonadotrofinas).
- ◆ La relación FSH/LH es mayor en estas dos etapas a expensas de la FSH y la relación se estabiliza en la edad reproductiva.
- ◆ En fase prepuberal es por estimulación insuficiente del de GnRH, la aparición de aumentos de LH durante el sueño refleja la maduración del eje y estos aumentos desaparecen en la pubertad.
- ◆ El aumento de gonadotrofinas en peri-post menopausia es por dismunición del efecto de retroalimentación (-) de los esteroides ovaricos y la inhibina.

Hormonas y ciclo menstrual

- ◆ El ciclo ovarico es parte integral de un sistema integrado por el **hipotalamo, hipofisis, ovario y utero**.
- ◆ El reloj biológico, responsable de la ritmicidad de los ciclos, es la secreción pulsátil de un decapeptido hipotalamico: ***GnRH, Gonadotropin Releasing Hormone***.

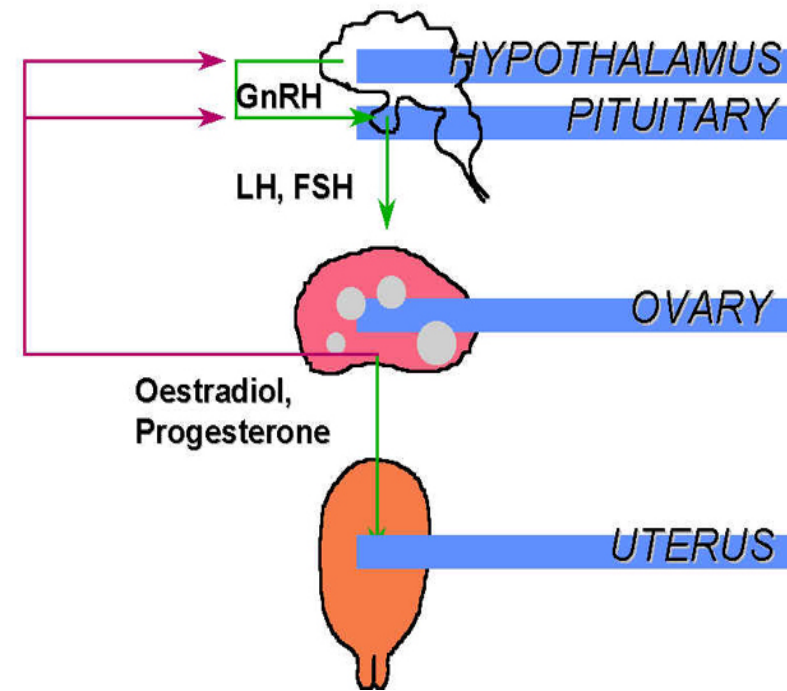
THE MENSTRUAL CYCLE



Hormonas y ciclo menstrual

- ♦ La secreción pulsátil de GnRH depende de **eventos externos** (factores psicológicos el ritmo nictaemeral) que llegan al hipotálamo del cortex por el sistema límbico, y de **eventos ováricos** a través del efecto de feed back que los esteroides sexuales producen sobre hipotálamo e hipófisis.
- ♦ Esta secreción modulada, controla la producción y síntesis de las **gonadotropinas polipéptidas pituitarias, la FSH y LH.**

THE MENSTRUAL CYCLE



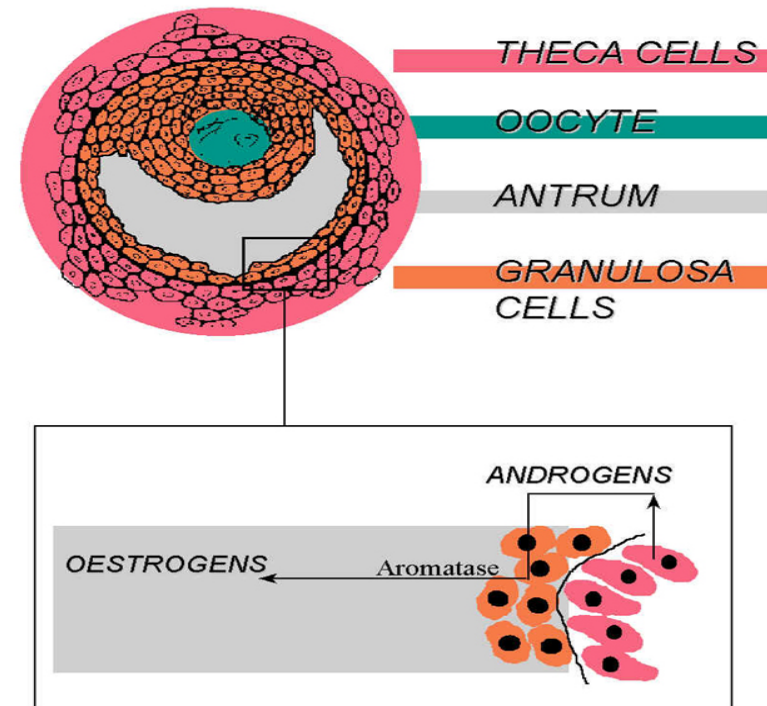
Hormonas y ciclo menstrual

- ♦ *La FSH* realiza el reclutamiento y crecimiento de folículos ováricos al igual que la selección del folículo dominante.
- ♦ *La LH* induce la ruptura folicular y sostiene el cuerpo luteo.
- ♦ *El estradiol y la Progesterona* son producidos por los folículos y el cuerpo luteo, cuya secreción es gonadotrofino-dependiente.
- ♦ Unidos a proteínas transportadoras, transitan por la sangre y regulan la secreción de *GnRH, FSH y LH* y producen proliferación y diferenciación del *endometrio* para facilitar la implantación del embrión, si la fertilización tuvo lugar.

Regulación del ciclo menstrual

- ◆ Los folículos ováricos están compuestos por una *capa externa de células tecales* y una *capa interna de células granulosas* que envuelven al ovocito y contienen el antrum.
- ◆ Las células tecales tienen receptores para *LH* y producen *andrógenos* (*testosterona* y *androstenediona*). Los andrógenos atraviesan la membrana basal llegando a las granulosas donde las aromatasas los transforman en *estrógenos* (*Estradiol* y *Estrona*).
- ◆ La aromataza es una enzima FSH dependiente y los *receptores de FSH* están en las células granulosas.

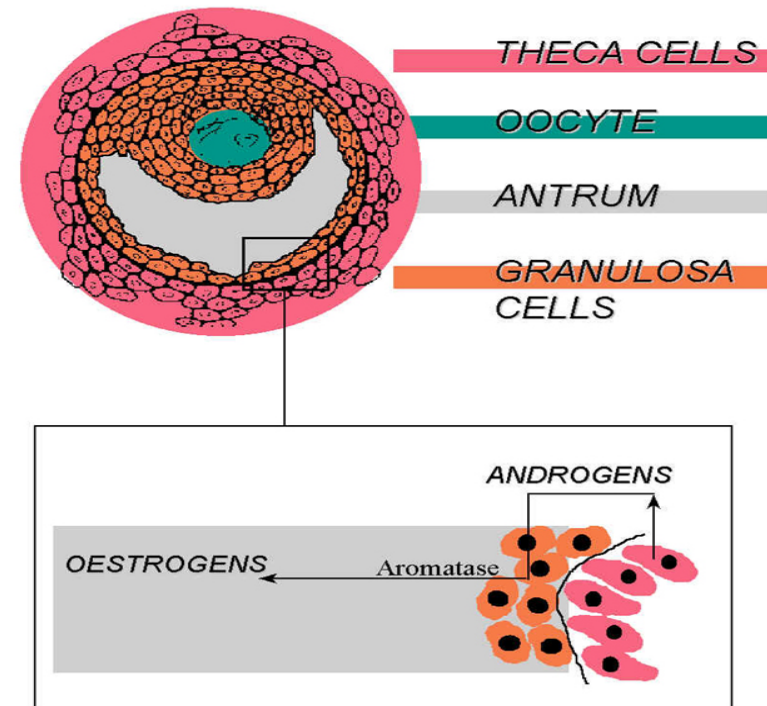
THE OVARIAN FOLLICLE



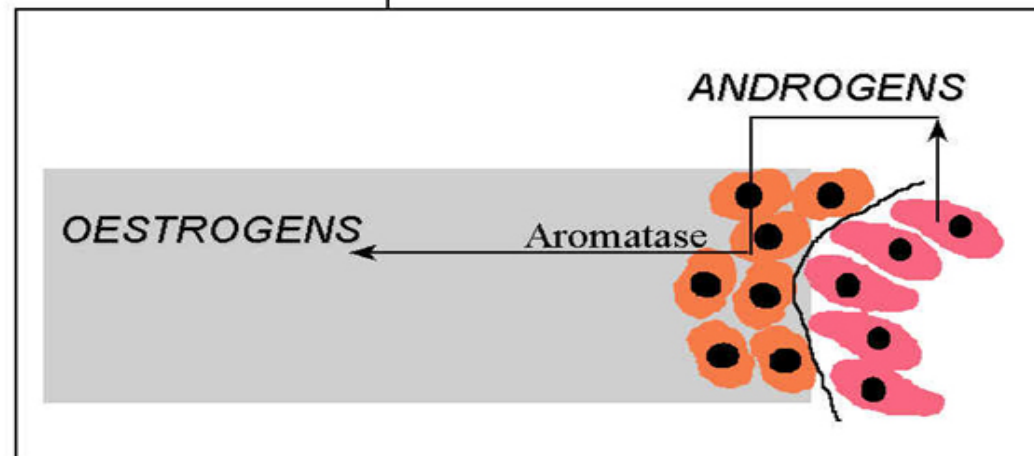
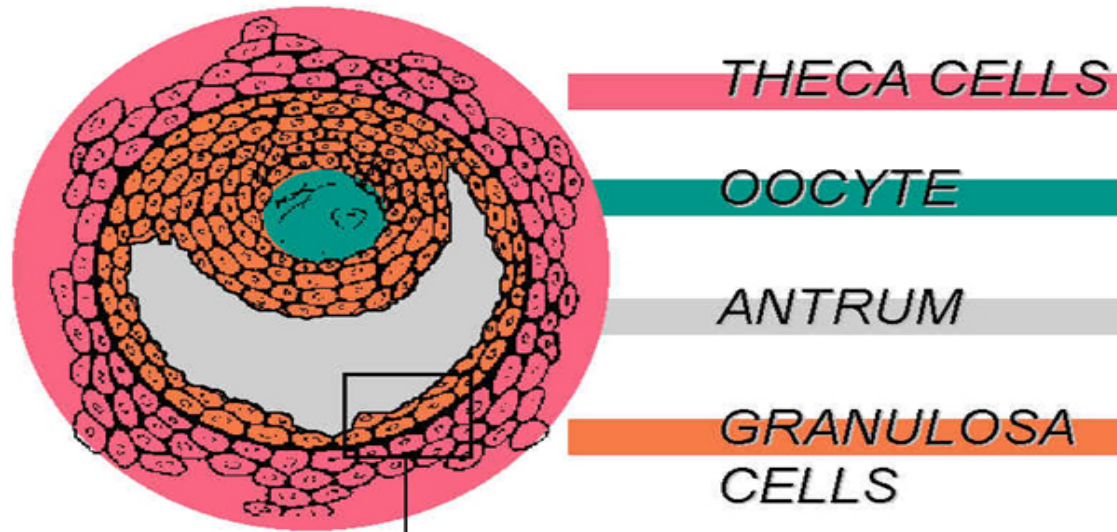
Regulación del ciclo menstrual

- ♦ Al final del ciclo precedente, la baja de E2 y P (por la desaparición del cuerpo luteo) disminuye el feedback negativo en la FSH y esta empieza a aumentar en sangre antes de la aparición de la menstruación, reclutando una cohorte de folículos sensibles a la FSH.

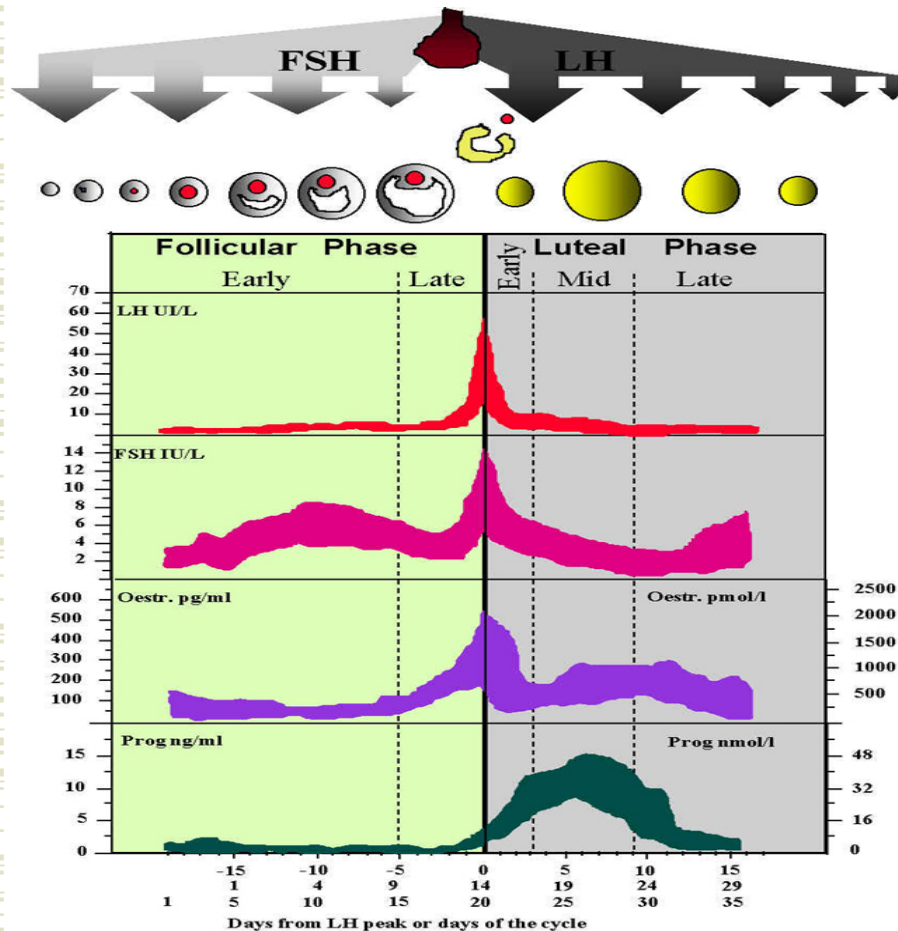
THE OVARIAN FOLLICLE



THE OVARIAN FOLLICLE

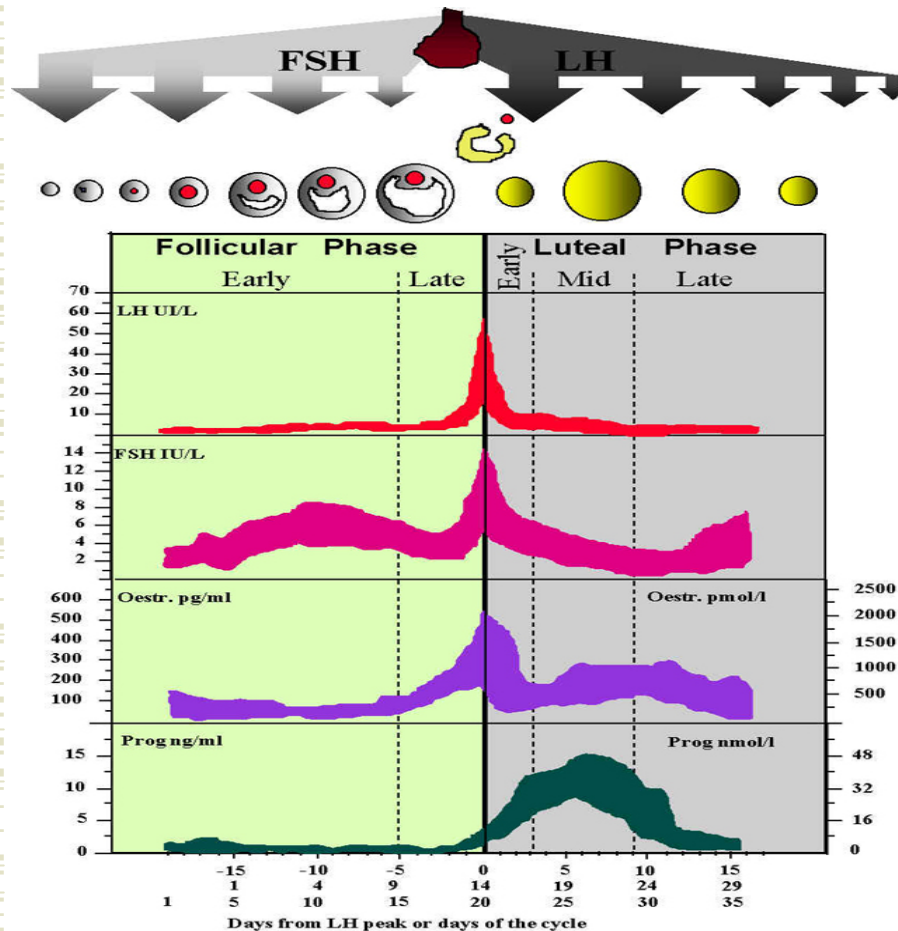


Regulación del ciclo menstrual



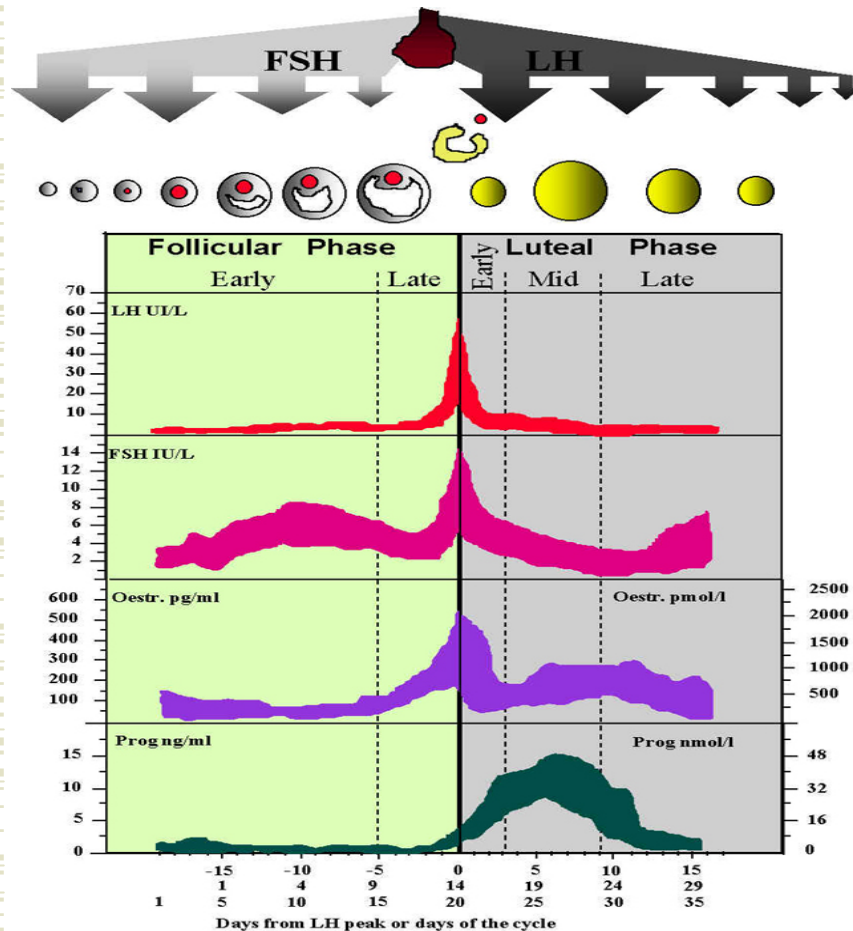
- ◆ Durante la primera semana después de la menstruación (día 28 del ciclo), la FSH continúa aumentado, los folículos crecen intensamente y la FSH aumenta la expresión de sus propios receptores y receptores de LH en las células granulosas.
- ◆ Durante este periodo, los folículos producen Estradiol en pequeñas cantidades y sus niveles son \pm constantes en sangre.

Regulación del ciclo menstrual



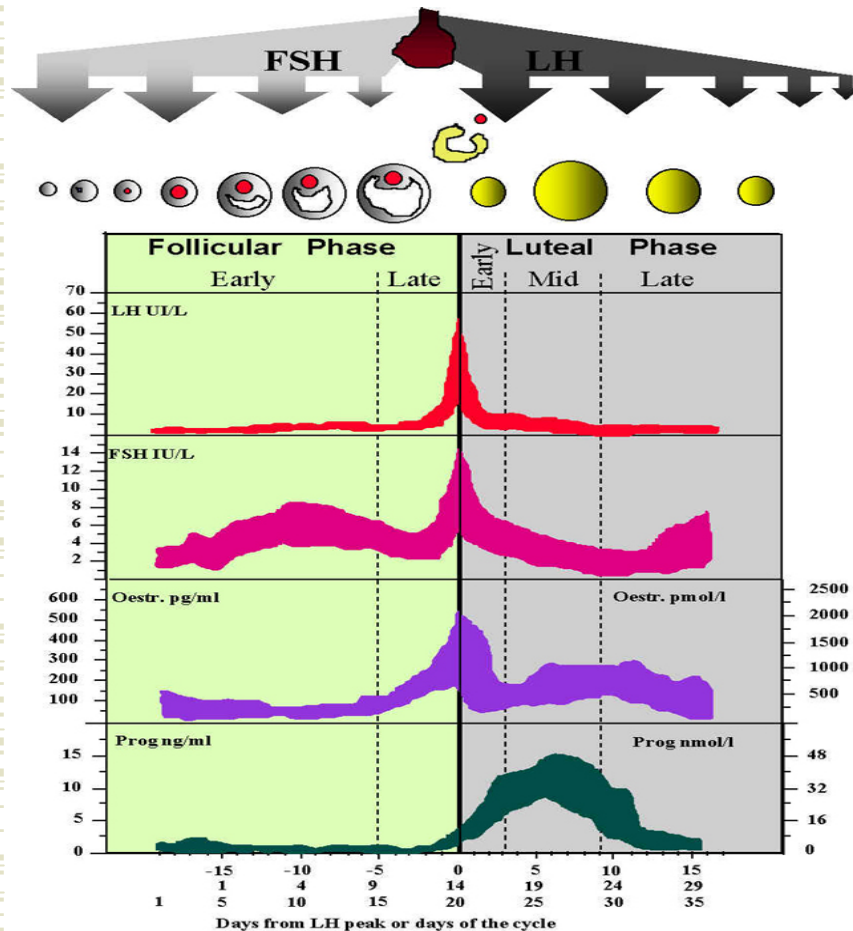
- ◆ Durante la segunda semana, siguen creciendo los folículos, incrementan los receptores de FSH en la granulosa, donde las aromatasas transforman los androgenos tecales en E2, que aumenta significativamente.
- ◆ Este incremento induce un feed-back (-) el la FSH que disminuye significativamente en sangre.

Regulación del ciclo menstrual



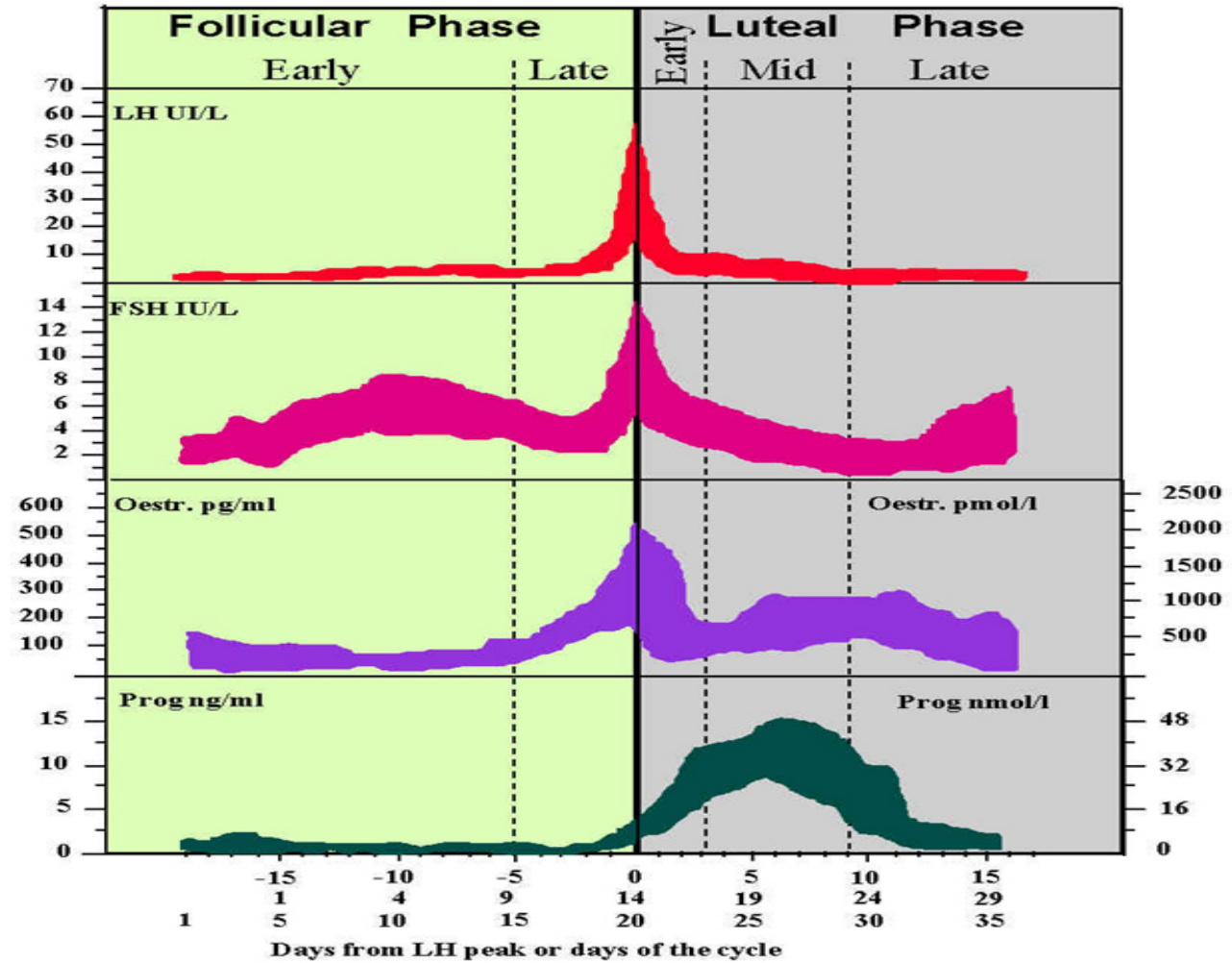
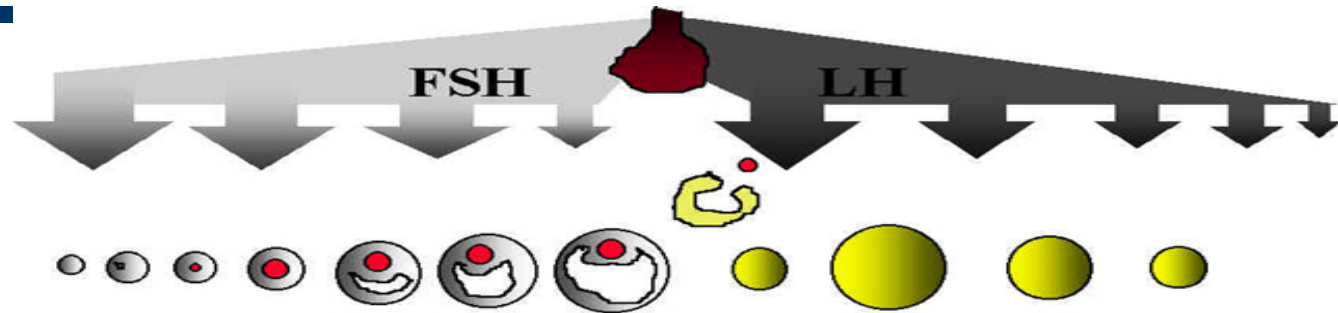
- ◆ El folículo con más número de receptores de FSH, máxima actividad aromatasa y que produce la mayor concentración de E2 es el **FOLICULO DOMINANTE**,seleccionado para ovular.
- ◆ Los otros folículos degeneran gradualmente en un proceso denominado **ATRESIA**.

Regulación del ciclo menstrual



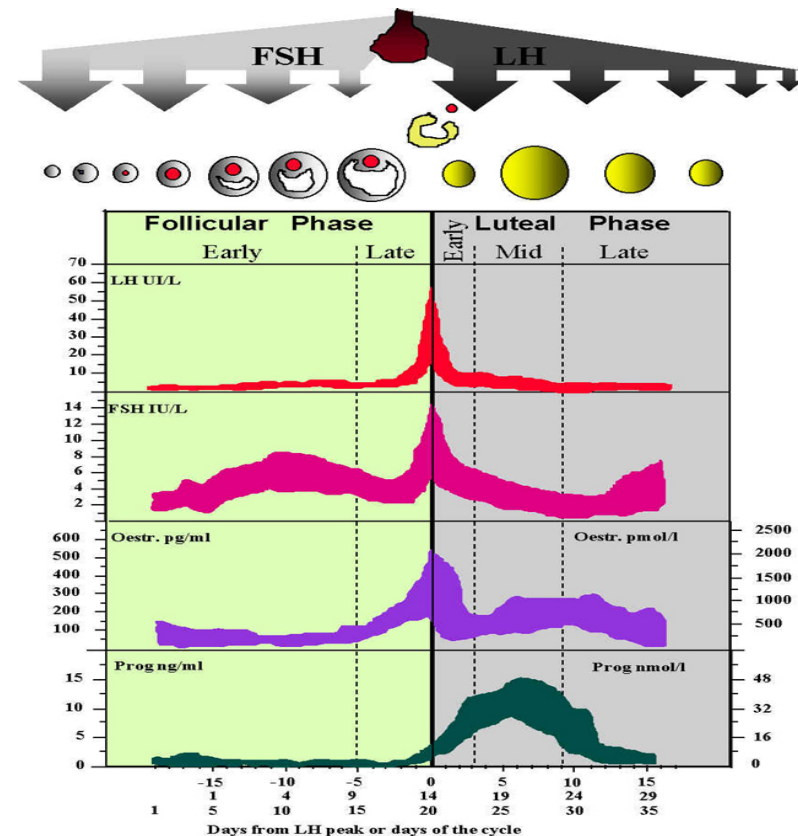
El estradiol continúa incrementándose fundamentalmente a expensas del folículo dominante y llega al pico 72 Hs. antes de la ovulación.

Este alto nivel de E2 induce por feed back positivo, una pequeña producción de FSH y LH que determinan su pico.



Regulación del ciclo menstrual

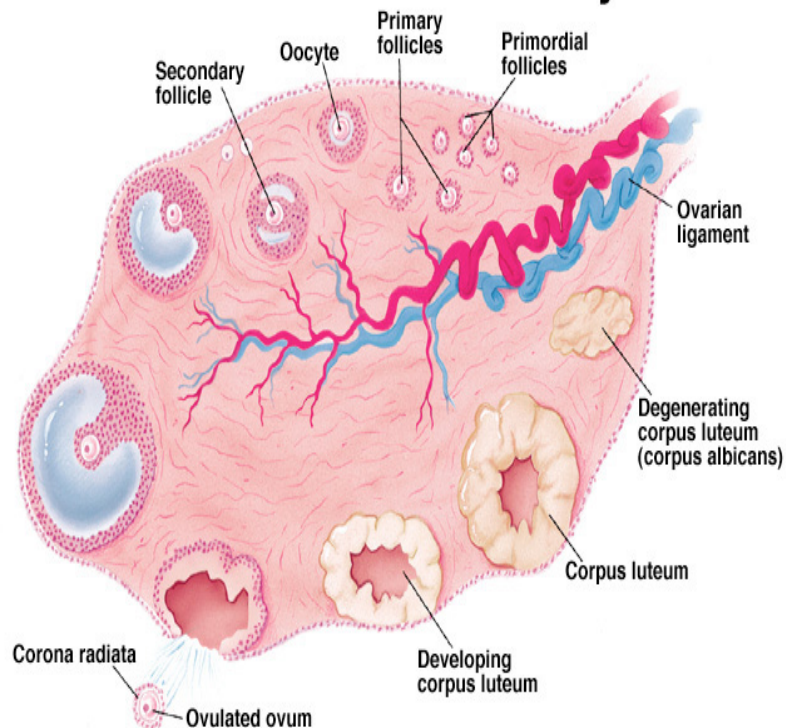
- ◆ La ruptura folicular (OVULACION) ocurre 36hs. después del pico de LH.
- ◆ Se debe a que las células granulosas adquieren receptores de LH (por efecto de la FSH) y ahora responde a la LH.
- ◆ Este péptido induce la secreción de enzimas que digieren la pared folicular. El incremento inicial de LH al inicio de su pico, es suficiente para que las granulosas secreten pequeñas cantidades de Progesterona que participa en el mecanismo de inducción del pico de LH.



Regulación del ciclo menstrual

Byer/Shainberg/Galliano *Dimensions Of Human Sexuality*, 5e. Copyright © 1999. The McGraw-Hill Companies, Inc. All Rights Reserved.

Structure of an Ovary

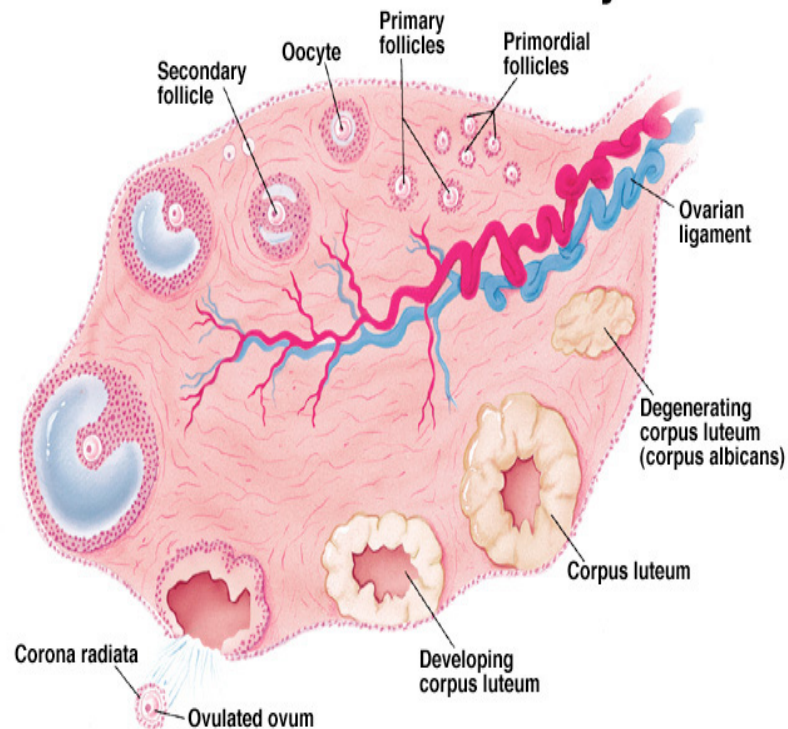


- ◆ Una vez que el ovocito sale del folículo roto, la LH induce la secreción de Prog. por las células granulosas remanentes que se organizan en una nueva glándula llamada **el cuerpo luteo (luteinización)**.
- ◆ La prog y el E2 aumentan y llegan a su plateau al día 22. Esto induce un feed-back negativo en la LH y FSH que disminuyen sensiblemente en la circulación.

REGULACION DEL CICLO

Byer/Shainberg/Galliano *Dimensions Of Human Sexuality*, 5e. Copyright © 1999. The McGraw-Hill Companies, Inc. All Rights Reserved.

Structure of an Ovary



- ◆ Si la implantación no ocurre no hay hGC, el cuerpo luteo no es sustentado por mucho tiempo y disminuye el E2 y la Progesterona.
- ◆ Esta disminución induce un aumento de FSH que empieza a reclutar folículos para el próximo ciclo.
- ◆ La menstruación aparece por que los niveles de progesterona bajan a los requeridos para mantener el endometrio secretor.

Patrones hormonales durante el ciclo menstrual

- ◆ El ciclo menstrual humano se puede dividir en 4 fases:
- ◆ **1- FASE FOLICULAR (temprana – media – tardía)**
- ◆ **2- FASE OVULATORIA (transición folicular – lútea)**
- ◆ **3- FASE LUTEA (temprana – media y tardía)**
- ◆ **4- FASE MENSTRUAL (transición lúteo folicular)**



Endometrio



- ◆ Tiene la capacidad extraordinaria de experimentar cambios cíclicos mensuales en morfología y características bioquímicas durante los años reproductivos.
- ◆ El tracto reproductor femenino se forma a partir de los conductos de Muller (paramesonéfricos) en la 8 semana de gestación. Se fusionan a la 10 semana creando las trompas de Falopio, utero y porción superior de vagina.
- ◆ La diferenciación de la mucosa uterina termina a la 20 semana de gestación y demuestra capacidad de respuesta a las hormonas esteroideas, con aparición de algunas glándulas secretoras en la 32.
- ◆ El epitelio endometrial regresa a un estado atrófico al final del primer mes de vida extrauterina.

Dinámica histológica y estructural del endometrio

336 REGULACIÓN ENDOCRINA DEL SISTEMA REPRODUCTOR



Fig. 9-1. Histología del endometrio durante el ciclo menstrual. A. Endometrio proliferativo. Hay mitosis (los núcleos de color oscuro). Los núcleos en el epitelio glandular están pseudoestratificados.

- ◆ **FASE PROLIFERATIVA TEMPRANA**
- ◆ < 2 mm de espesor. La superficie epitelial endometrial se reestablece al 5 día del ciclo, por proliferación de células de las capas basales.
- ◆ Glándulas rectas estrechas y tubulares, actividad mitótica del epitelio y el estroma es evidente al 5 día y sigue hasta 3 días luego de la ovulación.
- ◆ El citoplasma epitelial tiene muchos polirribosomas, pero el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi no está bien desarrollados.

Dinámica histológica y estructural del endometrio

336 REGULACIÓN ENDOCRINA DEL SISTEMA REPRODUCTOR



Fig. 9-1. Histología del endometrio durante el ciclo menstrual. A. Endometrio proliferativo. Hay mitosis (los núcleos de color oscuro). Los núcleos en el epitelio glandular están pseudoestratificados.

- ◆ **FASE PROLIFERATIVA TARDIA**
- ◆ Se engruesa por hiperplasia glandular y aumento de la sustancia basal estromática.
- ◆ Glándulas con amplia separación entre ellas en la zona superficial, con más tortuosidad en las zonas más profundas.
- ◆ El epitelio glandular se vuelve más alto y pseudoestratifica cerca del momento de la ovulación.

Dinámica histológica y estructural del endometrio

- ◆ **FASE SECRETORA TEMPRANA**
- ◆ Luego de la ovulación hay tres zonas endometriales separadas: **ZONA BASAL** adyacente al endometrio, **ZONA ESPONJOSA INTERMEDIA**, por arriba de la basal y **ZONA COMPACTA**, inmediatamente por debajo de la superficie endometrial.
- ◆ Las dos últimas forman el endometrio “funcional”. El edema del estroma es un factor importante en el engrosamiento de esta fase, y la actividad mitótica se limita a 3 días luego de la ovulación.
- ◆ Las células epiteliales glandulares, comienzan a acumular vacuolas ricas en glucógeno en su base y hay moderada actividad secretora como acumulaciones eosinófilas en la luz glandular.

Dinámica histológica y estructural del endometrio



- ♦ **FASE SECRETORA MEDIA y TARDIA**
- ♦ 5-6mm. de espesor, muy vascularizado y rico en glucógeno.
- ♦ Glándulas tortuosas y su actividad secretora llega al máximo a los 6 días luego de la ovulación.
- ♦ Las células estromáticas alrededor de los vasos sanguíneos aumentan de tamaño. (predesidualización) y son los cambios previos a la mayor transformación endometrial del embarazo.
- ♦ Es característico el desarrollo de arterias espiraladas que se enrollan y se alargan más rápido que el engrosamiento endometrial.

Dinámica histológica y estructural del endometrio

- ◆ **FASE PREMENSTRUAL**
- ◆ Infiltración estromática de leucocitos polimorfonucleares y mononucleares.
- ◆ Glándulas con “agotamiento secretor”, núcleos basales y desaparecen el sistema de canales nucleares y las mitocondrias gigantes.
- ◆ El esqueleto reticular del estroma empieza a desintegrarse.
- ◆ El espesor endometrial disminuye en los días previos a la menstruación como resultado de pérdida de líquido tisular y secreciones.

Dinámica histológica y estructural del endometrio

MENSTRUACION

- ◆ La alteración de la membrana lisosómica por disminución de P., libera hidrolasas, que participan en la degradación del endometrio.
- ◆ La producción de PGF2a endometriales, es incrementada por fosfolipasas liposómicas
- ◆ Hay una fase isquémica con vasoconstricción de las arterias espiraladas y arteriolas, 4 a 24 hs antes de la menstruación. La isquemia da una mala perfusión a los tercios superiores del endometrio.
- ◆ La hemorragia ocurre luego de que las arterias espiraladas luego de un período de constricción se relajan, el endometrio superficial se distiende por la formación de hematomas y se desarrollan fisuras que llevan al desprendimiento en fragmentos del tejido. También hay autofagia y heterofagia por presencia de macrófagos.

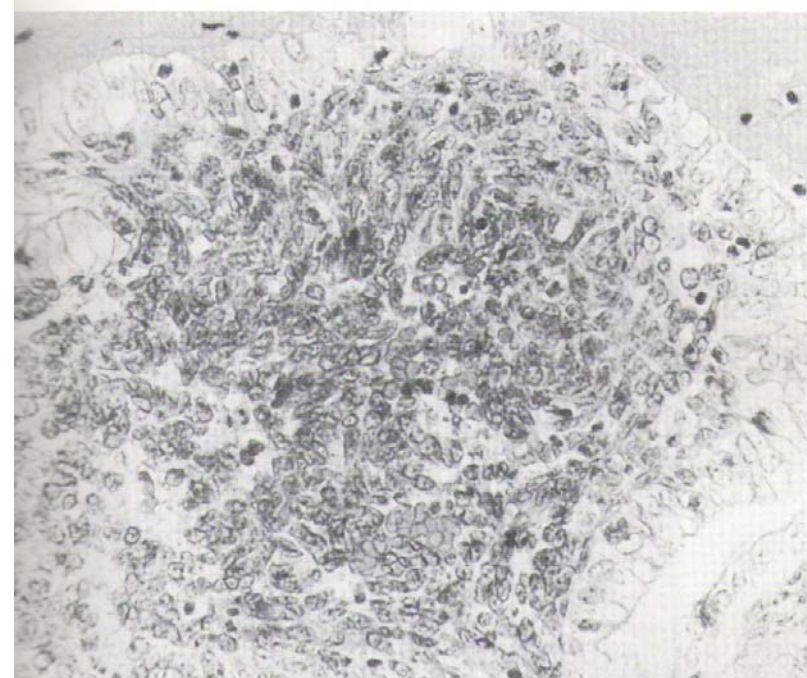


Fig. 1. (Cont.) D. Endometrio menstrual. Hay infiltración leucocitaria y sangre. El epitelio glandular muestra "atrogotico secretor".

Duración promedio 4-6 días – Vol. Promedio 25-60 ml

LA CUOTA OVULATORIA Y LA ALTERNANCIA OVARICA

- ◆ El crecimiento folicular se inicia con un nivel crítico de FSH. El aumento de Estradiol disminuye la FSH, limitando su acción al desarrollo de un solo folículo.
- ◆ Si se mantienen los niveles elevados de FSH (administración exógena) hay desarrollo folicular múltiple como se dan en la rata, perra, hamster, chancha, etc. Esta teoría no considera el hecho que la ovulación única involucra un solo ovario en secuencias alternadas, estando los dos igualmente expuestos.
- ◆ Es la progesterona el mayor limitante de la foliculogénesis, explicando esto que no haya folículos mayores de 8-12mm en fase lútea o en el embarazo. Según Goodman y Hodger el gradiente de progesterona ovarica sería el determinante de cual ovario soportara la proxima ovulación, ***siendo el que menos progesterona tuvo en el ciclo previo***. Esto no es realmente aplicable ya que en los primates el 60-70% de las ovulaciones afectan a uno de los 2 ovarios y no hay una secuencia alternada exacta.

LA CUOTA OVULATORIA Y LA ALTERNANCIA OVARICA

- ◆ En la mujer los ovarios están comunicados, por un sistema trasuterino directo que permite el pasaje de progesterona entre ambos, por lo que el ovario con el cuerpo lúteo, puede mantener inhibida la foliculogénesis del otro. Cuando se bloquea la circulación utero-ovarica, el otro produce ovulación pero no compensa la falta del otro hasta que es realmente extirpado, lo que sugiere un diálogo funcional entre ovarios.
- ◆ El elemento vinculante es el *ligamento utero-ovarico* por el que pasan vasos especializados, inervados por el sistema neuropeptidérgico, al que no está ajena la oxitocina, vasopresina y relaxina de origen ovarico.
- ◆ El flujo sanguíneo es mayor en el ovario del cuerpo lúteo y el sistema de conexión funciona a partir de la etapa prepuberal.

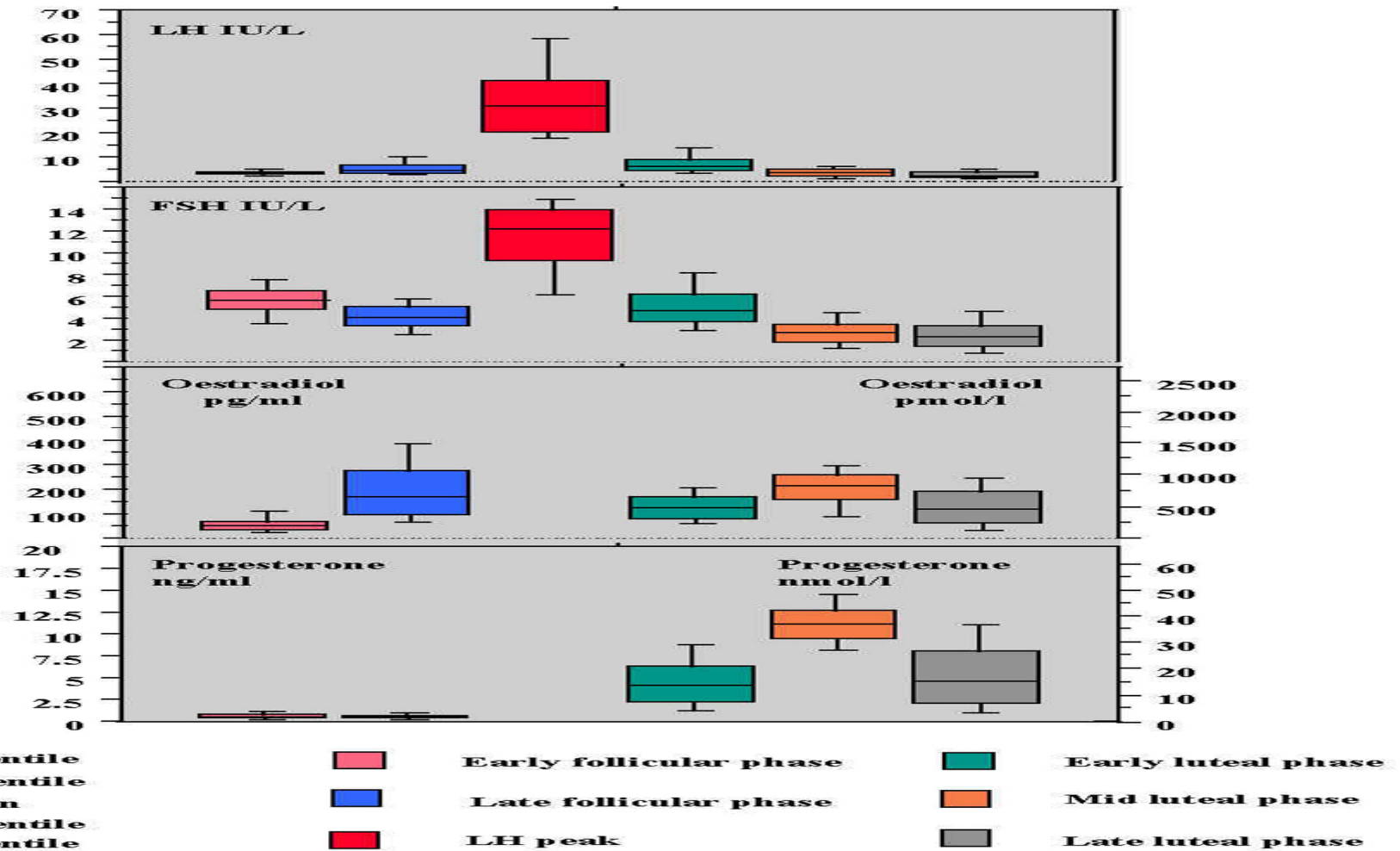
LA CUOTA OVULATORIA Y LA ALTERNANCIA OVARICA

- ◆ Durante años se consideró que el utero no participa en la regulación ovarica, pero estudios de Nagle y cols. sugieren una unidad funcional constituida por utero y ovario que actúa como regulador para el control de la alternancia ovulatoria y fenomenos relacionados con la luteinización y luteólisis.
- ◆ Como ejemplo y apoyo clínico de esta teoría están: el síndrome de ovario remanente, luego de la Histerectomía, caracterizado por luteinización folicular y quistes foliculares por fallas de ruptura folicular, las disfunciones endórinas subsecuentes a la histerectomía y el adelantamiento de la menopausia en estas pacientes.

RESUMIENDO...

- ◆ Nos faltan conocimientos, pero hace hace mucho tiempo se habla de la interacción del SNC, las tiroides, suprarenales y las gónadas, con las evidencias de la influencia de los factores emocionales y ambientales sobre ellas.
- ◆ Hace 50 años Harris sugirió que el eje hipotalamo-hipófiso-gonadal, era un elemento básico para la propagación de la especie y no para la subsistencia del individuo.
- ◆ El descubrimiento de la GnRH y los hallazgos de E. Knobil fueron los que más contribuyeron a comprender algo de la modalidad funcional, pero persiste mucho por comprender:
- ◆ **Qué es y cuál es la base neuronal del GPGnRH?**
- ◆ **Qué hace que el GPGnRH sea funcional al nacimiento y entre en letargo hasta la pubertad?**
- ◆ **Qué regula la alternancia ovárica?**

Bishop P. Valores Hormonales durante los períodos funcionales del ciclo.



Bishop P. Valores Hormonales durante los períodos funcionales del ciclo.

20 mujeres – 20-35 años – Dosajes diarios – Starview program from Abascus
97,5th Centile

- ◆ FASE FOLICULAR TEMPRANA
- ◆ FASE FOLICULAR TARDIA
- ◆ FASE LUTEA TEMPRANA
- ◆ FASE LUTEA MEDIA
- ◆ FASE LUTEA TARDIA

- ◆ FASE FOLICULAR TEMPRANA
- ◆ FASE FOLICULAR TARDIA
- ◆ FASE LUTEA TEMPRANA
- ◆ FASE LUTEA MEDIA
- ◆ FASE LUTEA TARDIA

◆ FSH 8,88		LH 5,90
◆ FSH 7,71	UI/I	LH 16,11
◆ FSH 13,32		LH 17,30
◆ FSH 6,15		LH 8,56
◆ FSH 7,52		LH 7,51
◆ E2 167,2		Pg/ml
◆ E2 559,1	Ng/ml	Prog. 1,34
◆ E2 294,0		Prog. 10,82
◆ E2 342,3		Prog. 16,90
◆ E2 347,4		Prog. 14,61

El ciclo menstrual

GRACIAS
POR
VUESTRA
PACIENCIA....

