

El óvulo está rodeado entonces por líquido folicular en el antro y suspendido por una península de las células de la granulosa que se denomina "Cúmulus Proligero" (cumulus oophorus). El folículo puede alcanzar 10 mm de tamaño y cuando está considerablemente lleno de líquido ha madurado (y con el estímulo adecuado de gonadotrofina) se rompe en la superficie del ovario liberando el óvulo en las cercanías de las trompas de Falopio. Luego de la ovulación el folículo se colapsa. Las células de la granulosa y de la teca persisten como células "luteínicas de la granulosa" y "luteínica de la teca" respectivamente. En conjunto, los cambios del folículo produce lo que se denomina "Cuerpo Luteo", cuya función es producir progesterona. El cuerpo lúteo persiste durante 14 días si no se produce la fertilización, en caso de ocurrir ésta, persiste durante casi todo el embarazo, con la menstruación o con la terminación del embarazo el cuerpo lúteo involuciona y queda como una cicatriz en el ovario, que recibe el nombre de "Corpus Albicans".

En esta forma hemos terminado el estudio, de las partes constitutivas del eje hipotálamo-hipófisis-ovarios; estamos en condiciones de realizar el estudio de la correlación entre ellas y así de como intervienen en la regulación del ciclo.

REGULACION DEL CICLO MENSTRUAL

El diagnóstico y el tratamiento de las anomalías del ciclo menstrual debe basarse en la comprensión de la fisiología del ciclo menstrual. El proceso de desarrollo cíclico folicular, la selección del folículo dominante, la ovulación y la ulterior función lútea, requieren que haya una perfecta coordinación entre los mecanismos de control neuroendócrino y los acontecimientos endocrinológicos y morfológicos que tiene lugar en el interior del ovario. Además, la función menstrual normal requiere la existencia de una serie de señales hormonales integradas con los acontecimientos que tienen lugar en el endometrio, el cual responde con un progresivo crecimiento y una diferenciación para la preparación, para una potencial anidación en cada ciclo.

Para una mejor comprensión del ciclo menstrual dividámoslo en 3 fases: Folicular, Ovulatoria y Lutea. Donde se examinará las variaciones de las hormonas ováricas e hipofisarias que regulan el patrón de cambios hormonales y los efectos de estas hormonas sobre el ovario, hipófisis e hipotálamo, en la regulación del ciclo menstrual.

Fase Folicular:

Durante la fase folicular se desarrolla una sucesión ordenada de acontecimientos que asegura que siempre estén dispuestos en el número apropiado de folículos para la ovulación.

En el ovario humano, el resultado final de este desarrollo folicular es por regla general un folículo maduro superviviente. Este proceso que tiene lugar en el espacio de 10 a 14 días, supone una serie de acciones hormonales sucesivas sobre el folículo destinado a la ovulación a través de un período de crecimiento inicial a partir del folículo primordial hasta la fase del folículo preantral, antral y preovulatorio.

Folículo Primordial:

Cada folículo ovárico ya sea o no aquel que haya sido seleccionado para ovular, comienza como un folículo primordial que consiste en un oocito detenido en el estadio de diplotene de la profase meiótica, rodeado de una capa única de células de la granulosa. figura A.

DESARROLLO FOLICULAR



A. Folículo primordial.

El crecimiento folicular es un proceso continuo descrito por PETERS y hasta que su número se agota, los folículos crecen en todas las circunstancias fisiológicas. El crecimiento no se interrumpe por el embarazo, la ovulación o los periodos de anovulación, y continúa en todas las edades incluida la infancia y la época de la menopausia.

El número de folículos que inician el crecimiento en cada ciclo depende probablemente de la cuantía de la reserva residual de folículos inactivos. La reducción de esta reserva (ooforectomía unilateral), obliga a los folículos restantes a que se redistribuyan su disponibilidad a lo largo del tiempo. Se desconoce el mecanismo que

determina cuáles folículos y cuantos de ellos se desarrollarán durante un ciclo determinado. Es posible que el folículo que aisladamente desempeñara la función principal en un ciclo particular sea el beneficiario de la conjugación oportuna entre "aptitud" folicular y apropiada estimulación por la hormona trofoidea. El primer folículo capaz de responder a la estimulación, es posible que consiga una primacía que nunca perderá.

La iniciación el crecimiento folicular parece ser independiente de la estimulación gonadotrópica. En la mayor parte de los casos, este crecimiento es limitado y se sigue rápidamente en atresia. Este patrón general se interrumpe al comienzo del ciclo menstrual, cuando un grupo de folículos responden a la variación hormonal que les impulsa a un ulterior crecimiento. El suceso hormonal más importante en este momento es un aumento de la hormona foliculoestimulante FSH y el crecimiento folicular puede haber empezado en los días de degeneración de la fase lútea previa, cuando el cuerpo lúteo en regresión segrega cantidades menores de esteroides. La disminución de la esteroidogénesis en la fase lútea permite un aumento de FSH que rescata de la atresia a un grupo de folículos.

Se sabe que las únicas células del ovario que contienen receptores de FSH son las células de la granulosa, las cuales aumentan hasta mil sitios de unión para FSH, las cuales se mantienen hasta la fase folicular media; la causa de la aparición de los receptores no se sabe, a excepción de que guarda correlación positiva con la aparición de la zona pelúcida y el comienzo de la mitosis de las células de la granulosa, en el folículo primario. Es posible que la aparición de nuevas moléculas glucoproteicas en la zona pelúcida constituyan un nuevo sustrato que desencadena la actividad de genes en las células citadas, que da por resultado la formación de receptores de FSH.

Al comienzo del ciclo se halla FSH, pero no LH en el líquido folicular de los folículos pequeños. Es útil considerar la FSH como responsable del crecimiento, mientras que la LH sirve para estimular la esteroidogénesis. Sin embargo, esta clasificación puede considerarse como una simplificación excesiva. Las interrelaciones entre Estradiol, FSH y LH son de tal índole que el crecimiento y la esteroidogénesis depende del esfuerzo cooperador de todas las hormonas y de factor intraovárico que mantienen el equilibrio del crecimiento folicular.

Para ver esta cooperación se han realizado experiencias, observando en esta fase la aparición de receptores para el estradiol en el Citosol y núcleo de las células de la granulosa a través de las ratas, las cuales vendrían a ser las "Células blanco" de la acción estrogénica por la vía metabólica delta 5, de las células de la granulosa a través de la función esteroidogénesis de la LH. Los receptores de FSH pueden contribuir a la esteroidogénesis al estimular específicamente el sistema aromatizante en el interior de las células de la granulosa, pero su contribución principal de la FSH es la de aumentar la actividad o el número de receptores de LH. Durante esta fase existen escasas variaciones por no decir ninguna, en los niveles plasmáticos de las hormonas gonádicas. El hecho de que las células de la granulosa no puedan luteinizarse antes de la ovulación demuestra la existencia de un inhibidor de la luteinización en el líquido folicular. Se ha obtenido la demostración in vivo de este hecho en el mono por CHALNING y COUDERT (1976). Estos investigadores obtuvieron la sangre venosa que salía del ovario que contenía un folículo preovulatorio y midieron el estrógeno y la progesterona antes y después de extirpar las células de la granulosa del folículo preovulatorio. Dicha extirpación no modificó las concentraciones de estrógeno o progesterona en la sangre venosa del ovario después de 5, 30 y 120 minutos, indicando que en las condiciones del experimento, las células de la granulosa no contribuyen de manera importante al estrógeno o la progesterona de la sangre venosa ovárica.

Sin embargo, la extirpación de todo el folículo, incluyendo la teca, fue causa de una disminución importante de estrógeno y progesterona en la vena ovárica, indicando que a la teca le corresponde fundamentalmente la secreción de estrógenos y progesterona para la sangre del ovario antes de la ovulación.

Sus observaciones efectuadas con microscopio electrónico por MESTWERDT, MULLER y BRANDAN (1977) indican que también en el folículo humano preovulatorio, la teca muestra signos morfológicos de esteroidogénesis.

Se encontró también la aparición de las uniones a nivel del intersticio. En el momento en que las células de granulosa muestran estos cambios bioquímicos importantes en el número de receptores proteínicos, y para hormonas esteroideas, su membrana plasmática

muestra un recuadro estructural importante que da por resultado la formación de contactos especializados en la membrana, llamados "Uniones en Zonas Intersticiales". Estos contactos especializados, según algunos autores, representan las bases estructurales para el acoplamiento eléctrico y bioquímico intercelular. Los estudios fisiológicos en diversos sistemas celulares aislados han demostrado que las uniones facilitan el intercambio celular de iones y de sustancias de poco peso molecular, del tamaño del monofosfato cíclico de adenosina (AMP) y de esteroides.

En fecha reciente se ha apreciado que las uniones en las zonas intersticiales pueden aparecer entre el oocito y las células de granulosa que lo rodean en respuesta a la estimulación hormonal, cualquier cambio producido por las hormonas en las células granulosas o en oocitos (por ejemplo un aumento de la esteroidogénesis en la reproducción de AMP cíclico) pueden ser transferidos a través de las "Zonas Intersticiales" a células vecinas y desencadenan importantes respuestas biológicas.

Aparición de la Teca Interna:

No se conoce el proceso morfonético del que depende la migración del folículo primario, pero puede abarcar cambios morfogénicos en el cono de la teca interna, misma que pudiera originar una fuerza que empuja al folículo primario a través del tejido cortical hasta la médula. Cuando el folículo primario llega a la médula, adquiere la teca interna, tejido que consiste en una red capilar de pequeños cúmulos de células esteroidogénicas y tejido conectivo. El desarrollo de una teca es un fenómeno de enorme importancia en la foliculogénesis, porque el folículo primario por primera vez está expuesta al medio hormonal del plasma periférico, de esta manera, en respuesta a las gonadotropinas recién producidas, el folículo primario ya totalmente desarrollado y su complemento de receptores FSH, estrógeno y testosterona, emprenden una compleja serie de cambios estructurales y bioquímicos que termina con la formación del folículo secundario. El período de crecimiento folicular inicial termina cuando se comprueba un aumento significativo de los estrógenos plasmáticos, a 8 días antes de la oleada preovulatoria.

Resumiendo en lo más característico de esta fase es:

- 1.- En la fase luteínica se inicia el crecimiento.
- 2.- Aumento de la FSH
- 3.- Presencia de estradiol en el folículo a madurar

- 4.- Se inicia el crecimiento de la Teca.
- 5.- El estradiol aumenta la actividad de la FSH
- 6.- La FSH madura los receptores de la LH
- 7.- Control de maduración o atresia por los andrógenos.

Folículo Preantral.-

Una vez iniciado el crecimiento, el folículo progresa a la fase preantral a medida que el oocito aumenta de tamaño y se rodea de una membrana, la zona pelúcida. Las células de la granulosa sufren proliferación en múltiples capas a medida que la capa tecal empieza a organizarse a partir del estroma circundante. Este crecimiento depende de las gonadotropinas y se correlaciona con la producción aumentada de los estrógenos; incluso en estadios tan precoces del desarrollo ya se encuentra dispuesto la maquinaria enzimática necesaria para la producción de hormonas esteroideas. Por supuesto, las células de la granulosa del folículo preantral tiene capacidad de sintetizar los 3 tipos de esteroideas, aunque en cantidades limitadas. Sin embargo, se producen sustancialmente más cantidad de estrógenos que andrógenos o progesterona. Los estrógenos ováricos se producen se producen a través de la actuación del complejo enzimático aromatasa, que sirve para convertir los andrógenos a estrógenos. La aromatización se induce a través de la acción de la Hormona Folículo Estimulante (FSH), la cual primero se adhiere a los receptores proteicos específicos que se encuentran presentes en la membrana de las células de la granulosa del folículo preantral. En presencia de FSH, el folículo preantral puede aromatizar cantidades suficientes de andrógenos, lo que genera su propio microambiente estrogénico (Teoría de las 2 células). FIG.B

La producción de estrógenos en respuesta a la FSH se ve limitada por el contenido de receptores de FSH que tenga el folículo, además para inducir la aromatización la FSH actúa elevando la concentración de su propio receptor en las zonas de la granulosa y trabaja en equipo con los estrógenos para ejercer una acción mitogénica, y desde aquí, estimular la proliferación de la membrana granulosa. Juntos la FSH y los estrógenos pueden así promover una acumulación rápida de receptores de FSH., lo cual refleja tanto un aumento en el número de las células de la granulosa, como un aumento en la densidad de receptores en cada célula individual.

El mecanismo permite en cada célula, la gradual extensión de la capacidad del folículo para la producción de estrógenos en apoyo del continuo crecimiento. Fig. 3



2. Folliculo premenstr.

Marc A. Fritz, Leon Speer, Jr.

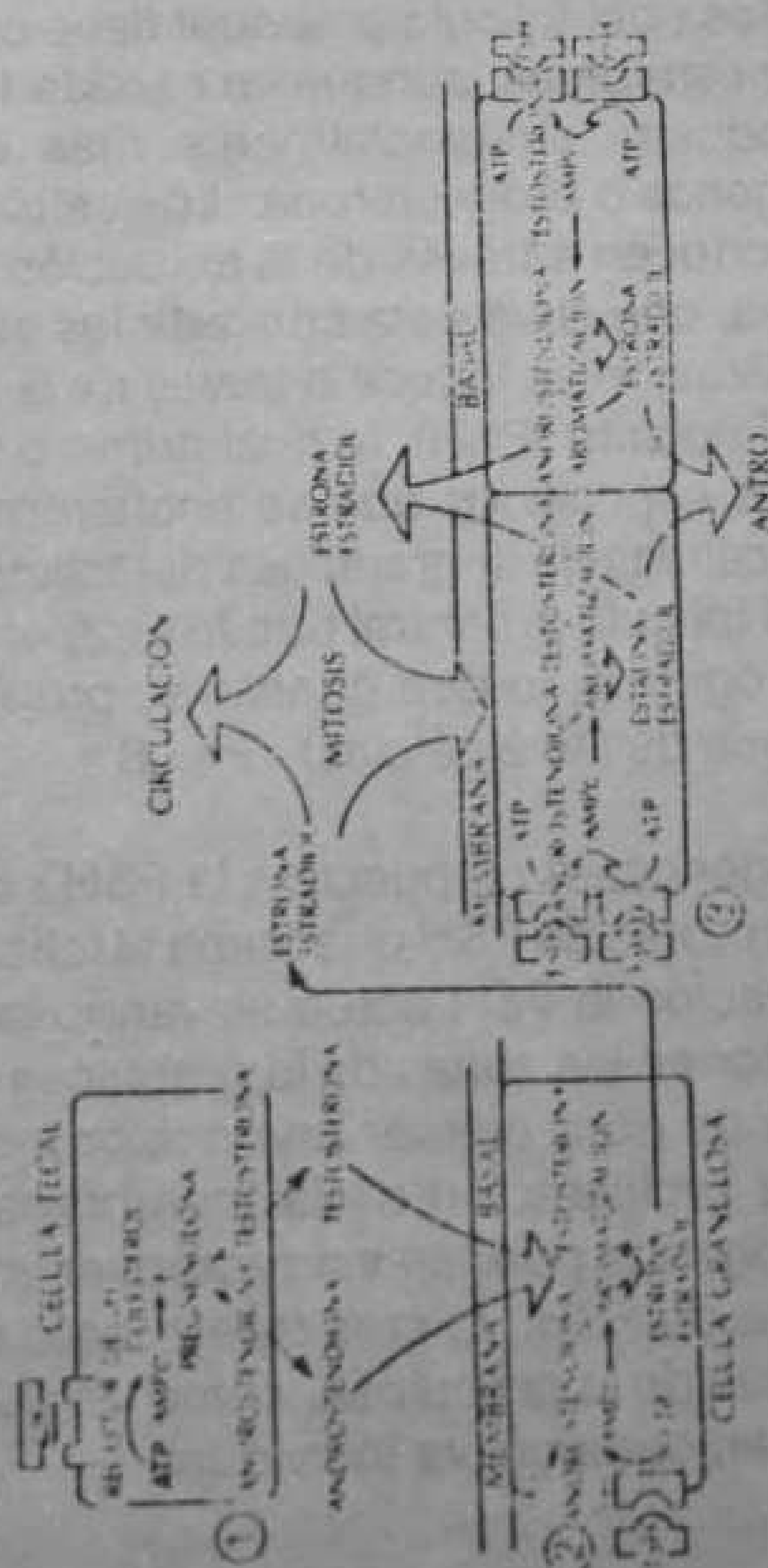
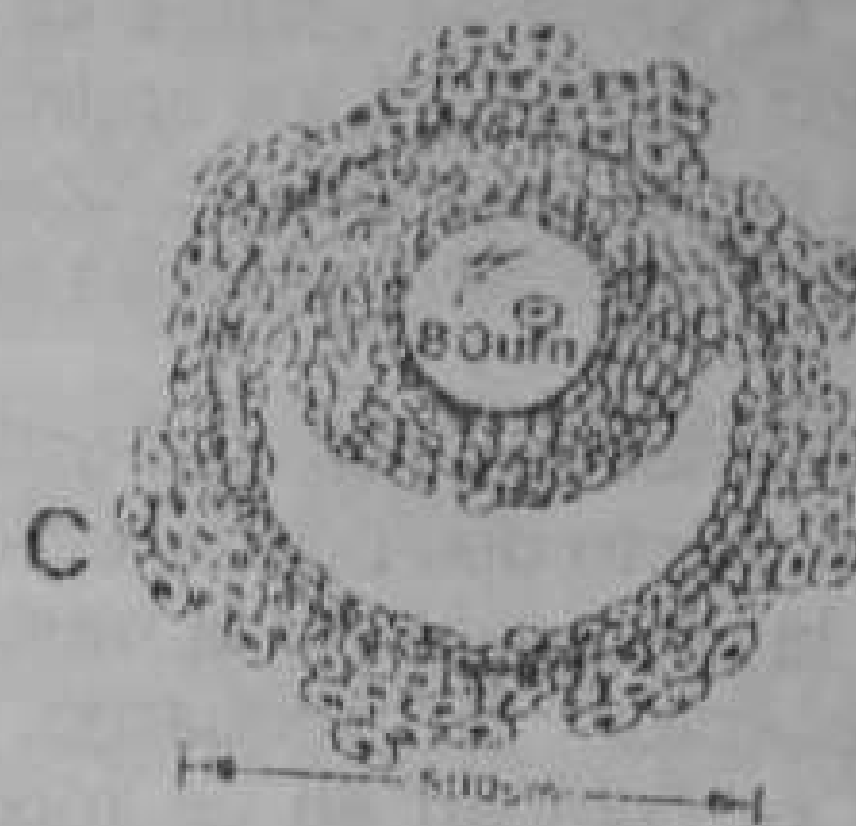
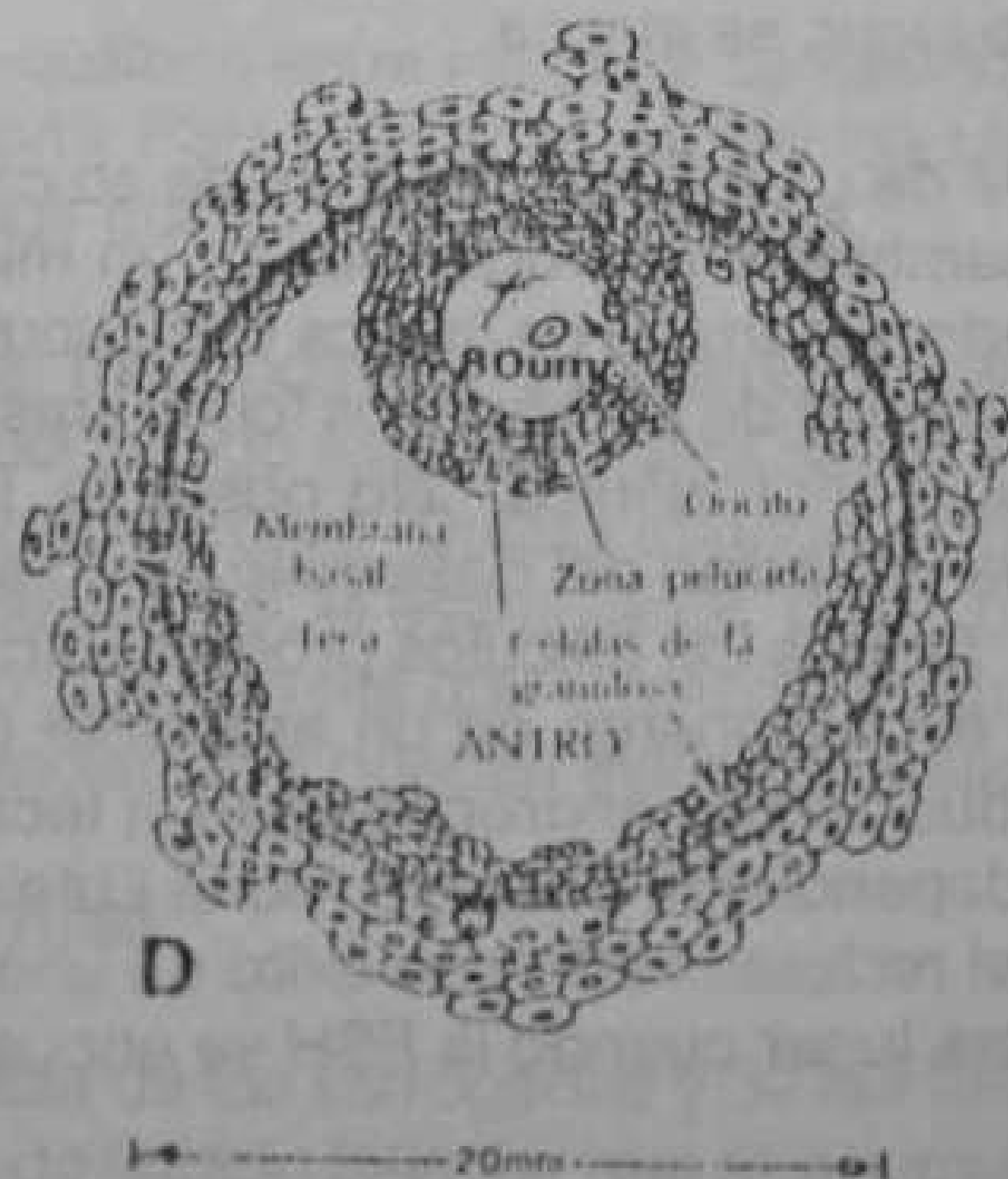


Figura 2. La teona bicelular-bigonorotropa de la esteroidogénesis folicular. La LH estimula la producción total de andrógenos (1). Debido a la aromatización inducida por la FSH, la androstendiona y la testosterona se convierten en estrona y estradiol en las células de la granulosa. La FSH induce un incremento en la síntesis de su propio receptor (2). Actuando conjuntamente, la FSH y los estrógenos estimulan la proliferación de las células de la granulosa, lo que tiene como consecuencia un aumento de los receptores de FSH y una aceleración de la producción de estrógenos (con autorización).

W. J. Tomack, *ed.* (Cambridge, MA)



C. Folículo antral. D.



Folículo preovulatorio

El papel de los andrógenos en el desarrollo precoz del folículo es en algún modo complejo. AL servir no solamente como sustrato para la aromatización inducida por la FSH, los andrógenos también pueden unirse a receptores específicos de andrógenos que se encuentran presentes en el citoplasma de las células de la granulosa.

Al hacer esto, los andrógenos pueden aún estimular más la actividad de la aromatasa, un efecto que puede estar bloqueado experimentalmente mediante la percusión de la traslocación nuclear del complejo andrógeno-receptor. Sin embargo, cuando las células granulosas preantrales se colocan en un medio *in vitro*, rico en andrógenos, las células favorecen la conversión de las androstendiona, andrógeno aún más potente antes que a estrógenos. Estos productos incluyen los andrógenos 5 alfa reducidos como la Hidro-dextosterona y la androstendiona. En esta forma los andrógenos no pueden ser convertidos a estrógenos y, de hecho, pueden inhibir la actividad aromatasa. El destino de los folículos pre-antrales está por ende, en un balance inestable y delicado. A bajas concentraciones los andrógenos estimulan su propia aromatización a estrógenos. A elevadas concentraciones, la capacidad limitada de aromatización puede varse sobrepasada, el folículo se hace androgénico y en último lugar, se atresia.

La ovulación favorable de un folículo depende de su capacidad para convertir un microambiente androgénico, en un microambiente estrogénico. El limitado desarrollo de la teca del folículo pre-antral, que es la fuente fundamental de andrógenos foliculares, tendería así a minimizar la influencia androgénica. No obstante, la atresia del mismo modo que es la iniciación del desarrollo folicular es también un proceso continuo. Quizás los folículos progresarán hacia su desarrollo solamente si evolucionaren en un ambiente gonadotropo óptimo, ya que la producción de andrógenos en la teca está primeramente guiado y es dependiente de la Hormona Luteinizante (LH), bien pudiera ser que el reclutamiento con éxito de una nueva corte de folículos, sólo tuviera lugar cuando la FSH se encuentre elevada y la LH esté baja.

Los que emergen tardíamente en la fase luteínica o tempranamente en un ciclo subsiguiente, pueden verse favorecidos por un ambiente en el cual la aromatización de las células de la granulosa puede dominar.

Un mecanismo similar puede ser el sustrato característico del desarrollo folicular abortado del ovario poliquístico. El ambiente androgénico del ovario poliquístico, no es el más adecuado para la proliferación de la granulosa. Como resultado el desarrollo del receptor de FSH, la aromatización y la producción de estrógenos se ven limitadas. Antes de tener un desarrollo folicular normal, los folículos son propensos a la atresia.

Un concepto alternativo según el cual el andrógeno no es el principal causante de atresia en el desarrollo del folículo, sino simplemente un intermediario; también merece consideración. Es posible que cuando un folículo micro pierda su capacidad de aromatizar andrógenos o estrógenos, y el andrógeno local se acumule para provocar los otros efectos. Quizá folículos atrésicos sintetizan cantidades excesivas de inhibidor de la luteinización, o los liberen ya sea únicos o múltiples. Su interferencia con la acción de la LH no parece depender de un bloqueo agudo de receptores preformados de LH/HCG. Una probable localización de su acción sería de inhibición de la adenilciclase o la estimulación de la destrucción del AMP cíclico.

Un delicado equilibrio entre inhibidor de luteinización y estimulador de luteinización y FSH y LH en el líquido folicular, puede ser importante para elegir cuales folículos maduran.

Para complicar más todavía el problema de los inhibidores de la luteinización, en el líquido folicular puede haber estimuladores a la secreción de progesterona. Quizás cuando el folículo alcance cierto punto en su desarrollo, el estimulador, único o múltiple, supera los inhibidores, lo cual permite que el folículo madure, y finalmente ovule. Estos estimuladores pueden estar controlados por FSH.

Folículo Antral

Bajo la influencia de los estrógenos y de la FSH, hay un aumento en la producción de líquido folicular que se acumula en los espacios intercelulares de la granulosa que eventualmente se unen para formar una cavidad a medida que el folículo hace su transición gradual hacia el estadio antral. Con la formación del antro, el líquido folicular suministra un medio en el cual el oocito y las células de la granulosa que la rodean pueden ser nutridas en un ambiente endócrino peculiar y personal para cada folículo.

Formación del Líquido Folicular:

Durante toda la fase folicular del ciclo menstrual, el folículo secundario, aumenta de tamaño y de unas 200 u., llega a tener 2 cms. de diámetro. Este incremento enorme es a expensas del progresivo aumento del líquido folicular. Los primeros fenómenos en la formación del líquido folicular comprende la síntesis y secreción de mucopolisacáridos por parte de las células de la granulosa, fenómeno inducido por la FSH.

Además de todas las proteínas plasmáticas se acumulan en el líquido folicular en concentraciones similares a la existentes en el plasma periférico, dato de valor para las alteraciones producidas por la administración de drogas que se diluyen en el plasma. Pero el paso de la gonadotrofina hipofisaria hacia el folículo secundario en desarrollo, parece seguir una regulación cuidadosa. Las concentraciones de FSH y LH y prolactina varía de acuerdo al momento del ciclo. En términos generales las concentraciones de FSH permanecen relativamente constantes. La LH muestra variaciones importantes en relación con el tamaño del folículo. En folículos secundarios de menor tamaño (menor de 8 mm de diámetro) no es detectable la LH; sin embargo cuando el folículo alcanza su máximo tamaño al final de la fase folicular, la cantidad de LH aumenta y alcanza un nivel de 6 mu/ml.

Como dato interesante las concentraciones de prolactina siguen las pautas opuestas, esto es, los folículos de menor tamaño contienen la mayor concentración de prolactina. Esta observación plantea la posibilidad de que cualquier cambio anormal en el contenido hormonal del líquido folicular resulte con un trastorno fisiológico del ovario, como la anovulación o el Síndrome del Ovario Poliquístico. Ni la FSH ni la LH son habitualmente detectables en el líquido folicular a menos que los niveles de gonadotrofina se encuentren elevados en el plasma. La LH normalmente no está presente en el líquido folicular hasta el momento del pico de LH, o justamente inmediatamente después. Si los niveles de FSH se ven prematuramente elevados en el plasma y en el líquido del antro folicular, los niveles de andrógenos intrafoliculares se elevan y aparecen cambios degenerativos a medida que la actividad mitótica de las células de la granulosa va disminuyendo. Por esta razón la FSH se halla presente en el líquido cuando las concentraciones de estrógenos exceden a

las de andrógenos, en caso contrario la ausencia de FSH permite el aumento de andrógenos.

Por consiguiente, la presencia de estrógenos y de FSH en el líquido antral es esencial para la acumulación sostenida de las células de la granulosa y del crecimiento folicular continuado. Los folículos antrales con las tasas mayores de proliferación de la granulosa contienen las más elevadas de estrógenos y las menores proporciones de andrógenos y es probable que alberguen un oocito sano.

La concentración de esteroides en el líquido folicular puede ser varias veces más elevada que la del plasma, y esto refleja la capacidad funcional de las células circundantes de la teca y de la granulosa.

Si bien cada compartimiento (Teca y Granulosa) conservan su capacidad para producir progestinas, andrógenos y estrógenos, la actividad aromatasa de la granulosa supera con creces a la observada en la teca.

En el folículo antral, los receptores de LH sólo están presentes en las células de la teca y los receptores de FSH aparecen en la célula de la granulosa. En respuesta a la LH, el tejido tecal es estimulado a producir andrógenos los cuales pueden entonces convertirse a través de la aromatización inducida por la FSH, en estrógenos de la célula de la granulosa (Teoría de las 2 Células). Debido a la acumulación rápida de receptores de FSH en la capa de la granulosa desencadenada por la acción combinada de FSH y el estrógeno.

La conversión satisfactoria en un folículo estrogenodominante señala la "selección" de un folículo destinado a ovular, proceso que, con raras excepciones, sólo tienen lugar en un folículo. Este proceso de selección es el resultado de dos acciones estrogénicas 1) la interacción local entre el estrógeno y la FSH en el interior del folículo, y 2) el efecto del estrógeno sobre la secreción hipofisaria de FSH.

Esta última acción es para eliminar el aporte de gonadotrofina de los otros folículos menos desarrollados. El descenso de la FSH conduce a una reducción en la actividad aromática dependiente de la FSH, limitando así la producción de estrógenos en los folículos menos maduros. Incluso en el caso de que uno de estos folículos llegue a conseguir un ambiente estrogénico, la disminución del aporte de FSH interrumpiría la proliferación y la función de la granulosa, favorecien-

do la conversión a un microambiente androgénico y produciendo así cambios atrésicos irreversibles.

Además la primera etapa en el proceso de atresia es una reducción de los receptores de FSH en la capa granulosa.

Una asimetría en la producción de estrógenos ováricos, expresión de la salida de un folículo dominante, puede descubrirse en la sangre venosa ovárica en una fase muy temprana del ciclo, entre los 5 y 7, lo que corresponde con el descenso gradual de los niveles de FSH observados en la mitad del ciclo folicular.

El retrocontrol negativo de los estrógenos sobre la FSH sirve para inhibir el desarrollo de todos los folículos, salvo el dominante, pero el folículo seleccionado permanece dependiente de la FSH y debe completar su desarrollo preovulatorio en contra de la disminución de los niveles plasmáticos de FSH.

El folículo dominante tiene una ventaja significativa, que es el mayor contenido de receptores de FSH, como consecuencia de la velocidad de proliferación de la granulosa que sobrepasa a la de los demás folículos. Como resultado puede mantenerse el estímulo para la aromatización de la FSH, mientras que al mismo tiempo se priva de él a los otros folículos menos desarrollados.

Por consiguiente, junto con el aumento de estrógenos se observa una oleada de atresia entre estos folículos.

Además, la acumulación de una mayor masa de células de la granulosa, acompaña el desarrollo avanzado de la vascularización te cal. Hacia el día 9 del ciclo, la vascularización de la teca en el folículo dominante es el doble que la de los otros folículos antrales. Está expuesto al medio hormonal del plasma periférico de esta manera permite una liberación preferente de FSH al folículo. Estos acontecimientos permiten al folículo dominante conservar la respuesta a la FSH y continuar el desarrollo y función a pesar de la disminución de los niveles de gonadotrofina.

A su vez, la FSH induce el desarrollo de receptores de LH en las células de la granulosa de los grandes folículos antrales. De nuevo los estrógenos constituyen aquí el coordinador principal, en el interior del folículo hace que la FSH cambie su punto de acción desde su

propio receptor al receptor de LH en mejores condiciones para una respuesta mejor.

Aunque la prolactina está presente en el líquido folicular, no existe evidencia alguna que sugiera que esta hormona sea importante durante los ciclos normales en el primate, aunque en el ser humano pueda desempeñar algún papel como regulador de los procesos enzimáticos

Sistema de Retrocontrol:

A través de su producción de estrógenos, el folículo dominante asume el control de su propio destino. Al alterar la secreción de gonadotrofinas a través de los mecanismos de retrocontrol, el folículo dominante favorece su propio ambiente óptimo en detrimento de los folículos menos desarrollados. La hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) desempeña sólo una función permisiva, aunque obligatoria en el control de la secreción de las gonadotrofinas, observado en el ciclo menstrual es el resultado de regulación por retrocontrol de los esteroides que se originan en el folículo dominante, actuando directamente sobre la hipófisis anterior.

Los estrógenos ejercen sus efectos inhibidores en el hipotálamo y en la hipófisis anterior, disminuyendo la secreción de GnRh y la respuesta a la GnRH, la progesterona actúa también en dos lugares, su acción inhibidora se ejerce sobre el hipotálamo y, como los estrógenos su acción positiva tiene lugar directamente sobre la hipófisis.

Los estrógenos a concentraciones bajas es estimulador de la FSH, y a las altas las inhibe, sucediendo lo contrario con la LH.

La transición de la supresión a la estimulación se debe a dos aspectos críticos 1) La concentración de estradiol y 2) La duración del tiempo el cual se mantiene elevado el estradiol.

En la mujer la concentración necesaria para conseguir un retrocontrol positivo es superior a 200Pg/ml. y esta concentración debe mantenerse por espacio de 50 horas. El estímulo estrogénico debe aplicarse hasta después de que empiece la descarga de LH, de lo contrario esta se corta o no se produce en absoluto.