

Menopausia: ¿Cómo? ¿Por qué?

Dr Arturo A Arrighi

Academia Nacional de Medicina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, argentina.

Resumen

El tema central de esta publicación es analizar la posibilidad de que los cambios fisiológicos que inducen la menopausia sean una consecuencia de la selección natural. Ello equivale a sostener que la menopausia es un hecho adaptativo. En esta concepción, curiosamente, la finalización prematura de la actividad reproductiva de la mujer podría determinar indirectamente un aumento en el número de los descendientes. Alternativamente la menopausia sólo sería un efecto colateral de la selección natural que impulsa la reproducción temprana en la mujer.

Summary

Here the main issue is to analyze the possibility that the physiological changes of the menopause are consequence of natural selection. From this assumption menopause would be an adaptation. In this way women's premature finalization of the reproductive activity would signify an increment in the number of descendents. Another hypothesis sustains that menopause is a side effect of natural selection that improves early reproduction in the female life.

Todos los fenómenos biológicos aceptan dos causas: una inmediata o proximal, que se explica habitualmente por la ocurrencia de mecanismos fisiológicos (cómo es que ocurre dicho fenómeno) y una causa mediata que se tiende a analizar generalmente a partir de sus orígenes evolutivos (por qué ocurre).

Cómo ocurre la menopausia

La menopausia define el final de la vida reproductora de la mujer, siendo la privación estrogénica su ulterior y posiblemente más importante consecuencia con todas las modificaciones que ella eventualmente puede implicar.

La *Wealth Health Organization* en su monografía "*Research on the Menopause 1990*" define a la menopausia como el cese definitivo de la menstruación, la cual es precisada luego de un año sin retorno menstrual. La aceptada edad promedio de la menopausia natural es de 51,4 años (desviación *standard* $\pm 3,8$ años) (Ginebra 1990).

Desde la observación de diferentes registros no parece haberse modificado este límite de edad, por lo menos desde la época histórica.¹

A partir de estudios efectuados en animales de laboratorio se acepta que la edad en que ocurre la menopausia está en parte determinada genéticamente, si bien quizá en menor medida que la edad de la menarca, lo que ha encontrado apoyo en observaciones realizadas en gemelos uni o bivitelinicos;² así como también desde estudios en familias.³ En una reciente publicación se destaca que el número de folículos (reserva ovárica) y la edad de la menopausia parecen compartir un común subyacente origen genético.⁴

La menopausia no es un cambio biológico exclusivamente humano. En numerosas especies de placentados se ha comprobado la ocurrencia de menopausia, si por ello entendemos el cese de la actividad reproductora en un tiempo más o menos prolongado antes del final de la vida del animal. Ello se ha observado muy especialmente en los simios⁵ preferentemente en chimpancés, orangutanes, macacos (mono Rhesus) bajo cautiverio y con menor frecuencia durante su vida natural y libre; en los que se ha observado además que el comienzo de la declinación reproductiva ocurre relativamente tarde en la vida del animal resultando por ello un período post-reproductor en general menos prolongado que el observado en los humanos.

La sobrevida post-reproductora se ha alargado sensiblemente en los humanos en las últimas centurias, seguramente por la influencia de muy significativos factores de índole social; pero existen evidencias de que la misma es parte de nuestro legado catarino.⁶ Sin embargo, curiosamente un comportamiento biológico similar ha sido descrito en algunas especies de ballenas (calderones) y también en las orcas.⁷

Las primitivas células germinales, gonias o gonocitos, desde su origen en la base del alantoides emigran hasta los pliegues genitales. Allí tienden a formar acúmulos y quedan inicialmente en reposo, aunque conservando su capacidad replicativa. Reinician rápidamente su actividad mitótica y se diferencian ulteriormente en oogonias o espermatogonias en concordancia con el sexo de las células somáticas del pliegue donde asienta la gónada primi-

tiva. Las oogonias entran precozmente en meiosis, deteniéndose en la fase de diplotene hasta después del nacimiento; mientras que las espermatogonias mantienen dicha inicial actividad mitótica sin entrar en meiosis.⁸

Desde diferentes observaciones experimentales se considera últimamente que esa divergencia sexual está vinculada con la actividad local del ácido retinoico, que en el ovario primitivo induce el camino hacia la meiosis, mientras que en el testículo primitivo ello no ocurre desde que su acción es inhibida por el CYP21B1.⁹

Las espermatogonias reinician sus mitosis luego del nacimiento y ulteriormente desde el revestimiento de los túbulos espermáticos mantienen en los hombres una activa espermatogénesis hasta avanzada edad.

La inicial entrada de las oogonias en meiosis limita el número de las células germinales femeninas, el cual ulteriormente descenderá desde el nacimiento en adelante. Esa diversidad evolutiva inicialmente ocurre en el desarrollo de la menopausia al limitar el número inicial de las células germinales y además se considera es el fundamento, en aquellos mamíferos que emiten sus gametas en una sola vez, de la aceptada universal diferencia sexual entre el número de los gametos masculinos, habitualmente mucho más numerosos, que los femeninos.

El ovario fetal humano contiene millones de oocitos. Antes de la formación de los folículos ya ocurre una importante pérdida de las células germinales, la cual tiene lugar preferentemente por necrosis del oocito, vinculándose esta última con la posible relativa carencia de factores de crecimiento, ya que el oocito sin células foliculares depende para su subsistencia de los nutrientes que el medio debe aportarle. La necrosis también puede estar asociada con la existencia de errores replicativos (por ejemplo, XO) o por la ocurrencia de estrés oxidativo.¹⁰ Luego de la formación de los folículos, la pérdida de los oocitos es siempre secundaria a la atresia folicular, quizá programada bajo control genético y hormonalmente regulada, mediada por un tipo de muerte celular altamente organizada denominada apoptosis. En la población folicular diferentes factores regulan este proceso en las distintas etapas de su desarrollo. Diversas observaciones destacan el papel de las mitocondrias como eventuales iniciadoras del proceso de apoptosis y que resulta en la marcada atricción oocitaria.¹¹

La pérdida de oocitos es más lenta luego del nacimiento, aunque conservando un cierto carácter exponencial, hasta aproximadamente los 35 años, cuando ocurre una neta aceleración del proceso de atresia.

De los 3 a 4 millones de oocitos presentes en el ovario en la vida prenatal, solamente persiste 1 millón al nacimiento, 400.000 a 500.000 en la menarca y ninguno en la sexta década.

Últimamente algunos investigadores apoyan la existencia de un proceso de oogénesis en la vida adulta. Sostienen que desde el punto de vista filogenético parece contradictorio que en los mamíferos, incluyendo la mujer, puedan evolucionar mecanismos reproductores regresivos donde se preservan las gametas desde el período fetal hasta la madurez durante varias décadas con riesgo de envejecimiento de las células germinales. Además, describen inconsistencias en la valoración numérica de la atricción oocitaria.¹² Han publicado haber comprobado tanto en el ovario de ratonas como en el humano la formación de células característicamente foliculares y oocitos, a partir de las células del revestimiento epitelial del ovario consideradas como células progenitoras.^{13,14}

Se considera bajo esta concepción que la menopausia no obedece al agotamiento numérico de los oocitos sino a la edad relacionada con la declinación funcional de las células progenitoras del epitelio superficial, determinada por los cambios que tienen lugar en el nicho donde asientan; tal como ocurre con muchas células progenitoras de otros tejidos.¹⁵ Más allá de la importancia teórica de estas observaciones, la posibilidad de que las células del epitelio superficial del ovario sean células progenitoras, supone por ahora sólo vislumbradas nuevas posibilidades en relación con los tratamientos de la esterilidad femenina.

Sin llegar a poner en duda la fundamental importancia de las modificaciones del ovario en el proceso de la menopausia, observaciones muy significativas realizadas en roedores, primates y también en humanos apoyan la coparticipación de cambios en el hipotálamo y sistema nervioso central que, se sostiene, intervienen en el proceso fisiológico de la misma.

Al respecto se ha observado que si bien uno de los primeros reconocidos signos fisiológicos de la inminencia de la menopausia es la elevación de los niveles de la hormona folículo estimulante, asociada con la atenuación de la secreción de inhibina B por parte de las células de la granulosa, lo más característico parece ser la alterada respuesta del eje hipotálamo-hipofisario al retroinflujo estrogénico positivo y desde allí en más la existencia de patrones anormales, en tiempo y valores de la secreción de las gonadotropinas.¹⁶ Diversas observaciones sugieren que la disfunción endocrina propia de la premenopausia o perimenopausia puede reflejar alteraciones vinculadas con la actividad de los neurotransmisores.^{17,18}

Por qué ocurre

Las hipótesis adaptativas son aquellas que se sustentan en la selección natural. La ocurrencia de mínimas y sucesivas modificaciones aleatorias (mutaciones) en el genoma celular, tal como se mantiene desde Darwin o por la ocurrencia de modificaciones

traídas por una inteligente ingeniería celular,¹⁹ determinan cambios genómicos que serán adaptativos si causan un aumento en el número de descendientes, ya que el incremento reproductivo es el motor que impulsa la selección natural (lo que los autores de habla inglesa denominan "fitness").

A finales del Mioceno, los quizá ya primitivos parántropos (*Australopithecus Afarensis*) descendidos a la llanura del Rift africano ya habían adoptado la bipedestación y se describe que vivían con sus parejas. La vida en parejas sólo es compatible con la seguramente evolutiva eliminación del estro en esas primitivas mujeres, y ello significó una mejor posibilidad reproductiva y también en el cuidado y desde allí sobrevivida de sus descendientes. Por su parte, la bipedestación se acompañó de importantes modificaciones de la columna vertebral y especialmente de la cintura pelviana, que condicionaron desde allí un dificultoso canal de parto. Como respuesta al mismo sugieren los biólogos evolucionistas que posiblemente un posterior e importante cambio adaptativo determinó el nacimiento precoz o inmaduro de sus hijos (característica altricial propia, pero no exclusiva de los seres humanos), con un cerebro sólo el 20% del tamaño del cerebro adulto y desde allí un tamaño menor de la cabeza. Apoyando esa hipótesis evolucionista, en un muy importante estudio multicéntrico se sostiene que los genes involucrados con el parto muestran una acelerada evolución a lo largo de los linajes filogenéticos de los humanos y simios, determinando una disminución de la duración de la gestación, favoreciendo así el parto de fetos más pequeños.²⁰

Esa inmadurez determina desde allí en los seres humanos una muy marcada dependencia de sus progenitores durante los primeros años de su vida.

Los embarazos y partos tardíos en la vida de la mujer se acompañan aún actualmente de un mayor número de complicaciones obstétricas, en esa época seguramente incluida una mayor mortalidad materna así como también la del recién nacido.

Se sostiene entonces que el cese de la actividad reproductora muchos años antes de la finalización de la vida de la mujer es también un hecho evolutivo, o sea adaptativo, que significó la posibilidad de un mayor número de descendientes. No se conoce con certeza en qué etapa de la historia humana ocurrió ese cambio. Peccei supone que la menopausia ocurrió en algún momento entre hace 1,6 y 0,15 millones de años, coincidiendo con la inicial prolongación de la vida observada en esa época del desarrollo humano (*Homo Habilis* o *erectus* hasta *Homo sapiens*).²¹

La reducción del número de muertes maternas vinculadas con el parto posibilitó que esas mujeres pudieran seguir prestando una mejor y más prolongada atención, incluyendo una mejor provisión alimentaria a sus hijos nacidos previamente a la menopausia, lo que, se sostiene, afectó la eventualidad

de una mayor descendencia. Con los años esos cuidados se prolongaron a los descendientes de sus hijos.

Desde todo ello las hipótesis vinculadas con la eventual posibilidad de que la menopausia sea un hecho adaptativo se conocen como las hipótesis de la buena madre²² y la hipótesis de la abuela.²³

Ambas hipótesis no son mutuamente exclusivas, ya que derivan de una común circunstancia: el cese de la posibilidad reproductora antes de la finalización de la vida, determinando una más o menos prolongada sobrevivida post-reproductora.

Existen numerosas publicaciones, algunas con estudios actuales de poblaciones primitivas con buenos registros demográficos;^{24,26} en distintas poblaciones de Ghana, de Finlandia y Canadá, así como en Gambia parecen afirmar el papel positivo de las madres y abuelas en cuanto a favorecer la supervivencia y más que ocasionalmente determinando un mayor número de descendientes, es decir, precisando que se trata de un hecho adaptativo.

Sin embargo, ambas hipótesis, con importantes visos de aceptable racionalidad, no pueden por supuesto analizarse por el estudio de las poblaciones durante la época en que ocurrieron los cambios. Las observaciones en poblaciones primitivas, pero que viven en la actualidad, dado los muy importantes cambios no sólo sociales sino incluso cognitivos de los participantes, no permiten, en nuestra opinión, derivar conclusiones en relación a hechos que ocurrieron millones de años atrás.

Existe otra hipótesis originalmente adaptativa en referencia con la menopausia. Según ella se sostiene que la selección natural opera favoreciendo la reproducción temprana de las mujeres, siendo el desarrollo de la menopausia un fenómeno colateral de la misma posiblemente vinculado con el proceso del envejecimiento.

La eventualidad reproductiva temprana en la vida de la mujer muestra, en relación con aquellas de edad más avanzada, una mayor posibilidad concepcional, es decir, mayor número de embarazos en oportunidad de relaciones sexuales no protegidas;²⁷ menor número de complicaciones de índole médica durante el embarazo, así como de complicaciones durante el proceso del parto,²⁸ un menor número de abortos y de muertes neonatales; y una neta menor frecuencia de descendientes con defectos genéticos, especialmente aneuploidía y síndrome de Down.^{29,30} Todo ello implica la posibilidad cierta de un mayor número de descendientes en relación con la eventualidad de embarazos más tardíos en la vida reproductiva de la mujer, lo que hace de ese rasgo preferencial un hecho adaptativo, es decir, seguramente diseñado por la selección natural, favoreciendo la fertilidad y fecundidad en las etapas más tempranas de la vida de la mujer. La menopausia podría ser entonces una consecuencia directa de la acción de aquellos genes que confieren inicialmente ventajas

reproductoras para tener luego efectos negativos o perder su eficacia tardíamente en la vida (pleiotropía antagonística).²²

Algunos importantes gerontólogos sostienen que existe normalmente un balance entre los gastos (energéticos especialmente) dedicados al mantenimiento del soma y aquellos relacionados con la reproducción,³¹ siendo el nivel de los gastos el determinante del envejecimiento de cada uno de los sistemas.

La menopausia puede ocurrir en esas circunstancias como una consecuencia del importante gasto que significa el incremento de la reproducción temprana, determinada por la selección natural.

Se considera en la actualidad que el envejecimiento no está determinado por la acción de un único proceso biológico apriorística y genéticamente determinado. Se considera en cambio que es la consecuencia de la acumulación de múltiples modificaciones que se manifiestan aleatoriamente en mayor o menor medida en los diferentes sistemas biológicos, pese a la ocurrencia de una relativa regularidad o patrón en el progresivo desarrollo de los cambios que ocurren con el avanzar de la edad cronológica, siendo la menopausia un neto ejemplo de aquella regularidad.

El envejecimiento reproductivo podría así ser considerado una variante del proceso del envejecimiento; el que determina una declinación en la capacidad funcional de las células germinales, en su número y calidad; de sus células de soporte, de los componentes neuronales del sistema endocrino y los restantes integrantes somáticos del sistema reproductor. En los humanos ello es coincidente con lo observado en los restantes organismos placentados, los cuales evidencian con el avance de la edad una progresiva declinación reproductiva, fundamentalmente menor tasa de fertilidad, como una función de la senescencia general.

En estricta relación con este tema, merece destacarse que diferentes estudios experimentales en roedores y primates apoyan la participación del eje hipotálamo-hipofisario en el proceso del envejecimiento reproductor. Pese a no haberse hallado alteraciones morfológicas ni numéricas de las neuronas productoras de la Gn Rh hasta muy avanzada edad, que podrían ser la exteriorización del envejecimiento, se han observado cambios morfológicos en las terminales nerviosas y en las células de la glia, especialmente los tanicitos; participantes ambos en el proceso neuroendocrino secretorio de la eminencia media; que se consideran propios del envejecimiento celular.³²

TH Dobzhansky (1900-1975) enfatizaba que en biología nada puede explicarse sin hacer referencia a la selección natural. En relación con el fenómeno de la menopausia la selección natural podría hipotéticamente aceptarse como el por qué de la misma, es decir, el mecanismo evolutivo responsable.

Alternativamente la menopausia podría ser un fenómeno asociado de la selección natural dirigida a favorecer la reproducción en las mujeres jóvenes. Ello implica un mayor gasto reproductor y desde allí el precoz envejecimiento del sistema reproductor frente al somático. La menopausia parecería ser bajo esta circunstancia solamente un aspecto del envejecimiento de la mujer, un efecto colateral de la selección natural al favorecer la reproducción temprana.

Bibliografía

1. Flint M. Secular trends in menopausal age. *J Psychosom. Obstet Gynecol.* 1997;18:65-72.
2. Kirk KM, Blomberg SP, Duffy DL et al: Natural selection and quantitative genetics of the life-history traits in Western women: a twin study. *Evolution* 2001;55:423-435.
3. Murabito JM, Yang Q, Fox C et al: Heritability of age of natural menopause in the Framingham Heart Study. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90:3427-3430.
4. Schuh-Huerta S, Johnson NA, Rosen MP et al: Genetic markers of ovarian follicle number and menopause in women of multiple ethnicities. *Genet.* 2012. Jun 13(Epub ahead of print).
5. Walker ML and Herndon JG. Menopause in non human primates. *Biol. Reprod.* 2008;79:398-406.
6. Judge DS and Carey JR. Postreproductive life predicted by primate patterns. *J Gerontol. A Biol. Sci.* 2000;55:B201-204.
7. Austad SN. Por qué envejecemos. Barcelona. Paidós. 1998. pag 166 y sig.
8. Wilhelm D, Palmer S, Koopman P. Sex determination and gonadal development in mammals. *Physiol. Rev.* 2007;87:1-28.
9. Bowles J & Koopman P. Retinoic acid, meiosis and cell germ fate in mammals. *Development.* 2007;134:3401-3411.
10. De Felici M, Loboscio AM and Klinger FG. Cell death in fetal oocytes. *Autophagy* 2008;4:240-32.
11. Kujjo LL and Pérez GI: Ceramide and mitochondrial function in aging oocytes: juggling a new hypothesis and old players. *Reproduction* 2012;143:1-10.
12. Block F. Quantitative morphological investigations of the follicular system in women. Variations at different ages. *Acta Anat (Basel)* 1952;14:108-123.
13. Johnson J, Canning J, Kaneko T et al: Germline stem cell and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004;428:145-150.
14. Bukovsky A. How can female germline stem cells contribute to the physiological neo-oogenesis in mammals and why menopause occurs? *Microsc.Microanal.* 2011;17:498-505.
15. Hosni W and Bastu E. Ovarian stem cells and aging. *Climateric* 2012;1:125-132.

16. Weiss G, Skumick JH, Goldsmith LT et al: Menopause and hypothalamic-pituitary sensitivity to estrogen. *J.A.M.A.* 2004;292:2991-2996.
17. Downs JL & Wise PM. The role of the brain in female reproductive aging. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2009;299:32-38.
18. Neal-Perry G, Nejat E, Dicken C. The neuroendocrine physiology of female reproductive aging: an update. *Maturitas* 2011;67:34-38.
19. Shapiro JA. *Evolution.* New Jersey. F.T. Press Science. 2011.
20. Plunkett J, Doiniger S, Orabona G et al: An evolutionary genomic approach to identify genes involved in human birth timing. *PLoS Genetics* 2011,7,e1001365.
21. Pectei JS. Menopause: adaptation or epiphenomenon. *Evolutionary Anthropology* 2001;10:43-57.
22. Williams GC. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence. *Evolution* 1957;11:398-411.
23. Hawkes K, O'Connell JF, Blurton Jones NG et al: Grandmothering, menopause, and the evolution of human life histories. *Proc.Nat.Acad.Sci.USA.* 1998;95:1336-1339.
24. Shanley DP, Sear R, Mace R, Kirkwood TB: Testing evolutionary theories of menopause. *Proc.R.Biol.B.* 2007;274:2943-2949.
25. Lahdenpera M, Lummaa V, Helle S et al: Fitness benefits of prolonged post-reproductive life span in women. *Nature* 2004;428:178-181.
26. Van Bodegom D, Rozing M, May L et al: When grandmothers matter. *Gerontology* 2010;56:214-216.
27. Gidoff PR & Jewelewicz R. Reproductive potential in the older females. *Fertil Steril.* 1986;46:989-1001.
28. Berkowitz GS, Skovron ML, Lapinski RH et al: Delayed childbearing and the outcome of pregnancy. *New Engl.J Med.*1000.322:859-864.
29. Clearly-Goldman J, Malone FD, Vidaver J et al: Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol.* 2005;105:983-990.
30. Zenzen MT, Wang P, Casper RF. Evidence for maternal predisposition to chromosome aneuploidy in multiple oocytes of some in vitro fertilization patients. *Fertil Steril* 1992;57:143-149.
31. Kirkwood TBL & Shanley DP. On the connections between general and reproductive senescence and the evolutionary bases of menopause and the post-reproductive life. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 2010;1204:21-29.
32. Yin W & Gore AG: The hypothalamic median eminence and its role in reproductive aging. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 2010;1204:113-122.