FISIOLOGIA DE LA REPRODUCCION

Dr. Gustavo Almeida Zambrano *
Dr. Fabián del Pino **

* Profesor Principal de Ginecología
Director del Departamento de Gineco-Obstetricia de la Universidad de Guayaquil
** Especialista Gineco-Obstetra Resd. Clínica Gil

ESTUDIO DEL EJE CORTEZA - HIPOTALAMO - HIPOFISIS - OVARIO

Corteza.-

Los órganos de los sentidos tienen su localización anatómica en la corteza cerebral y desde dicho centro tiene vías eferentes y aferentes a través del sistema simpático con los centros hipotalámicos. Estos centros son fuentes de información del mundo externo que en cualquier momento pueden perturbar el funcionamiento del eje, ya sea por estimulación o por inhibición, causando trastornos hemorrágicos o amenorrea.

Hipotálamo.-

Más de 40 años han pasado desde que HINSEY y MARKEC postulara que la secreción gonadotrópica que provoca la ovulación se halla bajo el control de una hipotética sustancia neurohormonal de origen hipotalámico. Podemos decir que a esa época se remonta el desarrollo de una nueva disciplina científica, la NEUROENDOCRINOLOGIA.

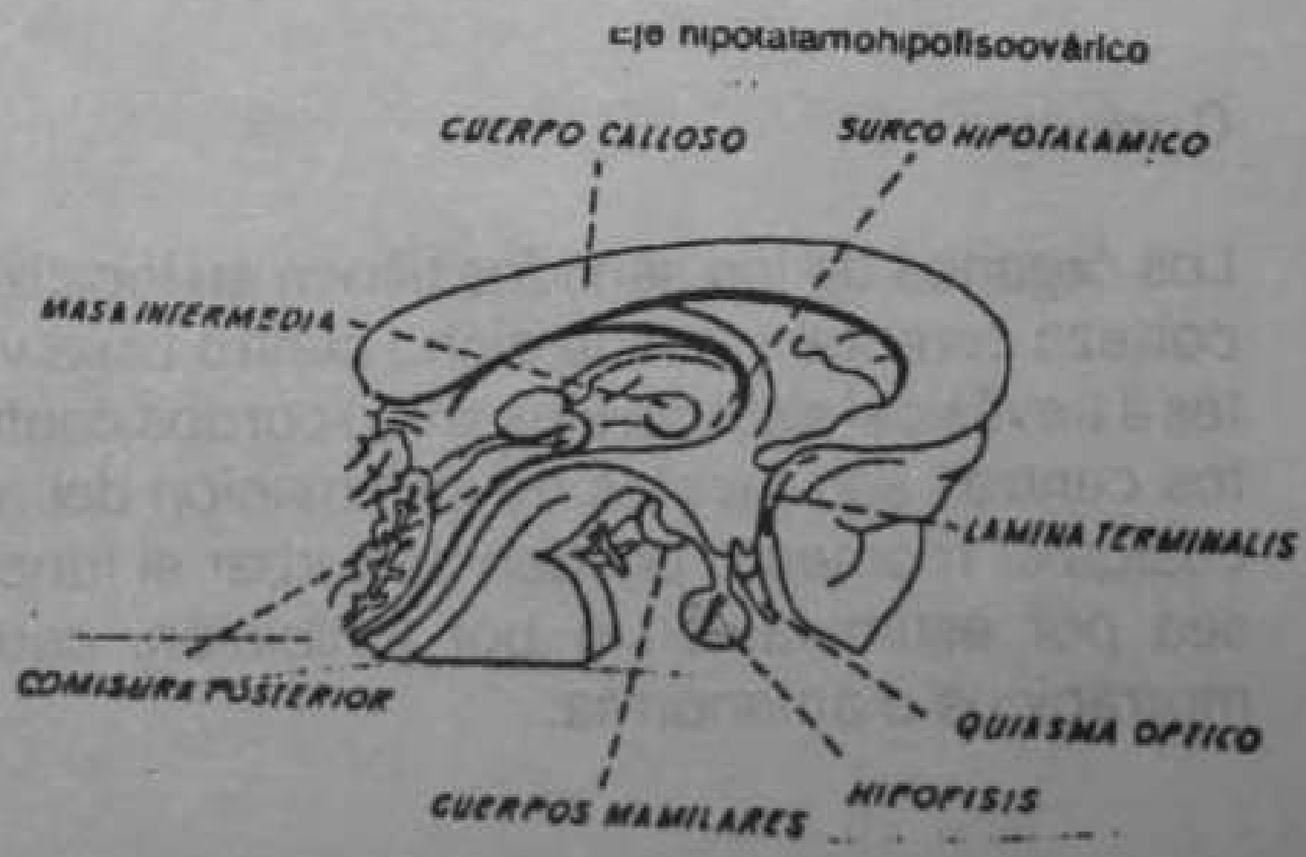
Anatomía e Histología:

Anatómicamente el hipotálamo es la parte ventral del diencéfalo que rodea la cavidad del tercer ventrículo. No posee límites anatómicos bien definidos, muchas regiones hipotalámicas se hallan rodeadas de otras partes del cerebro, por lo que su límite es sólo una convención anatómica.

El límite superior está demarcado por el surco hipotalámico que se extiende en la pared del tercer ventrículo en sentido anteroposterior. El límite inferior es la base del cerebro y va desde el borde anterior del quiasma óptico hasta el borde posterior de los cuerpos mamilares. Los límites anterior y posterior están representados por un plano hipotético que pasa por la lámina terminal, para el anterior, y otro que va desde la comisura posterior hasta los cuerpos mamilares para el posterior.

Situación y relaciones del Hipotálamo

Fig. 1. Situación y relaciones del hipotálamo.



De un modo arbitrario, el hipotálamo ha sido dividido en diferentes zonas, aunque esto es sólo de interés didáctico, no existe acuerdo unánime al respecto. Así se designan en sentido anteroposterior la zona preóptica, supraóptica, tuberal y mamilar; en sentido transversal la zona periventricular, medial y lateral. Otros autores dividen el hipotálamo en tres porciones que son la anterior, la medial y la posterior y en cada una de ellas se incluyen los núcleos específicos.

Desde el punto de vista histológico se considera el hipotálamo como una zona de sustancia gris cerebral no uniformemente distribuido, en la cual las agrupaciones celulares que se hallan bien caracterizadas y que desde el punto de vista citoarquitectónico, siguen un patrón uniforme, recibe el nombre de núcleos. Otras agrupaciones celulares no tan bien caracterizadas han sido denominadas áreas.

En cuanto al número de núcleos hipotalámicos no hay acuerdo entre los anatomistas, siendo los más universalmente reconocidos los núcleos supraópticos, paraventricular, arcuato, supraquiasmático, ventromediano, dorsomediano, premamilar y mamilar etc.-

Núcleos del hipotálamo: PO: núcleo preóptico. SQ: núcleo supraquiassmático. SO: núcleo supraóptico. PV núcleo paraventricular DM: Núcleo dorsomediano. VM: núcleo ventromediano. PM: Núcleo Premamilar. M: Núcleo mamilar. AR: núcleo arcuato.

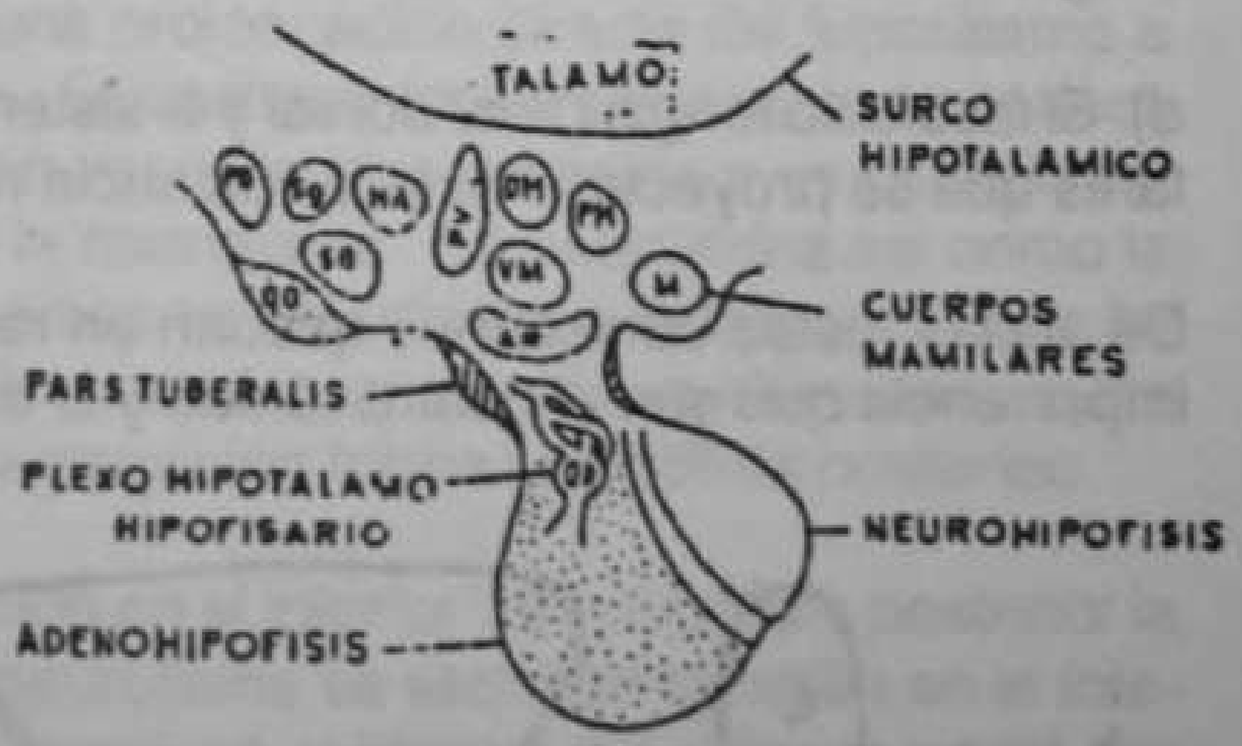


Fig. 3-2. Nucleos del hipotálamo: PO: núcleo preoptico. SO: núcleo supraquiasmatico. SO: núcleo supraoptico. PV: núcleo paraventricular. DM: nucleo dorsomediano. VM: núcleo ventromediano. PM: núcleo premamilar. M: núcleo mamilar. AR: núcleo arcuato.

Conexiones aferentes del Hipotálamo:

Entre las conexiones aferentes del Hipotálamo podemos citar

a) El fascículo medio del cerebro anterior, que vincula el rinencéfalo con los núcelos preópticos, el área hipotalámica lateral y

el complejo mamilar.
b) El fórnix o trígono cerebral que desde el hipocampo dentro del sistema límbico, distribuyen fibras en el hipotálamo medio anterior en la zona de los cuerpos mamilares.

c) Las estrias terminales, que se extienden desde la amígdala hasta el área hipotalámica anterior y el núcleo ventromediano.

d) El haz de Schultz o faciculo longitudinal dorsal, que desde el tronco cerebral se distribuye por los núcleos premamilares, el área hipotalámica lateral y los núcleos posteriores.

e) Otras aferencias menos importantes, como las fibras corticohipotalámicas y las opticohipotalámicas.

Conexiones eferentes del Hipotálamo:

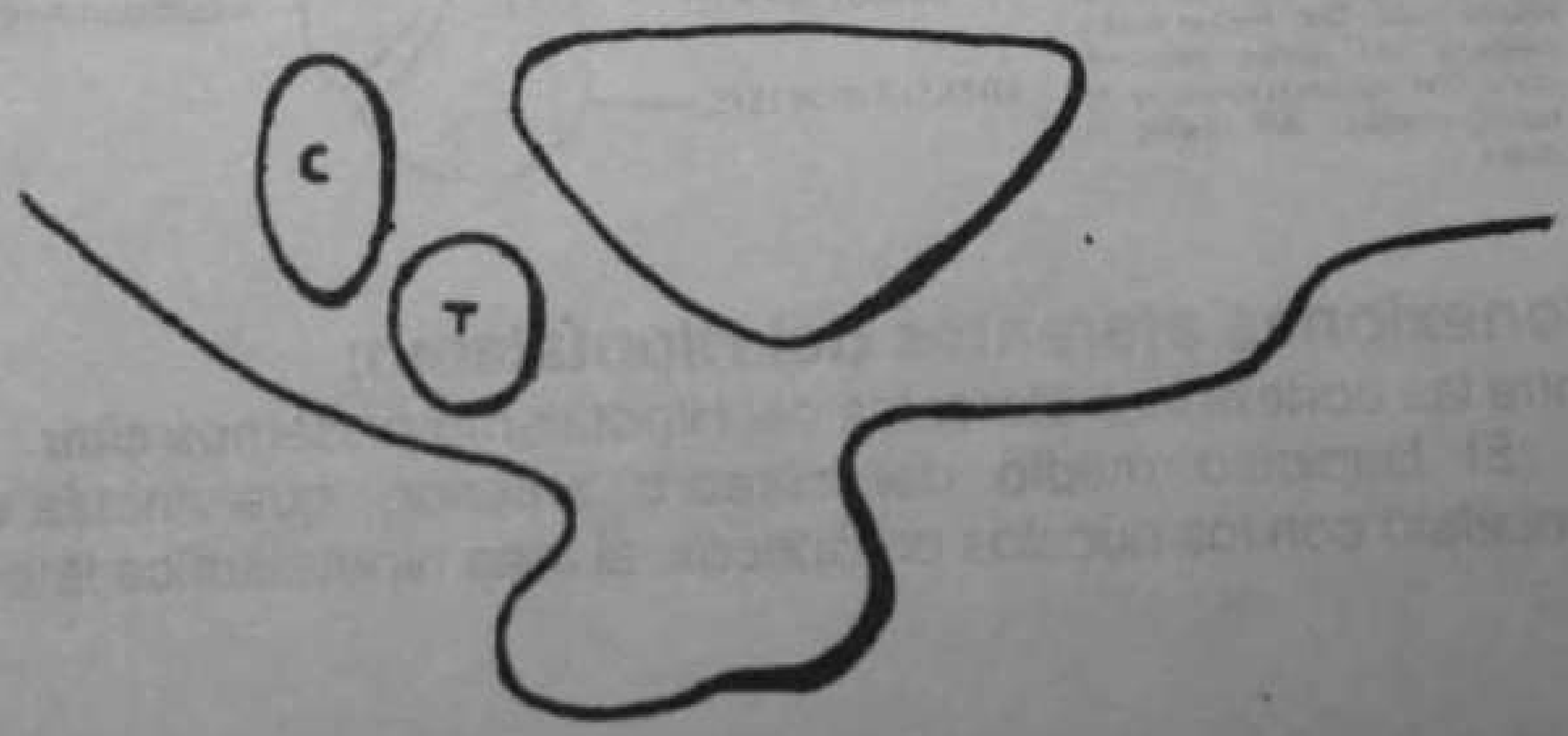
a) El tracto hipotalamicohipofisiario, que se extiende desde el núcleo supraóptico y paraventricular hasta la hipófisis posterior.

b) El tracto mamilohipotalámico que de la parte media de los cuerpos mamilares se dirigen al tálamo.

c) El tracto mamilotegmentario, que de los cuerpos mamilares se dirigen a la formación reticular mesencefálica.

d) El fascículo longitudinal dorsal y el sistema de fibras periventriculares que se proyectan hacia la sustancia reticular mesencefálica.

De todas estas conexiones quedan en resumen en dos zonas de importancia que son el centro tónico y el centro cíclico



Es útil considerar la función de la gonadotropina que se halla bajo el control de dos centros distintos en el hipotálamo, un centro tónico responsable del nivel basal día a día de las gonadotropinas y que responde a los efectos del feedback negativo de los esteroides, y un centro cíclico responsable en el cerebro de la mujer de la oleada de gonadotropinas de la mitad del ciclo.

Estudios realizados en ratas han indicado que el centro tónico con axones relativamente cortos están localizados en la parte media de hipotálamo basal.

Se admite que el centro cíclico con axones largos está situado en la porción anterior del hipotálamo en el área preóptica. Las neuronas sensibles a el feedback positivo de los estrógenos pueden transmitir directamente GnRH al sistema portal o ejercer influencia sobre las neuronas tónicas para liberar GnRH

Estudios clásicos en roedores han indicado que el centro cíclico en el macho se halla permanentemente anulado por la exposición a la testosterona durante el periodo crítico de la diferenciación hipotalámica. . Este efecto concuerda con el principio de la diferenciación sexual, es decir que la aparición de testosterona impone la diferencia masculina, mientras que su ausencia permite el desarrollo femenino.

Vía Hipofisiaria Posterior.-

La hipófisis posterior es una prolongación directa del hipotálamo a la vía del tallo hipofisiario. Las células en los núcleos supraópticos y paraventriculares forman vasopresina, oxitocina y un péptido recientemente descubierto la neurofisina. La neurofisina así como la vasopresina y la oxitocina son transportadas a lo largo del tallo hipofisiario hasta la hipófisis posterior, en donde se almacena en los axones terminales, cuya agregación forma la hipófisis posterior.

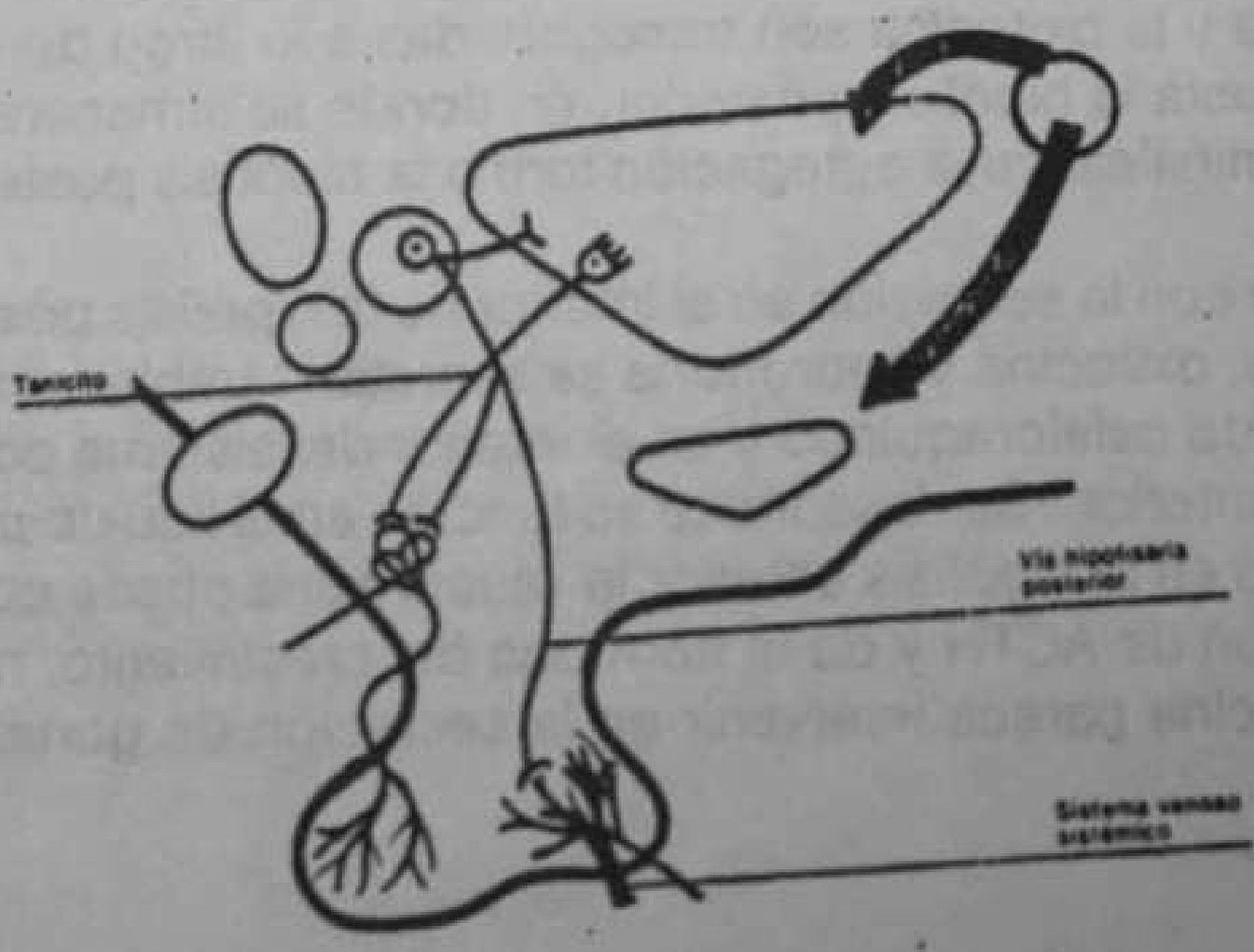
Juntamente con la secreción en el interior de la hipófisis posterior la vasopresina, oxitocina y neurofisina se secretan también en el interior del líquido cefaloraquídeo y en el interior del sistema portal por la hipófisis anterior. Se desconoce su función en el líquido cefaloraquídeo, pero en la hipófisis anterior la vasopresina puede contribuir a la secreción de ACTH y de la hormona del crecimiento, mientras que la oxitocina parece intervenir en la secreción de gonadotropinas.

Parece existir dos neurofisinas distintas. Una se conoce como neurofisina nicotina, a causa que la hemorragia o la administración de nicotina aumenta los niveles circulantes de esta neurofisina. La otra se denomina neurofisina estrógeno debido a que la administración de estrógenos suelen aumentar los niveles en la sangre periférica y se comprueba un valor máximo en la mitad del ciclo en el momento de la oleada de LH. Los niveles elevados de neurofisina persisten también durante más tiempo que la oleada de LH.

Puesto que la GnRH y la Oxitocina son sustratos competitivos para las enzimas de degradación hipotalámica, se ha emitido la hipótesis de que la oxitocina en la sangre portal en la mitad del ciclo puede inhibir el metabolismo de la GnRH, aumentando así la cantidad de GnRH disponible para estimulación de las Gonadotropinas.

Tanicitos:

Una via significativa para la influencia hipotalámica puede ser el liquido cefaloraquídeo. Los tanicitos son células ependimarias especializadas, cuyos cuerpos celulares ciliados revisten el tercer ventrículo sobre la eminencia media. Las células terminan en los vasos portales y pueden transportar materiales desde el líquido cefaloraquídeo ventricular al sistema portal, por ejemplo, sustancia de la glándula pineal. Los tanicitos varian morfológicamente según la respuesta de los esteroides, y muestra cambios morfológicos con el ciclo ovárico.



Neurotransmisores:

Las señales procedentes del ambiente externo así como los centros superiores del sistema nervioso central, pueden modificar la actividad de la GnRH a través de un conjunto de neurotransmisores que son los derivados de las catecolaminas (dopamina-noradrenalina) de las indolaminas (serotonina-melatonina), de la acetilcolina, GABA y la sustancia P, y las neurofisinas.

Catecolaminas:

El cerebro humano contiene grandes cantidades de noradrenalina y dopamina las cuales se hallan en los cuerpos celulares de las neuronas así como en sus axones y en los terminales presinápticos.

El término catecolamina denomina a una molécula que contiene un núcleo catecólico (un anillo bencénico con dos grupos hidroxilos) y una amina. La biosíntesis de las catecolaminas reconoce como precursor al aminoácido L-tirosina incorporado con la dieta. El primero y fundamental paso de la cadena de biosíntesis comprende la hidroxilación de la L-tirosina a L-dihidroxifenilamina (L-dopa) por la enzima tirosina hidroxilasa. Esta enzima se halla solamente en las células que son capaces de producir catecolaminas. Sobre la L-dopa así formada actúa otra enzima, la Dopa-decarboxilasa, que la convierte inmediatamente en dopamina (DA) por extracción de un grupo COOH en la cadena lateral. Las neuronas (y también las células cromafínicas) que son capaces de sintetizar noradrenalina (NA) tienen la enzima dopamina-hidroxilasa, la que introduce un grupo hidroxilo en el carbono beta de la cadena lateral de la DA. Dado que sólo células que contienen estas enzimas son capaces de sintetizar noradrenalina (NA) tiene la enzima dopamina-hidroxilasa, la que introduce un grupo hidroxilo en el carbono beta de la cadena lateral de la DA. Dado que sólo células que contienen estas enzimas son capaces de sintetizar NA, ella ha sido propuesta en el SNC como "marcador" para estudios de localización de tales neuronas en el cerebro. La NA es finalmente convertida en adrenalina (esto sucedería en muy pocas neuronas del cerebro) por acción de la enzima feniletanolamina N-metiltransferasa

Las moléculas de catecolaminas se hallan almacenadas principalmente en las terminales nerviosas de las neuronas, en estructuras especializadas llamadas vesículas sinápticas. Ademas existiría un "pool" de catecolaminas libres extracelulares que se hallarian en un

estado de equilibrio con las almacenadas en la vesícula. Cuando se produce la activación celular y la neurona es despolarizada, son liberadas grandes cantidades de moléculas de catecolaminas a nivel de la sinapsis. La mayor parte es captada por el receptor postsináptico y el remanente es recaptado por la neurona de origen, en un proceso de ahorro muy importante. Las catecolaminas así liberadas sufren la degradación metabólica por vía de 2 enzimas específicas, la catecol-Ometil-transferasa (COMT) que metila un grupo hidroxilo en el anillo catecólico, y la monoaminoxidasa (MAO) que remueve el grupo amino. Los aldehídos pra la DA y a ácido vainililmandélico para la NA, siendo estos metabolitos inactivos, los mayores productos de excreción de las catecolaminas.

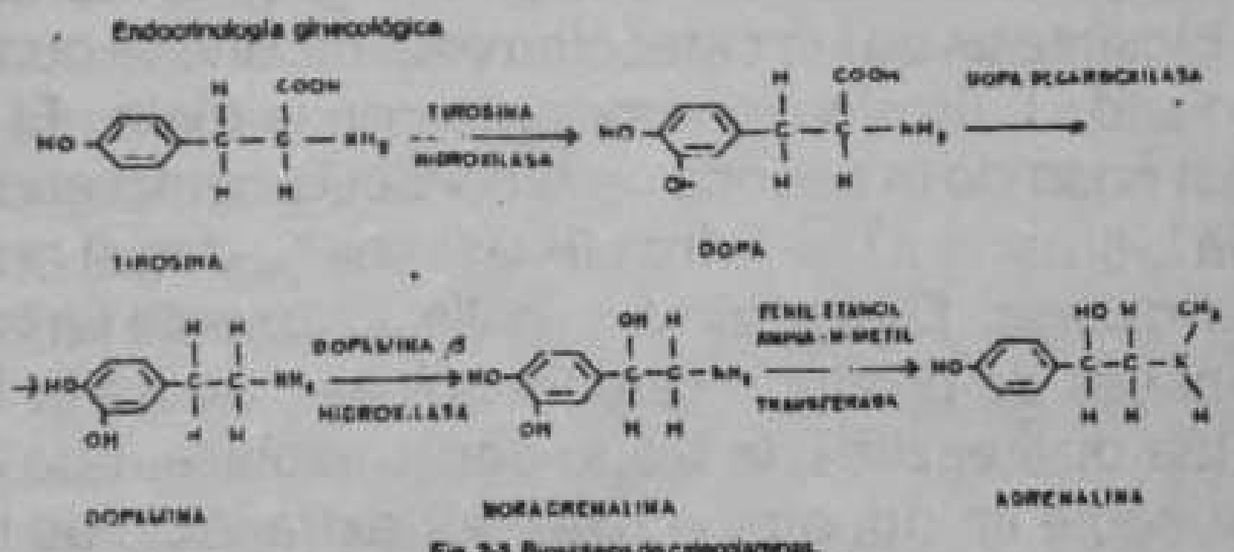


Fig. 3-3. Biosíntesis de catecolaminas.

Indolaminas:

La Serotonina (5-hidroxitriptamina) es considerada en la actualidad como un neuritransmisor a nivel del SNC. Las neuronas sintetizan la serotonina a partir del triptófano incorporado con la dieta, el que es hidroxilado para transformarse en 5-hidroxitriptamina.

La importancia de la serotonina como transmisor sináptico ha sido enfatizada últimamente con ralción a un probable mecanismo serotoninérgico en el control de la secreción de prolactina por la hipófisis.

La degradación enzimática de la serotonina se halla a cargo de enzima MAO, la que la transforma en 5-hidroxindol-acetaldehido, para finalmente ser eliminada como ácido 5-hidroxindolacético.

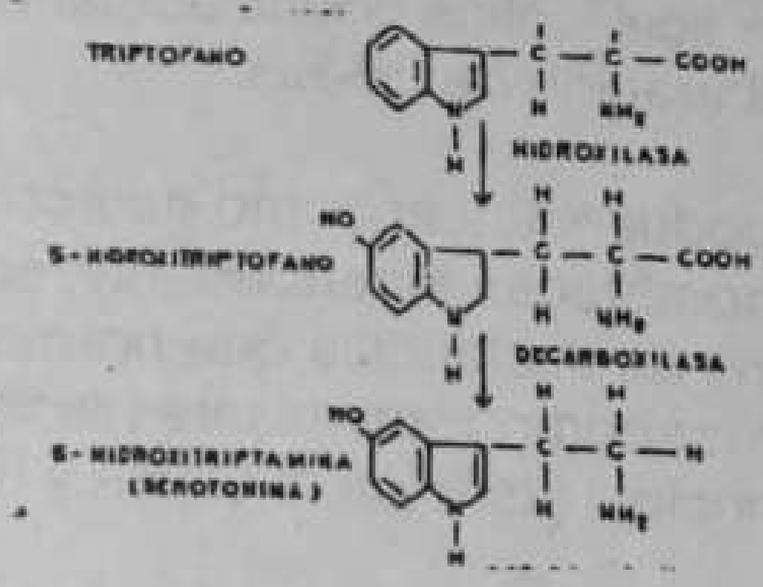


Fig. 3-4 Biosíntesis de serotonina.

La serotonina actúa como precursor de la síntesis de melatonina o N-acetil-5-metoxitriptamina en la glándula pineal. En los pinealocitos se hallan las dos enzimas específicas capaces de llevar a cabo este proceso, la serotonina-N-acetiltransferasa, que transforma la serotonina en N-acetil-serotonina, y la hidroxindol-O-metil transferasa (HOMT), que la metila convirtiéndola en la melotonina.

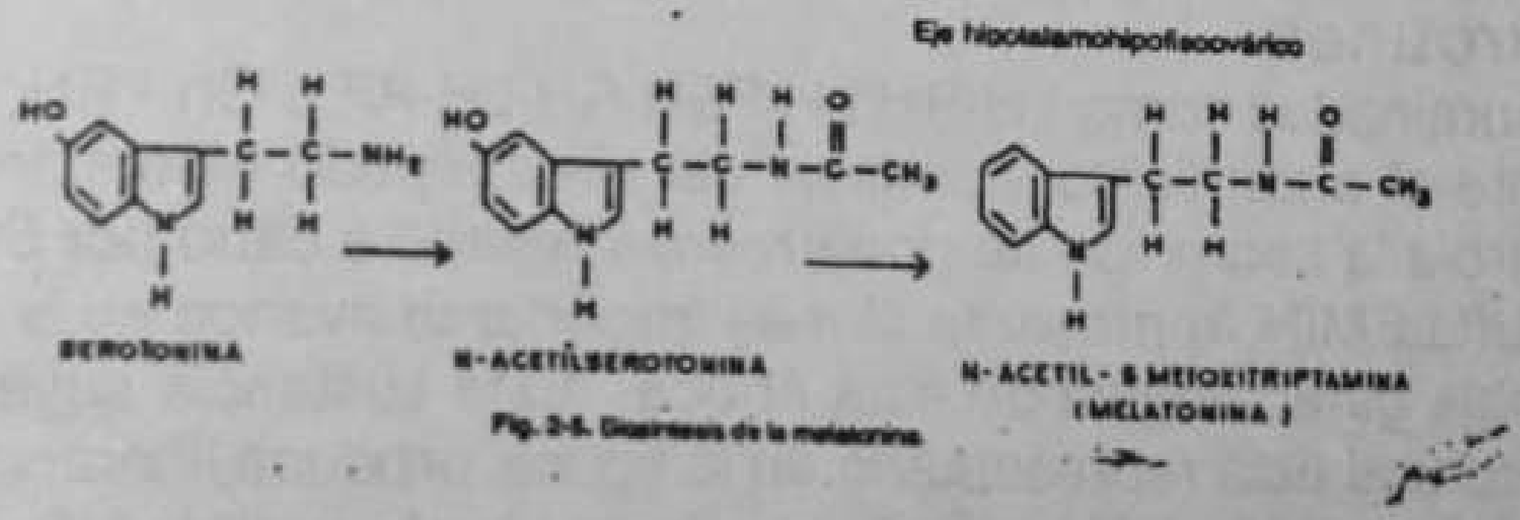


Fig. 3-5. Biosíntesis de la melatonina.

Nos hemos referido anteriormente a la probable participación de la glándula pineal a través de la melatonina en el control de la secreción gonatrófica y en el ciclo reproductivo de los mamíferos.

Acetilcolina:

En realidad debemos considerar la acetilcolina junto con las dos enzimas que intervienen en su formación (colinacetilasa) y degradación (acetilcolinesterasa), dado que en el proceso de transmisión sináptica en los sistemas colinérgicos la importancia de estas dos enzimas es tan fundamental como la de la acetilcolina misma. Es

innegable en la actualidad el papel que como trasmisor sináptico desempeña la acetilcolina en ciertas regiones del SNC. Estudios experimentales en animales de laboratorio, tanto in vitro como in vivo, demostraron que la acetilcolina podría actuar a nivel hipotalámico incrementando la liberación de LH-RH.

Otras sustancias que podrian actuar como neurotransmisores en el SNC: Además de las nombradas anteriormente, en la actualidad se considera que una serie de sustancias que normalmente se hallan en el SNC pueden actuar como transmisores sinápticos. De entre ellos, han merecido principal atención el GABA y la sustancia P.

Hormonas Hipotalámicas:

El aislamiento y posterior síntesis de los péptidos hipotalámicos capaces de controlar la secreción hipofisiaria es reciente. Estas sustancias han recibido diferentes denominaciones: Factores de liberación (o inhibición), hormonas hipotalámicas hipofisotropas, hormonas hipotalámicas reguladoras, etc., no obstante esta abundante sinomimia no existe confusión en el uso de las diferentes denominaciones con que aparecen en la literatura especializada.

Hormona hipotalámica liberadora de Gonadotrofinas

Denominadas como LH-RH,LH/FSH-RH,LH-RF o Gn + RH; posiblemente el aislamiento y síntesis del decapéptido hipotalámico que controla la secreción de gonatrofinas llevado a cabo por SCHALLY y GUILLEMIN, representa el más importante avance en la endocrinología ginecológica de esta época. Esta sustancia cuya fórmula estructural está representada en la figura, produce liberación por la hipófisis de LH y FSH, siendo mucho mayor la cantidad de la primera que de la segunda que es liberada, tanto in vitro como in vivo.

En un principio se postuló la existencia de dos factores liberadores para la gonadotrofinas, uno para la LH y otro para la FSH, pero hasta el presente no ha sido posible demostrar la existencia de un factor liberador de FSH exclusivamente; en la actualidad se acepta que el decapéptido descubierto por Schally y Guillemin es la hormona hipotalámica liberadora de ambas gonadotrofinas. Esta discrepancia partió de hecho de que la respuesta en cuanto a secreción de gonadotrofinas era mucho mayor y más rápida para la LH que para la FSH.

Por otra parte se sabe que la respuesta al estímulo con la LH-RH en la mujer varía con la edad, las púberas tienen un patrón de respuesta diferente del de la mujer adulta y la postmenopáusica y también con las distintas fases del ciclo menstrual. Actualmente se considera que la diferente respuesta en la secreción de LH y FSH se debería a la influencia de los esteroides gonadales, los que "modularían" la respuesta hipofisaria. La LH y RH no slo producen la liberación de LH y FSH por la hipófisis, sino que estimularía a su vez, la síntesis de "novo" de dichas hormonas. Esto ha sido demostrado no sólo experimentalmente sino a mujeres a las que se les administraron inyecciones repetidas de 50g. de LH-RH cada 90 minutos por vía intravenosa, demostrándose la respuesta de que la LH y FSH eran mayores en cada inyección con relación a las anteriores. En cuanto a la biosíntesis del decapéptido LH-RH por las células peptidérgicas hipotalámicas de la Eminencia Media, se ha propuesto un mecanismo enzimático similar al del TRH, la producción de LH-RH se halla bajo un fuerte y específico control catecolinérgico, siendo la noradrenalina la principal amina relacionada a este proceso. Una vez vertido el decapéptido hipofisiario, es transportado hacia la adenohipófisis donde ejerce su acción mediante un mecanismo común a las hormonas peptídicas, esto es, a través del sistema receptor específico de membrana adenilciclasa AMP cíclico.

Otras sustancias aisladas del Hipotálamo con posible intervención en la regulación de la secreción hipofisaria:

Existe en la actualidad suficiente evidencia experimental para considerar a otros grupos péptidos, que han sido aislados del hipotálamo, como probables modificadores del comportamiento de la secreción de ciertas hormonas hipofisiarias así como de ciertas actividades cerebrales. Las más importantes de estas sustancias son las denominadas ENDORFINAS (alfa, gamma y beta endorfinas). El término endorfina deriva de la comprobación de la existencia en el cerebro de los mamíferos de receptores específicos para los opiáceos y de sustancias (llamadas en principio morfinas endógenas) que se ligaban específicamente a dichos receptores. Las endorfinas tienen actividad similar a la morfina. Inyectadas en las cavidades ventriculares de los animales de experimentación les producen analgesia-anestesia y profundas modificaciones del comportamiento (catatonía), las que son revertidas por los antagonistas de la morfina (naloxona). Su posible vinculación con la secreción de las trofinas está en investigación.

Hipófisis:

Breves nociones de Embriología, Anatomía e Histología:

En el ser humano la hipófisis o pituitaria para los anglosajones, tiene en condiciones normales, un diámetro mayor no superior de 1.5 cm y un peso de 0.5-0.6g, que en la mujer embarazada puede llegar a 1g. Esta glándula se aloja en una estructura ósea del hueso esfenoides, la silla turca, cuyo diámetro anteroposterior no debe ser siperior a 1.07 cm. y su profundidad no exceda de 1.21. cm. en la radiografia lateral; su superficie, tomando en cuenta el plano medio sagital no debe sobrepasar los 130 mm2.

La hipófisis se encuentra cubierta sin solución de continuidad por una extensión de duramadre que la cubre a manera de diafragma, excepto en su extremo superior donde existe un orificio de tamaño variable a través del cual pasa el infundíbulo o tallo hipofisiario que comunica con el hipotálamo subyacente. Rodean las hipófisis senos venosos, las arterias carótidas internas y ramas nerviosas del trigémino y de los nervios de la musculatura intrínseca del globo ocular; por encima de ella, además del hipotálamo, se encuentra el denominado quiasma óptico.

La Compleja estructura glandular que es la hipófisis tiene su razón de ser en su doble origen embriológico: por un lado deriva del ectodermo que rodea el techo de la boca o ectodermo bucal, el que forma una saculación que va a constituir la bolsa de Rathke; por el otro, del ectodermo neural mediante una evaginación (proceso infundibular) del piso del tercer ventrículo.

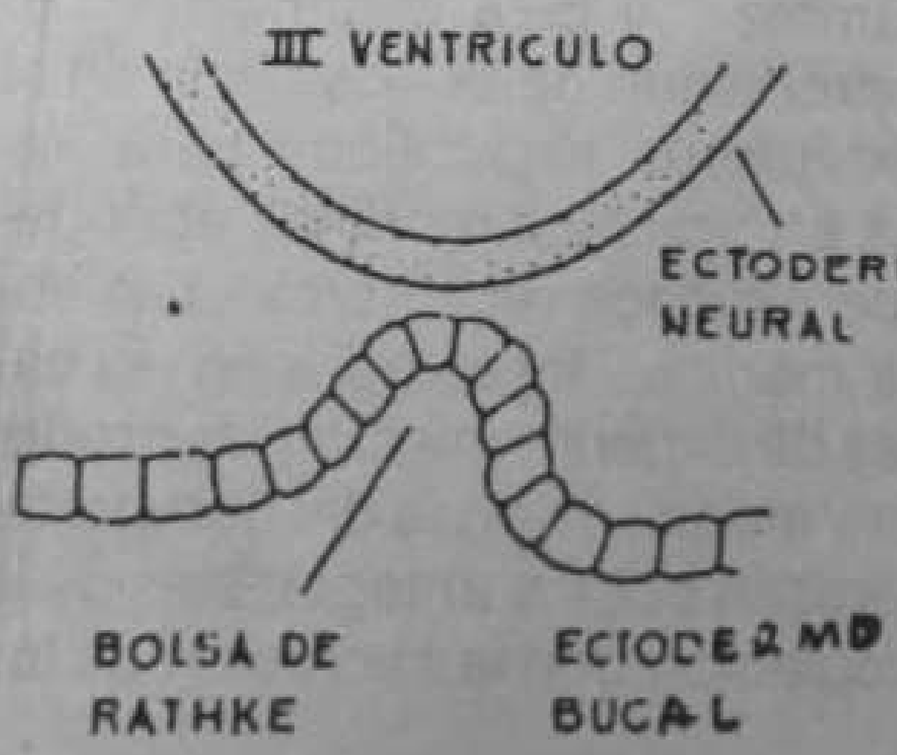


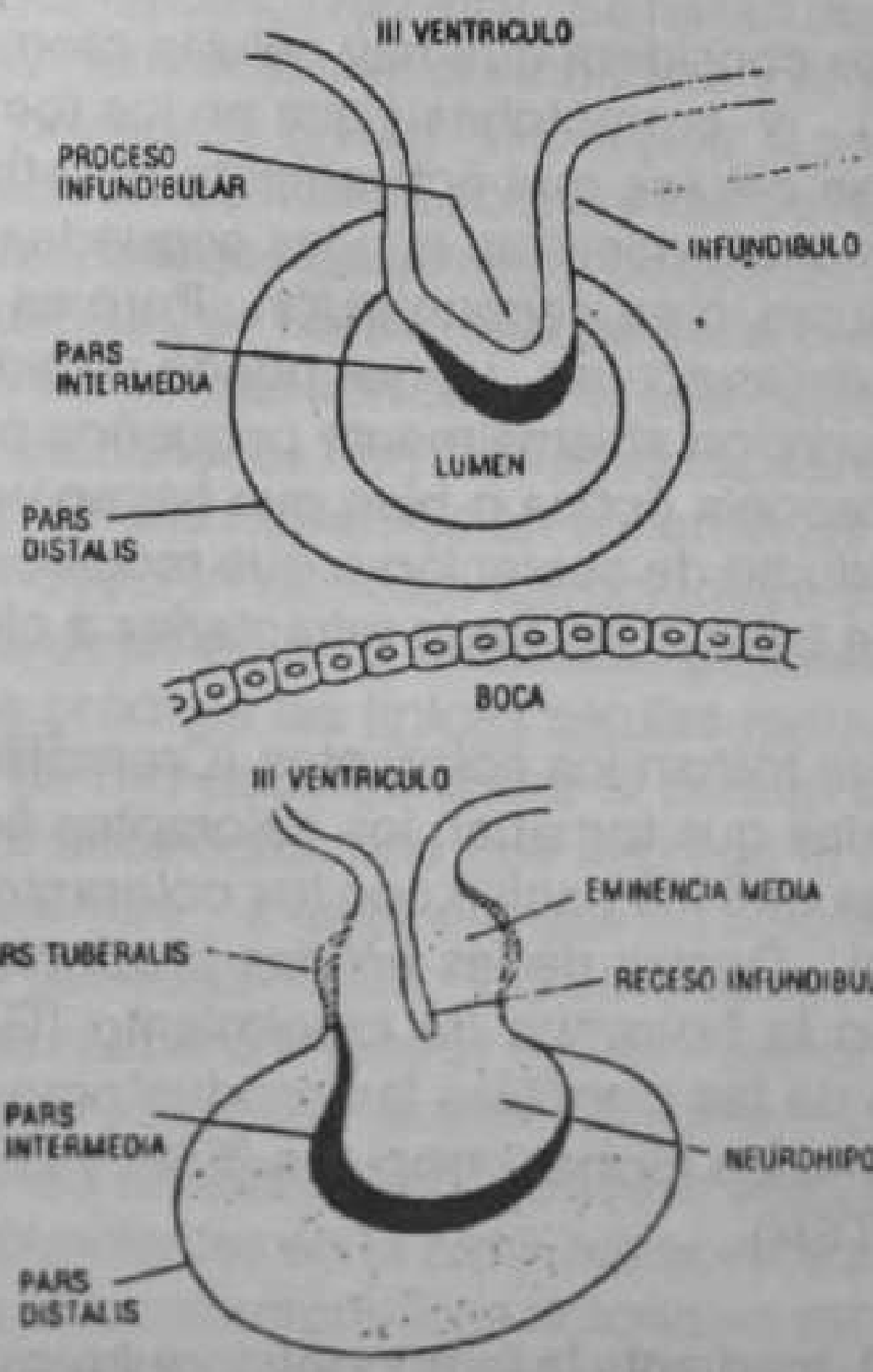
Fig. 8-6 Embriogénesis d

La Bolsa de Rathke forma una especie de vesícula dentro de la cual protruye el proceso infundibular, el que termina por ser rodeado por el crecimiento hacia arriba que realiza la bolsa de Rathke.

Una vez finalizado el desarrollo, la hipófisis queda constituida por una estructura que tiene

dos partes netamente diferenciales: la hipófisis anterior, como se llama en los textos antiguos, adenohipófisis o porción glandular, y la hipófisis posterior neurohipófisis o pars nerviosa de la hipófisis.

La adenohipófisis consta de tres componentes que derivan de distintas zonas de la bolsa de Rathke. La Pars Distalis, originada en el pliegue anterior de dicha bolsa y en la cual se encuentran las células que sintetizan hormonas; la Pars Intermedia, que proviene de la zona inmediatamente adyacente al ectodermo neural y que en los vertebrados inferiores producen la hormona Melanocitoestimulante (MSH), cuyo significado en el ser humano es aún motivo de discusión; y la Pars Tuberalis, que deriva de las proyecciones laterales de la bolsa de Rathke que se extiende hacia arriba rodeando al saco infundibular.



La hipófisis posterior o mejor, la neurohipófisis, es una extensión ventral del hipotálamo y está compuesta también por tres partes: el Lóbulo Neural o Proceso infundibular propiamente dicho, extremo distal del saco infundibular; el Infundíbulo, porción que comunica el lóbulo neural con el piso del tercer ventrículo, y la Eminencia Media, ensanchamiento del extremo superior del infundíbulo que en realidad forma parte del hipotálamo.

La población celular de la adenohipófisis y más propiamente dicha, de las Pars Distalis, es rica en células que difieren unas de otras de en tamaño, forma, granulalidad y propiedades tintoriales. Anteriormente se dividían a las células de la adenohipófisis en cuanto a su afinidad por diferentes colorantes en Eosinófilas, Cianófilas y Cromófilas. En la actualidad se ha demostrado que esto puede ser un simple artificio que revele un particular estado funcional de las células en un determinado momento. En realidad los estudios inmunohistoquímicos y la microscopia electrónica han aclarado muchos puntos obscuros referidos a qué tipo celular segregaba determinada hormona.

Clásicamente se considera que hay células cromófilas (que toman los colorantes) y cromófobas (que no los toman) y que las primeras presentan células que activamente sintetizan, almacenan y segregan hormonas, mientras que las segundas serian células en reposo, inmaduras, o en degeneración. Pero es posible que éstas también sean células activas, ya que puede suceder que contengan gránulos de secreción abismalmente pequeños para ser demostrado por la microscopía óptica o bien que hayan vertido muy recientemente su producto de secreción o que modificaciones del "micro medio ambiente celular" las haga refractarias a ciertos colorantes.

A las células que toman los colorantes (Cromófilas) se las subdividió a su vez en las que tomaban los colorantes ácidos (acidófilas o Eosinófilas) y las que los hacían con los colorantes básicos (Basófilas o Cianófilas). Dentro de las células productoras de hormonas proteicas, como la hormona de crecimiento (GH) y la prolactina (PRL), y dentro de las cianófilas las productoras de hormonas glucoproteicas como las Gonadotropinas (FSH y LH) y la hormona Tiroestimulante (TSH).

En la actualidad, mediante la inmunohistoquímica, esto es, el uso de anticuerpos específicos para una hormona dada que permite reconocer dentro de diferentes tipos celulares, la célula que específicamente produce dicha hormona (antígeno), la Microscopía Electrónica, que posee un alto poder de resolución y el desarrollo de técnicas de Autorradiografía, se ha llegado al concenso de que existen grupos celulares específicos que sintetizan, almacenan y segregan determinados tipos de hormonas en forma de gránulos secretorios. En realidad la mayor controversia actual se centra en saber si el ta-