

maño de los gránulos pueden ser usados como el mejor criterio de identificación de cada tipo celular.

Por ultramicroscopía se han descrito seis tipos celulares diferentes de la adenohipófisis y son los Somatotropos: Es el tipo de célula más numeroso en la adenohipófisis de los primates, en la pars distalis representa alrededor de la mitad de la población celular de una hipófisis normal del adulto. Se hallan en toda la adenohipófisis y tiende a concentrarse en la periferia, excepto en áreas adyacentes a la pars intermedia. El tamaño oscila entre unos 300 a 450 mU y su forma es redondeada, oval y a veces poligonal. Produce la hormona del crecimiento (GH). Lactotropos: Actualmente las células que constituyen este tipo, pueden ser bien diferenciados de las somatotrofas por su mayor tamaño (700 mU). Se hallan dispersas en la pars distalis y son muy numerosas en el embarazo y la lactancia. Son las productoras de prolactina (PRL). Tirotropos: Las células pertenecientes a este tipo son las menos abundantes de la pars distalis. Su tamaño es variable, aunque usualmente pequeño. Los gránulos son demasiado pequeños y se hallan en la periferia celular. Gonadotropos: En este tipo las células son de forma redondeada u oval y están estrechamente relacionadas con los vasos capilares. Su tamaño es intermedio, los gránulos de secreción varían entre 150 (o menos) y 250 mU. Se han descrito cambios estructurales con relación al estado hormonal de privación o saturación de esteroides gonadales (así la castración produce las típicas células redondas "en anillo" o de "castración") no hay acuerdo sobre si existen dos tipos diferentes de células gonadotropas, uno que segrega el FSH y otro la LH, si bien hay argumentos a favor de que un solo tipo celular puede segregar ambas gonadotropinas. Corticotropos: Las células aquí existen en escaso número en los primates. Su forma es irregular y los gránulos de secreción son pequeños y muy abundantes con un halo claro periférico característico, tiende a unirse en claros o áci-nos y son muy abundantes en la zona adyacente a la pars nerviosa. Se sospecha que sus características tintoriales así como su tamaño han llevado a confundirlas con las células cromóforas. Melanotropos: la microscopía electrónica ha permitido identificar en animales inferiores dos tipos de células, las del tipo I más abundantes con gránulos pequeños y de forma estrellada y los del tipo II con gránulos de 300 a 350 mU más abundantes que las anteriores. En ambos tipos celulares se han señalado cambios después de la adrenalectomía o de la administración de glucocorticoides o de ACTH, así como en la enfermedad de Cushing. Por último cabe mencionar a las

denominadas células cromóforas que no contienen, o los tienen en ínfima cantidad, gránulos de secreción. Este tipo celular abarca casi el 40% de la población celular de la adenohipófisis en los animales jóvenes y dado que se ha hallado células presuntamente cromóforas eran en realidad cromófilas con muy pequeños gránulos, se piensa que este grupo celular corresponde en realidad a células precursoras de células cromófilas o bien representan diversos estadios de estas (comienzo o fin de secreción).

La población celular de la Neurohipófisis es escasa y está representada por los pituicitos, células de tamaño y forma variable cuya verdadera función no está determinada, creyéndose que cumple la función de sostén y de transporte nutritivo, aunque se les ha atribuido la capacidad de liberar hormona antidiurética (ADH) y ocitósica almacenada en la neurohipófisis. El mayor constituyente de la neurohipófisis son los axones de la neurona de los núcleos supraóptico y paraventricular hipotalámicos de esos núcleos. Dichas hormonas son almacenadas en la neurohipófisis y serían liberadas bajo estímulos apropiados.

Otros componentes celulares neurohipofisarios son las células neurogliales y en la porción más superior, las células endimarias o tanicitos, sobre cuyo probable papel en el transporte desde y hacia el líquido cefalorraquídeo nos hemos ocupado anteriormente.

Hormonas Hipofisarias:

Consideraremos a continuación las principales hormonas adenohipofisarias, comenzando por las gonadotrofinas dada su importancia en endocrinología ginecológica.

Hormona Folículoestimulante: FSH

Es una glucoproteína cuyo peso molecular es alrededor de 30 mil y se halla constituida (como las otras glucoproteínas LH y TSH) por dos subunidades: alfa y beta. La subunidad alfa es casi idéntica a la subunidad alfa de la LH y TSH. El contenido de carbohidratos es variable según las especies, oscila entre 7 y 26%. Los principales carbohidratos identificados en la molécula de FSH son: Ácido Siálico, Manosa, Galactosa, Fucosa, Glucosamina y Galactosamina. La actividad hormonal parece radicar en la subunidad beta, aunque algunos autores sugieren que la subunidad beta tiene baja actividad

hormonal puesto que la potencia se restablece al combinarla con una subunidad alfa sea de la misma FSH o de LH o TSH.

La fuente de producción son los gonadotropos y se especula que las células adenohipofisarias producirían un exceso de subunidades alfa y que solamente la producción de subunidades beta sería la estrechamente controlada.

Hormona Luteinizante (LH):

También es una glucoproteína constituida por dos subunidades (alfa y beta). Su peso molecular oscila entre 26 mil y 34 mil, según las especies. El contenido de ácido Siálico es menor que la FSH y los dos carbohidratos hallados en su molécula son los mismos que los de los de la FSH. Experimentos de disociación y recombinación de sus dos subunidades con dos subunidades de otras hormonas (principalmente TSH) han demostrado restablecer la potencia biológica de la subunidad beta de LH. La LH es producida por gonadotropos, especulándose sobre la existencia de gonadotropos específicos para la secreción de LH o FSH.

Hormona Lactogénica, Luteotrofina o Prolactina (PRL LTH):

La existencia de la PRL en una gran variedad de vertebrados no humanos se conoce desde 1982, cuando STRICKLER y GREUTER descubrieron que la lactación podía ser iniciada y mantenida en ratas ovariectomizadas y en pseudopreñez mediante la inyección de extractos de hipófisis anterior. Sin embargo su aislamiento de la hipófisis humana con una hormona diferente de la GH es de reciente data.

La denominación de Luteotrofina (LTH), proviene de que en los roedores ésta hormona tiene acción trófica sobre el cuerpo amarillo, acción esta que no ha sido demostrada en el ser humano. Además un exceso de PRL circulante, como ocurre en los estados hiperprolactinémicos, puede tener efectos luteolítico. Es segregada por los Lactotropos, su peso molecular es de alrededor de 24 mil y al igual que la GH, es una proteína lineal de 198 aminoácidos. La importancia de la PRL en la actualidad ha crecido grandemente desde la introducción del radioinmunoanálisis específicamente para esta hormona, lo que ha permitido conocer su participación en ciertos cuadros clínicos vinculados con la reproducción humana.

Hormona Melanocitoestimulante (MSH):

La existencia en un principio de la hipófisis que oscurecería la piel de los batracios era conocida desde antiguo. Posteriormente investigaciones demostraron que en otras especies, incluyendo al hombre, existen sustancias (polipéptidos) producidas en la pars intermedia hipofisaria con propiedades similares. Actualmente han sido descritos dos polipéptidos, la alfa-MSH y la beta-MSH, cuya estructura química guarda cierta similitud con la ACTH. La alfa-MSH es idéntica a los primeros 13 aminoácidos de la ACTH y la beta-MSH tiene igual disposición estructural en 9 de los 22 aminoácidos de su cadena cuando se lo compara con la ACTH y la alfa-MSH.

En la especie humana no ha podido demostrarse claramente la existencia de MSH

Hormona Tiroestimulante o Tirotrofina (TSH):

Es la tercera glucoproteína, también constituida por dos subunidades alfa y beta y cuyo peso molecular es alrededor de 28 mil. El contenido de carbohidrato es del 7 al 8%. Cuando se separan las dos subunidades, la alfa parece estar desprovista de actividad hormonal, siendo la subunidad beta la parte activa de la molécula. Es segregada de la adenohipófisis por los tirotropos.

Hormona del crecimiento, Somatotrofina (GH o STH):

la hormona del crecimiento lineal es una proteína lineal constituida por 191 aminoácidos, con peso molecular de alrededor de 21 mil y dos puentes disulfuros entre los aminoácidos Cistina 53-165 y Cistina 182-189. El contenido Hipofisario de GH representa el 4 al 10% del peso seco de la glándula. La hipófisis contiene por lo menos dos fórmulas biológicamente activas de GH, una denominada "Big" y otra "Little". Ambas formas han sido identificadas en el plasma sanguíneo y se cree que la forma "Big" podría representar la molécula de GH unida, formando un complejo con otras proteínas.

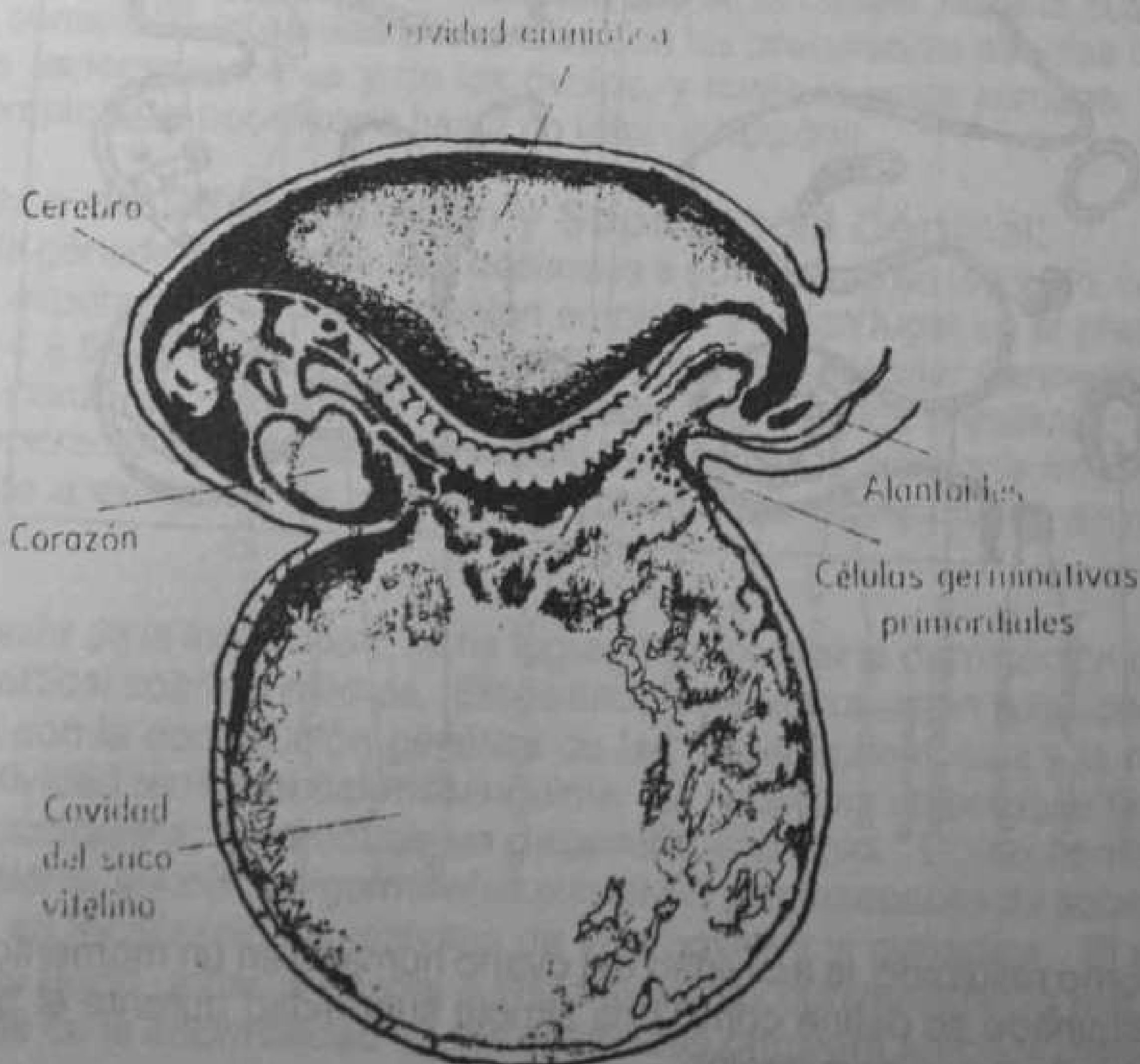
Hormonas Lipotróficas o Lipotrofinas (LPH):

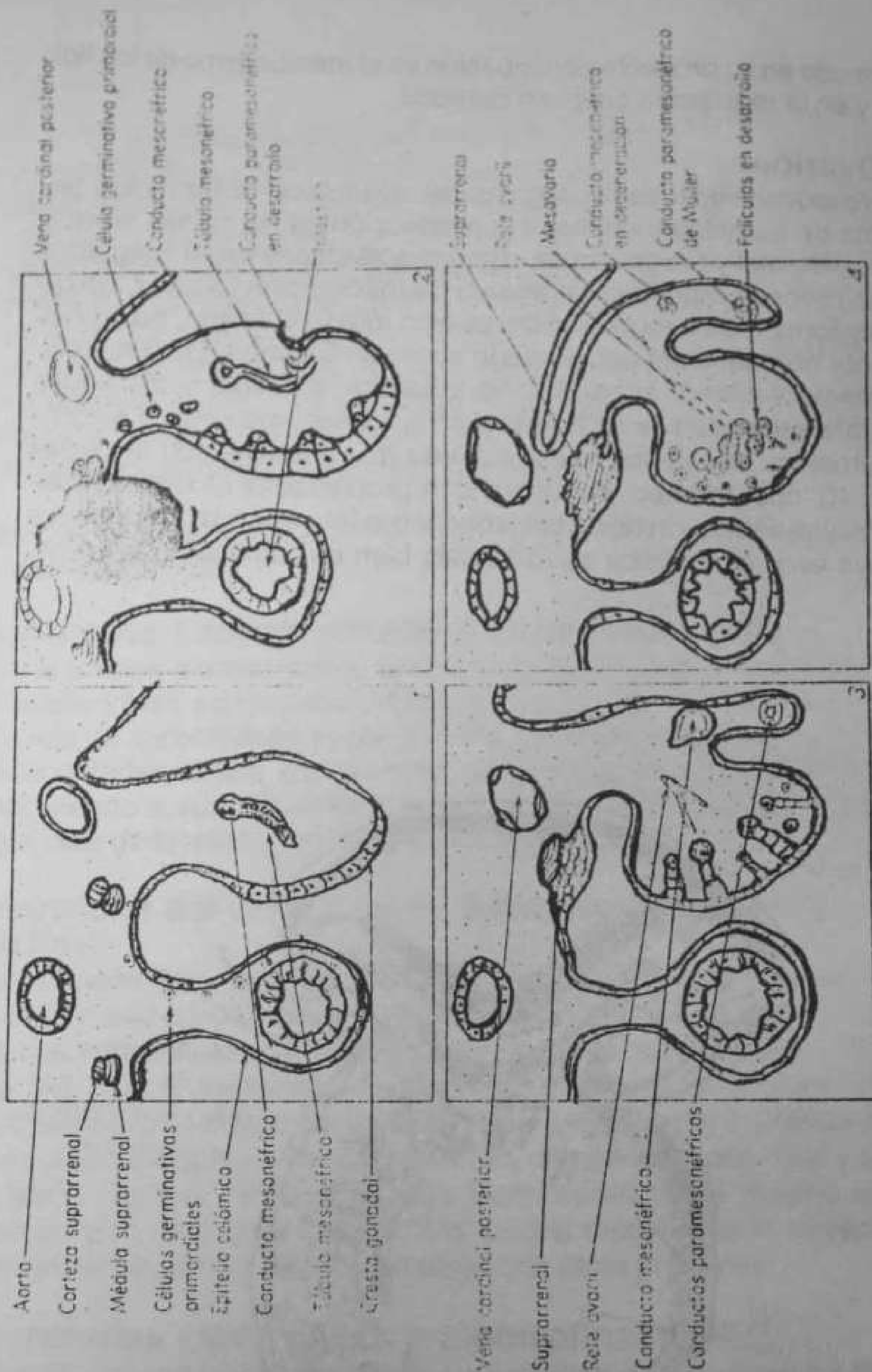
Han sido aislados dos péptidos con actividad de movilización de la grasa, la beta lipotrofina y la gamatrofina. La beta-lipotrofina tiene 90 aminoácidos y la gama-lipotrofina 58, que corresponden a los primeros 58 de la beta-lipotrofina. Tienen similitud, en la secuencia de aminoácidos con la ACTH y la MSH. El interés de estas moléculas

las reside en su probable participación en el metabolismo de los lípidos y en la regulación del peso corporal.

El Ovario.-

Las responsabilidades fisiológicas del ovario son la liberación periódica de gametos (oocitos) y la producción de hormonas esteroideas, estradiol y progesterona. Ambas actividades están integradas en un proceso repetitivo y continuo de maduración folicular, ovulación y formación y regresión del cuerpo lúteo. El ovario, por consiguiente no puede ser considerado como un órgano endócrino relativamente estático, cuyo tamaño y función aumenta y disminuye según la intensidad de las hormonas trópicas estimulantes. La gónada femenina es más bien una cubierta que contiene sub unidades (folículo, cuerpo lúteo, estroma), con propiedades biológicas diferentes y variables; un tejido heterogéneo sujeto a cambios continuos y cuya evolución cíclica se mide más bien en semanas que en horas.





Figs. 1 a 4. Esquema del desarrollo del ovario de la mujer.

Como resultado, la actividad del ovario humano en un momento determinado se define como una simple subunidad durante el breve período de su dominación

Embriología y diferenciación del Ovario:

Durante la vida fetal, el desarrollo del ovario humano puede ser estudiado en 4 fases: 1) fase gonádica indiferente; 2) fase de diferenciación y supremacía cortical; 3) período de multiplicación oogonial; 4) fase de formación del folículo.

Fase Gonádica Indiferente:

Aproximadamente hacia la quinta semana de la vida intrauterina, las dos gónadas constituyen prominencias morfológicamente consolidadas por encima del mesonefro, formando la eminencia gonádica. En esta época, aunque es posible la caracterización sexual de este tejido por los estudios de la cromatina sexual nuclear, la gónada es morfológicamente indiferente como testículo u ovario primordial. La gónada está compuesta de células primordiales germinales primitivas entremezcladas con células epiteliales en la superficie celómica y un núcleo interno de tejido mesonéfrico. Las células germinales se originan en el endodermo primitivo del saco ovular e intestino posterior y son reconocibles en este lugar antes de que se forme el mesonefros. Emigran a la prominencia gonádica, que es único lugar donde sobreviven en una traslación que se completa hacia la cuarta semana. Las células germinales son las precursoras directas de los espermatozoides y de los óvulos, y hacia la sexta semana, al completarse por mitosis hasta un total de 100.000.

Fase de Diferenciación y Supremacía Cortical:

Si la gónada indiferente está destinada a convertirse en testículo, cabe esperar que la diferenciación empiece y tenga lugar en el plazo de 4 a 6 semanas. La ausencia de evolución testicular (formación de cordones sexuales primarios medulares, túbulos primitivos, incorporación de células germinales), representa la evidencia implícita de la existencia de un ovario primitivo momentáneamente en reposo.

A pesar de la inactividad, se ha logrado demostrar la dominación de la cortical sobre la médula. Estos acontecimientos están relacionados con la constitución genética de las células germinales y la receptividad territorial del mesénquima. Si falta o es defectuosa factor cualquiera, se produce un desarrollo impropio. Como hemos señalado, las células germinales primitivas son incapaces de sobrevivir en localizaciones distintas de la prominencia gonádica. Si se forma tejido gonadal parcial o imperfecto, las consecuencias resultantes de la anomalía de los esteroides originará amplios defec-

tos morfológicos, reproductivos y de la conducta. Por tanto, en esta fase indiferente está respetado el sistema del conducto de Muller y no aparece el conducto de Wolf.

Fase de Multiplicación y Maduración Oogonal:

Hacia la 6a y 8va semana, los primeros síntomas de diferenciación ovárica se manifiestan por el comienzo de la rápida multiplicación mitótica de la cubierta oogonal, que alcanza 6-7 millones de células germinativas hacia la 20 va semana. Esta cifra representa el máximo contenido oogonal de la gónada. A partir de este momento, el contenido de las células germinales disminuirá hasta que unos 50 años más tarde se habrá agotado finalmente el almacenamiento de células germinales. El proceso de vaciamiento del huevo por atresia empieza aproximadamente hacia la 15va semana de la gestación, en cuyo momento se observa por primera vez la maduración nuclear. Las oogonias se transforman en oocitos a medida que se alcanza la primera división miótica en la profase.

Fase de Formación del Folículo:

Tan pronto como es apreciable la maduración nuclear en el interior de las células germinales, la gónada está compuesta de una densa capa de oogonias y oocitos en número considerable. Hacia la 20va semana, esta cortical sumamente celular es perforada gradualmente por conductos vasculares que se originan en zonas medulares mas profundas. A medida que estas proyecciones vasculares atraviesan la cortical, esta adquiere el aspecto de cordones sexuales secundarios.

Conforme tiene lugar la invasión y penetración de los vasos sanguíneos, éstos dividen la masa celular cortical sólida en segmentos cada vez más pequeños. Juntamente con los vasos sanguíneos, penetran células perivasculares que se han originado en el área mesonéfrica y que pueden ser células mesenquimatosas y epiteliales. Estas células rodean el oocito con una capa simple.

La unidad resultante es el folículo primordial, o sea el oocito detenido en la profase de la meiosis y rodeado por una simple capa de células pregranulosas (epitelio primitivo), y menos externamente de las células mesenquimatosas (células proteicas). En ocasiones todos los oocitos están recubiertos de esta forma. El mesénquima residual

no utilizado en la formación del folículo primordial se localiza en los intersticios entre los folículos, formando la estroma ovárica primitiva.

Tan pronto como el oocito esta rodeado por la meseta de células de las pregranulosas, es posible reemprender la meiosis y todo el folículo puede sufrir grados variables de maduración antes de llegar a la atresia. estos acontecimientos son los siguientes: Aumento del citoplasma en tamaño del oocito; Migración excéntrica del núcleo; Proliferación de varias capas de células granulosas por mitosis. El resultado es la formación de un folículo primario. Con menos frecuencia, pero en un modo alguno raramente, tiene lugar una ulterior diferenciación del cuerpo de Call-Exner, que se une para formar el antro, y en ocasiones puede observarse un pequeño sistema de capas tecales.

Incluso la vida fetal, es variable la maduración en el ciclo de la formación del folículo y tiene lugar la atresia. Aunque estas fases son precisamente las típicas de la vida reproductiva adulta no ocurre la maduración completa expresada por la ovulación. Sin embargo en el momento del nacimiento, el ovario puede contener varios folículos quísticos de tamaño variable.

La iniciación de la maduración y la atresia del folículo ejercen un profundo efecto sobre la cubierta de células germinales. Como resultado de la diferenciación folicular prenatal, el contenido cortical total de células germinales ha descendido a unos dos millones en el momento del nacimiento. Esta desaparición masiva de células germinales (próxima a 4 a 5 millones) ha ocurrido en un periodo tan corto como de 20 semanas. Debido a la cubierta inicial fija de células germinales, la niña recién nacida en face todavía muy lejana de su potencial reproductivo, ha perdido el 80% de sus oocitos.

Ovario Neonatal:

En el momento del nacimiento, el ovario presenta un diámetro aproximado de 1 cm., aunque puede existir folículos quísticos de mayor tamaño que hagan aumentar la dimensión global. Se ha conseguido comprobar la división de la gónada en una cortical y en una pequeña médula residual. En la cortical casi todos los oocitos están agrupados en unidades foliculares primarias. Pueden observarse grados variables de maduración en algunas unidades como en la fase prenatal.

Ovario Adulto:

Al comienzo de la pubertad, la masa de células germinales se ha reducido a 300 mil unidades. Durante los siguientes 35 a 40 años de vida reproductiva, éstas células disminuirán progresivamente hasta la menopausia, en cuyo momento tan sólo persisten algunos miles de unidades. En este período de tiempo se realizará el ciclo típico de la maduración folicular, incluida la maduración y la formación del cuerpo lúteo. Este ciclo es el resultado de una compleja aunque así bien definida secuencia de interacciones hipotalámicas, hipofisarias y gonadales, en la cual el folículo y el cuerpo lúteo y la producción de gonadotropina hipofisaria se integran para conducir a la ovulación. Estos importantes acontecimientos se han descrito durante la regulación del ciclo.

El aspecto más importante de este período reproductivo de la existencia del ovario adulto es la maduración completa de algunas unidades de folículos en la ovulación y en la formación del cuerpo amarillo, con la consiguiente excreción de estradiol y progesterona. Por cada folículo que conduce a la ovulación, casi 1000 proseguirán períodos de crecimiento abortivo de duración variables

Desarrollo Ovárico:

Los oocitos en el ovario de las células madre germinativa surgen y migran desde el saco vitelino a la región del borde genital. Durante los primeros dos meses de desarrollo, éstas células sufren una rápida división mitótica que da origen a todas las células embrionarias. Los componentes somáticos del ovario parten del mesénquima del reborde genital. Aunque Byskov y Littern-Moore piensan que las células de la red son las precursoras de las células granulosas, otros investigadores no menos competentes discrepan con esta conclusión y hasta la fecha todavía no se ha determinado el origen de la red misma. A aproximadamente dos meses de vida embrionaria, es posible observar algunas células germinativas que han sufrido división meiótica. A medida que el oocito pasa a la etapa de diploteno de la profase de la meiosis I, lo rodea la envoltura folicular de las células de la granulosas y en esta etapa se detiene la meiosis. Esto continúa hasta que a término de todos los oocitos restantes han pasado de la división mitótica a la meiótica y están rodeados por completo de las células de la granulosa. A menos que ocurra este aislamiento del oocito por las células de la granulosa los oocitos se degeneran. Las observaciones de SINGH y CARR sugieren que las células germen con un complemento anormal, los cromosomas

sexuales comienzan a desaparecer más rápidamente de lo usual, a medida que pasan a la etapa de la división meiótica. Parece probable que no pueda ocurrir el cruzamiento, que es un proceso normal durante la profase de la meiosis I, a menos que haya dos cromosomas sexuales normales, entre los que pueda producirse un intercambio de materiales. Cuando este proceso es normal, el oocito, rodeado por las células de la granulosa, permanecen en la etapa del diploteno de la profase de la meiosis I, desde la vida embrionaria hasta poco antes de la ovulación, talvés hasta 50 años después. Por lo tanto, tendrían desde su origen las células de la granulosa como función secretar un "Factor de inhibición de la meiosis" de los oocitos (OMI).

La eliminación del óvulo del folículo o de las células de la granulosa que lo rodean, o el tratamiento del folículo o del oocito individualmente con LH, también iniciará la reanudación de la meiosis o maduración del oocito. BIGGERS sugiere que el cambio principal durante la eliminación del oocito, después de interrumpirse la inhibición de la meiosis, es una despolarización de la membrana de la célula que da lugar a una caída de un potencial relativamente alto (75 mV negativo interno), a uno bajo (1mV) al final de la maduración meiótica. Ello depende de una disminución de la permeabilidad al potasio en relación al sodio. La despolarización de la membrana continúa hasta que se alcanza en la fertilización un valor negativo (-2 mV). Enseguida, se reanuda gradualmente la polarización volviendo al valor de la célula adulta hacia la etapa de blástula.

En relación con este cambio, BIGGERS encuentra que para la maduración de oocitos aislados, sin estimulación hormonal, se necesita la presencia de piruvato en el medio, en tanto que la glucosa puede utilizarse como precursor para las células cultivadas en presencia de un cúmulo de células de la granulosa.

Además de la síntesis de OMI, al parecer necesario para la supervivencia del óvulo, la envoltura de células de granulosa inducida por los oocitos, debe sintetizar la proteína receptora de FSH para poder responder a la estimulación de esta hormona, y de hecho, es la característica principal de las células de la granulosa. El folículo primordial, los oocitos rodeados por su envoltura de granulosa, se transforma en un folículo primario y a su vez éste organiza el estroma que lo rodea en la Teca.

Si por algunas razones no es posible que se lleven a cabo estas reacciones, el ovario es intrínsecamente incapaz de responder normalmente al estímulo ovulatorio.

En 1942, CHOW y Col., demostraron en el Instituto SQUIBB, que para que el folículo avanzara de folículo primordial y primario a la etapa del Antró que se necesitaba la estimulación de la gonadotropina hipofisaria. Por lo tanto se supone que para que las células de la granulosa sean normales es esencial que haya receptores de gonadotropina. De hecho, CUNNING y Col., pudieron demostrar en cultivos de tejidos la presencia de receptores para las FSH en las células de la granulosa, y comunicaron en 1974 que la FSH era esencial para el desarrollo de receptores de LH. CHOW afirma que ni la FSH pura ni la LH, eran esteroidogénicas, pero que la LH, actuando en unión con la FSH hacía que los folículos secretaran estrógenos. Debido al momento en que surge aumento brusco de estrógenos en relación con el aumento brusco preovulatorio de la LH.

Se ha sospechado durante varios años que el estrógeno era de hecho el mecanismo que desencadenaba el aumento brusco de LH. Sin embargo, en 1969 FERRIN y Col., lo comprobaron definitivamente, utilizando un anticuerpo específico para el 17-beta-estradiol. En 1972 Mc GRUDER trabajando en conejos, demostró que la migración del folículo activo hacia la superficie del ovario y la formación de la estigma y la ovulación externa dependían de la prostaglandina. Esto indicó que el aumento brusco de la LH causa la luteinización de las células de la granulosa y la producción de la progesterona, la ovulación depende específicamente de la prostaglandina.

Anatomía del Ovario:

Normalmente existen dos ovarios en la mujer, cada uno de ellos situados cerca del extremo de la trompa de falopio y envuelto en el meso ovario del ligamento ancho, que se extiende desde la pared externa la pelvis hasta el útero. La irrigación sanguínea del ovario se establece por la arteria ovárica, que es una rama de la Aorta. El ovario adulto tiene aproximadamente 2,5 a 5 cm de longitud; 1,5 a 3 cm de ancho y 0,5 a 1,5 cm de espesor. El ovario se desarrolla a partir del epitelio celómico del lado interno de la cresta urogenital, ventral a las células primordiales suprarrenales. En los períodos iniciales del desarrollo gonadal, el ovario y el testículo son similares entre sí, y sólo una vez que el feto ha alcanzado los 15 mm se manifiesta.

ta la diferenciación gonadal. Las gónadas e cada sexo están compuestas por células germinativas primordiales que migran desde una pequeña región del saco vitelino hacia el reborde genital.

En este momento se producen diferencias sexuales visibles. Las células germinativas primordiales de la mujer van a situarse en la corteza superficial mientras que la médula interna no tiene este tipo de células. Pronto desaparecen los cordones sexuales, y las oogonias son rodeadas por células derivadas del epitelio celómico, formando los folículos. Las células mesenquimatosas forman el estroma del ovario; se encuentran entre los folículos y finalmente van a convertirse en las células de la teca productoras de estrógenos.

El ovario está dividido en una corteza gruesa y una médula de tejido conectivo laxo con vasos sanguíneos. La corteza está formada por óvulos contenidos en folículos, rodeados por tejido conectivo; se halla cubierta por un epitelio plano o cúbico, al cual erróneamente se le da el nombre de epitelio "germinal". Contrariamente a los conceptos actuales, en un tiempo se pensó que el epitelio germinal era el precursor del folículo de Graaf, y de allí tomó su denominación. Entre el estroma ovárico y el epitelio germinal se encuentra una vaina de tejido conectivo grueso, la Túnica Albugínea.

El óvulo es la célula esférica de 30 a 120 μ de diámetro, con un abundante citoplasma nutritivo. En el ovario inmaduro todos los folículos se encuentran como folículos primordiales y llegan a un número cercano a los 200 mil en cada ovario. Sin embargo, su número va disminuyendo y en el momento de la menopausia prácticamente no queda ninguno. El folículo primordial está formado por un óvulo (oocito), rodeado por una capa única de células foliculares. En el momento de la pubertad, por influencia de las gonadotropinas, el óvulo aumenta de tamaño, proliferan las células foliculares (células de la granulosa), que lo rodean y también proliferan las células de la teca interfolicular. Las células del estroma que rodean a las células de la granulosa se multiplican y forman dos capas: la teca interna, que produce estrógenos y la teca externa, que es un tejido conectivo de sostén. El óvulo está rodeado por tejido retráctil (Zona Pelúcida) que lo separa de las células de la granulosa. Cuando el folículo alcanza 0,2 mm de diámetro, aparece líquido entre las células de la granulosa. En este período la estructura que se halla en vías de maduración se denomina "Folículo Secundario".