

La ulterior supresión de la FSH se atribuye al inhibidor no esteroideo presente en el líquido folicular, la Foliculostatina, el cual es un péptido sintetizado por las células granulosas y segregado hacia el líquido folicular y la corriente venosa ovárica eferente. La pérdida de este péptido a causa de los folículos antiguos de baja calidad puede explicar el aumento de la FSH que se observa en el período perimenopáusico a pesar de la presencia continuada de hemorragia menstrual. Dentro del patrón mensual bien establecido, las gonadotrofinas se segregan en forma pulsátil con una frecuencia y magnitud que varían con la fase del ciclo, pero disminuyen de frecuencia cada 3 ó 4 horas durante la mitad y el final de la fase lútea. La amplitud pulsátil es mayor durante la descarga de la mitad del ciclo y mínima en la fase folicular tardía. El patrón pulsátil obedece directamente a una secreción pulsátil; similar de GnRH, pero la modulación de la amplitud y frecuencia es probablemente la consecuencia del retrocontrol esteroideo.

Recientemente se ha apreciado que la Lh liberada en la mitad del ciclo es una molécula biológicamente más activa que la segregada en otros momentos del ciclo debido a la heterogeneidad de la hormona trófica. Existe una relación bien establecida entre la actividad y la vida median de las hormonas glucopróteicas y su contenido en ácido Siálico.

Los efectos de retrocontrol estrogénicos incluyen la modulación de la sialización y la cantidad y actividad de las gonadotrofinas subsiguientemente liberada.

Fase Preovulatoria

En el folículo preovulatorio, las células de la granulosa aumentan y adquieren inclusiones de lípidos mientras la teca se vuelve vacuolada y ricamente vascular, dando al folículo preovulatorio un aspecto hiperémico. El oocito reanuda la meiosis, acercándose al término de su división de reducción.

Al acercarse a la madures el folículo preovulatorio produce cantidades crecientes de estrógenos. Durante la fase folicular tardía, los estrógenos aumentan al principio de forma lenta y después rápidamente hasta que alcanzan su valor máximo unas 24-36 horas antes de la ovulación.

En concomitancia con el aumento de estrógenos, se produce una disminución de la FSH a su valor más bajo. Por el contrario, la LH

aumenta de forma regular y después rápidamente en forma de descarga en la mitad del ciclo, acompañada de una elevación similar pero menos de la FSH.

En ausencia de FSH o del estrógeno adecuado, los folículos responden a un bolo de LH con atresia más que con luteinización. La administración prematura de gonadotrofina coriónica humana (HGC) como se usa para la inducción de la ovulación, puede perturbar el desarrollo y conducir al fracaso de la ovulación. Al proporcionar el estímulo ovulatorio al folículo seleccionado, la descarga de LH puede servir para determinar el destino de los folículos restantes con su menor contenido en estrógenos y FSH.

Al actuar a través de sus propios receptores, la LH favorece la luteinización de la granulosa, lo que conduce a la producción de progesterona. La elevación de progesterona puede descubrirse 24-48 horas antes de la ovulación en la sangre venosa que drena el ovario que contiene el folículo preovulatorio. El día del aumento máximo de LH, en las 12 - 24 horas que preceden a la ovulación, tiene lugar un aumento significativo de los niveles circulantes de progesterona. Este aumento pequeño, pero significativo de la producción de progesterona en el periodo preovulatorio es de gran importancia fisiológica. La progesterona afecta a la respuesta de retrocontrol positiva a los estrógenos tanto en el tiempo como en la dosis. Cuando se administra después de una impregnación estrogénica adecuada, la progesterona facilita la respuesta de retrocontrol positiva y en presencia de niveles de estradiol inferiores al umbral, puede inducir una característica descarga de LH. De ahí el comienzo sorprendente de la ovulación que se observa, en ocasiones, en pacientes con amenorrea y anovulación después de la administración de progestinas. Cuando se administra antes del estímulo estrogénico o en dosis elevadas, la progesterona bloquea la descarga de LH en la mitad del ciclo.

Además de su acción facilitadora sobre la LH, la progesterona es responsable de la descarga de FSH en la mitad del ciclo. Esta acción de la progesterona puede considerarse como una etapa adicional para que se complete la acción de FSH sobre el folículo, en especial para asegurar una provisión adecuada de receptores de LH en la capa granulosa. Además este aumento de FSH estimula los folículos primordiales para prepararlo para el próximo ciclo.

Atresia y Andrógenos:

La atresia o degeneración folicular es rara en los folículos primordiales, sin embargo una vez que este folículo comienza a crecer y alcanza la etapa de folículo primario, se observa un incremento neto en el porcentaje de folículos atrésicos del ovario.

La causa sería porque hay una pérdida de los receptores para el estradiol, FSH y LH. Durante el proceso de atresia y después del mismo, las células de la teca vuelven a su origen como componente del tejido estromal de forma que conservan la capacidad para responder a la LH con la producción de esteroides.

Es conveniente destacar que el tejido del estroma no es verdaderamente atrésico en el sentido de que continúa siendo significativa la producción de esteroides. Sin embargo, más bien se producen andrógenos especialmente Androstenodiona y la Testosterona. El aumento en el tejido a estroma en la fase folicular tardía se asocia con incremento de los niveles de andrógenos en el plasma periférico en la mitad del ciclo, elevándose en el 15% de androstenodiona y el 20% en testosterona.

La producción de andrógeno en esta fase del ciclo puede servir para dos propósitos 1) Una función local en el interior del ovario para favorecer el proceso de atresia y 2) Un efecto general para estimular la libido.

Los andrógenos intraováricos aceleran la necrosis de las células de la granulosa y la atresia folicular. El mecanismo de esta acción consisten en una interferencia con el estrógeno y sus funciones vitales para favorecer la acción de la FSH.

Por consiguiente, los andrógenos pueden desempeñar una función reguladora al asegurar que sólo un folículo dominante alcance el punto de ovulación.

Es bien sabido que la libido puede estimularse por los andrógenos. Si observamos la actividad sexual iniciada por las mujeres, se observará un máximo de actividad sexual durante la fase ovulatoria del ciclo y no se observará este máximo en las usuarias de píldoras anti-conceptivas.

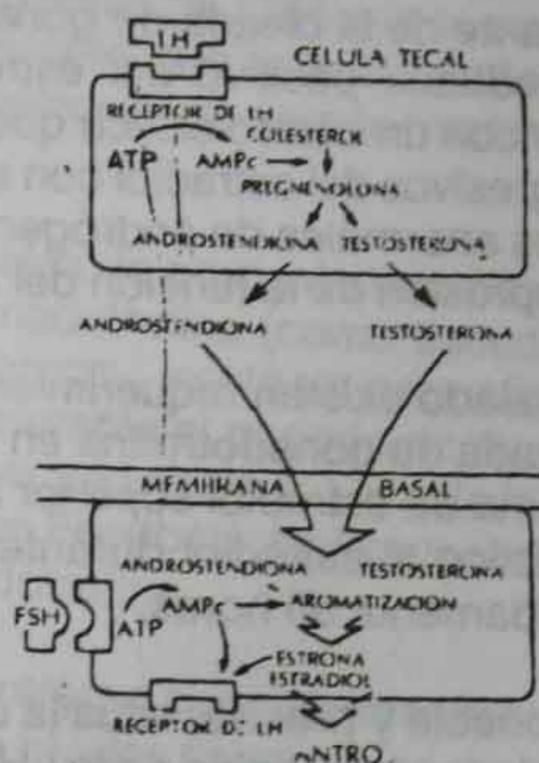


Figura 4. Desarrollo del receptor de LH en las células de la granulosa. Estimulado por el estradiol, la FSH induce los receptores de LH en las células de la granulosa de los folículos antrales de mayor tamaño.

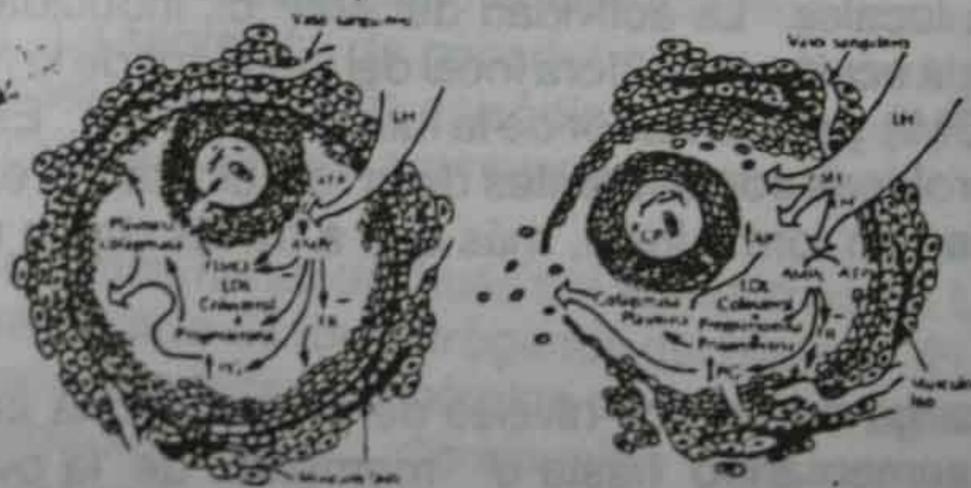


Figura 5. Mecanismo de la ovulación. Los crecientes niveles de LH estimulan un aumento del AMPc. El AMPc es el mediador de la luteinización y de la reanudación de la meiosis, al vencer la acción de los inhibidores locales llamados "Factor inhibidor de la luteinización" (FIL) y "Factor inhibidor de la maduración de oocitos" (FIMO). Al producirse esta luteinización aumentan las tasas de progesterona, lo que estimula la actividad de las enzimas primarias con lo que aumenta la desmembración del folículo. Aumentan los niveles de prostaglandinas (PG), que junto con la plasmina y la colagenasa, pueden ayudar a la digestión de la pared del folículo. El pico de LH es el casus belli de que se cumple la división reduccional del oocito y se produzca el primer corpúsculo polar (CP). El pico de FSH estimula la expansión de las células de cumulus oosorus y la producción del activador del plasminogeno (AP). Al continuar la digestión enzimática de la pared se produce la ruptura folicular. Las prostaglandinas (PG) pueden que estimulen la formación de las fibras musculares lisas de la teca externa, lo que motiva la emisión del oocito. Las ramificaciones vasculares penetran entre las células granulosa luteinizadas. (Según Fretz y Somers¹¹ Con autorización)

Ovulación.

La información disponible hasta la fecha apoya firmemente la teoría de que el aumento del estradiol durante la fase folicular tardía es el factor desencadenante de la oleada de gonadotrofina. Este efecto estimulador de Feedback positivo del estrógeno requiere un hipotálamo femenino con un centro cíclico que responde rápidamente a los niveles progresivos del estradiol con secreción de GnRH. La presencia de niveles anormales de andrógenos pueden impedir esta respuesta por supresión de la función del centro cíclico.

Como ya se ha señalado existen requerimientos críticos para la estimulación de la oleada de gonadotrofina en la mitad del ciclo: Una concentración mínima de estradiol superior a 200 pg/ml. y la exposición del centro cíclico al estradiol durante un periodo de tiempo crítico de aproximadamente 50 horas.

Una valoración razonable y precisa, sitúa la ovulación, aproximadamente 10-12 horas después del pico de la LH y 24-36 horas después del aumento máximo de los niveles de estradiol.

La descarga de LH, inicia la reanudación de la meiosis en el oocito, la luteinización de las células de la granulosa y la síntesis de las prostaglandinas esenciales para la ruptura del folículo. La luteinización y la maduración prematura del oocito están impedidas por la acción de factores locales. La actividad del AMP c., inducida por la LH, contrarresta la acción inhibitoria local del inhibidor de la maduración del oocito (OMI) y del inhibidor de la luteinización (LI). Estas sustancias no esteroideas son diferentes de la foliculostática en el sentido de que actúan en forma local, más que a través de un mecanismo central.

Con la descarga de LH, los niveles de progesterona en el folículo continúan aumentando hasta el momento de la ovulación. El aumento progresivo de la progesterona puede invertir para finalizar la descarga de LH, ya a concentraciones elevadas se ejerce un efecto de retrocontrol negativo. Además de sus efectos centrales, la progesterona puede incrementar la distensibilidad de la pared del folículo.

La capacidad de la LH para desencadenar el proceso de la ovulación y luteinización depende de la presencia de receptores de LH. Puesto que la FSH induce a la aparición de receptores de LH, se ha observado un aumento de FSH en la mitad del ciclo, que sirve para inducir un cuerpo lúteo normal, ya que en mujeres en las cuales se observa sólo un ligero aumento de FSH que se asocia con una fase lútea breve. Además se cree que este aumento de FSH inicie el estímulo a los folículos primordiales para la maduración, y asegurar el nuevo ciclo ovárico.

Durante esta fase los niveles de progesterona no aumentan previamente a la oleada de gonadotrofina (como sucede con los niveles de estradiol). Sin embargo existe un pequeño aumento de los niveles de progesterona durante el periodo de ovulación, lo que es probablemente una consecuencia de la LH y de la luteinización, dicho aumento produciría un Feedback facilitador central para favorecer la secreción de gonadotrofina.

Este efecto puede concentrarse sobre la respuesta hipofisaria a la GnRH. Sin embargo, con niveles progresivos de progesterona, llega a ser inhibidor en el efecto sobre la secreción de LH. Este efecto inhibidor requiere la presencia de estrógenos y aunque puede existir una reacción tanto a nivel hipotalámico como hipofisario, la inhibición principal tiene lugar probablemente en el hipotálamo.

Los niveles elevados de gonadotrofina existen aproximadamente 24 horas, después disminuyen durante la fase lútea hasta alcanzar valores ínfimos. La secreción de gonadotrofinas no es regular sino oscilante con liberación "pulsátil", episódica y regular por parte de la hipófisis, liberación que es más acentuada con la LH.

En el curso de algunas horas después del aumento de la LH existe un descenso precipitado de los estrógenos del plasma. El descenso de la LH puede obedecer a la pérdida de la acción estimuladora positiva del estradiol. Esta disminución del estrógeno es probablemente secundaria a la luteinización del folículo. Esta variación morfológica se asocia a una desviación de dominancia teal secretora de estrógenos a la dominancia de las células granulosas secretoras de progesterona. El descenso brusco en los niveles de LH puede reflejar también un vaciamiento en el contenido de LH de la hipófisis. Finalmente, la LH puede ser ulteriormente controlada por Feed-back negativos "cortos" de la LH sobre el hipotálamo.

Se ha demostrado la supresión directa de LH por la producción del factor de liberación hipotalámica.

Una oleada adecuada de gonadotrofina no asegura la ovulación. El folículo debe estar en la fase apropiada de madurez que pueda responder al estímulo de la ovulación.

Rotura Folicular.-

En las experiencias en animales se han encontrado células en el epitelio de superficie ovárica que inician la disolución localizada de los tejidos en el estigma. Después del incremento de LH/FSH, estas células en la zona del estigma se agrandan y se llenan de vesículas semejantes a lisosomas que contienen enzimas proteolíticas. En fechas cercanas a la ovulación, estas comienzan a degenerarse y parecen liberar las proteasas a los espacios extracelulares, fenómeno seguido por desintegración secuencial de los elementos del tejido conectivo en la túnica albugínea, teca externa y teca interna.

Además de la desintegración localizada del tejido en el estigma, ocurre una disolución más general de toda la pared folicular que abarca en forma principal los capilares de la teca y la membrana basal folicular.

Después del incremento de gonadotropinas, los capilares tecaes se dilatan y aparecen en su membrana basal, pequeñas fenestraciones. Al agrandarse las fenestraciones sale sangre a los espacios extracelulares y de ellos resulta un edema extenso de la teca. En este momento en una fecha cercana, aparecen pequeños orificios en la membrana basal folicular y los folículos preovulares comienzan a expandirse. En el periodo de expansión las células del cúmulo se separa de la membrana granulosa, y el oocito emprende la maduración meiótica al final de unas 40 horas, el oocito está en la metafase II (etapa del primer corpúsculo polar), y flota libremente en el líquido folicular.

Luego se abomba a nivel del estigma formando una finísima estructura a manera de la capa de una ampolla o bula. Cuando esta membrana se rompe, el conjunto de oocito maduro y el cúmulo es expulsado a la cavidad peritoneal. El hecho de que el folículo preovulatorio muestra expansión rápida antes de la ovulación, ha sugerido que la mayor presión folicular pudiera ser la causa de la rotura

del folículo, pero investigaciones últimas afirman que la presión hidrostática en el líquido folicular es bastante constante (10-15 mm de Hg) en toda la ovulación.

Mecanismo Posible:

BEERS y Cols. han propuesto que el activador del plasminógeno que es secretado por las células de la granulosa, actúa en el plasminógeno no disponible en el líquido folicular y con ello generar las enzimas proteolíticas activas, plasmina, que activa en la membrana basal y otros sustratos proteínicos de la teca interna y catalizan la disolución enzimática esta estaría favorecida por la LH y/o la progesterona.

Las prostaglandinas de las series E y F aumentan notoriamente en el líquido folicular preovulatorio alcanzando una concentración máxima en el momento de la ovulación. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas bloquea la ruptura del folículo sin afectar a los otros procesos de luteinización y de maduración del oocito inducido por la LH. Se desconoce el mecanismo por el cual las prostaglandinas induce la ruptura del folículo. Pueden actuar como enzimas lisosómicas libres que digiere la pared folicular.

En el ovario se han identificado células del músculo liso, y las prostaglandinas pueden actuar para contraer este tejido ayudando así a la expulsión de la masa de células del conjunto oocito-cúmulo. Esta función de las prostaglandinas se halla tan bien demostrado que a las pacientes infecundas se les debe aconsejar que eviten el uso de sustancias que inhiben la síntesis de prostaglandinas.

Fase Lútea

Después de la ruptura del folículo y de la liberación del óvulo, las células de la granulosa aumentan de tamaño y adoptan un característico aspecto vacuolado, asociado con la acumulación de un pigmento amarillo, la luteína, que da su nombre al proceso de luteinización y a la nueva subunidad anatómica, el cuerpo lúteo. Durante los tres primeros días después de la ovulación, las células de la granulosa, aumentan de tamaño. Además las células luteínicas tecales pueden diferenciarse de la teca y del estroma circundante para formar parte del cuerpo lúteo.

Los capilares penetran en la capa granulosa, alcanzan la cavidad central y, a menudo, la rellenan con sangre. Hacia el 8vo ó 9no día

después de la ovulación se alcanza el punto máximo de la vascularización coincidiendo con el nivel máximo de progesterona y el estradiol en la sangre. El cuerpo lúteo de los primates es único en el sentido de que sintetiza las tres clases de esteroides sexuales: andrógeno, estrógeno y progestina.

Durante este periodo de tiempo se observan folículos voluminosos en el interior del ovario. Por lo general, estos folículos aparecen como respuesta del estímulo de crecimiento producido por la oleada de FSH en la mitad del ciclo. Sin embargo es imposible el crecimiento continuado debido a la disminución de los niveles de FSH durante esta fase. Además los folículos voluminosos presentes en la fase lútea no parecen ser funcionales, ya que son bajos los niveles de estrógenos y la actividad mitótica.

La función lútea normal requiere un desarrollo folicular preovulatorio óptimo. La supresión de la FSH durante la fase folicular se asocia con bajos niveles preovulatorios de estradiol, descensos de la producción de progesterona en la mitad de la fase lútea y disminución de la masa de células luteínicas. Pruebas experimentales apoyan el concepto de que la acumulación de receptores de LH durante la fase folicular pre-determina la extensión de luteinización y la subsiguiente capacidad funcional del cuerpo lúteo. También es importante la conversión satisfactoria de la granulosa avascular de la fase folicular en tejido lúteo vascularizado. Puesto que la producción de progesterona depende del transporte del colesterol por una lipoproteína de baja densidad (LDL), la vascularización de la capa granulosa es esencial para permitir que al complejo LDL-colesterol alcance las células lúteas. La duración de la vida y la capacidad esteroidogénica del cuerpo lúteo dependen de la continuada secreción tónica de LH.

De ordinario los niveles de progesterona aumentan bruscamente después de la ovulación y alcanzan el valor máximo aproximadamente ocho días después de la descarga de LH. La progesterona actúa tanto en forma local como central para suprimir un nuevo crecimiento folicular. Si se registran regularmente las concentraciones de progesterona en las venas que drenan el ovario después de la extirpación del cuerpo lúteo en la mona, la ovulación en el ciclo subsiguiente ocurre uniformemente en el lado opuesto al del nivel más elevado de progesterona y contralateral del cuerpo lúteo previo.

Si los niveles de progesterona circulante se mantienen después de la extirpación del cuerpo lúteo, la ovulación subsiguiente ocurre en el ovario que presenta la concentración más baja de progesterona en su afluyente venoso. Dado que la progesterona antagoniza la acción del estrógeno (mediante la deflección de los receptores de estrógenos) no es sorprendente que puedan inhibirse los mecanismos foliculares dependientes de los estrógenos. La iniciación de un nuevo crecimiento folicular durante la fase lútea se inhibe adicionalmente por los bajos niveles de gonadotropinas debidos al retro-control negativo de los estrógenos y de la progesterona.

En circunstancias normales, por consiguiente, la mujer ovula probablemente en lados alternos. Obviamente este mecanismo debe modificarse cuando sólo existe un ovario.

En el ciclo normal, el período de desacarga de LH en la mitad del ciclo hasta la menstruación está muy aproximado a los catorce días. Es bien sabido que la variabilidad en la duración del ciclo entre distintas mujeres obedecen al número variable de días requeridos para el crecimiento y la maduración del folículo en la fase folicular. La fase lútea no puede prolongarse indefinidamente aunque se aumente progresivamente la exposición de la LH, lo que indica que la muerte del cuerpo lúteo se debe a un mecanismo luteolítico activo. El cuerpo lúteo declina con rapidez 9-11 días después de la ovulación, pero se continúa desconociendo el mecanismo de esta degeneración. En ciertas especies de mamíferos no primates, un factor luteolítico originado en el útero (probablemente la Prostaglandina F2 alfa) regula la duración de la vida del cuerpo lúteo. No se ha identificado ningún factor luteolítico definido en el ciclo menstrual de los primates; si nembargo, la regresión morfológica de las células lúteas puede ser inducida por el estradiol producido por el cuerpo lúteo. Existen pruebas considerables en favor de la función del estrógeno en la declinación del cuerpo lúteo. La elevación prematura de los niveles de estradiol circulante en la fase lútea inicial conduce a un descenso brusco de las concentraciones de progesterona. Las inyecciones directas de estradiol en el interior del ovario que contiene el cuerpo lúteo induce la luteolisis.

Mientras que el tratamiento similar del ovario contralateral no produce efecto. La luteolisis inducida por el estrógeno puede obedecer a un efecto metodizado por una prostaglandina sobre los receptores

de LH, ya que estos pueden ser bloqueados por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Existe otra posible función de los estrógenos producidos por el cuerpo lúteo. En vista de los conocidos requerimientos de estrógeno para la síntesis de los receptores de progesterona, pueden requerirse el estrógeno de la fase lútea para que se produzcan los cambios inducidos por la progesterona en el endometrio después de la ovulación.

El contenido insuficiente de receptores de progesterona a causa de la impregnación estrogénica inadecuada del endometrio es un posible mecanismo adicional para la esterilidad o el aborto temprano, que es otra forma de deficiencia de la fase lútea.

La degeneración del cuerpo lúteo es inevitable a menos que sobrevenga un embarazo. En la gestación, la supervivencia del cuerpo lúteo se prolonga por la presencia de un nuevo estímulo de intensidad progresivamente creciente, la HCG. Este nuevo estímulo aparece en el periodo de desarrollo máximo del cuerpo lúteo (9-13 días después de la ovulación), en el momento preciso para prevenir la regresión lútea. La LCG sirve para mantener la esteroidogénesis placentaria. El mecanismo parece ser una acción que interfiere el efecto de la prostaglandina inducido por el estrógeno sobre la enzima adenilciclase, específicamente una acción de acoplamiento, como se ha expuesto en algunos embarazos, la esteroidogénesis placentaria está suficientemente establecida hacia la 7 ma. semana de gestación.

BIBLIOGRAFIA:

- Clínicas Obstétricas y Ginecológicas Vol. 3, 1983, Interamericana
- Clínicas Obstétricas y Ginecológicas Vol. 2, 1980, Interamericana.
- Clínicas Obstétricas y Ginecológicas Dic. 1974, Interamericana
- Ginecología y Obstetricia Temas Actuales Vol. 2 1978
- Endocrinología Ginecológica e Infertilidad 3era. Edición Taray Leon Speroff y col. Robert H Glass, Nothan G. Kase.