

ESTIMACIÓN DE LAS VARIACIONES HORMONALES DE UNA MUJER DURANTE SU CICLO MENSTRUAL, UTILIZANDO LA RED NEURONAL POR DEFECTO

Vázquez Hernández M^a., Rodríguez-Vázquez K.^a, Melgar Gallardo M.^b

^aInstituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas
monica.vazquez@iimas.unam.mx, katya.rodriguez@iimas.unam.mx

^bFacultad de Ciencias
melissa_delacreme@ciencias.unam.mx

RESUMEN

El cerebro es un órgano endocrino, sensible a los cambios en los niveles de algunas hormonas. Una mujer promedio durante un ciclo menstrual tiene fluctuaciones en los niveles de hormonas, como el estradiol y la progesterona, el impacto de estas fluctuaciones es observable a través de los mapas de conectividad funcional particularmente en las redes por Default y Dorsal [1-2], en ciertas escalas y en algunos intervalos de tiempo. Por medio del algoritmo de visibilidad, es posible transformar las series temporales a grafos y realizar un análisis desde el punto de vista de redes complejas. En este trabajo sostenemos que la estructura de la red cambia en función del nivel de progesterona y el consumo de oxígeno en sangre interpretado como la intensidad del color en los mapas de conectividad funcional, se ve impactado por el consumo de anticonceptivos.

Palabras clave: menstruación, anticonceptivo, mapa de conectividad funcional, DMN

ABSTRACT

The brain is an endocrine organ, sensitive to changes in hormonal neuromodulators. An average woman during a menstrual cycle has fluctuations in levels of some hormones, such as estradiol and progesterone, the impact of these fluctuations is observable through functional connectivity networks particularly in maps of Default and Dorsal [1-2] on certain scales and at specific time range. Through the visibility algorithm, it is possible to transform time series into graphs and perform an analysis from the point of view of complex networks. In this work affirmed that the net structure changes with the level of progesterone and consumed a contraceptive has an impact in the intensity of color from connectivity functional maps (oxygen consumption in blood).

Keywords: menstruation, contraceptive, functional connectivity map, DMN

1. INTRODUCCIÓN

La menstruación, el embarazo y el parto han sido históricamente tratadas como enfermedades o emergencias médicas que no le pasan al humano saludable ideal, que por supuesto es un

hombre en la mayoría de los modelos médicos. Hasta la fecha, la rata de laboratorio ideal y saludable también es macho. Su cuerpo, sus hormonas y su comportamiento definen la norma. Las hormonas femeninas son vistas como perturbaciones que contaminan el trabajo. Por tanto, construir una ciencia más justa e incluyente se requiere promover la investigación en aspectos como ciclo menstrual, embarazo, menopausia, etc. como variables relevantes para reducir o eliminar el sesgo de género. [3]

La forma social de invisibilizar y excluir la presencia de la menstruación a pesar de ser una experiencia cotidiana en la vida de las mujeres durante siglos ha sido no nombrarla y no hablar de ella en público. En una mujer promedio el ciclo menstrual típico oscila entre los 26 y 32 días aproximadamente un ciclo lunar que es de 28 días. La menstruación es un proceso fisiológico que prepara el cuerpo para la concepción y el anidamiento, el cual no debe producir dolor.

El ciclo menstrual afecta a todos los órganos y sistemas del cuerpo de las mujeres y sus alteraciones pueden ser un indicador del estado de salud de la mujer, ya que las situaciones de estrés y patologías clínicas alteran su regularidad. Los niveles de estradiol y progesterona varían durante el ciclo menstrual: cuando el nivel de ambas hormonas es bajo sucede la menstruación, hay un pico de estradiol durante en la fase preovulatoria para volver a caer y subir a niveles medios durante la fase media lútea. El nivel de progesterona es generalmente bajo antes de la ovulación y se eleva sus niveles más altos en la fase media lútea [14]. Para que exista menstruación deben existir estrógenos a niveles adecuados para producir un crecimiento endometrial. Para que la hemorragia no sea excesiva a partir del día 14 del ciclo ovárico, se inicia la producción de progesterona como puede observarse en la figura 1, la progesterona impide que el tejido endometrial crezca de forma exponencial y lo prepara para el anidamiento si hubiera una concepción. Muchos trastornos de la menstruación pueden estar relacionados con el estrés físico o mental. Las consecuencias directas son la hipersecreción de progesterona y las metrorragias, lo que lleva a anemias o ferropenias a mediano plazo. [4]

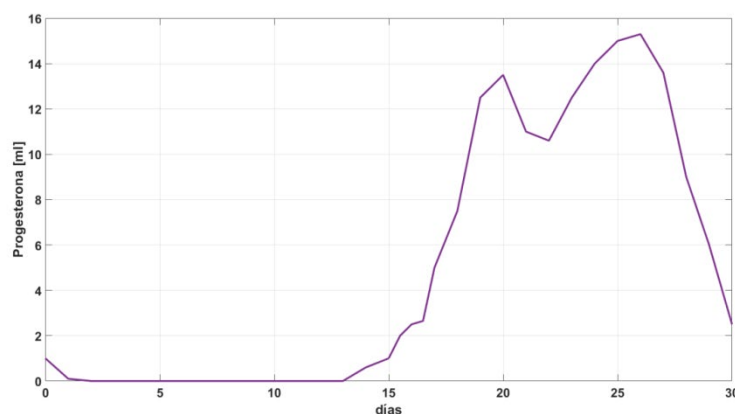


Figura 1. Concentración de la progesterona de la participante del estudio durante el ciclo menstrual [1]

Los patrones espaciales correlacionados temporalmente son conocidos como mapas de actividad funcional. En BOLD, cuando dos o más eventos ocurren al mismo tiempo, las respuestas se suman. La red neuronal por defecto (DMN) que se muestra en la figura 2 indica

en color rojo las subregiones del cerebro que interactúan entre ellas, en particular la corteza prefrontal medial (MPFC), la corteza cíngulo posterior (PCC) y la unión ténporo-parietal izquierda y derecha (TPJ izquierda y derecha). Estas regiones se activan cuando el cerebro está en reposo.

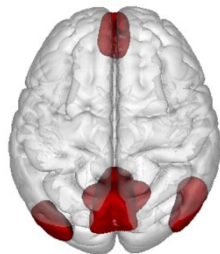


Figura 2. Red Neuronal por Defecto (DMN)

A través de los estudios de resonancia magnética funcional (fMRI) se ha comenzado a comprender la complejidad del conectoma humano. Las matrices de datos obtenidas con la técnica de fMRI tienen un formato de 4 dimensiones, una de esas dimensiones corresponde a las series de tiempo. Los mapas de conectividad funcional se obtienen al determinar la coherencia de la actividad neuronal en distintas regiones cerebrales. La conectividad de la red neuronal por defecto (DMN) se determina después de analizar los patrones de fluctuaciones sincrónicas de la señal BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) cuando la persona está en estado de reposo (rs). Se ha demostrado que estas regiones se activan cuando el cerebro está en reposo y decrece la actividad cuando el cerebro se compromete en una tarea dirigida. [2]

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2023 aproximadamente el 77% de las mujeres en edad reproductiva (15-49 años) en el mundo usa algún tipo de método anticonceptivo. Los anticonceptivos hormonales, liberan generalmente de alguna forma artificial de estrógeno y/o progestina. De esta forma, impiden la ovulación. Y, además, aumentan el grosor de la mucosidad del cuello uterino. Impidiendo, así, el paso de los espermatozoides. Datos bioquímicos, psicológicos y de comportamiento en animales han demostrado que las hormonas producidas por los ovarios (estrógeno y progesterona) afectan el comportamiento y modulan la actividad neuronal. [5]

Una forma de determinar de manera indirecta la conectividad funcional es usando el algoritmo de visibilidad [6] que es una forma de representar y analizar series temporales. Cuando las series temporales se convierten en grafos, estos últimos heredan en su topología algunas de las propiedades estructurales de las series temporales, permitiendo así el análisis de series temporales a través de herramientas propias de la teoría de grafos y la teoría de redes complejas.

No existe sólo una manera de mapear series de tiempo a gráficas, en este trabajo nos enfocaremos en el caso de las gráficas de visibilidad horizontal. Una serie de tiempo conformada por n observaciones es utilizada como entrada al algoritmo de visibilidad para construir un grafo de n nodos, cualquier par de nodos están conectados si y sólo si no hay

obstrucción horizontal entre estos dos puntos. A veces es necesario segmentar series de tiempo para facilitar el análisis y/o reducir la carga computacional [7].

La perspectiva matemática trata al conectoma como un grafo de interacciones entre áreas cerebrales. Los nodos del grafo son representaciones abstractas de las áreas cerebrales y las conexiones entre ellos son las aristas.

El grado de un vértice en una red es el número de conexiones asociadas a un vértice, si se hiciera un recuento en una red del número de nodos por cada grado se tendría una distribución de grado que sería entendido igualmente como la distribución de probabilidad de un grado en la red.

Entre las medidas cuantitativas más usadas para evaluar redes complejas (grafos), está la distribución de grado en una red se representa habitualmente como $P(k)$ y es definida como la fracción de nodos en la red con un cierto grado k , como se indica en la ecuación 1. Es como decir que, si la red posee una cantidad de n nodos en total y n_k de ellos repartidos en cada grado k , de esta forma se tiene que

$$P(k) = n_k/n \quad (1)$$

La misma información se presenta en forma de una distribución acumulativa de grado que viene a indicar la fracción de nodos con un grado mayor o igual que k . (Fortino, 2016)

El espectro de una gráfica finita G es por definición el espectro de su matriz de adyacencia, es decir, es el conjunto de eigenvalores junto con su multiplicidad. El espectro de Laplace de una gráfica simple es por tanto el espectro de la matriz de Laplace.

Los eigenvalores del laplaciano en gráficas son por lo tanto un parámetro relacionado con que tan conectados entre sí se encuentran los vértices de la gráfica. El método conocido como agrupamiento espectral ha sido ampliamente usado en estadística multivariada y en análisis de datos, y constituye una poderosa herramienta para clasificar objetos de acuerdo con sus similitudes.

En términos generales, el agrupamiento espectral consiste en clasificar los vértices de una gráfica, que en ese contexto representan la conectividad funcional, de acuerdo con los valores que toman eigenvectores del laplaciano.

2. METODOLOGÍA

En este trabajo, se evaluaron dos secuencias de imágenes tomadas a lo largo de un ciclo menstrual de una mujer, una de las secuencias corresponde a un ciclo menstrual mientras se consume un anticonceptivo de base hormonal y otra sin anticonceptivo; la base de datos usada fue 28andMe [8]

Para cada día del ciclo menstrual corresponde una secuencia de imágenes, el preprocesamiento de las imágenes se llevó a cabo en Matlab, utilizando la librería CONN,

como resultado del preprocesamiento para cada secuencia de imágenes se obtuvieron cuatro series de tiempo que corresponde a las cuatro regiones de interés (ROI Region of Interest) del mapa de la DMN.

Para implementar el algoritmo de visibilidad se usó la librería de Python ts2vg, específicamente el algoritmo de visibilidad natural para calcular las gráficas de visibilidad [7] las cuales pueden observarse en la figura 3.

La librería de Python NetworkX se usó para analizar y medir las estructuras de las redes, es decir las conexiones entre los nodos y las aristas. La librería nos da métricas, que permiten por ejemplo determinar el grado de distribución, el coeficiente de clustering, la distribución espectral, etc. [10]

Se determinó el grado de distribución de conexiones funcionales para cada uno de los días del ciclo menstrual para ambas secuencias, encontrando diferencias observables para ciertos días, en ciertos planos específicos.[7]

A la par del análisis de distribución de redes, se realizó el preprocesamiento de las dos series de imágenes utilizando la librería spm12 en Matlab. Para ello se realizó la realineación de los volúmenes para corregir los movimientos involuntarios que la persona bajo prueba haya tenido durante la adquisición de las imágenes, se realizó la corrección de tiempo para asegurar que todas las imágenes se ajustan a la misma referencia temporal, se normalizaron todas las imágenes para que tuvieran la misma referencia espacial utilizando para ello el atlas MNI, se realizó un filtrado para eliminar el ruido y se correlacionaron las imágenes con los mapas de activación de la red de default. Se eligieron distintos cortes en diferentes planos para contrastar los mismos días en los diferentes ciclos.

3. RESULTADOS

A cada serie de tiempo de cada secuencia, se le aplicó el algoritmo de visibilidad como puede observarse en la figura 3a.

En la figura 3b, se observan las curvas del grado de distribución de las redes que corresponden al día 20 del ciclo menstrual donde la mujer bajo prueba no consumía anticonceptivos y a los días del ciclo menstrual cuando consumía anticonceptivos de base hormonal.

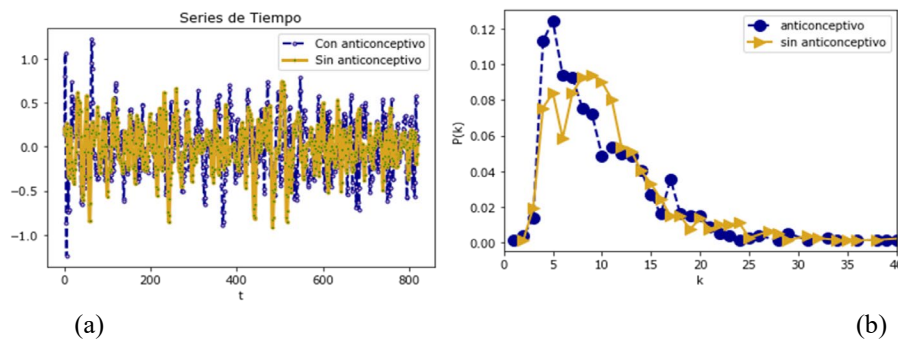


Figura 3. Series de Tiempo y Grado de Distribución

En la figura 4 se muestran los grafos obtenidos a las series de tiempo que corresponden al día 7 del ciclo menstrual con y sin anticonceptivo. Como puede observarse los grafos son muy similares.

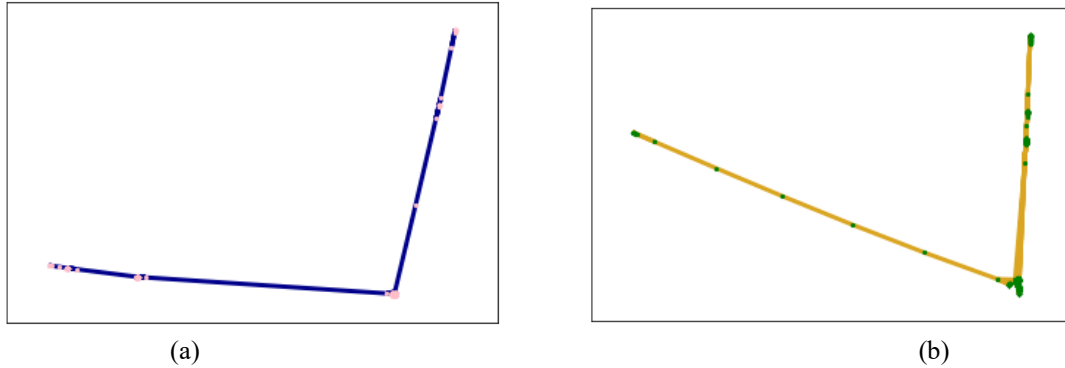


Figura 4. Grafos cuando la mujer bajo prueba tiene un bajo nivel de progesterona. (a) sin consumir ningún anticonceptivo y (b) cuando la mujer consume un anticonceptivo

Sin embargo cuando la mujer bajo prueba tiene un nivel alto de progesterona la estructura de los grafos se modifica. En las figuras 5a y 5c se muestra cómo partir de las series de tiempo, se construye el algoritmo de visibilidad a través de las trayectorias libres de obstrucción que se recorren desde el punto de referencia a los otros puntos a los que está conectado. En las figuras 5b y 5d se muestran los grafos de ambos ciclos menstruales para el día 20 utilizando la distribución espectral (spectral layout), se eligió esta distribución porque la posición de los nodos se determina usando eigenvectores del laplaciano, lo cual es un parámetro que indica qué tan conectados entre sí se encuentran los vértices de la gráfica.

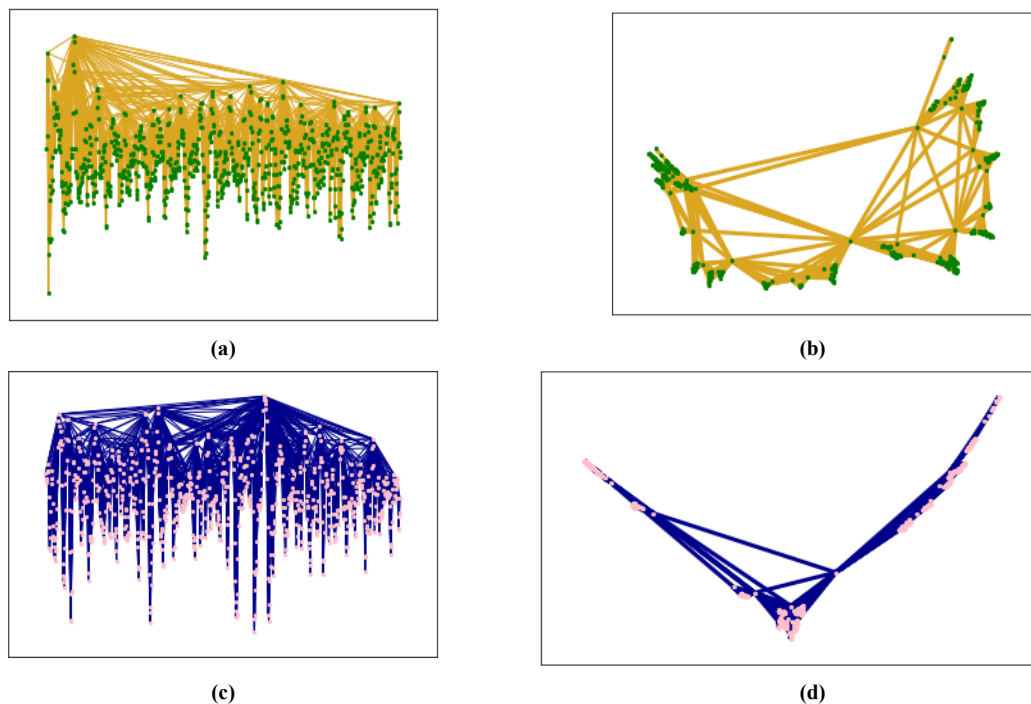


Figura 5. Construcción de la Gráfica de visibilidad (a) y (c) a partir de las series de tiempo, (b) y (d) grafos asociados a la gráfica de visibilidad natural (NVG) que transforma las series de tiempo en grafos (redes) no dirigidos

Los resultados del análisis realizado en SPM12, se muestran en la figura 6; las imágenes corresponden al día 22 del ciclo menstrual de la mujer bajo prueba, el cual corresponde al pico de progesterona.

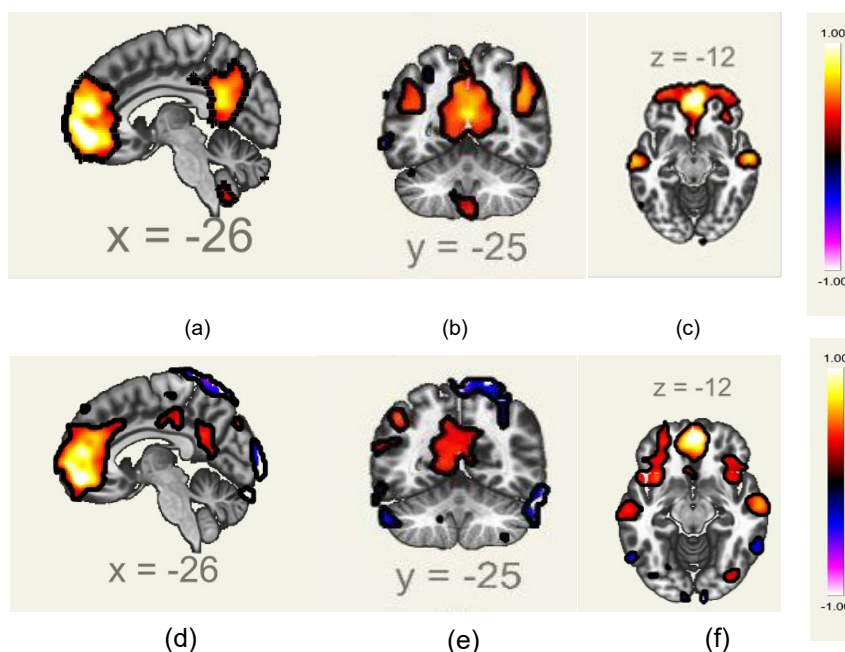


Figura 6. Mapas de conectividad funcional de la red por defecto, planos sagital, coronal y transversal; las imágenes a, b y c corresponden cuando la mujer no toma ningún anticonceptivo y las imágenes d, e y f corresponden a la misma mujer consumiendo un anticonceptivo de base hormonal

En dicha figura 6 se muestran los mapas de conectividad para el día 22 de ambos ciclos menstruales (con y sin anticonceptivo) en diferentes planos en los cortes sagital, coronal y transversal.

A partir de lo que observamos en las imágenes destacamos que la presencia del anticonceptivo tiene un efecto reductor en la intensidad del color es decir en la actividad neuronal (consumo de oxígeno) en esa área del cerebro, las áreas que se sincronizan son las mismas es la actividad cerebral la que es más intensa cuando no se está consumiendo el anticonceptivo que cuando sí lo está haciendo.

4. CONCLUSIONES

A través de las características del grafo podríamos determinar en qué fase del ciclo menstrual porque como se ha ilustrado el nivel de progesterona tiene impacto en la geometría del grafo; así como el consumo de anticonceptivos por la mujer tiene impacto en el consumo de oxígeno en sangre, lo cual se refleja a través de la intensidad del color en los mapas de conectividad funcional.

Este análisis podría considerarse como herramienta de diagnóstico para determinar los picos de variación en algunas hormonas.

Una posible extensión de este artículo es explorar diferentes métricas para evaluar el nivel de progesterona en diferentes días.

5. REFERENCIAS

- [1]. Laura Pritschet, Tyler Santander, Caitlin M. Taylor, Evan Layher, Shuying Yu, Michael B. Miller, Scott T. Grafton, Emily G. Jacobs, (2020). “Functional reorganization of brain networks across the human menstrual cycle”, *NeuroImage*, vol 220, 117091, ISSN 1053-8119. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117091>.
- [2]. Russell A. Poldrack, Jeanette A. Mumford, and Thomas E. Nichols. “Handbook of Functional MRI Data Analysis”. Cambridge University Press (2011).
- [3]. Okruhlik, K. (1994). “Gender and the Biological Sciences. Canadian Journal of Philosophy Supplementary” vol 20, pp. 21-42. doi: 10.1080/00455091.1994.10717393.
- [4]. Valls-Llobet Carmen. (2006). “La menstruación: de la invisibilidad a la abolición. Estudios de la Diferencia Sexual”, vol. 31.
- [5]. Dreher JC, Schmidt PJ, Kohn P, Furman D, Rubinow D, Berman KF. (2007). “Menstrual cycle phase modulates reward-related neural function in women”. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 104(7):2465-70. doi: 10.1073/pnas.0605569104. PMID: 17267613; PMCID: PMC1892961.
- [6]. Lacasa L, Luque B, Ballesteros F, Luque J, Nuño JC. (2008). From time series to complex networks: the visibility graph. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Apr 1;105(13):4972-5. doi: 10.1073/pnas.0709247105. PMID: 18362361; PMCID: PMC2278201.
- [7]. Bergillos Varela, Carlos. (2020). “A study of visibility graphs for time series representations”. Universitat Politècnica de Catalunya Facultat d’Informàtica de Barcelona. <https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2117/328691/152711.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- [8]. Laura Pritschet and Tyler Santander and Caitlin M. Taylor and Evan Layher and Shuying Yu and Michael B. Miller and Scott T. Grafton and Emily G. Jacobs and Morgan Fitzgerald and Joshua M. Mueller (2021). 28andMe. OpenNeuro. [Dataset] doi: 10.18112/openneuro.ds002674.v1.0.5.
- [9]. Pritschet Laura, Santander Tyler, (2020) et al. “Functional reorganization of brain networks across the human menstrual cycle”. *NeuroImage*, vol. 220, 117091, ISSN 1053-8119. [Functional reorganization of brain networks across the human menstrual cycle - ScienceDirect](#).
- [10]. A. Hagberg, D. Schult, P. Swart. (2008). “Exploring Network Structure, Dynamics, and Function using Network X”. *Proc. SciPy*, G. Varoquaux, T. Vaught, J. Millman (Eds), pp. 11–16.