

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.

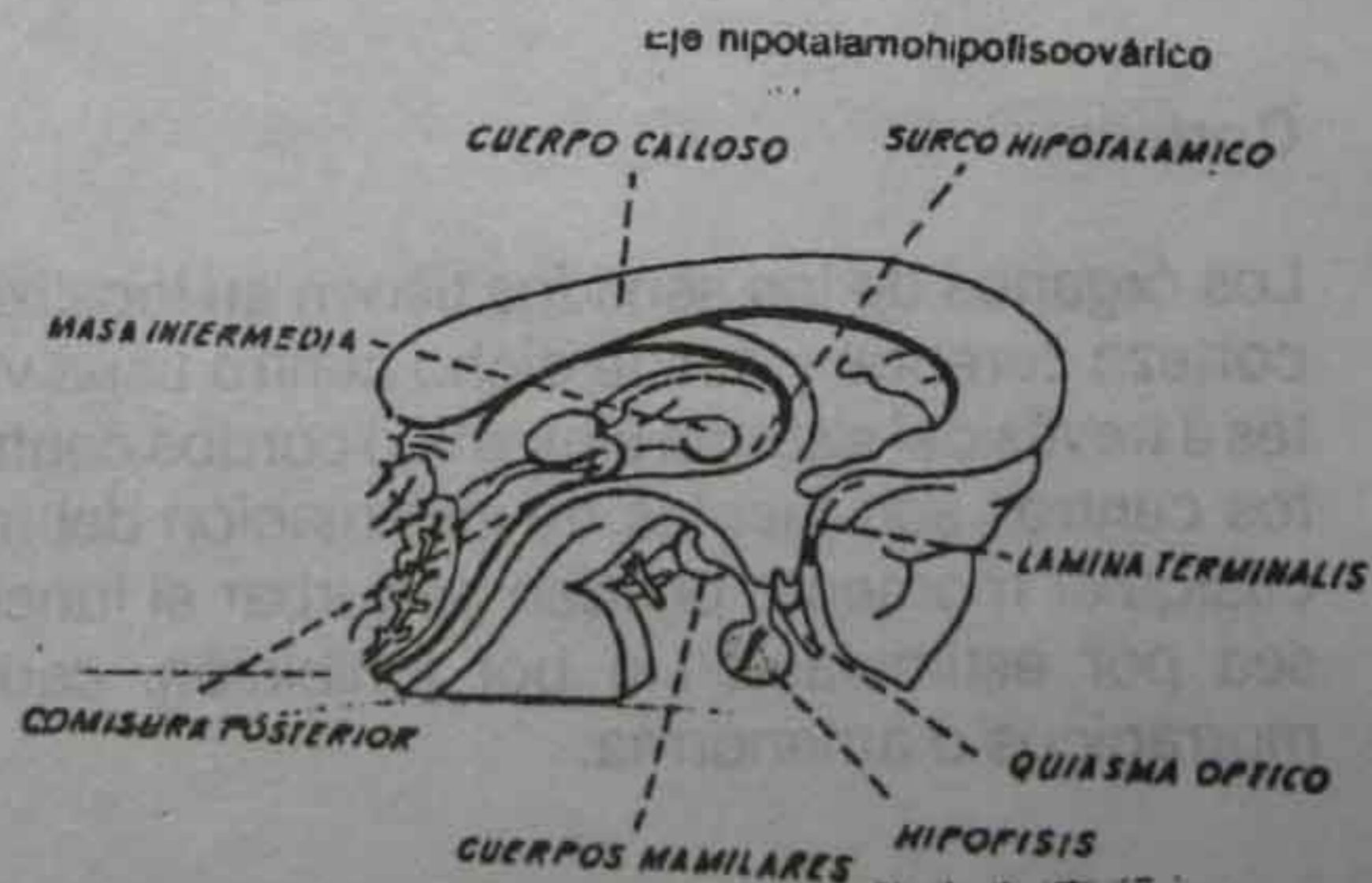
Anatomía e Histología:

Anatómicamente el hipotálamo es la parte ventral del diencefalo 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. 1-1. Situación y relaciones del hipotálamo.



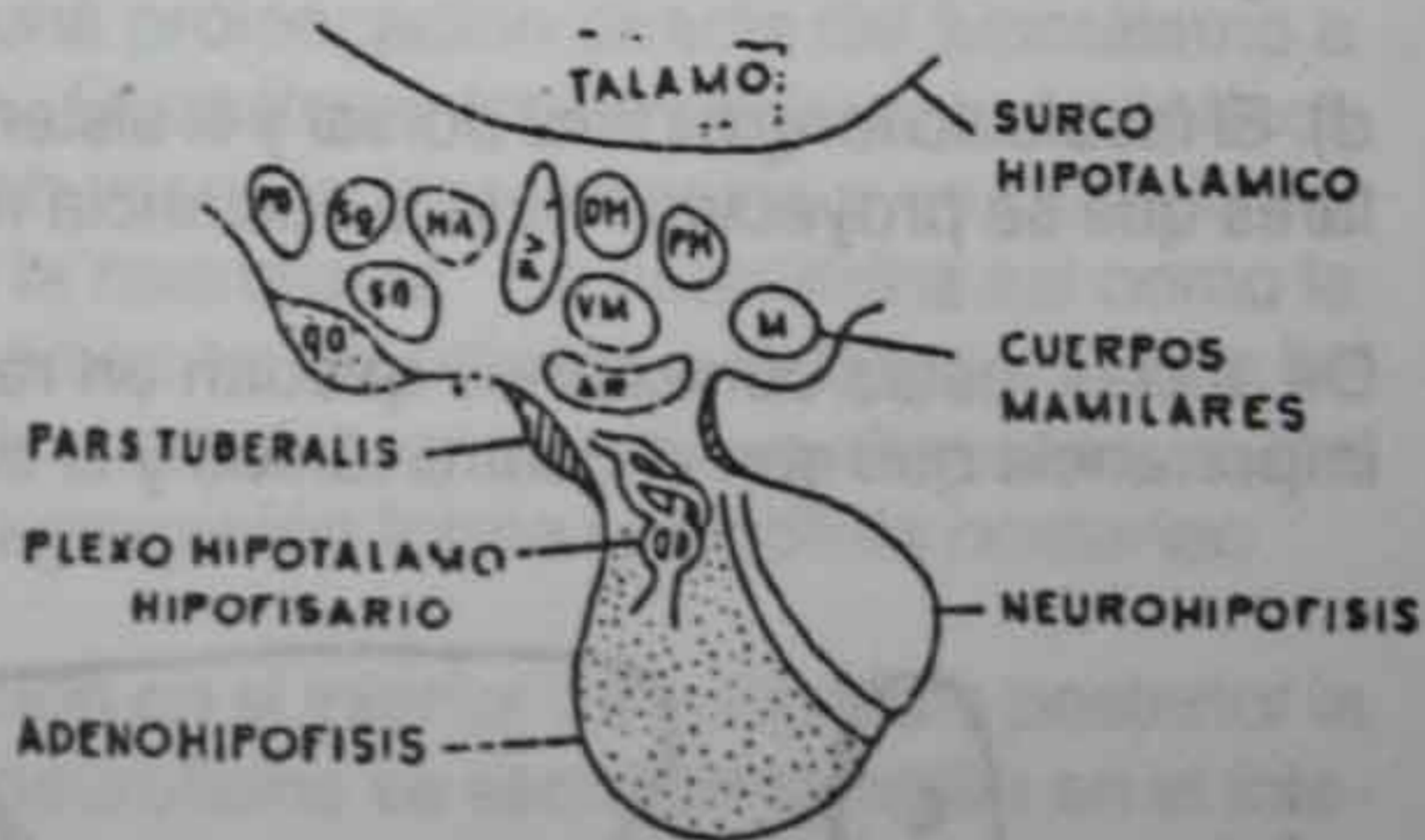
De un modo arbitrario, el hipotálamo ha sido dividido en diferentes zonas, aunque esto es sólo de interés didáctico, no existe acuerdo unánime al respecto. Así se designan en sentido anteroposterior la zona preóptica, supraóptica, tuberal y mamilar; en sentido transversal la zona periventricular, medial 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 supraquiasmático. SO: núcleo supraóptico. PV núcleo paraventricular DM: Núcleo dorsomediano. VM: núcleo ventromediano. PM: Núcleo Premamilar. M: Núcleo mamilar. AR: núcleo arcuato.

Fig. 3-2. Núcleos del hipotálamo: PO: núcleo preóptico. SQ: núcleo supraquiasmático. SO: núcleo supraóptico. PV: núcleo paraventricular. DM: núcleo 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 riencéfalo con los núcleos 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 facículo 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:

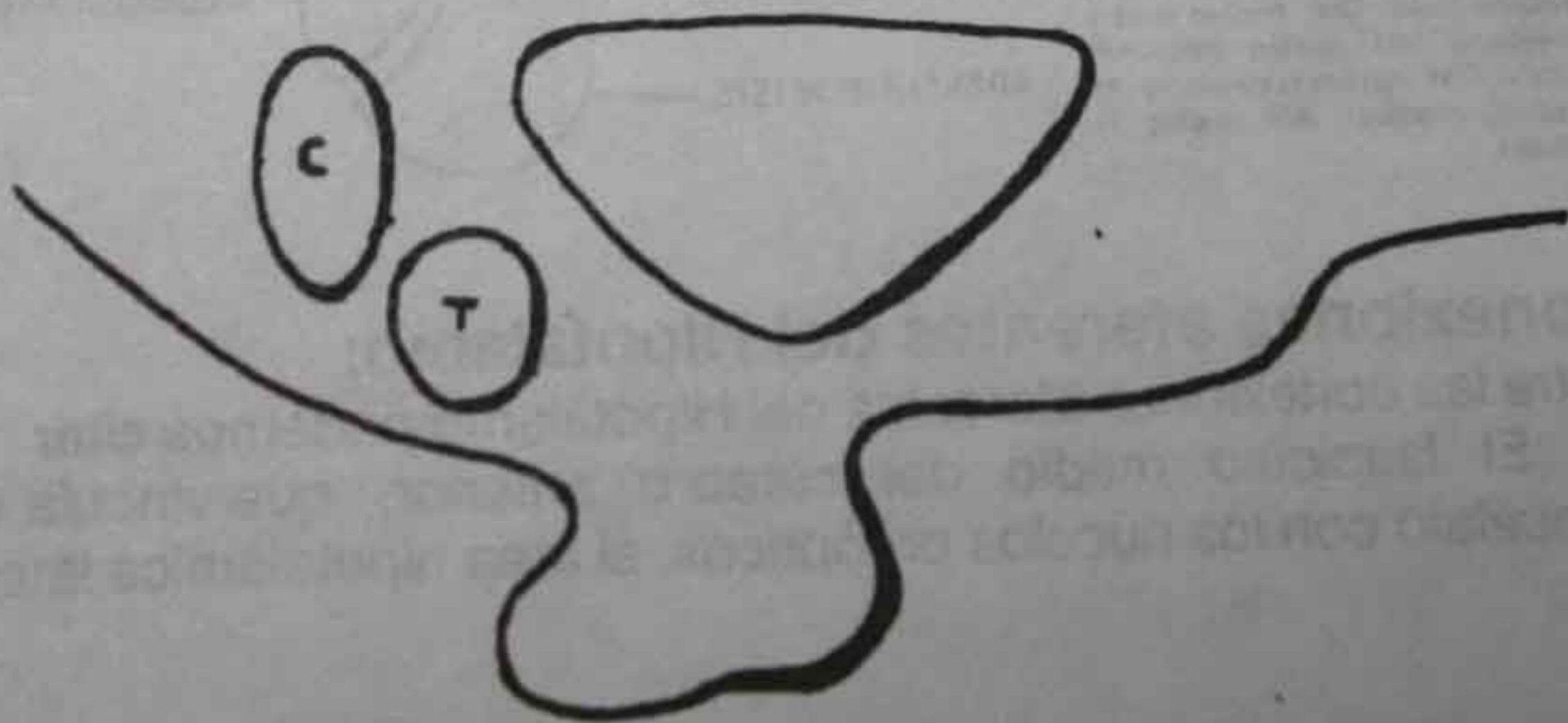
a) El tracto hipotalamicohipofisiario, que se extiende desde el núcleo supraóptico y paraventricular hasta la hipófisis posterior.

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 hipofisario. Las células en los núcleos supraópticos y paraventriculares forman vasopresina, oxitocina y un péptido recientemente descubierto la neurofisisina. La neurofisisina así como la vasopresina y la oxitocina son transportadas a lo largo del tallo hipofisario hasta la hipófisis posterior, en donde se almacena en los axones terminales, cuya agregación forma la hipófisis posterior.

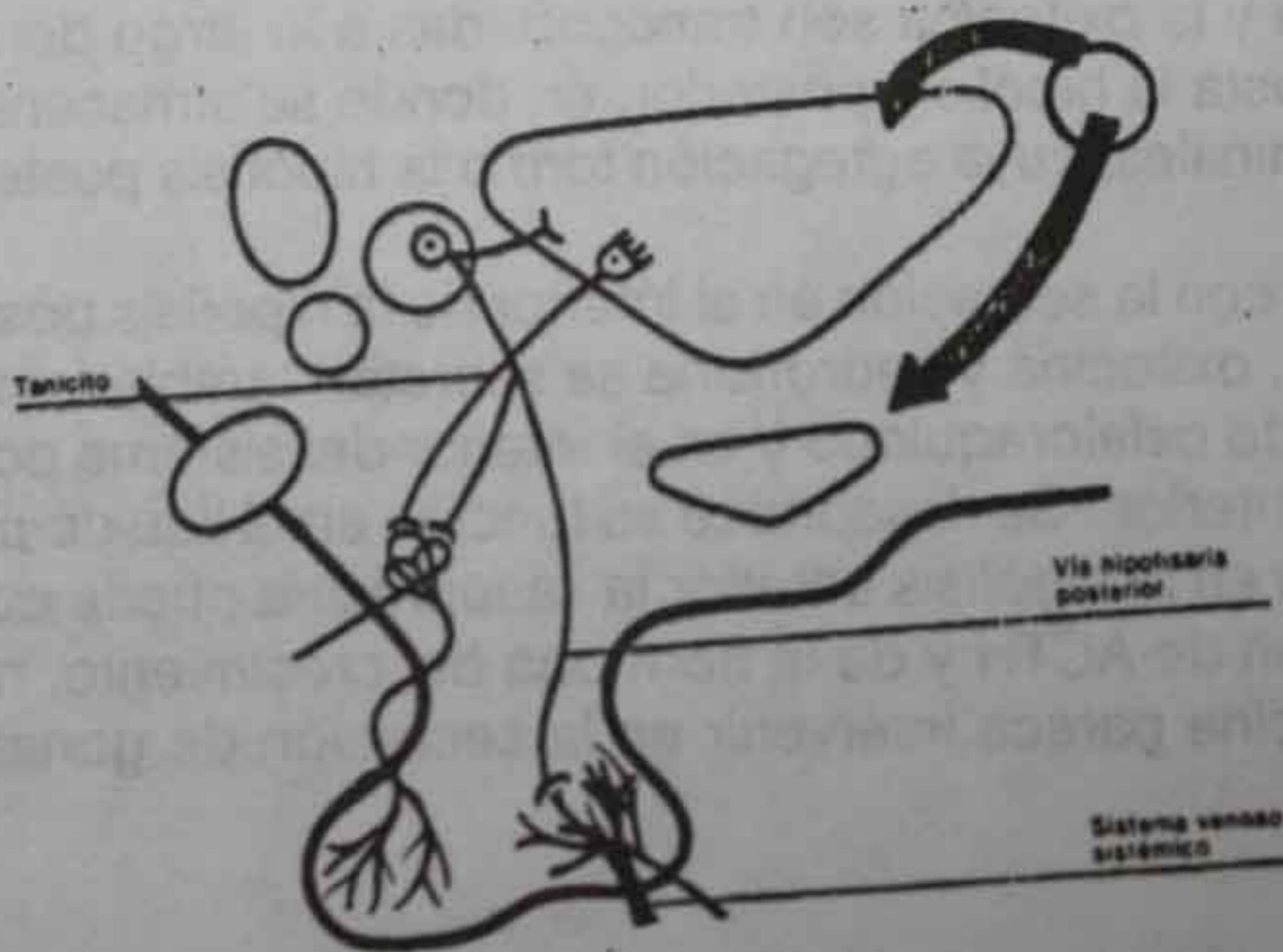
Juntamente con la secreción en el interior de la hipófisis posterior la vasopresina, oxitocina y neurofisisina se secretan también en el interior del líquido cefaloraquídeo y en el interior del sistema portal por la hipófisis anterior. Se desconoce su función en el líquido cefaloraquídeo, pero en la 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 vía significativa para la influencia hipotalámica puede ser el líquido cefaloraquídeo. Los tanicitos son células endoteliales 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 varían 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. Además existiría un "pool" de catecolaminas libres extracelulares que se hallarían 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 monoaminooxidasa (MAO) que remueve el grupo amino. Los aldehídos para la DA y a ácido vainililmandélico para la NA, siendo estos metabolitos inactivos, los mayores productos de excreción de las catecolaminas.

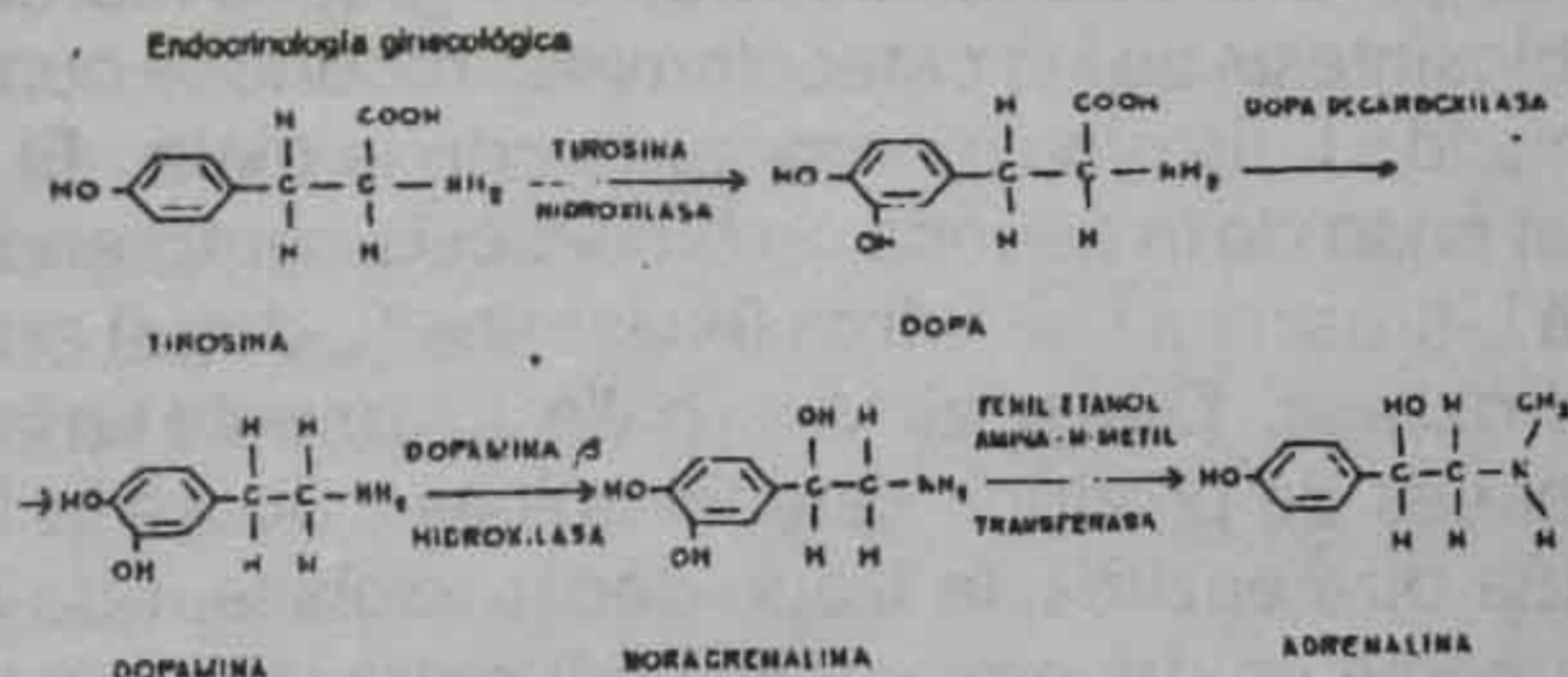


Fig. 2-3. Biosíntesis de catecolaminas.

Indolaminas:

La Serotonina (5-hidroxitriptamina) es considerada en la actualidad como un neurotransmisor 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 relación 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-hidroxitriptamina, para finalmente ser eliminada como ácido 5-hidroxitriptacético.

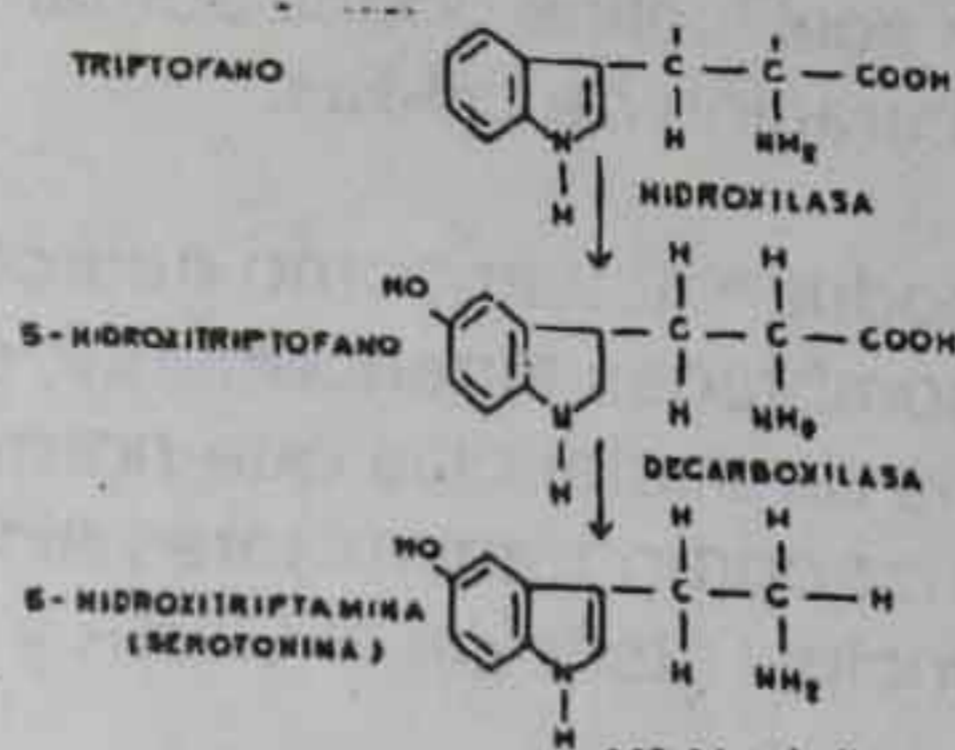
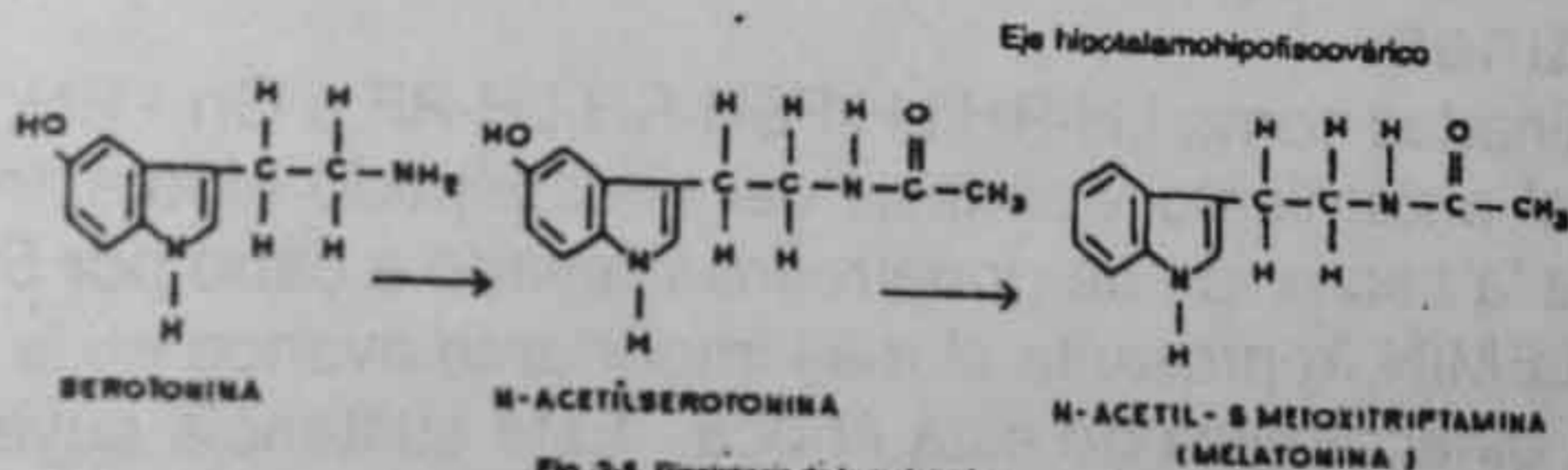


Fig. 2-4. Biosíntesis de serotonina.

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 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 podrían 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 sinonimia 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 decapeptido hipotalámico que controla la secreción de gonadotrofinas 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 decapeptido 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 decapeptido 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 decapeptido 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 hipofisarias 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 morfina 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 superior a 1.07 cm. y su profundidad no exceda de 1.21. cm. en la radiografía 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 hipofisario 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.

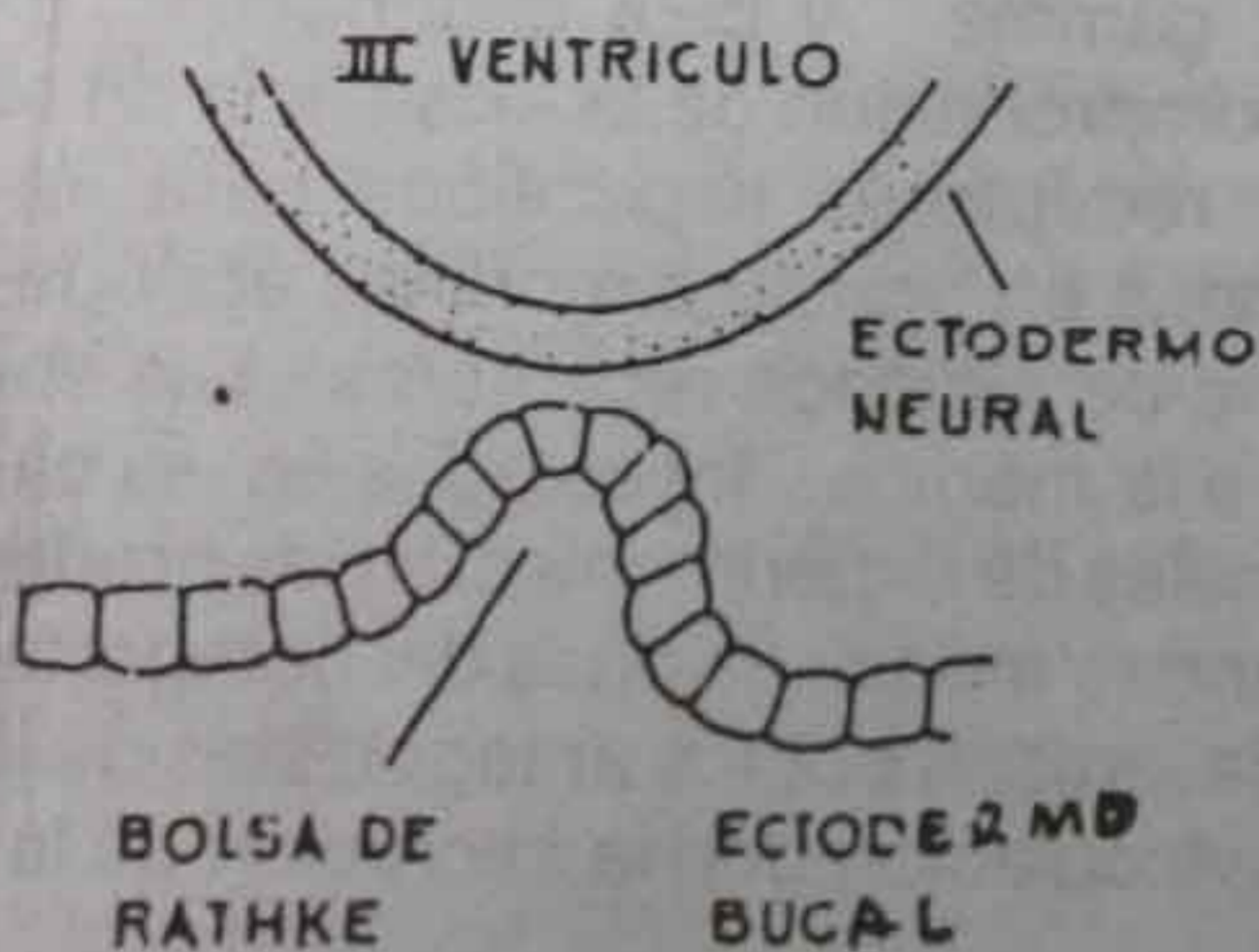


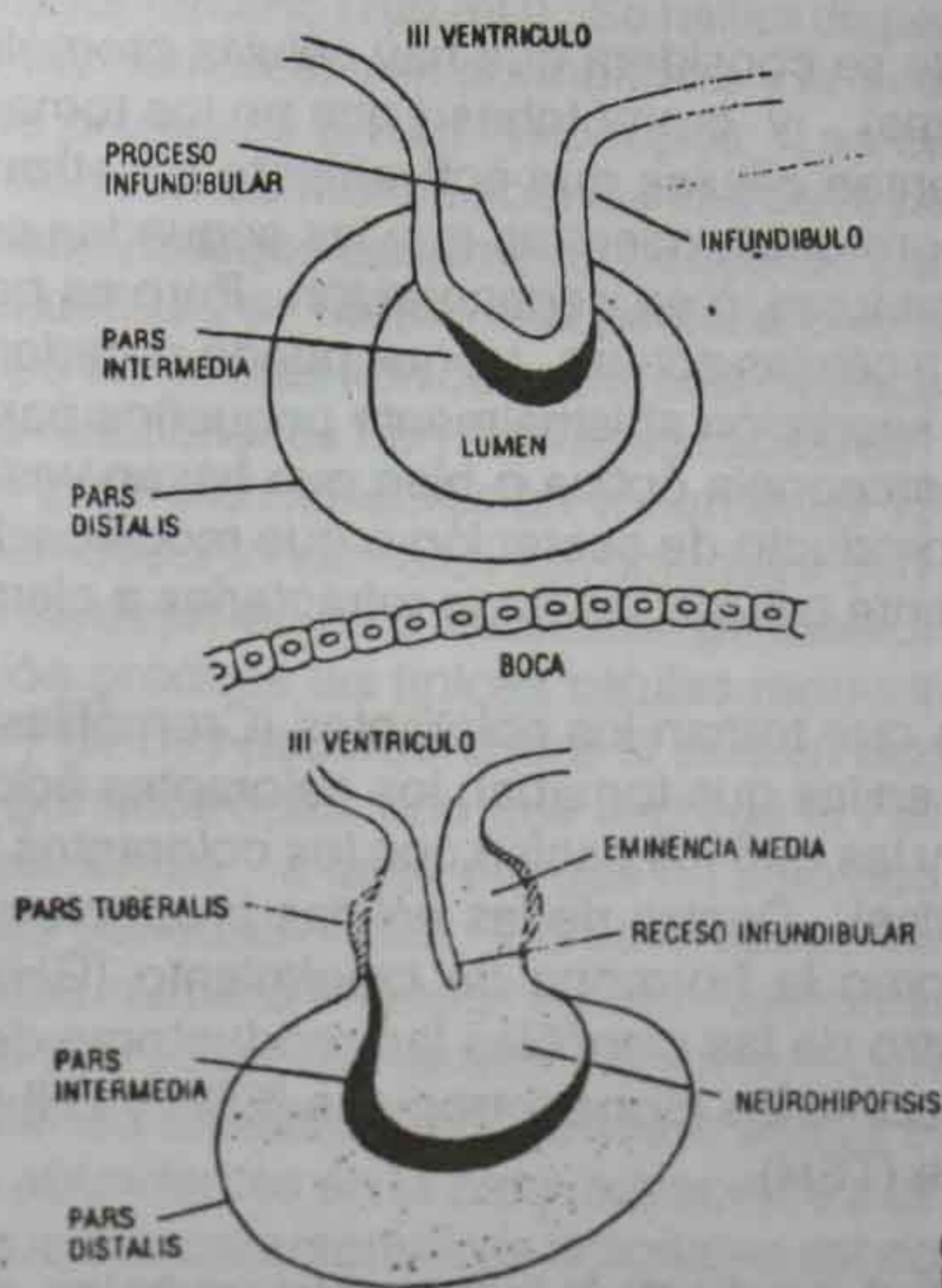
Fig. 8-8 Embriogénesis de

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, granularidad 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 microscopía electrónica han aclarado muchos puntos oscuros 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 serían 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 consenso 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-

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 deprivación 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 ácidos 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 adrenelectomía o de la administración de glucocorticoides o de ACTH, así como en la enfermedad de Cushing. Por último cabe mencionar a las

denominadas células cromófobas 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 cromófobas 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: Acido 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 Tirotrófina (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 tirotrópos.

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.

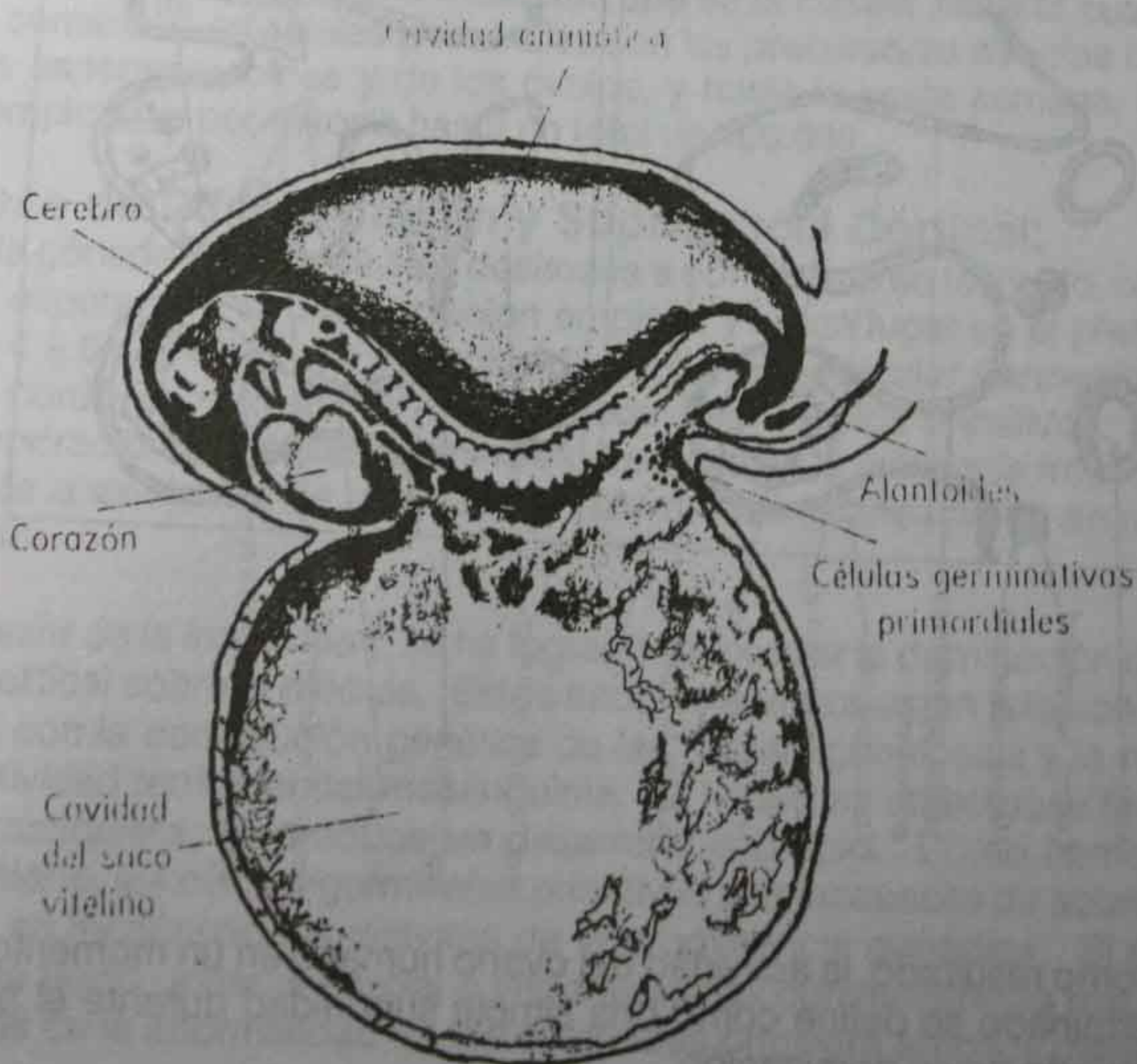
Hormonas Lipotróficas o Lipotrofinas (LPH):

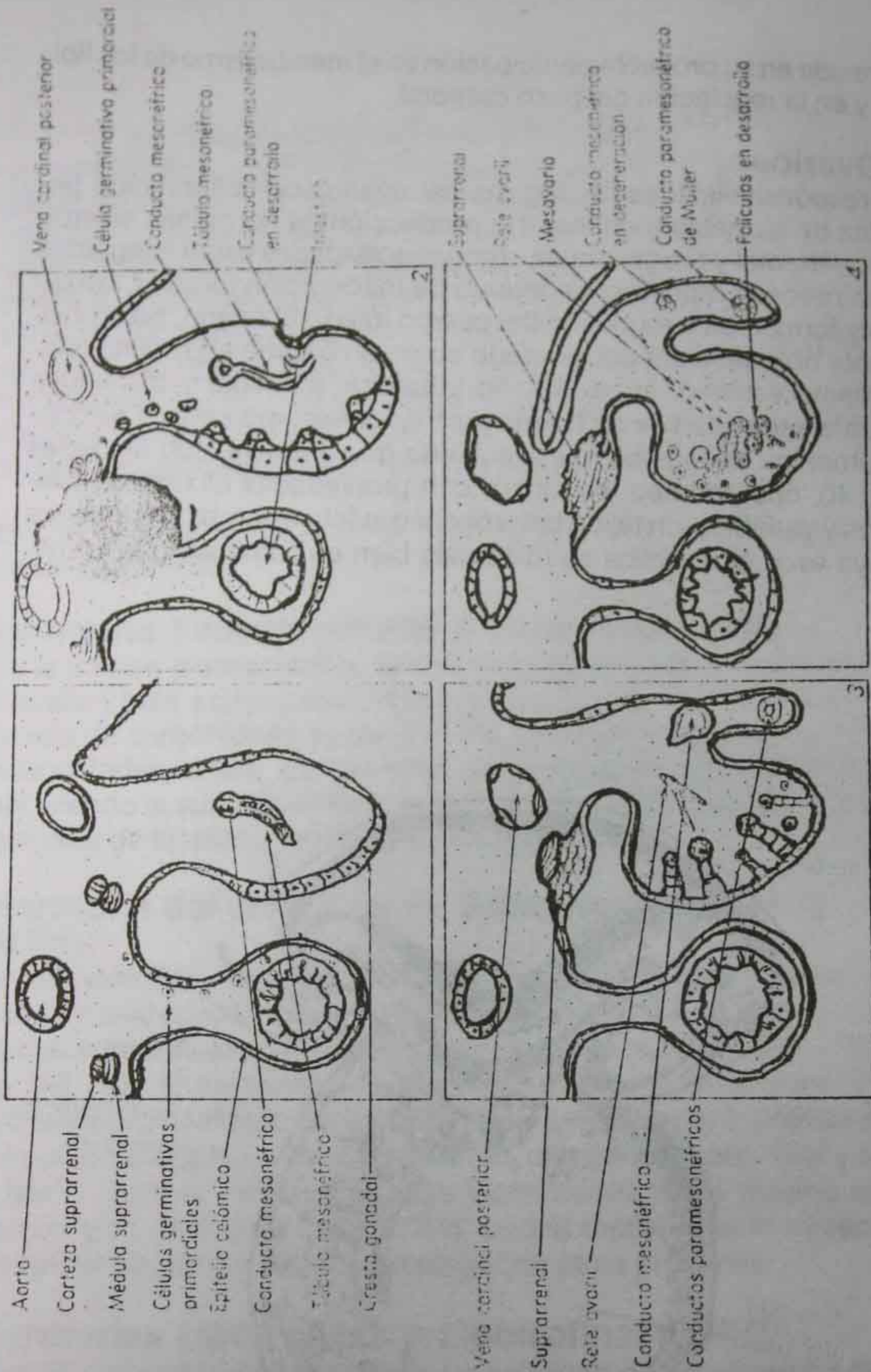
Han sido aislados dos péptidos con actividad de movilización de la grasa, la beta lipotrofina y la gamatrofina. La beta-lipotrofina tiene 90 aminoácidos y la gama-lipotrofina 58, que corresponden a los primeros 58 de la beta-lipotrofina. Tienen similitud, en la secuencia de aminoácidos con la ACTH y 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 anormalidad 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 más 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 está 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 menor 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 fase 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 millares 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 Lintern-Moore piensan que las células de la red son las precursoras de las células granulosa, 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 granulosa 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 retractil (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".

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 gonadotropina) 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 deminación 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 morfológico del que depende la migración del folículo primario, pero puede abarcar cambios morfológicos 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

Marc A. Fritz, Leon Speroff

Fig. 2

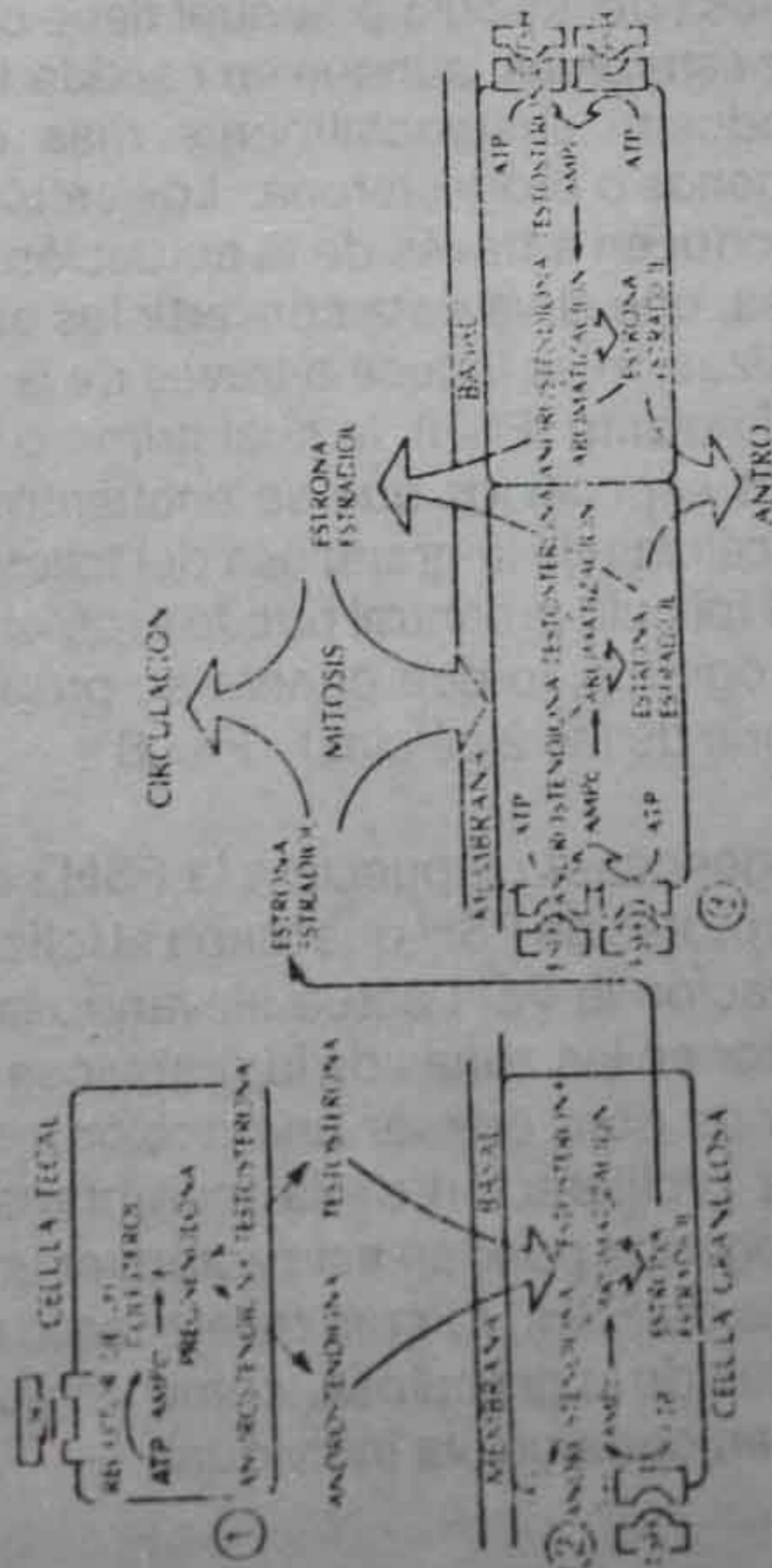
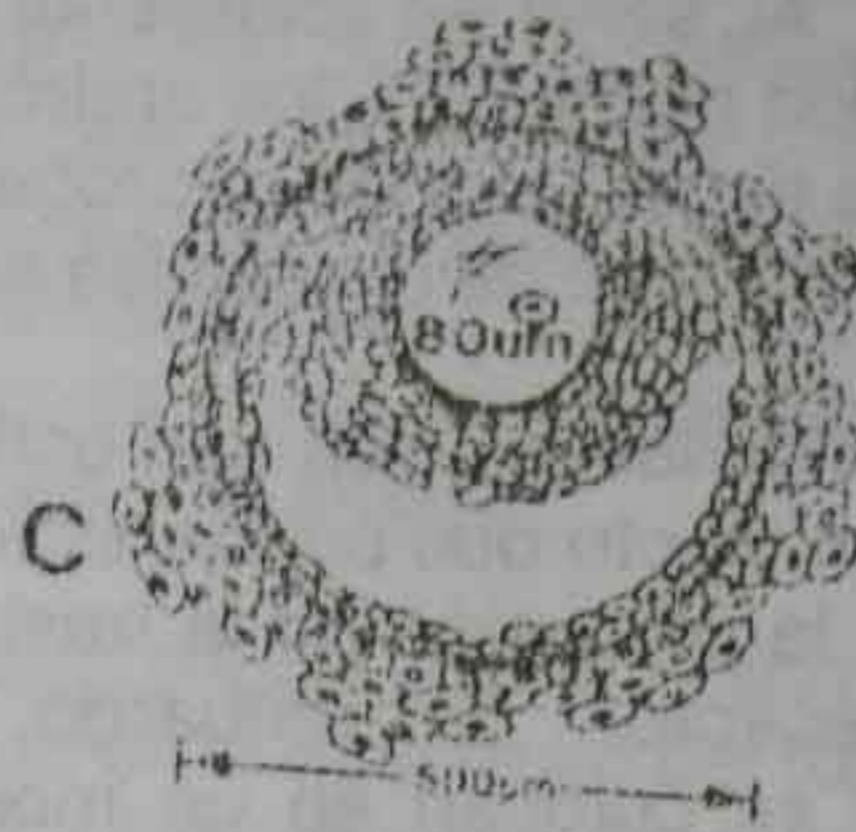


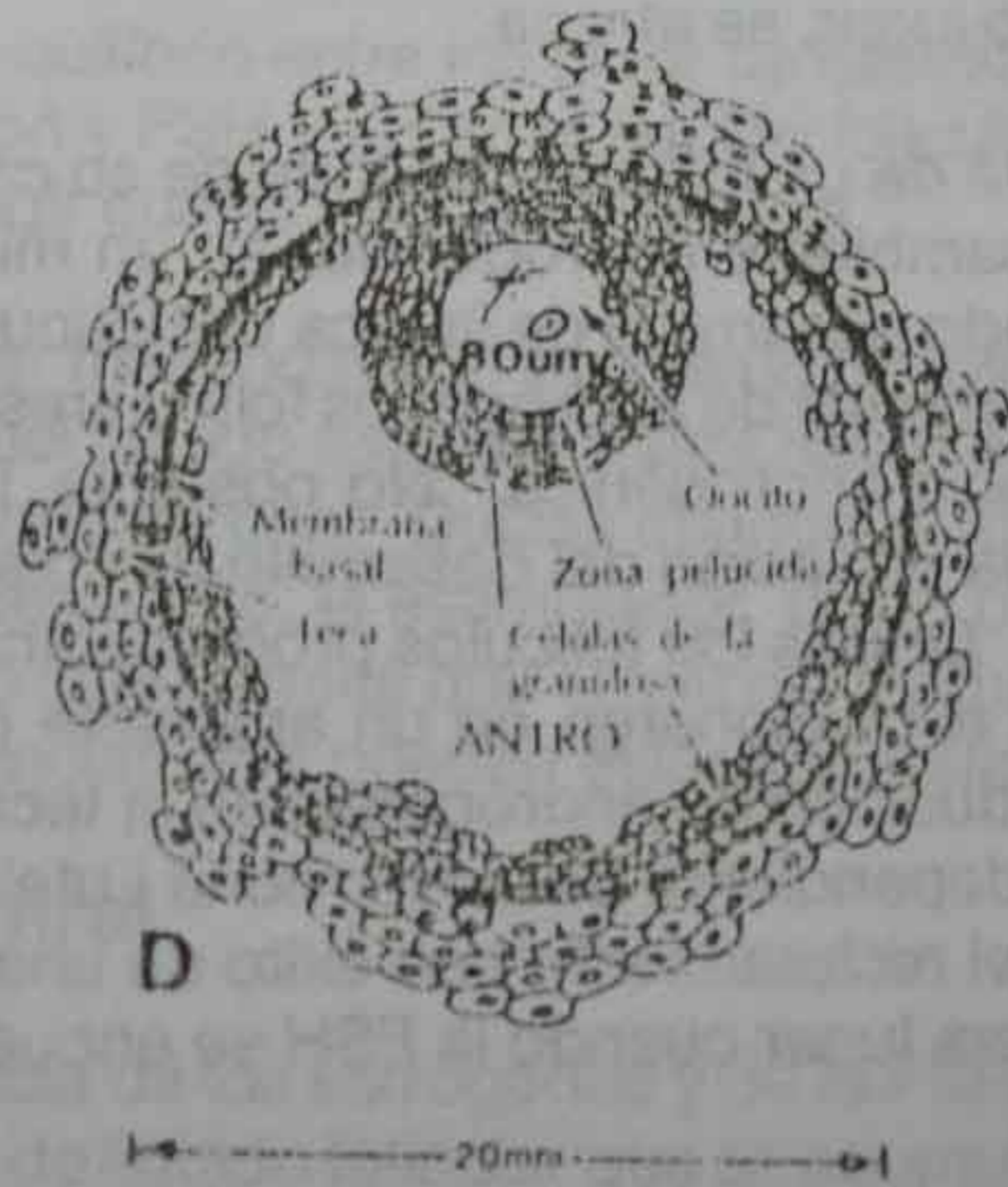
Figura 2. La teoría bicelular-bigonadotropina de la esteroidogénesis folicular. La LH estimula la producción te cal de andrógenos (1). Debido a la aromatización inducida por la FSH, la androstenediona y la testosterona se convierten en estrona y estradiol en las células de la granulosa. La FSH induce 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 (3). (Tomado de Fritz y Speroff, con autorización).



B. Folículo preantral.



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 verse 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 estrogendominante 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 teccal. 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 gonadotropina.

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.

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.

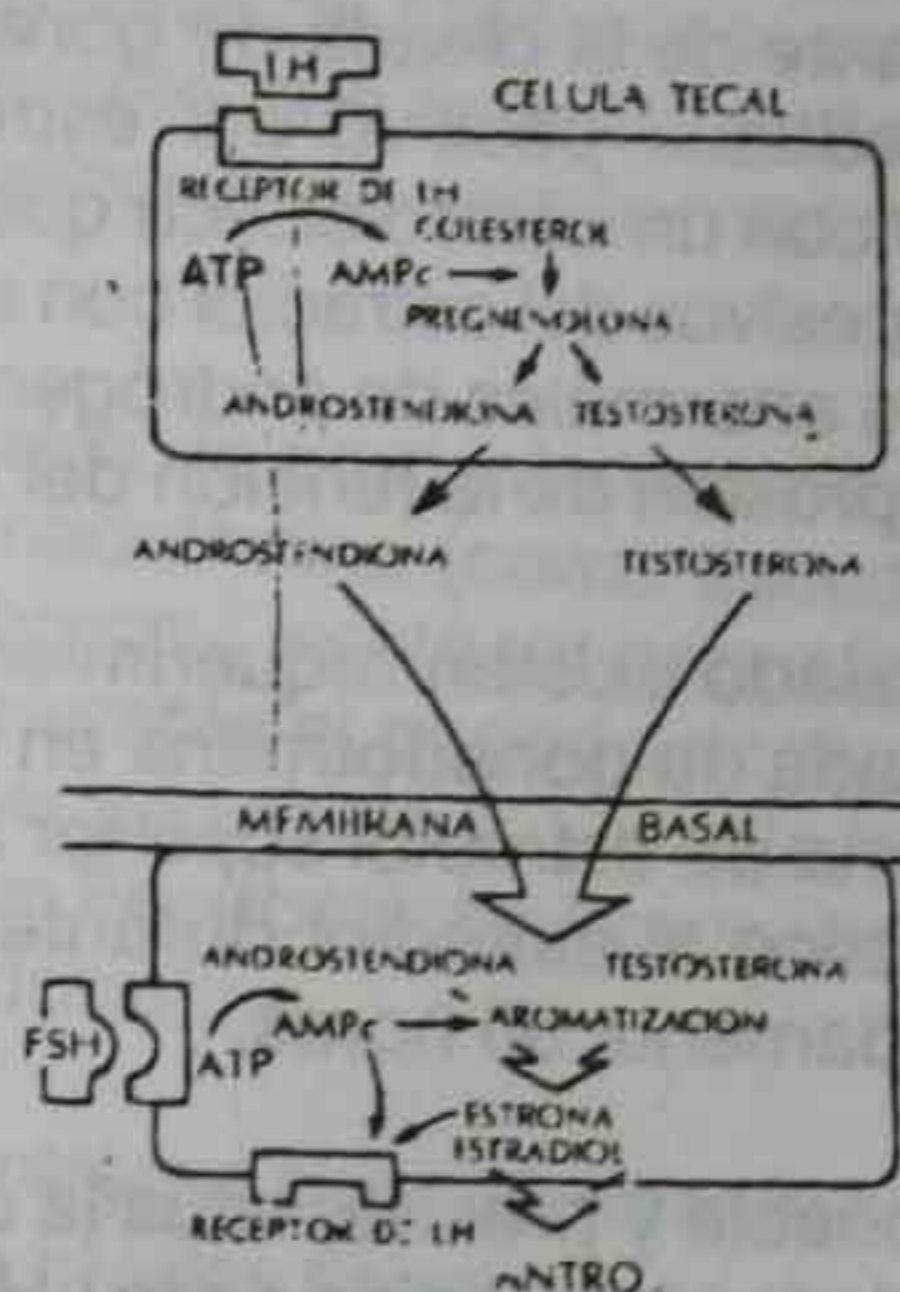


Figura 4. Desarrollo del receptor de LH en las células de la granulosa. Estimulado por el estradiol, la FSH induce los receptores de LH en las células de la granulosa de los folículos antrales de mayor tamaño.

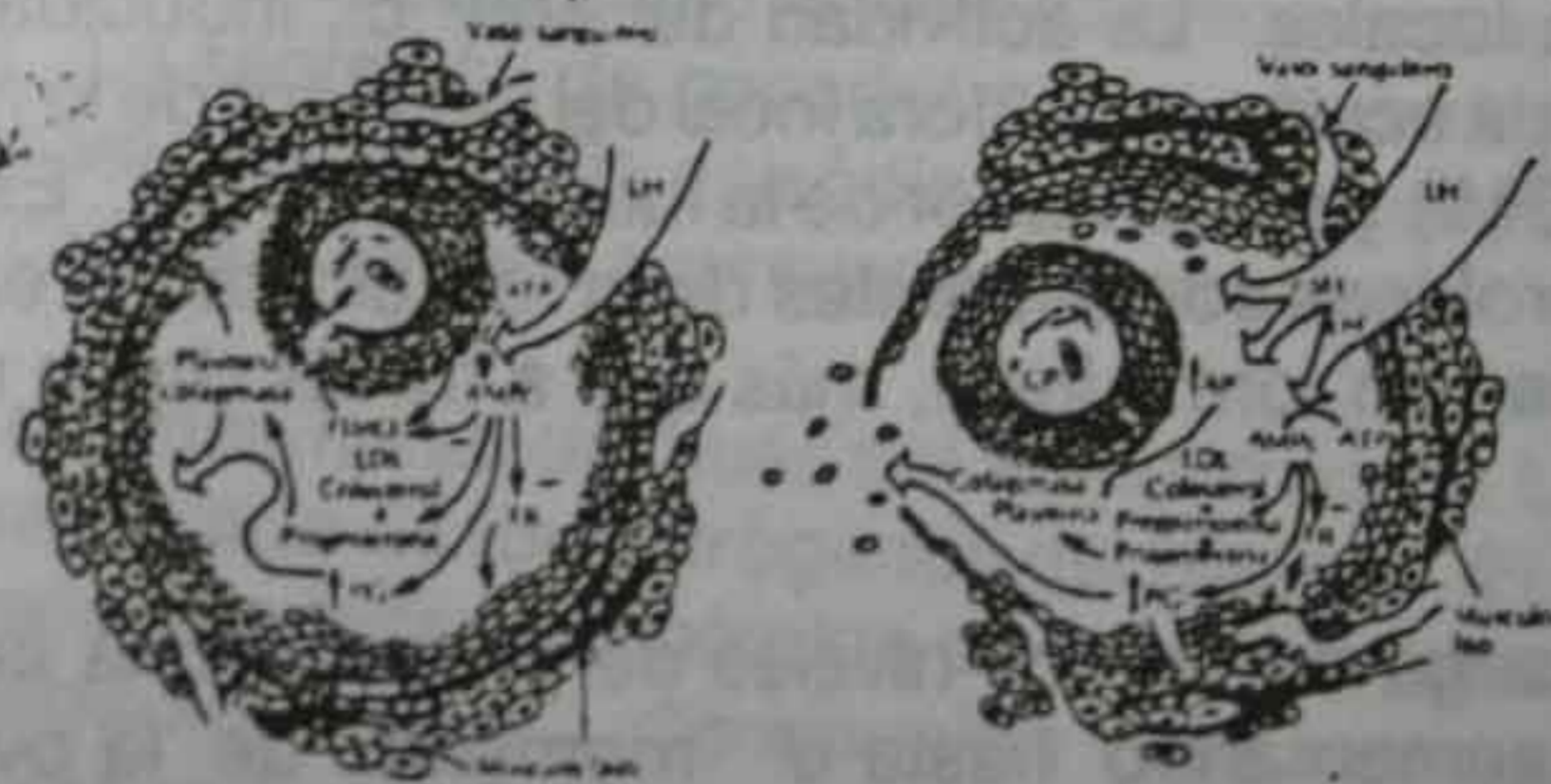


Figura 5. Mecanismo de la ovulación. Los crecientes niveles de LH estimulan un aumento del AMPc. El AMPc es el mediador de la luteinización y de la reanudación de la meiosis, al vencer la acción de los inhibidores locales llamados "Factor inhibidor de la luteinización" (FIL) y "Factor inhibidor de la maduración de oocitos" (FIMO). Al producirse esta luteinización aumentan las tasas de progesterona, lo que estimula la actividad de las enzimas primilíticas con lo que aumenta la desmembrabilidad 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 ootiorum y la producción del activador del plasminógeno (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 inhibitor en el efecto sobre la secreción de LH. Este efecto inhibitor 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 luteínica 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.