



Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

Artículo Original

Influencia de la hipoxia hipobárica aguda en el ciclo menstrual de mujeres jóvenes en el año 2018

Influence of acute hypobaric hypoxia in the menstrual cycle of Young women in 2018

Pablo Víctor Manuel Zavaleta Luna Victoria¹, Fredy Jesús Paredes Villanueva¹, Augusto Chafloque Chafloque², Gabriela Antonet Ayay Suárez³, Sofía Marisol Baltodano Obeso³, Milagros María Ysabel Caballero Medina³, Ana Magdalena Calderón Reyes³, Mayra Alejandra Castro Córdor³, Elías Charcape Otiniano³, Ibeht Yasmín Chiguala Vergaray³, Jennyfer Rita Martínez Polo³, Francis Robert Pino Zavaleta^{3,4}, Robert Iván Ruiz Ruiz³, Danny Anndre Sánchez Vargas³, Luis Enrique Silva Valencia³.

1. Docente del Departamento de fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo. 2. Docente de la Facultad de estadística, Universidad Nacional de Trujillo. 3. Estudiante de Pregrado de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo. 4. Miembro de la Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo, Perú.

Citar como: Zavaleta-Luna-Victoria PVM, Paredes Villanueva FJ, Chafloque A, Ayay AM et al. Influencia de la hipoxia hipobárica aguda en el ciclo menstrual de mujeres jóvenes en el año 2018. Rev méd Trujillo 2018;13(4):179-86 .

Correspondencia. Elías Omar Charcape Otiniano

Cel: 978943310

Correo:

charcapeotinianoe@hotmail.com

Recibido: 03/11/18

Aceptado: 20/12/18

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la influencia de la hipoxia hipobárica aguda en el ciclo menstrual de mujeres jóvenes. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Diseño observacional. Se seleccionaron 21 mujeres, divididas en dos grupos. A 15 participantes en fase menstrual (G1) se les proporcionó un sistema de puntuación (pictograma) que midió el flujo menstrual y un test de escala del dolor. Las mediciones se realizaron a 34 m s.n.m y posteriormente a más de 2500 m s.n.m; utilizándose la prueba de Mann-Whitney con $p < 0.05$. A 6 participantes (G2) se les realizó una ecografía antes y después de la exposición a gran altura con el fin de conocer su influencia sobre la ovulación mediante la Prueba Exacta de Fisher con $p < 0.05$. **RESULTADOS:** La puntuación promedio del pictograma obtenida en G1 a 34 m s.n.m fue de 17.033, mientras que a más de 2500 m s.n.m se obtuvo 13.967 ($p = 0.349$). Para el test de escala del dolor $p = 0.3436$. Las ecografías a 34 m.s.n.m mostraron en G2 folículo óptimo (> 18 mm) para la ovulación. Después de la exposición a gran altura, en 4 de las participantes se observó folículos entre 2-6 mm, con ausencia de cuerpo lúteo; por el contrario, en las restantes se evidenció la presencia del cuerpo lúteo. El análisis estadístico para G2 mostró $p = 0.03$. **CONCLUSIONES:** No se encontró una relación significativa entre la hipoxia hipobárica aguda y variación del flujo y dolor menstrual debido al limitado tamaño muestral. Sin embargo, se evidenció una influencia negativa de la hipoxia hipobárica aguda sobre el desarrollo de la ovulación. **PALABRAS CLAVE:** hipoxia hipobárica aguda, ciclo menstrual

SUMMARY

GOAL: To determine the influence of acute hypobaric hypoxia in the menstrual cycle of young women. **MATERIAL AND METHODS:** Observational design. Were selected 21 women, divided into two groups. Fifteen participants in the menstrual phase (G1) were provided with a scoring system (pictogram) that measured menstrual flow and a pain scale test. The measurements were made at 34 masl and later at more than 2500 masl; using the Mann-Whitney test with $p < 0.05$. Six participants (G2) were exposed to an ultrasound before and after exposure at high altitude in order to know their influence on ovulation by Fisher's Exact Test with $p < 0.05$. **RESULTS:** The average score obtained in G1 at 34 masl was 17.033, while at more than 2,500 masl it was 13.967 ($p = 0.349$). For the pain scale test p was 0.3436. Ultrasound at 34 masl showed optimal follicle G2 (> 18 mm) for ovulation. After high-altitude exposure, follicles between 2-6 mm were observed in 4 of the participants, without corpus luteum; on the other hand, the presence of the corpus luteum was evident in the others. The statistical analysis for G2 showed $p = 0.03$. **CONCLUSION:** No significant relationship was found between acute hypobaric hypoxia and menstrual flow and pain variation due to limited sample size. However, a negative influence of acute hypobaric hypoxia on the development of ovulation was evidenced.

KEYWORDS: acute hypobaric hypoxia, menstrual cycle

INTRODUCCIÓN

El ciclo menstrual implica una serie de cambios morfo-funcionales periódicos que resultan de la interacción entre hipotálamo, hipófisis, ovario y útero^{1, 2}. Entre los cambios se encuentran el desarrollo folicular, la ovulación y la remodelación del endometrio^{2,3}. El ciclo está sujeto a parámetros normales, en términos de inicio, frecuencia, regularidad, duración y cantidad, los cuales brindan información sobre la salud de la mujer^{2,3,4,5}.

La duración promedio del ciclo es de 28 días, considerándose rangos normales entre 24-38 días; la duración del período de sangrado, entre 4-8 días y la cantidad de flujo menstrual normal, entre 30 a 80 ml^{2,3,5}.

Al ser un proceso fisiológico, el ciclo menstrual presenta variaciones influenciadas por factores como el estrés, alimentación, obesidad, consumo de hormonas, anticonceptivos, tabaco, así como la hipoxia^{6,7,8}.

La hipoxia es la deficiencia de oxígeno en sangre, células y tejidos que trae como consecuencia el compromiso de sus funciones⁹. Cuando la exposición a grandes alturas (> 2500 m s.n.m) disminuye la presión parcial de oxígeno (PaO₂) y con ello la disponibilidad de las moléculas de O₂, se denomina hipoxia hipobárica, y sus efectos varían dependiendo del tiempo de exposición y nivel de altitud^{9,10}.

En condiciones de hipoxia, se induce la transcripción de elementos que promueven la adaptación a este entorno, como es la activación del factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1), el cual se estabiliza debido a que las enzimas proil hidroxilasa (PHD) que desencadenan la rápida degradación de su subunidad HIF-1 α se inactivan, permitiendo la unión de las dos subunidades HIF-1 α y HIF-1 β ^{10,11}.

En el caso del sistema reproductor, en el endometrio menstrual, se genera una hipoxia fisiológica y transitoria que impulsa la reparación de la superficie denudada a través de la acción del HIF-1 sobre genes diana como VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular)^{11,12}. A nivel ovárico, los factores SDF-1 (Stromal cell-derived Factor-1), CXCR4 (Chemokine CXC motif receptor 4) y VEGF participan en la ovulación y garantizan un microambiente folicular adecuado para la formación del cuerpo lúteo^{13,14,15}.

A pesar de que los elementos inducibles por hipoxia ayudan al transcurso normal del ciclo menstrual, muchos estudios señalan que la hipoxia por altura genera alteraciones en el mismo. A nivel uterino, se han reportado incrementos en el flujo menstrual y desórdenes como amenorrea y dismenorrea; además, se ha documentado que durante dos meses posteriores a la exposición a la altura, la duración del ciclo y el flujo menstrual disminuyeron^{16,17}. A nivel ovárico, se menciona que en ovejas recién llegadas a altura (3500-4000 m s.n.m.) hubo defectos en el desarrollo folicular preovulatorio y disminución de hormona luteinizante (LH) en plasma; en contraste, el grupo adaptado a gran altitud, no tuvo diferencias en su desarrollo folicular pero la secreción de LH se incrementó, lo que sugiere un mecanismo adaptativo¹⁸. En este ambiente hipóxico, asimismo se incrementa la producción de agentes reactivos de oxígeno y radicales libres¹⁹. Estos interfieren en la señalización de la LH afectando el crecimiento folicular final y la ovulación, por lo que la exposición a altitudes elevadas disminuye la densidad poblacional de folículos primordiales y en crecimiento, generando una menor calidad de ovulaciones y minorando las tasas de concepción^{19,20}.

Pese a que en el Perú más de 9 millones de personas viven en altura²¹, siendo el 52.1% mujeres²², existen muy pocas investigaciones que relacionen la hipoxia hipobárica y el ciclo menstrual; es por ello que en el afán de contribuir al conocimiento y de sentar las bases para futuros estudios de carácter no solo médico sino también multidisciplinario, el presente trabajo pretende determinar la influencia de la hipoxia hipobárica aguda en el ciclo menstrual de mujeres jóvenes.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio observacional, aleatorizado y de corte transversal contó con una población de 45 mujeres de las cuales se escogió una muestra de 21 (entre 17 y 30 años) estudiantes del tercer año de Medicina cuyo ciclo menstrual era regular. Previamente se les hizo entrega de un consentimiento informado. La selección de la muestra se realizó en base a una encuesta, la cual brindó información acerca de la duración del ciclo menstrual, frecuencia de síntomas premenstruales, fármacos utilizados para el dolor menstrual, productos de higiene menstrual y uso de anticonceptivos. La muestra (n=21) fue dividida en dos grupos: 15 alumnas para evaluar las variaciones del flujo menstrual (G1) y 6 alumnas para la evaluación de la fase ovulatoria (G2).

A G1 se les entregó el Pictorial Blood Loss Assessment Chart 23, diseñado para medir las variaciones del flujo menstrual mediante un sistema de puntuación; y una escala numérica verbal, para medir el nivel del dolor menstrual.

El sistema de puntuación de Pictorial Blood Loss Assessment Chart se basa en los siguientes parámetros: Si la toalla se encuentra ligeramente manchada equivale a factor 1; moderadamente manchada, factor 5; y saturada, factor 20. En caso de presencia de coágulos: si es del tamaño de una moneda de 10 centavos de dólar (diámetro= 17,91 mm), se multiplica por un factor 1; y si el tamaño supera al de una moneda de cuarto de dólar (diámetro= 24,26 mm), se multiplica por un factor 5. Al final del período se tabula una puntuación total que es resultado de la suma de multiplicar el número de toallas utilizadas por el factor que corresponde de acuerdo a la imagen que observan en su toalla, así como del coágulo.

En la Escala Numérica Verbal, los valores oscilan entre 0 y 10, siendo cero la ausencia de síntoma a evaluar y diez, su mayor intensidad.

En el G2, se evaluó la fase de ovulación, la cual coincidió con el tiempo (120 horas) en altura mayor a 2500 m s.n.m. y rangos de PO₂ entre 96.9-114.114 mmHg.

El especialista realizó una primera ecografía abdominal antes de la exposición a la hipoxia hipobárica para observar la presencia de folículos para la ovulación. Después de la exposición a esta altura, en el día 20 del ciclo menstrual, se tomó una ecografía abdominal a las participantes para observar el efecto que generó la hipoxia hipobárica en la ovulación.

Para evaluar estos cambios, se desarrolló un diseño de investigación, el cual se resume en un esquema (Gráfico 1).

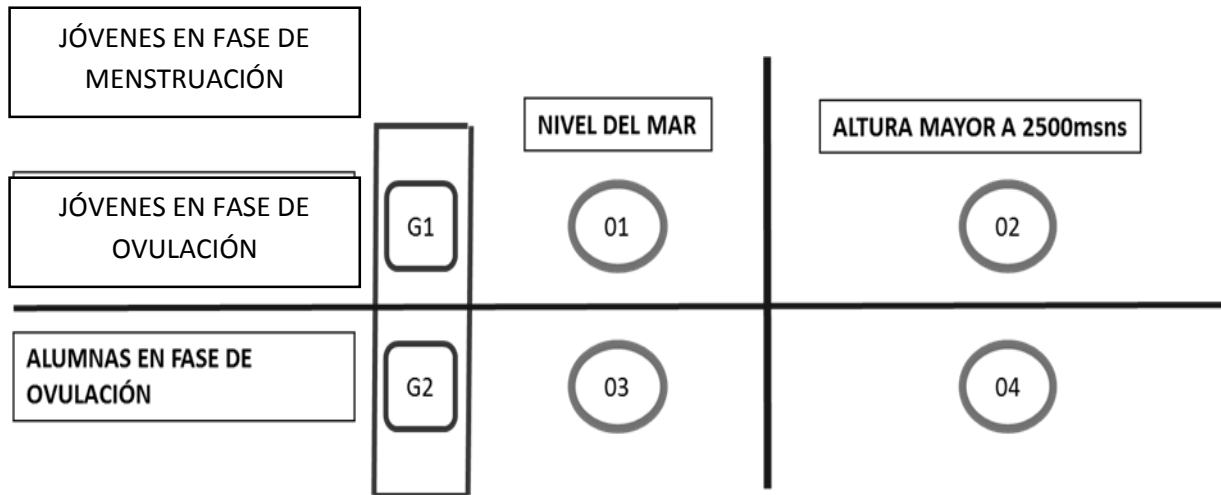


Gráfico 1: Diseño de la investigación

- 01 = Medición del flujo menstrual mediante pictogramas y nivel de dolor mediante escala numérica verbal a nivel del mar.
- 02 = Medición del flujo menstrual mediante pictogramas y nivel de dolor mediante escala numérica verbal a una altura mayor a 2500 m s.n.m.
- 03 = Observación de la fase de ovulación mediante ecografía abdominal a nivel del mar.
- 04 = Observación de la fase de ovulación mediante ecografía abdominal después de una exposición a una altura mayor a 2500 m s.n.m.

Consideraciones éticas:

Se respetó la autonomía de las participantes, por lo que se optó por el uso de una ecografía abdominal para así preservar su integridad.

El Comité de Ética del Comité Permanente de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo evaluó y aprobó la realización del presente trabajo.

RESULTADOS

GRUPO 1: FASE MENSTRUAL

Mediante la aplicación del Pictorial Blood Loss Assessment Chart (PBLAC) en 15 participantes a una altura de 34 m s.n.m., se obtuvo una puntuación de rango promedio de 17.033. Luego, se aplicó el pictograma a una altura > 2500 m s.n.m. y el resultado fue una puntuación de rango promedio de 13.967, evidenciándose una disminución entre ellos.

Para evaluar el dolor se utilizó la escala numérica verbal de dolor (ENV) cuyo puntaje promedio de rango fue de 17.033 a una altura de 34 m s.n.m.; mientras que, a una altura mayor de 2500 m s.n.m., el resultado fue 13.967. (Gráfico 2)

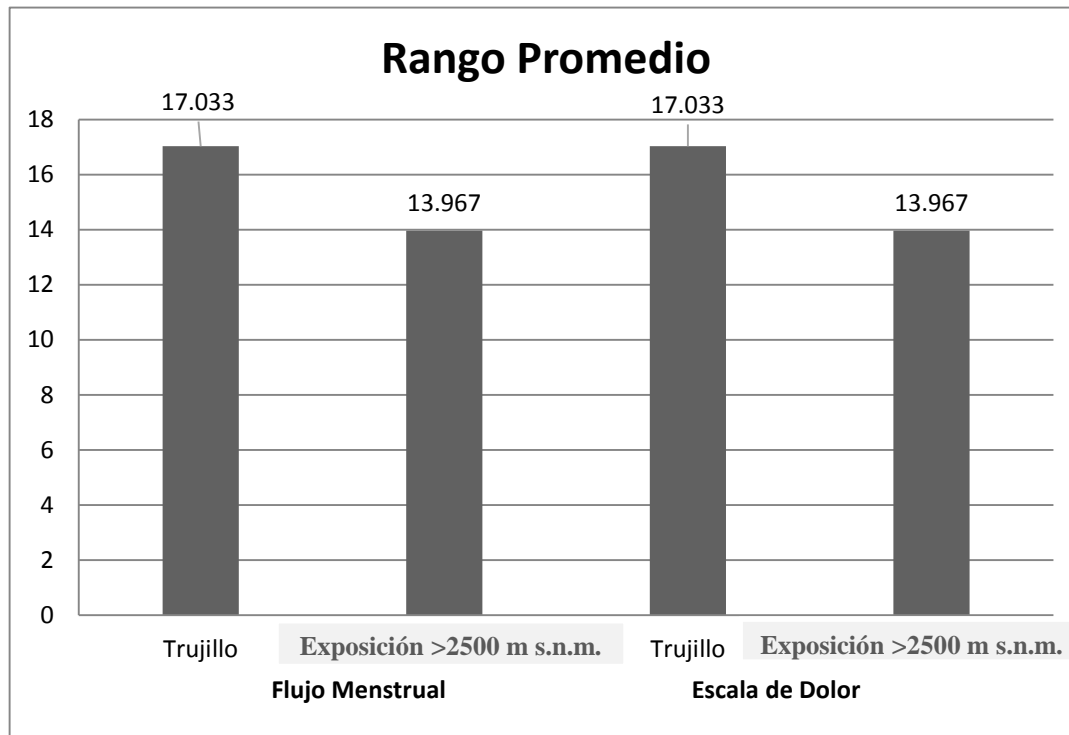


Gráfico 2: Rango promedio del Flujo Menstrual debido a la influencia de la Hipoxia Hipobárica Aguda y Escala de Dolor Según Lugar de Ubicación de las Alumnas del 3° año de Medicina UNT Mayo - Junio 2018.

La variación de las puntuaciones del flujo menstrual y del nivel del dolor se describe en el Tabla 2.

Los valores obtenidos de las muestras antes y después de la exposición a hipoxia hipobárica se analizaron mediante la prueba de Mann - Whitney.

Tabla 2. Comparación del Flujo Menstrual debido a la influencia de la Hipoxia Hipobárica Aguda y Escala de Dolor Según Lugar de Ubicación de las Alumnas del 3° año de Medicina UNT Mayo - Junio 2018.

Parámetros	Flujo Menstrual		Escala de Dolor	
	Trujillo	Altura >2500 m s.n.m.	Trujillo	Altura >2500 m s.n.m.
Muestra	15	15	15	15
Rango Promedio	17.033	13.967	17.033	13.967
Desviación Estándar	9.659	7.88	7.647	0.667
Mann - Whitney		0.9526		0.9634
p		0.349		0.3436

En el caso del flujo menstrual se evidenció un valor no significativo ($p=0.349$), y para evaluar el dolor, también (0.3436), es decir que para

ambos casos no es estadísticamente significativo debido a la limitada muestra utilizada (Tabla 2).

Tabla 3. Variaciones de la fase menstrual en el grupo 1

FLUJO MENSTRUAL	NIVEL DEL DOLOR
Disminución del flujo= 60%	Dismenorrea= 33.33%
Aumento del flujo= 40%	Disminución del dolor= 40%
	No varía= 22.67%

GRUPO 2: FASE OVULATORIA

Las ecografías abdominales realizadas antes de la exposición a la hipoxia hipobárica evidenciaron que todas presentaban folículo óptimo para la ovulación. Después de la exposición a una altura mayor a 2500 m s.n.m. se observó:

-En 4 de las participantes, que se encontraban en el día 20 de su ciclo menstrual (fase ovulatoria), se observaron folículos con diámetros entre 2mm a 6 mm (folículos > 18 mm de diámetro, indican ovulación); además de la ausencia de cuerpo lúteo (cuerpo amarillo). Por lo tanto no hubo ovulación.

Tabla 4. Ovulación debido a la influencia de la Hipoxia Hipobárica Aguda

	Fase preovulatoria	Ovulación después exposición a Hipoxia hipobárica aguda	Total
Si	6	2	8
No	0	4	4
Total	0	6	12

PEF: $p = 0.0303$

-No obstante en 2 participantes se observó en la ecografía una estructura con paredes gruesas irregulares, el cuerpo amarillo; esto demuestra que ovularon.

Se utilizó la Prueba Exacta de Fisher para comprobar la independencia entre las variables de hipoxia y ovulación obteniéndose un valor significativo ($p=0.03$), lo cual indica que la

hipoxia hipobárica influye de manera negativa en la ovulación (Tabla 4)

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran variaciones en el flujo menstrual y en la escala del dolor durante la exposición a la altura.

Entre las variaciones observadas se encontró dismenorrea en un 33.33%; disminución del dolor, en un 40% y un 26.67%, no refiere cambios. Además un 60% presentó disminución de flujo menstrual. Sin embargo, estudios mencionados en el libro *The Biology of High-Altitude Peoples*¹⁶ indican que en mujeres sometidas a hipoxia hipobárica, el 58,6% presentó dismenorrea y aumento de flujo menstrual. Así mismo, el estudio realizado en altura por Onatra, et al²⁴, señala presencia de dismenorrea en la clase social media y baja del 59.3% y 62.2%, respectivamente; mientras que en el grupo indígena del 36.7%. A pesar de las alteraciones observadas, no se pudo determinar la acción de la hipoxia hipobárica sobre estos dos componentes por la poca cantidad de participantes.

Con respecto a la ovulación, en las ecografías realizadas antes de la exposición a la altura se observó la presencia de folículos óptimos los cuales se esperaban sean ovulados durante la misma. En las ecografías realizadas posteriormente, se observó que no hubo ovulación en 66,7% participantes. Esto contrasta con los estudios realizados en ovejas por Parraguez, et al,^{18,20} donde se señala que a pesar de la hipoxia hipobárica hubo ovulación; sin embargo, estas fueron de menor calidad afectando así la fertilidad. Por otra parte, estudios realizados también en ovejas por Allamand¹⁹, señala que la hipoxia afecta de manera negativa la fertilidad.

Cabe resaltar que el presente trabajo es un estudio piloto debido a que pudo estar sujeto a múltiples factores. No obstante, a pesar de sus limitaciones, esta investigación aporta novedades relevantes, desde el punto de vista de los resultados obtenidos. Finalmente queremos advertir que la significación de nuestros hallazgos deberá ser corroborada por

otros estudios en los que se reclute a más participantes.

RECOMENDACIONES

Se aconseja que en las próximas investigaciones sobre hipoxia hipobárica aguda y el ciclo menstrual, se cuente con una mayor cantidad de muestra, mayor tiempo de exposición y un mejor control de variables extrañas, con el fin de obtener resultados significativos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguilar A, Miranda M, Quintana A. La mujer, el ciclo menstrual y la actividad física. Arch Med Camagüey. 2017; 21(2): 294-307.
2. Rodríguez M, Curell N. El ciclo menstrual y sus alteraciones. Pediatr Integral. 2017; XXI (5): 304-311.
3. Ramírez A. Efectos de las fases del ciclo menstrual sobre la condición física, parámetros físicos y psicológicos en mujeres jóvenes moderadamente entrenadas [Tesis doctoral]. España: Universidad de Extremadura; 2014.
4. Adams P. Menstruation in adolescents: what do we know? And what do we do with the information? J Pediatr Adolesc Gynecol. 2014; 27(6):309-319.
5. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Sangrado menstrual abundante (SMA) (Actualizado 2013). Prog Obstet Ginecol. 2013; 56(10):535-546.
6. Merklinger A, Jasienska G, Kapiszewska M. Effect of Air Pollution on Menstrual Cycle Length- A Prognostic Factor of Women's Reproductive Health. Int J Environ Res Public Health .2017; 14(7): 816-832.
7. Nagma S, Kapoor G, Bharti R, Batra A, Batra A, Aggarwal A, et al. To Evaluate the Effect of Perceived Stress on Menstrual Function. J Clinical Diagn Res. 2015;9(3): QC01–QC03.
8. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. Reprod Biol Endocrinol. 2018; 16(1):22-34.
9. Ke J, Wang L, Xiao D. Hypoxia and human diseases. EE. UU: InTech; 2017. Chapter 6, Cardiovascular Adaptation to High-Altitude Hypoxia, Hypoxia and Human Diseases: 117-134.
10. Chawla S, Saxena S. Physiology of high altitude acclimatization. Resonance. 2014; 19(6):538-548.
11. Maybin J, Murray A, Saunders P, Hirina N, Carmeliet P, Critchley H. Hypoxia and hypoxia inducible factor- 1 α are required

for normal endometrial repair during menstruation. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 295-307

12. Maybin J, Critchley H. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Human Reproduction Update*. 2015; 21(6): 748–761.

13. Nishigaki A, Okada H, Okamoto R, Shimoi K, Miyashiro H, Yasuda K, et al. The concentration of human follicular fluid stromal cell-derived factor-1 is correlated with luteinization in follicles. *Gynecol Endocrinol*. 2013; 29(3): 230–234.

14. Sayasith K, Sirois J. Expression and regulation of stromal cell-derived factor-1 (SDF1) and chemokine CXC motif receptor 4 (CXCR4) in equine and bovine preovulatory follicles. *Mol Cell Endocrinol*. 2014; 391(1-2): 10-21.

15. Basini G, Falasconi I, Bussolati S, Grolli S, Ramoni R, Grasselli F. Isolation of endothelial cells and pericytes from swine corpus luteum. *Domest Anim Endocrinol*. 2014; 48(1):100–109.

16. Baker P, Thornell P. *The Biology of High-Altitude Peoples*. UK: Cambridge University Press; 1978. Chapter 4, Fertility and early growth: 65-116.

17. Frisancho A. *Human Adaptation and Accommodation*. EEUU: University of Michigan Press; 1993. Chapter 9, Biological Effects and Tolerance: 219-242.

18. Parraguez V, Diaz F, Cofré E, Urquieta B, De Los Reyes M, Astiz S, et al. Fertility of a High-Altitude Sheep Model is

Compromised by Deficiencies in Both Preovulatory Follicle Development and Plasma LH Availability. *Reprod Dom Anim*. 2014; 49(6): 977-984.

19. Pauline M. Efecto de la hipoxia hipobárica y la suplementación con vitamina C y E en la dotación folicular ovárica de ovinos adaptados y no adaptados a la altura [Tesis de pregrado]. Santiago: Universidad de Chile; 2014.

20. Parraguez V, Urquieta B, Pérez L, Castellaro G, De los Reyes M, Torres L, et al. Fertility in a high-altitude environment is compromised by luteal dysfunction: the relative roles of hypoxia and oxidative stress. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2013; 11(1): 24-35.

21. Ruiz E. Factores de riesgos de enfermedades cardiovasculares en la región andina [folleto]. Lima: Oficina de Extensión y Proyección Universitaria Facultad de Medicina Humana – USMP; 2016.

22. Instituto Nacional de Estadística e Informática. *Día Mundial de la Población*. Lima: Instituto Nacional de Estadística e Informática; 2015.

23. Sherif E, Sherif M, Abimbola F. Pictorial blood loss assessment chart for quantification of menstrual blood loss: systematic review. *Gynecol Surg*. 2015; 12(3): 157-163.

24. Onatra W, Posso H. Comportamiento de la dismenorrea en tres grupos de adolescentes de diferente clase social. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 1994; 45(3): 249-254.