

Capítulo 79

Fisiología del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico

Jesús A.F. Tresguerres y Carmen Castillo

- ▶ **INTRODUCCIÓN**
- ▶ **ANATOMÍA FUNCIONAL**
- ▶ **BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS SEXUALES EN EL OVARIO**
- ▶ **REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA**
- ▶ **CICLO MENSTRUAL**
- ▶ **BIBLIOGRAFÍA**

INTRODUCCIÓN

Los ovarios humanos son dos cuerpos ovalados que después de la pubertad tienen unas dimensiones del orden de $4 \times 3 \times 1$ cm, y se encuentran alojados en la pelvis fijados a la superficie posterior del ligamento ancho por medio de un pliegue peritoneal denominado mesovario. Su aporte nervioso, vascular y linfático ocurre precisamente a través del mesovario, que juntamente con otras estructuras fibromusculares, mantienen el ovario en posición a la entrada de las trompas de Falopio y unido al útero. Su peso total combinado oscila alrededor de los 15 g (Fig. 79.1).

Después del quinto mes de vida fetal, el ovario presenta ya tres regiones distintas perfectamente estructuradas: una médula central, un córtex externo y un hilio interno en el punto de anclaje del ovario con el mesovario. La médula está compuesta por una colección celular heterogénea, el córtex está formado por células germinales (oocitos) rodeados de complejos celulares inmersos en el estroma formando los folículos ováricos, recubiertos por un epitelio celómico denominado epitelio germinal. El hilio contiene nervios, vasos sanguíneos y linfocitos, tejido conectivo de sostén y algunas células esteroidogénicas denominadas células hiliares. De todas estas regiones, es el córtex ovárico el más importante y donde va a ocurrir la mayoría de los cambios asociados con el normal funcionamiento de esta gónada (Fig. 79.2). Dentro de esta región destacan como estructuras fundamentales los folículos ováricos, cuya organización y componentes van a sufrir toda una serie de cambios coincidentes con el grado de diferenciación y desarrollo de los oocitos contenidos en su interior. Estos cambios están íntimamente relacionados con la doble misión de los ovarios. Por un lado, serán los responsables de la secreción de las hormonas femeninas una vez transcurrida la pubertad y, por el otro, serán también los encargados de proporcionar los gametos femeninos, los óvulos, para su potencial fecundación.

ANATOMÍA FUNCIONAL

Oogénesis

Las células germinales femeninas derivan de las oogonias, que proceden a su vez de células progenitoras

que aparecen en la pared del saco vitelino cerca del extremo caudal del embrión alrededor de la 3ª semana de gestación. Estas células migran activamente a través de los tejidos embrionarios y alcanzan la cresta genital, donde se dividen activamente y dan lugar a las oogonias en la 5ª semana de gestación. Las divisiones persisten en las oogonias y, en el 5º y 6º meses de embarazo, los ovarios contienen alrededor de 6 millones de oogonias. A partir del segundo mes de vida fetal algunas oogonias interrumpen sus mitosis y entran en la profase de su primera división meiótica, dando lugar a los oocitos primarios.

En estos oocitos primarios, el núcleo y los cromosomas quedan bloqueados precisamente en la profase de la primera división meiótica hasta el momento de la ovulación, en que se reanuda la meiosis y se elimina el primer corpúsculo polar formándose el oocito secundario. Aunque durante estos largos períodos que van desde la formación del oocito primario hasta la ovulación los cromosomas permanecen condensados en el núcleo, estas células, que miden de 10 a 25 μm de diámetro, siguen creciendo y acumulando gran cantidad de citoplasma, llegando en su madurez a medir alrededor de 80 μm . Una vez que el oocito ha completado su desarrollo, el folículo que lo contiene sigue creciendo, de forma que llega a medir de 15 a 20 mm en el momento previo a la ovulación.

Durante la ovulación, el oocito secundario, rodeado de una serie de células, surge del folículo en el momento de su ruptura, entrando en las trompas de Falopio.

Solamente si es fecundado en éstas por un espermatozoide ocurrirá el último paso de la maduración del oocito secundario, con extrusión del 2º corpúsculo polar y formación del óvulo maduro, que lógicamente es una célula haploide como resultado de las dos divisiones nucleares con solamente una replicación de los cromosomas (Fig. 79.2).

El folículo ovárico

Como hemos visto anteriormente, el proceso de maduración de los oocitos ocurre dentro del córtex ovárico, en unas estructuras especiales denominadas folículos, que van a ser también las encargadas de la producción hormonal. El folículo está formado desde su génesis por una

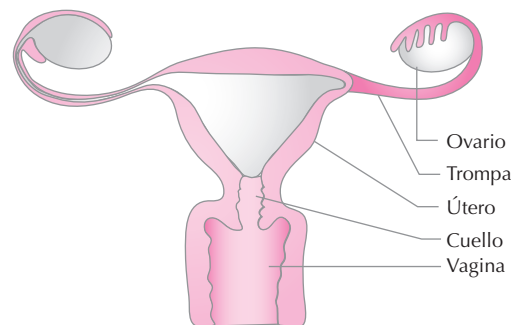
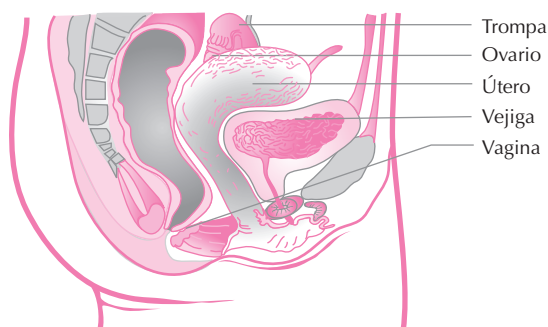


Figura 79.1. Estructura del aparato genital femenino.

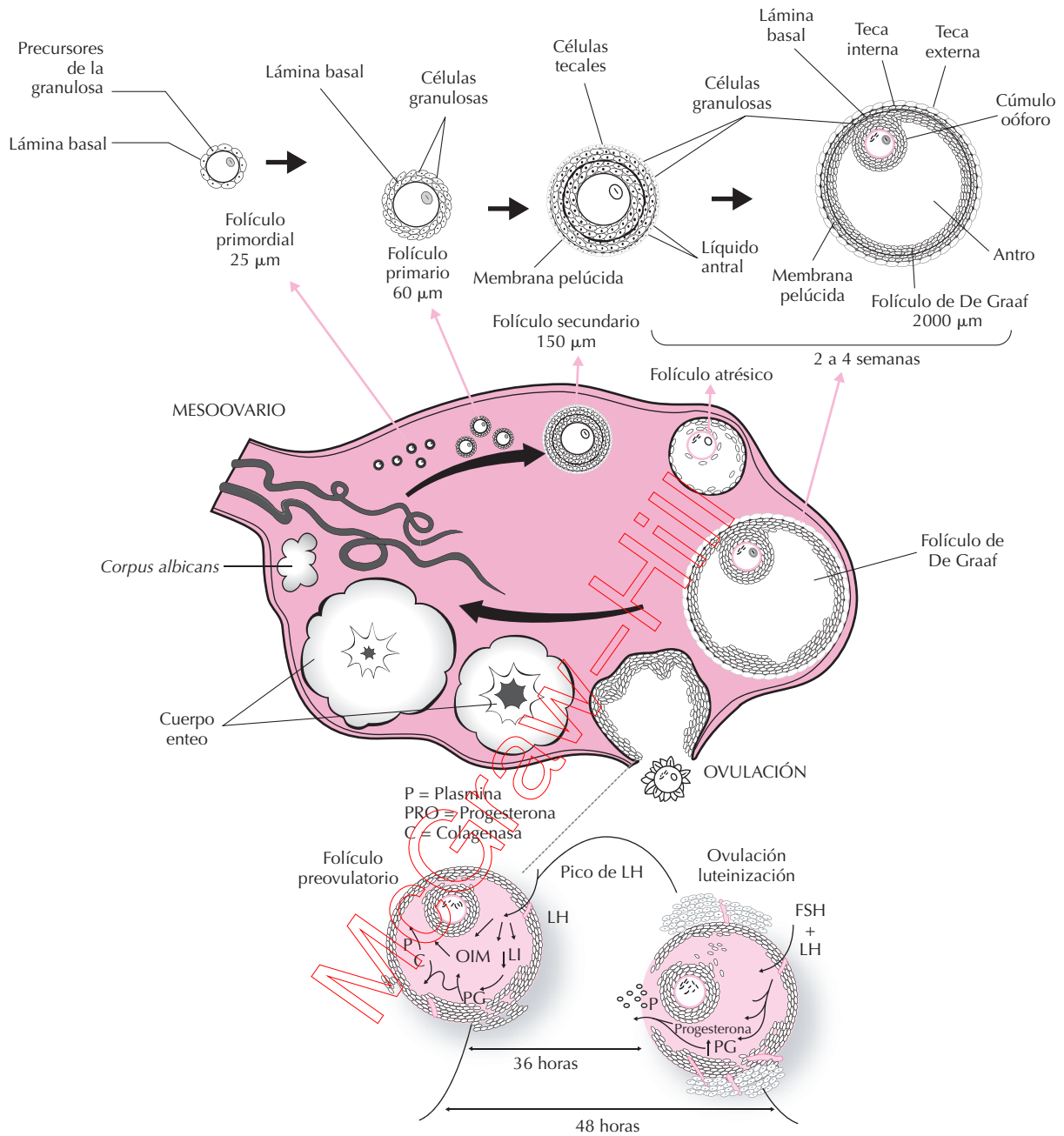


Figura 79.2. Estructura microscópica del ovario. Desarrollo folicular. Ovulación.

capa de células granulosa alargadas que rodean al oocito, y que se encuentran a su vez separadas del estroma adyacente por una lámina basal. El complejo oocito-células granulosa rodeado por la lámina basal se denomina *folículo primordial*. Durante el 5º y 6º meses de gestación, algunos de estos folículos primordiales inician su maduración, transformándose las células granulosa alargadas precursoras en una capa única de células cuboideas maduras, que comienzan a dividirse. Estos folículos, denominados “primarios”, comienzan a incrementar sus capas celulares granulosa, aumentando su tamaño. Estas células

secretan mucopolisacáridos, que dan lugar a una capa translúcida que rodea al oocito y que se denomina “membrana pelúcida”. A través de ella, las células de la granulosa emiten prolongaciones citoplasmáticas a través de las cuales mantienen estrecho contacto con la membrana del oocito a través de *gap junctions*.

Una vez que comienza la proliferación de las células granulosa en los folículos primarios, pueden también observarse cambios en las células del estroma cortical por fuera de la lámina basal, que dan lugar a la aparición de una serie de capas concéntricas de células alargadas deno-

minadas *células tecales*. Las células tecales alargadas más cercanas a la lámina basal se van transformando en células epitelioides y dan lugar a la *teca interna*. Las células tecales más periféricas mantienen su estructura alargada y se unen a las células del estroma dando lugar a la *teca externa*.

A medida que va produciéndose el crecimiento y proliferación de las células granulosas y tecales, el folículo va aumentando notablemente su tamaño, y cuando éste llega a las 200 μm , empiezan a aparecer cúmulos de líquido entre las células de la granulosa, que van confluyendo a la vez que aumentan de tamaño y dan lugar a una cavidad central llena de líquido denominada *antro*.

Esta formación transforma el folículo primario en un *folículo de De Graaf* (Fig. 79.2), en el que el oocito ocupa una posición excéntrica rodeado de dos o tres capas de células granulosas, dando lugar al denominado “cúmulo oóforo”, que está unido al resto de las células granulosas por uno de sus lados.

Desarrollo folicular

En la mujer adulta (entre la época puberal, alrededor de los 12-13 años, y la menopausia, entre los 45-50 años) ocurre mensualmente una serie de cambios hormonales que culminan con la liberación por parte del ovario de un óvulo fecundable en lo que constituye el ciclo menstrual ovulatorio normal.

En los ovarios, en el momento del nacimiento, hay aproximadamente dos millones de folículos primordiales. Entre la época del nacimiento y la pubertad, que comienza aproximadamente a los 12 ó 13 años, gran parte de dichos folículos primordiales sufre un proceso de atrofia, de forma que solamente unos 400 000 gametos están presentes en el ovario de la mujer que comienza su vida fértil. De éstos, solamente alrededor de 400 van a tener la oportunidad de madurar completamente y de pasar a las trompas de Falopio y al útero, donde serán potencialmente fecundables, mientras que el resto también va a sufrir un proceso de atresia.

Un número considerable de folículos de los existentes en el ovario a partir de la pubertad inician su desarrollo cada mes, aumentando el número de células epiteliales que rodean el oocito y desarrollándose en algunos una cavidad rellena de líquido folicular. Sin embargo, solamente uno será capaz de madurar totalmente (folículo de De Graaf), haciendo perfectamente visibles todas sus estructuras: una teca externa, una teca interna, varias capas de células de granulosa y un cúmulo oóforo donde se reconoce el oocito rodeado de las células granulosas (la corona radiada) y de la membrana pelúcida. Solamente el folículo de De Graaf será el que, al romperse, libere al oocito junto con la corona radiada a la cavidad abdominal. De allí será captado por las fimbrias de la trompa ipsilateral y transportado al interior del útero. A partir de los restos foliculares hemorrágicos que quedan en el ovario, se va a producir una transformación de las células, formándose el *corpo*

lúteo, que será el responsable de la secreción hormonal en la segunda fase del ciclo.

El número de folículos que comienzan el crecimiento en cada ciclo depende, probablemente, del tamaño del *pool* residual de los folículos inactivos. En el proceso de reclutamiento folicular juegan un papel fundamental las gonadotropinas, siendo necesarios niveles elevados de hormona foliculoestimulante (FSH) junto con unos niveles permisivos de hormona luteinizante (LH).

Ovulación

Una vez conseguida la maduración total del folículo de De Graaf, se va a producir su ruptura con liberación del oocito contenido en su interior juntamente con el cúmulo oóforo que lo rodea. La ruptura de la membrana folicular parece ocurrir por acción de un activador del plasminógeno presente en el líquido folicular, que catalizaría la conversión del plasminógeno en plasmina, enzima proteolítica capaz de romper la membrana basal, y que actuaría sobre el tejido conectivo de la teca, aunque otros autores lo cuestionan. El proceso de la ruptura folicular podría estar mediado también por una especie de “reacción inflamatoria” local dependiente de histamina, por colagenasas o por la contractura folicular inducida por prostaglandinas.

Cuerpo lúteo

Tras la ruptura del folículo, tanto los capilares como los fibroblastos de la teca interna proliferan y penetran la lámina basal. Las células granulosas murales experimentan cambios morfológicos, que en su conjunto determinan el proceso de *luteinización*. Todas estas células granulosas transformadas, más las células tecales y los vasos, se entremezclan para dar lugar al *corpo lúteo*, que será el responsable de la secreción de las hormonas sexuales durante la fase postovulatoria del ciclo.

Normalmente el cuerpo lúteo (CL) de los primates dura alrededor de 14 ± 2 días, transcurridos los cuales regresa espontáneamente, quedando reducido a una cicatriz blanquecina denominada *corpus albicans* (cuerpo blanco), a no ser que se produzca fecundación, en cuyo caso la rápida producción de gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) por el trofoblasto embrionario precursor de la placenta transformaría el cuerpo lúteo menstrual en un cuerpo lúteo gravídico, prolongando y aumentando las secreciones hormonales, especialmente la de progesterona, necesaria para el mantenimiento del embarazo en sus fases más iniciales.

BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS SEXUALES EN EL OVARIO

Las hormonas sexuales femeninas producidas en el ovario son fundamentalmente el *estradiol* y la *progesterona*, aunque también se producen pequeñas cantidades de

estrona, androstendiona, testosterona, 17α -hidroxiprogesterona y varias hormonas no esteroideas, como la inhibina, la relaxina y algunos factores locales. Todos los esteroides ováricos se producen fundamentalmente en las estructuras foliculares y en el cuerpo. Al igual que los producidos en los testículos, en las glándulas suprarrenales o en la placenta, derivan del colesterol, que se obtiene a partir de tres fuentes principales: el colesterol, que circula en la sangre en forma de lipoproteínas, el que se sintetiza *de novo* dentro del ovario a partir de acetilcoenzima A y el que se libera de los ésteres del colesterol almacenados en las gotas lipídicas.

La fuente principal de colesterol utilizado por el ovario deriva de la captación del colesterol lipoproteico, concretamente de las lipoproteínas de baja densidad o LDL. Existen receptores para las LDL en las células ováricas y también hay sistemas enzimáticos capaces de sintetizar el colesterol. El colesterol, independientemente de su origen, se transporta después a las membranas mitocondriales, donde comienza la biosíntesis esteroidea. Este proceso tiene como elemento limitante precisamente la producción de pregnenolona catalizada por el enzima desramificante del colesterol (citocromo P450 CYP desramificante), que utiliza como cofactores a la adrenodoxina y flavoproteínas.

La biosíntesis sigue después la vía Δ -4 en el cuerpo lúteo, que lleva aparejada la conversión de pregnenolona en progesterona, mientras que en el folículo es preferente la vía Δ -5, ya que las células tecales son capaces de metabolizar más eficientemente la 17-hidroxipregnenolona que la 17-hidroxiprogesterona.

Los lugares principales de producción esteroidea en el ovario son fundamentalmente la granulosa, la teca y las células del cuerpo lúteo, que poseen el sistema enzimático complementario completo requerido para la formación de hormonas esteroideas.

A lo largo del proceso de maduración folicular y paralelamente al mismo se produce toda una serie de cambios hormonales. Por un lado se sintetiza el estradiol de forma creciente hasta el momento de la ovulación, disminuyendo sus niveles plasmáticos en el momento de la misma y volviendo a elevarse hasta niveles parecidos a los preovulatorios gracias a la contribución del cuerpo lúteo en la segunda fase del ciclo. En esta segunda fase, dichos niveles de estradiol se acompañan de un incremento muy marcado de los niveles plasmáticos de progesterona. Además se producen también unos ciertos niveles de andrógenos.

La producción de esteroides durante el ciclo menstrual está en función del contenido de cuatro enzimas clave, que son el CYP desramificante, la 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β -HSD), la CYP 17-hidroxilasa y la CYP 19 P450-aromatasa. Estas enzimas catalizan la conversión de colesterol a pregnenolona, de pregnenolona a progesterona, de pregnenolona a andrógenos y finalmente el último, de los andrógenos a estrógenos (Fig. 79.3).

Tanto las células tecales como el cuerpo lúteo son capaces de sintetizar elevadas dosis de andrógenos, mientras que las células granulosas no son capaces de ello. El último paso para la biosíntesis de los estrógenos es la aro-

matización del anillo A de los andrógenos utilizando la enzima CYP 19 aromatasa, que está presente en grandes cantidades en las células granulosas, por lo que estas células son capaces de transformar los andrógenos en estrógenos.

Por todo ello, la teoría más en boga actualmente es la que supone la necesidad de interacción entre las células de la teca interna y las de la granulosa para conseguir la biosíntesis de estrógenos. Las células tecales, con suficiente vascularización y dotación de receptores para LDL, disponen de los sistemas enzimáticos capaces de transformar la pregnenolona en andrógenos, pero no tienen sin embargo los enzimas aromatizantes para llegar a la biosíntesis del estradiol. Por su parte, las células de la granulosa, con poco acceso al colesterol-LDL, que le disminuye tremendamente su capacidad de biosintetizar pregnenolona y progesterona, son sin embargo capaces de sintetizar cantidades elevadas de estrógenos, siempre y cuando los andrógenos precursores les sean suministrados por otro tipo celular, concretamente las células tecales. Es precisamente la colaboración entre las células de la teca y las células de la granulosa la que permite el proceso de biosíntesis del estradiol tal y como ocurre en el ovario durante el crecimiento folicular (Fig. 79.4).

Estrógenos

Los estrógenos naturales son compuestos de 18 átomos de carbono caracterizados por la presencia de un anillo A aromatizado con un grupo hidroxilo en el carbono 3 y además un grupo hidroxilo adicional o cetónico. El más importante y potente de los estrógenos secretados por el ovario es el *estradiol 17 β* . Aunque también se secreta la estrona, ésta procede fundamentalmente de la conversión extraglandular de la androstendiona en tejidos periféricos. El estrógeno más importante en la orina es el estriol (16-hidroxiestradiol), y resulta del metabolismo de la estrona y del estradiol.

La secreción del estradiol al plasma es variable a lo largo del ciclo menstrual, con unos valores de alrededor de 30 pg/mL en la fase folicular temprana que llegan a 300 pg/mL en fase la periovulatoria, disminuyen marcadamente en los 2-3 días siguientes a la ovulación y alcanzan de nuevo 200 pg/mL durante la fase lútea (Fig. 79.5).

En el plasma circula unido en un 40% a la SHBG (proteína transportadora de hormonas sexuales), que es la misma proteína transportadora que utiliza la testosterona y la 5α -dihidrotestosterona, aunque con menos afinidad que estas últimas (véase el Capítulo 80). El 58% del estradiol se une a la albúmina, y entre el 2 y el 3% circulan libres y, por lo tanto, en forma biológicamente activa.

El otro estrógeno destacado es la estrona, que si bien no juega un papel importante durante el ciclo menstrual, pues el folículo produce un 95% de estradiol, se convierte sin embargo en el estrógeno dominante a partir de la menopausia. Su procedencia fundamental es de la conversión periférica en el tejido celular subcutáneo de la andros-

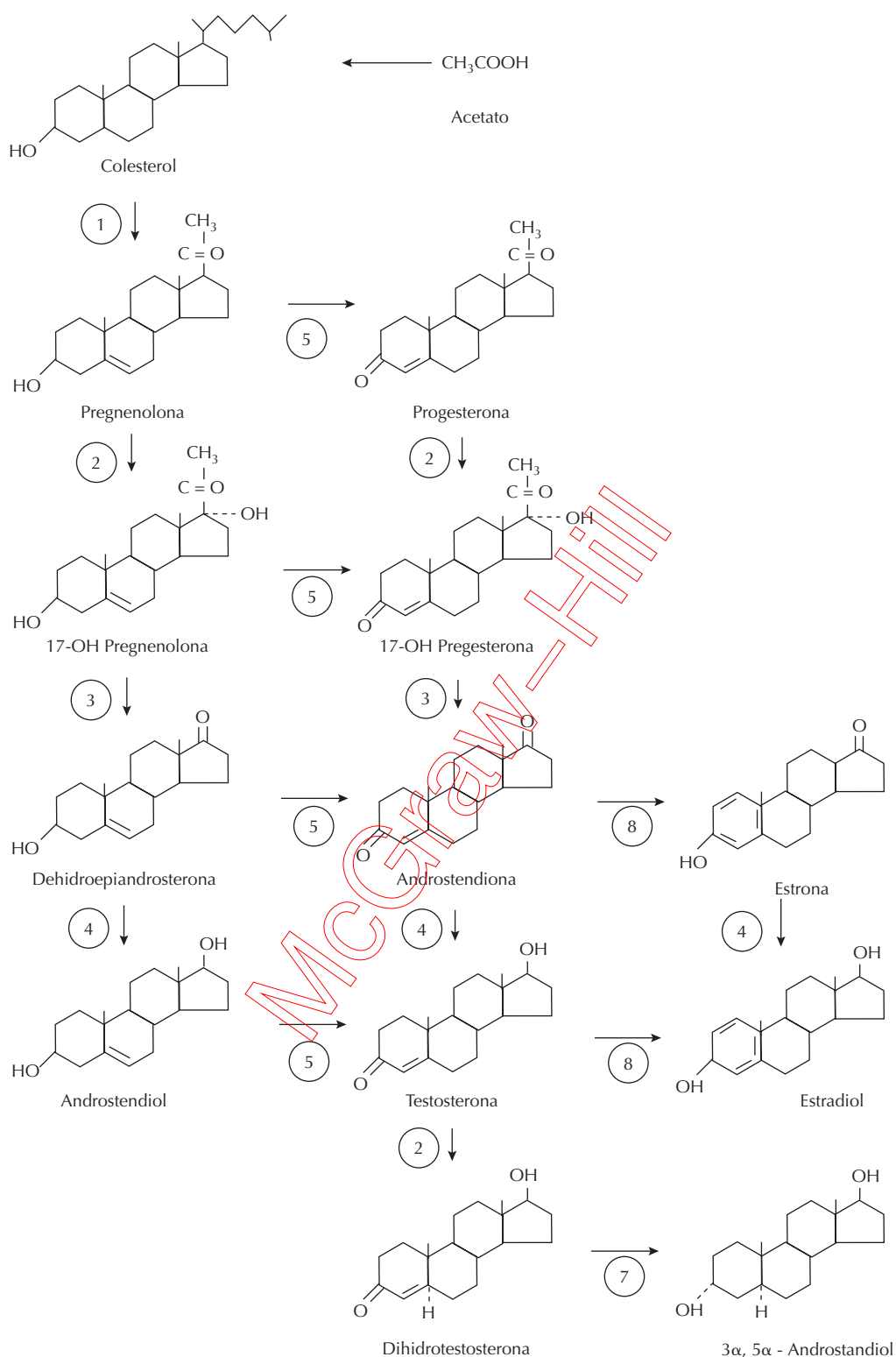


Figura 79.3. Síntesis de hormonas esteroides gonadales. (1) CYP11A1, (2) CYP17-hidroxilasa, (3) 17,20-liasa, (4) 17-β-OH-esteroide-deshidrogenasa, (5) 3β-ol-deshidrogenasa y δ⁴-5 isomerasa, (6) 5α-reductasa, (7) 3α-reductasa, (8) CYP19-aromatasa.

tendiona producida en las células tecales ováricas o en las glándulas suprarrenales o del propio estradiol.

Los estrógenos actúan sobre diversos tejidos del organismo mediante su interacción con receptores nucleares

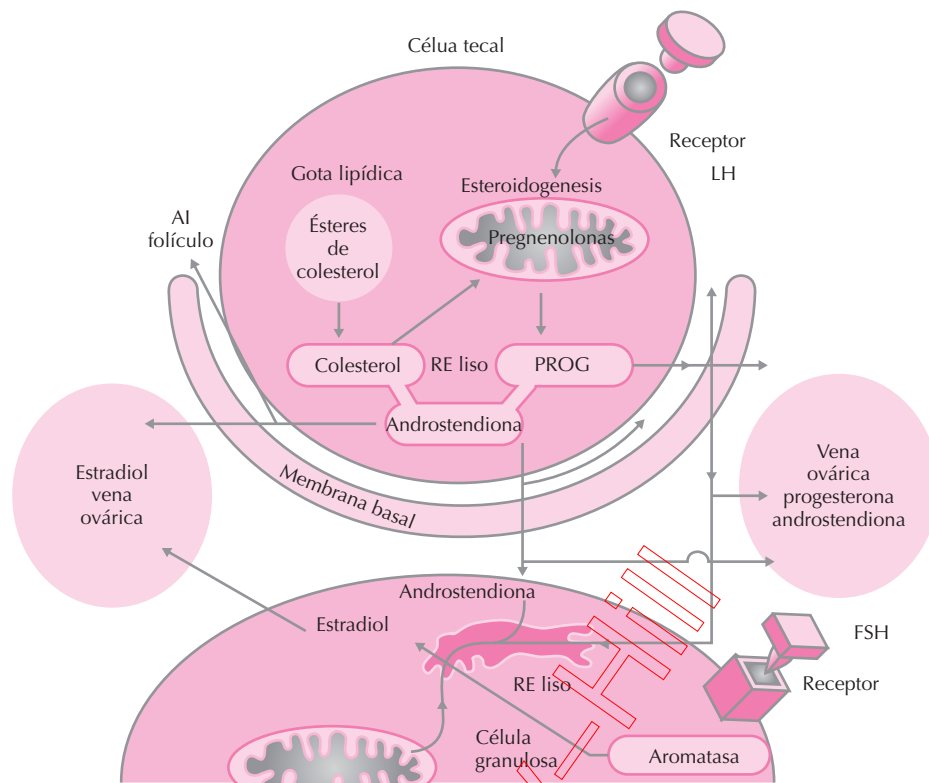


Figura 79.4. Interacción entre células tecales y de la granulosa en la biosíntesis de estrógenos: teoría de las dos células.

específicos siguiendo una serie de mecanismos que se estudiarán a continuación.

Progestágenos

La progesterona es un esteroide de 21 átomos de carbono que procede de la pregnenolona y está, por lo tanto, muy al principio en la cadena de biosíntesis esteroidea. Durante la fase folicular, los niveles plasmáticos con los que nos encontramos son de alrededor de 0.5 ng/mL y su procedencia, como hemos visto anteriormente, es tanto folicular como suprarrenal. A partir de la ovulación, el cuerpo lúteo es el productor principal, ya que como hemos visto anteriormente, la vía Δ -4, que da origen a la progesterona, gracias a la acción de la enzima 3β -HSD, es predominante en el cuerpo lúteo, por lo que será éste el que produzca un incremento marcado de sus concentraciones, que llegan a alcanzar de 10 a 40 veces los valores previos hasta llegar a 20 ng/mL (Fig. 79.5). Circula en el plasma unida a la CBG (proteína transportadora de cortisol), y su principal ruta metabólica supone su transformación a pregnandiol.

Mecanismo de acción de los esteroides ováricos

Los esteroides ováricos ejercen sus acciones en los tejidos diana mediante su unión a receptores específicos

intracelulares, ya que gracias a su naturaleza lipofílica, penetran libremente a través de la membrana plasmática, y difunden con facilidad dentro de la célula. El complejo estrógeno-receptor modifica la transcripción genética y da lugar a toda una serie de fenómenos bioquímicos que conducirán al efecto biológico.

En 1968 se formuló la “hipótesis de los dos pasos”, para explicar la acción de los estrógenos: el receptor sería una proteína citoplasmática, la cual, al unirse al esteroide, se activaría, y el complejo hormona-receptor (HR) experimentaría una translocación al núcleo celular, modificando la función de éste, estimulando la biosíntesis de enzimas y otras proteínas que darían lugar a la acción biológica (véase el Capítulo 66).

Este modelo se hizo extensivo a todos los receptores para hormonas esteroideas y fue ampliamente aceptado durante casi dos décadas. A pesar de que algunas observaciones realizadas por diferentes autores ponían en tela de juicio su validez, ésta no se cuestionó hasta 1984, cuando varios autores observaron que los receptores se localizaban exclusivamente en el núcleo celular. Actualmente se acepta que el receptor de la mayoría de los esteroides se encuentra en el núcleo de las células intactas. El receptor desocupado sería una proteína unida a componentes nucleares mediante interacciones débiles. Los receptores son proteínas ácidas (cargadas negativamente), de gran tamaño (peso molecular comprendido entre

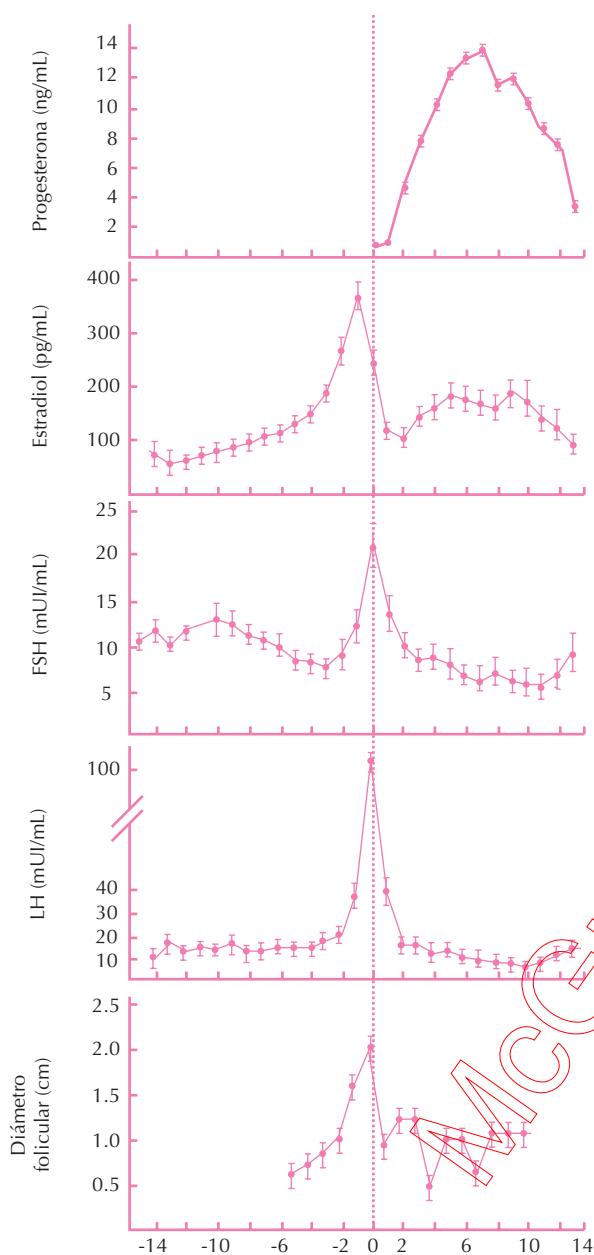


Figura 79.5. Niveles hormonales a lo largo del ciclo menstrual.

65 000 el de los estrógenos y 105 000 el de la progesterona) y muy asimétricas

En general, los receptores estrogénicos pertenecen a una amplia familia de factores de transcripción, conocida como la “familia de receptores hormonales nucleares”, localizados intracelularmente.

En situación basal, los receptores de estrógenos (ER) están unidos a otras proteínas, como las *heat shock proteins* (HSP) 90, 70 y 56, que impedirían su unión a la cromatina y los mantienen en una forma inactiva que es capaz de unirse a su ligando con gran afinidad. Los ER también poseen una zona con estructura en “dedos de zinc”, constituidos por 4 residuos de cisteína, cada uno de ellos con

un átomo de zinc, que es la responsable de la interacción del complejo hormona-receptor con las secuencias génicas correspondientes, denominadas “elementos de respuesta a estrógenos” (ERE), que se encuentran generalmente en la región 5', induciendo la activación de promotores y la transcripción de genes, que se traducirán a determinadas proteínas (p. ej., enzimas), lo que dará lugar a los efectos biológicos de la hormona en los distintos tejidos. La regulación indirecta por su parte supone la inducción de ARN mensajeros que a su vez darán lugar a proteínas que serán las reguladoras de los otros genes.

La interacción entre el estrógeno y el dominio de interacción del receptor con la hormona induce un cambio conformacional del ER, que hace que éste pierda afinidad por sus proteínas reguladoras. En este nuevo estado conformacional, el ER puede interactuar con otras proteínas correguladoras (coactivadoras y correpresoras), y especialmente lo hace con otro complejo estrógeno-ER, formándose así un dímero, que es la forma activa. Esta forma activa será la responsable de interaccionar, a través de sus “dedos de zinc”, con los ERE presentes en los promotores o en los amplificadores (*enhancers*) de los genes diana específicos, induciendo la activación o la represión de la transcripción de dichos genes.

Hasta la fecha, se han descrito dos subtipos de ER, denominados ER α y ER β , los cuales presentan gran analogía y el mismo mecanismo de acción, aunque se diferencian tanto en su distribución tisular como en algunas de sus propiedades. Así, reaccionan de forma diferente ante distintos correguladores, y presentan distinto grado de afinidad por diferentes ligandos. Están codificados por genes presentes en los cromosomas 6 y 14, respectivamente. En cuanto a su distribución en el organismo, el ER α se expresa de forma alta o moderada en hipófisis, riñón, epidídimo y glándulas suprarrenales, mientras que la expresión de ER β es alta o moderada en cerebro, próstata, pulmón y vejiga. Existe una coexpresión tanto de ER α como de ER β en hueso, testículo, ovario, útero y mama. También se han descrito ER α y ER β en los vasos sanguíneos.

Asimismo, se ha descubierto que la fosforilación del ER es capaz de activarlo, independientemente de los estrógenos. De igual modo, el ER modula la actividad de otros factores de transcripción, como el NF κ B.

Además de su mecanismo de acción clásico, actuando los ER como factores de transcripción, los estrógenos han demostrado tener otras vías de acción que mediarían efectos rápidos. Así, estas hormonas son capaces de regular canales iónicos y otros receptores de membrana. También parecen existir varios tipos de receptores estrogénicos de membrana que, mediante la activación de cascadas de señalización intracelular, mediarían algunas de las acciones que estas hormonas ejercen sobre el sistema vascular, el páncreas endocrino, el útero, el hueso y otros órganos. Parece que al menos algunos de estos receptores de membrana podrían derivar del receptor “clásico”, aunque estos receptores aún no están totalmente caracterizados.

También se han postulado mecanismos de acción post-transcripcionales. En este caso, la acción de los estrógenos

no se ejercería sobre la transcripción, sino sobre la degradación del ARN, ya transcrito, lo que, en definitiva, conduciría de nuevo a la regulación de la síntesis proteica.

Acciones biológicas de los estrógenos

Los estrógenos ejercen una gran diversidad de acciones sobre diversos tejidos del organismo. A partir de la pubertad estimulan el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos induciendo el crecimiento mamario, la distribución característica de la grasa corporal predominantemente alrededor de muslos y caderas y el desarrollo de genitales internos y externos.

El útero aumenta de tamaño, proliferando el endometrio de forma característica. La mucosa vaginal sufre un proceso de cornificación en sus células superficiales, que se enriquecen en glucógeno. El cuello uterino presenta una secreción mucosa, que se incrementa en cantidad y se hace muy filante en presencia de estrógenos, adquiriendo un patrón de cristalización en “helecho” característico. Esta acción está encaminada a facilitar el paso de los espermatozoides a través del moco cervical.

También aumentan de tamaño las trompas. El músculo uterino aumenta sus contracciones espontáneas, incrementándose la excitabilidad a la oxitocina.

Sobre la mama estimulan la proliferación de los conductos galactóforos.

Actúan sobre el hipotálamo modulando la secreción de LHRH y dopamina, con lo que disminuyen los niveles de gonadotropinas y estimulan la producción de prolactina, aunque por otro lado limiten sus acciones sobre la mama. Estimulan también la aparición de receptores para FSH en el folículo y hacen a la hipófisis más sensible a su hormona estimulante hipotalámica LHRH (Fig. 79.6).

Regulan el crecimiento de los huesos largos, pero cierran los cartílagos de conjunción, por lo que a la larga detienen el crecimiento. También estimulan el anabolismo y actúan sobre los huesos facilitando su mineralización. Sobre el sistema vascular, los estrógenos son capaces de modular o alterar los flujos iónicos, los receptores y la capacidad de proliferación de las células del músculo liso vascular, y también modulan la liberación de factores vasoactivos derivados del endotelio. Así, los estrógenos incrementan la eficacia de los mecanismos vasodilatadores dependientes de NO y prostaciclina, disminuyen la actividad de los sistemas vasoconstrictores, como prostaglandinas, SRAA (sistema renina angiotensina aldosterona), endotelina-1 (aunque existen datos contradictorios a este respecto), actúan sobre canales iónicos de K^+ y Ca^{2+} presentes en las células del músculo liso vascular (CMLV), induciendo hiperpolarización y reduciendo su contracción, regulan el crecimiento y proliferación de las CLMV, así como la producción de colágeno. Estos efectos están mediados a través de los ER, que se expresan tanto en las células endoteliales como en las CMLV y actúan tanto mediante mecanismos genómicos como no genómicos inmediatos. Tampoco debemos olvidar los efectos de los estrógenos sobre el perfil lipídico, ya que estas hormonas

reducen los niveles plasmáticos de LDL e incrementan los de HDL. También inducen una disminución de la Lp(a).

Durante la pubertad, los estrógenos inducen en la mujer la distribución característica de la grasa corporal, predominantemente alrededor de las caderas y muslos, frente a la masculina, que es principalmente abdominal. Con la menopausia, se produce un incremento de la masa adiposa corporal, así como una redistribución de dicha grasa corporal, que pasa a presentar una distribución central o abdominal, típicamente masculina, y estos cambios parecen ser independientes del proceso de envejecimiento.

Acciones biológicas de la progesterona

La progesterona se secreta por el cuerpo lúteo durante la segunda parte del ciclo menstrual. Presenta receptores en el útero, endometrio y mama fundamentalmente. Actúa principalmente sobre un endometrio previamente estimulado por el estradiol durante la primera fase del ciclo (fase proliferativa) para prepararlo para la nidación y el embarazo, induciendo la aparición de un endometrio secretor desarrollando en el mismo glándulas endometriales que producen una secreción rica en carbohidratos, la leche uterina.

Al contrario que el estradiol, disminuye la amplitud y frecuencia de las contracciones uterinas y reduce su sensibilidad al estímulo contráctil de la oxitocina. Transforma el moco cervical disminuyendo su secreción y haciéndola más espesa y viscosa, con lo que impide la entrada de los espermatozoides en el interior del útero.

La progesterona disminuye la frecuencia de la pulsatilidad de la LH, sin afectar a la FSH.

La propia progesterona o sus metabolitos tienen acción termogénica, incrementando la temperatura corporal. De hecho, este incremento se utiliza en la práctica clínica como índice de que ha ocurrido la ovulación.

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

Hormonas hipofisarias

El control de la función ovárica es llevado a cabo por las hormonas gonadotrópicas hipofisarias, que incluyen a la LH, la FSH la prolactina y la hCG. Como se ha descrito en el Capítulo 67 y se describirá en el 80, las dos primeras se producen en las células basófilas de la adenohipófisis y tienen una estructura glucoproteica, con dos cadenas α y β . La cadena α es común a ambas, siendo la β específica de cada una de ellas, así como el componente glucídico. La prolactina (véase el Capítulo 70) es un péptido lineal de 199 aminoácidos emparentado con la GH y el lactógeno placentario y producido en las células eosinófilas de la adenohipófisis, que además de sus acciones sobre el sistema reproductor, presenta acciones sobre el metabolismo y el equilibrio hídrico en muchas especies de vertebrados.

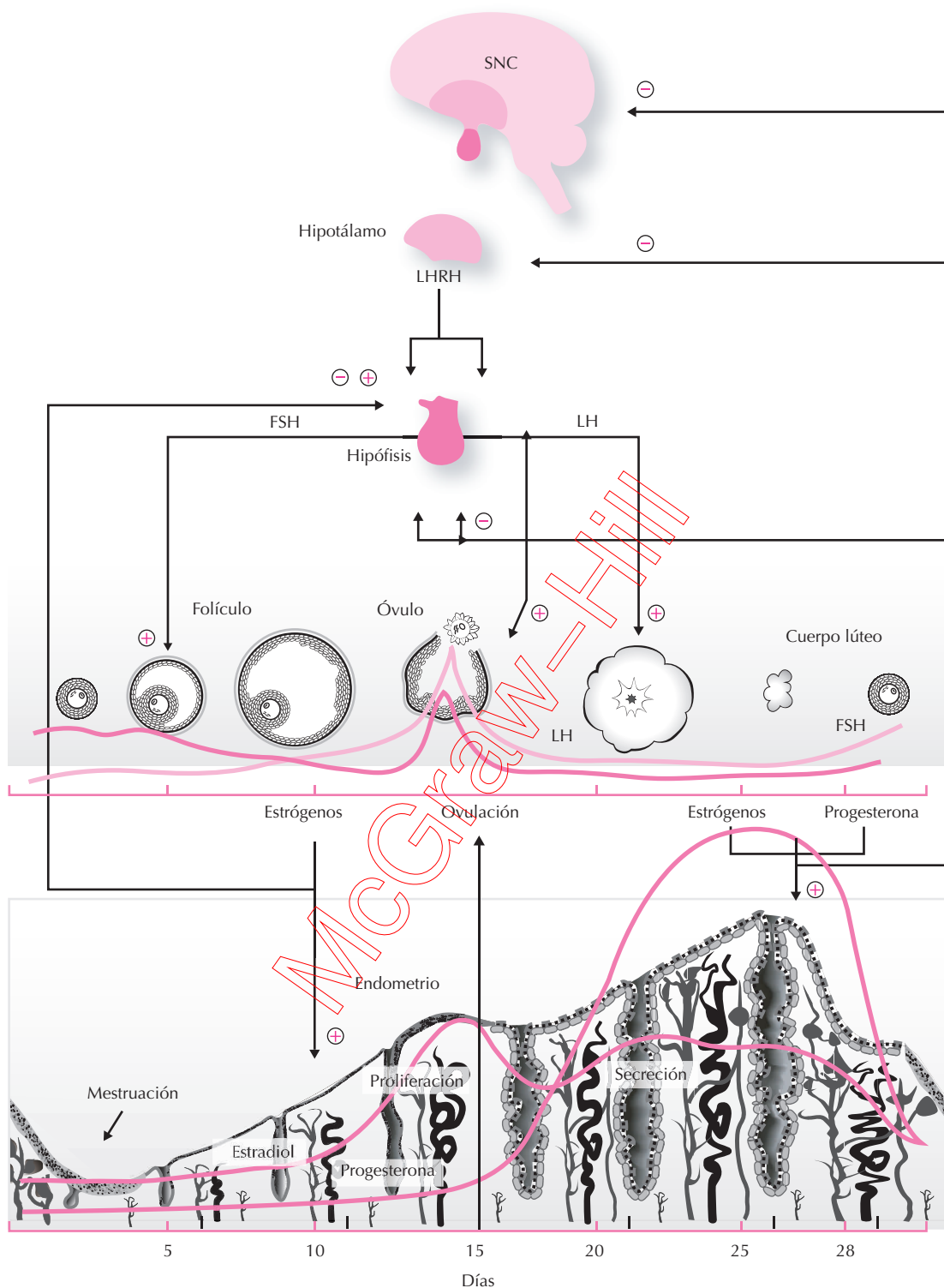


Figura 79.6. Ciclo menstrual. Evolución del folículo y del endometrio en respuesta a los cambios hormonales.

La hCG se produce en el tejido corial a partir del huevo fecundado, y es responsable del mantenimiento de la función del cuerpo lúteo gravídico.

La LH y la FSH se producen en la misma célula. En condiciones normales, tanto la LH como la FSH presentan

una secreción pulsátil en la mujer. Dicha pulsatilidad comienza inicialmente sólo por la noche al aproximarse la pubertad y, una vez pasada ésta, se mantiene a lo largo de las 24 horas, con picos cada hora y media o dos horas durante la fase folicular y cada 3 - 4 horas durante la fase

lútea, en dependencia directa de la secreción de un deca péptido hipotalámico, el LHRH. Además de su pulsatilidad ultradiana, ambas gonadotropinas presentan un perfil cíclico mensual con valores de FSH más elevados al final de la fase lútea y comienzo de la fase folicular y con un pico marcado durante la etapa ovulatoria. La LH presenta también valores ligeramente más altos al final de la fase folicular seguidos de un pico periovulatorio de mayor magnitud que el de FSH y disminución durante la fase lútea.

Si se elimina el funcionamiento ovárico, bien por la llegada del climaterio, bien por castración, la LH y la FSH se incrementan de forma evidente, con un mayor predominio de la segunda y manteniendo su carácter de secreción pulsátil.

Las gonadotropinas están codificadas en genes separados localizados en cromosomas distintos, como ya se ha visto anteriormente (véase el Capítulo 80). El gen que codifica la subunidad α es único y está compuesto por 4 exones y tres intrones en el cromosoma 6. La familia de genes de las subunidades β está en el cromosoma 19 y se compone de 3 exones y 2 intrones; se encuentra tanto en las células gonadotropas hipofisarias como en las del sincitiotrofoblasto.

El receptor para FSH se encuentra exclusivamente en las células de la granulosa (CG). Está constituido por una proteína que presenta 7 dominios transmembrana, un dominio NH_2 extracelular con cuatro puntos de glucosilación y un dominio intracelular carboxiterminal acoplado a proteínas G estimuladoras. La interacción de FSH con su receptor presenta todavía hoy muchos interrogantes, puesto que la respuesta de las células granulosas es variable.

El receptor para la LH, que es el mismo que para la hCG, es una proteína de 674 aminoácidos. Tiene un dominio extracelular NH_2 grande, lugar de unión a LH/hCG, y 7 dominios transmembrana con una porción COOH intracelular acoplada a proteínas G. Es muy abundante en las células luteínicas, pero también está presente en las células de la teca y en las intersticiales, si bien en mucha menor cantidad. Se ha visto que aparece en las células de la granulosa cuando éstas han sido estimuladas por FSH.

Los folículos primordiales y primarios son insensibles a las gonadotropinas y se desarrollan en función de los sistemas locales intraováricos. Al llegar la pubertad, la FSH ejerce una acción estimulante del desarrollo folicular, a la vez que induce la aromatización estrogénica y la síntesis de inhibina. Así, la FSH, actuando sobre sus receptores localizados en las células de la capa granulosa, induce desarrollo folicular y síntesis de estradiol a expensas de la androstendiona sintetizada en las células locales bajo el estímulo de la LH. Inicialmente, la FSH interviene también en el proceso de reclutamiento folicular, crecimiento folicular y desarrollo del folículo dominante. Será precisamente en éste donde los niveles aumentados de estradiol producidos determinen un incremento de sus receptores para la FSH. Esto posibilita que este folículo continúe desarrollándose en presencia de niveles cada vez más bajos de FSH, que determinan la atresia de los otros folículos

que no son tan sensibles. Esta bajada de la FSH ocurre por el *feedback* negativo de los estrógenos, conjuntamente con la inhibina, sobre la FSH.

La LH actúa sobre el folículo ya maduro generando toda una serie de eventos que van a desembocar en la ovulación. Además, actuando sobre las células de la teca y también sobre las granulosa maduras, las luteiniza transformando el folículo en cuerpo lúteo, e incrementando éste la producción de progesterona. La LH produce además una lisis del cúmulo oóforo y reanuda la maduración del oocito. Esto último parece que tiene lugar por apertura de las *gap junctions* de las células granulosa de la corona radiada, con lo que ésta se hace más permeable a sustancias inductoras de meiosis, o bien se interrumpe la llegada de bloqueantes de la misma procedentes de dichas células granulosa al oocito por desestructuración de las comunicaciones a través de la membrana pelúcida, como se verá más adelante. La LH es, pues, responsable de la ovulación, la maduración del oocito y la luteinización del folículo.

También interviene la LH en la síntesis de estradiol, según la teoría en boga de las dos gonadotropinas y dos células. Es necesaria para la síntesis de androstendiona, que pasará después a las células de la granulosa para sufrir en éstas un proceso de aromatización. Las células de la granulosa carecen de las enzimas necesarias para la transformación de progesterona en androstendiona, mientras que las células tecales carecen de aromatasas. Se produce así una cooperación necesaria entre ambos tipos celulares, y ambas gonadotropinas para dar lugar al estradiol (Fig. 79.4).

Aparte de estos mecanismos de regulación, en la mitad del ciclo aparece un pico secretor de LH y FSH que parece ser responsable de la ovulación y de la luteinización mediante mecanismos que se discutirán más adelante.

Factores locales ováricos

Hemos visto anteriormente que la FSH es la principal hormona responsable de la maduración folicular y que, según avanza el ciclo menstrual y van madurando los folículos, se va produciendo una disminución de sus niveles. La LH no presenta este fenómeno de una manera tan marcada. Por otra parte, hay una sustancia de origen folicular que inhibe específicamente los niveles de FSH.

Inhibina

La inhibina es una sustancia peptídica heterodimérica con un peso de 32 kD constituida por dos cadenas α y β unidas por puentes disulfuro. Se aisló primeramente a partir del testículo, donde se vio que era capaz de inhibir la liberación de FSH de forma dosis-dependiente.

En el ovario se produce fundamentalmente en las células de la granulosa foliculares, con lo cual los folículos más grandes producen más, pero también se sintetiza en las células luteínicas.

Hay dos clases de inhibinas, la A y la B. Ambas tienen la misma subunidad α , pero difieren en la β , que puede ser precisamente βA o βB . En el testículo, la inhibina predominante es la B, mientras que en los folículos ováricos grandes, es la A.

La inhibina presenta una serie de oscilaciones características durante el ciclo menstrual que permiten suponer que desempeñan un papel importante en su regulación. De hecho, los niveles plasmáticos son tanto mayores cuanto mayor número de folículos grandes existan. Además, la inhibina estimula la producción de andrógenos por las células tecales, y pueden también ser un potente inhibidor de la proliferación celular ovárica.

Activina

Está constituida por un homodímero de cadenas β de la inhibina, que puede asimismo estar formada por 2 cadenas βA dos βB o una βA y otra βB .

Esta sustancia presenta acciones fundamentales contrarias a la inhibina. Estimula la síntesis y liberación de FSH por las células gonadotropas de la hipófisis anterior, donde existen los correspondientes receptores. Durante el desarrollo folicular, hay más activina en las fases iniciales, mientras que decrece según van aumentando de tamaño los folículos a la vez que se incrementa la secreción de inhibina y folistatina, con lo que el gradiente va disminuyendo.

De todos estos datos podemos deducir que el ensamblaje de las subunidades α βA y βB de diversas formas y maneras da lugar a muchas combinaciones con acción hormonal que intervienen en la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, actuando bien como hormonas normales sobre la hipófisis, bien mediante mecanismos predominantemente paracrinos en el ovario.

Folistatina

En 1987 se identificó una nueva proteína que se denominó folistatina. Su modo de acción se parecía al de la inhibina, pero su estructura es totalmente diferente. Se trata de una proteína monocatenaria que aparece con dos formas moleculares de 31 y 39 kD de masa, que actúan de la misma manera, ligando la activina, con lo cual disminuye la acción biológica de ésta última.

OMI

La sustancia presente en el folículo y responsable del bloqueo madurativo de los oocitos fue descrita por Channing en el año 79, quien la denominó inhibidor de la maduración de los oocitos (OMI, *oocyte maturation inhibitor*). Esta sustancia es capaz de impedir que el oocito continúe su fase madurativa. La acción del OMI parece ejercerse, fundamentalmente, a través de las células del cúmulo oóforo; probablemente de alguna forma interactuando

entre las "uniones estrechas" que existen entre el cúmulo oóforo y el oocito. Muy recientemente, se ha postulado que el OMI sea en realidad una mezcla de sustancias, que puedan incluir péptidos probablemente relacionados con la familia del TGF- β , hipoxantina y AMP cíclico, que, producidos en las células granulosas del cúmulo oóforo, alcanzan el oocito a través de unas prolongaciones protoplásmicas de las mismas que atraviesan la membrana pelúcida. La acción de las gonadotropinas deshaciendo el cúmulo impide su actuación y permite la maduración del oocito. Se trataría pues de un efecto multifactorial.

GnRH

Aunque el origen del decapeptido estimulante de las gonadotropinas es fundamentalmente hipotalámico (véase el Capítulo 69), también existe una cierta producción a nivel ovárico, donde es capaz de inhibir de forma dosis-dependiente la producción de estrógenos en respuesta al estímulo con FSH, o también, la producción de progesterona estimulada por gonadotropinas. El papel fisiológico de este GnRH a nivel ovárico podría ser como regulador adicional del funcionalismo folicular de tipo paracrino.

Activador del plasminógeno

Cuando el folículo alcanza su maduración total, se produce la ruptura del mismo y la salida del oocito al exterior durante la ovulación. Parece que existe un sistema que, activando el plasminógeno, va a formar plasmina (véase el Capítulo 23), que será capaz de lisar la membrana folicular en el momento de la ovulación actuando también como colagenasa. Si existe un sistema activador del plasminógeno, tiene que estar en el interior folicular y de alguna manera debe estar relacionado con el medio hormonal de dicho folículo: se ha demostrado la existencia de un activador de plasminógeno del tipo TPA que es estimulable fundamentalmente por estrógenos.

Proteína reguladora folicular

Existe otro péptido en el líquido folicular, cuyo origen son también las células de la granulosa, denominado péptido regulador del crecimiento folicular (FRP), capaz de inhibir la aromatización, y que no hay que confundir con la activina.

LHRBI

El cuerpo lúteo tiene una duración aproximada de 12 días, pasados los cuales se produce la atrofia del mismo, dando lugar a un *corpus albicans* y a la disminución de los niveles hormonales al final de la segunda fase del ciclo, con lo que se produce el sangrado menstrual por privación.

La LHRBI, o inhibidor de la unión de la LH a sus receptores, es una sustancia que produce el propio cuerpo lúteo al ir envejeciendo, y que impide que, al cabo de un tiempo, éste sea capaz de responder ante el estímulo con hCG. Esto nos explicaría el proceso que acabamos de ver: el cuerpo lúteo recién formado tiene poco LHRBI y es, por lo tanto, capaz de ser estimulado por la hCG que se produce en la implantación del embrión; si esta implantación embrionaria se retrasa, lo que estaría normalmente emparejado con algún problema del propio embrión, el cuerpo lúteo habría sintetizado LHRBI que impedirá que la hCG lo estimule y consiga que ese cuerpo lúteo se transforme en un cuerpo lúteo gravídico, con lo que se impide que siga adelante un embarazo no conveniente.

Relaxina

Es un péptido de 48 aminoácidos distribuidos en dos cadenas A y B unidas por puentes disulfuro, de la familia de la insulina. Se produce en el cuerpo lúteo gravídico durante el primer trimestre del embarazo, y posteriormente en el trofoblasto y en la decidua. Su acción fisiológica principal consiste en la relajación del cuello uterino gravídico, facilitando su dilatación. En animales de experimentación relaja la sínfisis pubiana, pero este fenómeno no ocurre en la mujer. También relaja la musculatura uterina, en una función parecida a la de la progesterona, contribuyendo a mantener el útero en reposo durante la gestación.

Familia de IGF/somatomedinas

Los factores de crecimiento de tipo insulina (*insulin-like growth factors*) 1 y 2, también llamados somatomedinas, son proteínas con propiedades semejantes a la insulina y a la vez promotoras del crecimiento (véase el Capítulo 69). Ambas presentan una cierta similitud estructural con la molécula de proinsulina.

Las somatomedinas, tanto plasmáticas como ováricas, circulan unidas a proteínas transportadoras. Se han descrito dos tipos de receptores: el tipo I, que interacciona fundamentalmente con el IGF-1 y más débilmente con la insulina, y el tipo II, que tiene más afinidad por el IGF-2 y una afinidad muy débil por la insulina.

Los niveles de IGF-1 ovárico se relacionan con los niveles de GH circulante, de la que son dependientes y, a pesar de que la concentración de IGF-1 en el líquido folicular excede la encontrada en el suero, existe controversia sobre el lugar en que se sintetiza y su control. El IGF-1 derivado de las células granulosas difundiría al espacio extracelular, en donde lo ligaría a sus receptores de membrana específicos, desempeñando efectos autocrinos y paracrinos.

Factor de crecimiento epidérmico

El factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*) es un péptido ácido constituido por una

cadena de 53 aminoácidos y cuyo peso molecular es de 6043. Presenta homologías con el factor de crecimiento transformante α (TGF- α , *transforming growth factor- α*), pudiendo éste último reaccionar con el receptor del primero y siendo sus acciones en ocasiones casi idénticas. El ovario es uno de los órganos capaces de sintetizar EGF, habiéndose determinado la presencia de actividad EGF en el líquido folicular y en cultivos de células tecales.

El EGF inhibe algunas acciones de la FSH, tanto la inducción de receptores para LH como la síntesis de estrógenos, y también disminuye la secreción de inhibina. Por el contrario, parece incrementar el número de receptores de FSH en estas mismas células. Sobre las células de la teca, el EGF inhibe la respuesta androgénica al estímulo con LH.

Con todo, la acción más notable del EGF reside en su poder mitogénico, puesto de manifiesto a nivel de la granulosa.

Factor de crecimiento transformante alfa

El TGF- α presenta importantes analogías con el EGF, tanto en lo que respecta a su secuencia de aminoácidos como a su capacidad de unión al receptor. Se ha podido comprobar que el TGF- α tiene un mayor efecto angiogénico, y se ha postulado que esta acción puede tener importancia en la neoformación masiva de vasos que tiene lugar en el cuerpo lúteo.

Factor de crecimiento transformante

El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β , *transforming growth factor β*) presenta similitudes con la inhibina y con la hormona antimülleriana (AMH, *anti-Müllerian hormone*), péptidos todos ellos que juegan un importante papel en el ciclo ovárico. A nivel de la teca, el TGF- β posee un efecto inhibitorio de la biosíntesis de andrógenos, especialmente en presencia de IGF-1.

Control hipotalámico de la secreción de gonadotropinas: GnRH o LHRH

La GnRH es el decapeptido hipotalámico que regula la secreción de LH y FSH (véase el Capítulo 67). Consigue, mediante la modificación de su frecuencia de pulsos, no solamente incrementar o disminuir los niveles de ambas gonadotropinas, sino que es capaz de controlar por separado a LH y FSH. Si administramos GnRH de forma pulsátil, se mantienen los niveles de LH y FSH en una proporción similar a la normal en la mujer. Sin embargo, si se incrementa la frecuencia de pulsos o se administra de manera continua, ambas gonadotropinas disminuyen al cabo de varios días. Tiene lugar un fenómeno denominado de regulación negativa (*down regulation*) de receptores en las células gonadotropas hipofisarias, que las hace insensibles al estímulo con GnRH. En el caso de la FSH se ha

descrito recientemente que el estímulo de la LHRH está mediado por la activina.

La secreción fisiológicamente pulsátil de LHRH a nivel hipotalámico es capaz de desencadenar, en las células gonadotropas de la hipófisis, la liberación de LH y FSH. Sin embargo, la magnitud de la respuesta es proporcional al ambiente estrogénico: los estrógenos parecen ejercer un efecto inhibitorio sobre la liberación de gonadotropinas por la hipófisis, a la vez que, por otra parte, incrementan su biosíntesis. De esta manera, el incremento continuo de los niveles plasmáticos de estrógenos durante la maduración folicular daría lugar a una disminución de los niveles de LH y FSH circulantes, por un lado, pero por otro a un incremento de los niveles hipofisarios de ambas gonadotropinas. La reiteración del estímulo con GnRH en los animales con una reserva de gonadotropinas incrementada, daría lugar, en un momento determinado, a una liberación máxima de dichas gonadotropinas, que constituiría el pico ovulatorio de las mismas.

Esto da lugar a un problema de interpretación, ya que, en la segunda fase del ciclo, de nuevo se incrementan los niveles estrogénicos, y sin embargo, al final de la segunda fase del ciclo, no vuelve a ocurrir un "pico ovulatorio" de LH y FSH.

¿Cuál es la explicación? Durante la segunda fase del ciclo, el incremento de estrógenos va acompañado de un incremento manifiesto en los niveles de progesterona, y esta última es capaz de impedir el de incremento de biosíntesis de gonadotropinas que determinan los estrógenos aislados. Por tanto, aunque los niveles estrogénicos permanecen altos durante toda la fase luteínica, al final de la misma no se produce ninguna liberación de otro pico de LH y FSH, por impedirlo la progesterona.

Clásicamente, se admite que el ciclo menstrual está gobernado por una interacción entre hipotálamo, hipófisis y ovario (Fig. 79.6), donde el hipotálamo desempeña un papel preponderante. Se plantea, sin embargo, una dificultad en el entendimiento de cómo un sistema de retroalimentación negativo, como el mencionado anteriormente, ejercido por estrógenos y progesterona sobre la secreción de LH y FSH, puede en un momento determinado, alrededor de la fase ovulatoria, convertirse en un *feedback* positivo que determine la presencia del pico ovulatorio de LH y FSH. A la luz de nuevos descubrimientos, el ciclo menstrual se ha interpretado de una forma distinta. Parece que la interrelación hipófisis-ovario es el lugar de génesis de la mayoría de los cambios hormonales que dan lugar al ciclo menstrual, desempeñando el hipotálamo un mero papel secundario en su desarrollo. Sin embargo, esto no quiere decir que la GnRH no tenga un papel crucial en el mantenimiento del ciclo, por lo que sus mecanismos de control tienen una importancia muy relevante.

Podríamos establecer un símil hidráulico, considerando a la hipófisis como un recipiente con un grifo de entrada (biosíntesis) y otro de salida (secreción). El nivel del líquido (gonadotropinas) se mantiene en equilibrio dinámico (Fig. 79.7).

1. Los estrógenos estimulan la síntesis e impiden la liberación de gonadotropinas a la sangre, con lo cual los niveles plasmáticos bajan (*feedback* negativo), pero el contenido hipofisario aumenta (aumento del líquido).
2. Si consideramos que el recipiente tiene un sifón como "válvula de seguridad", cuando el nivel del líquido en la hipófisis alcanza una altura determi-

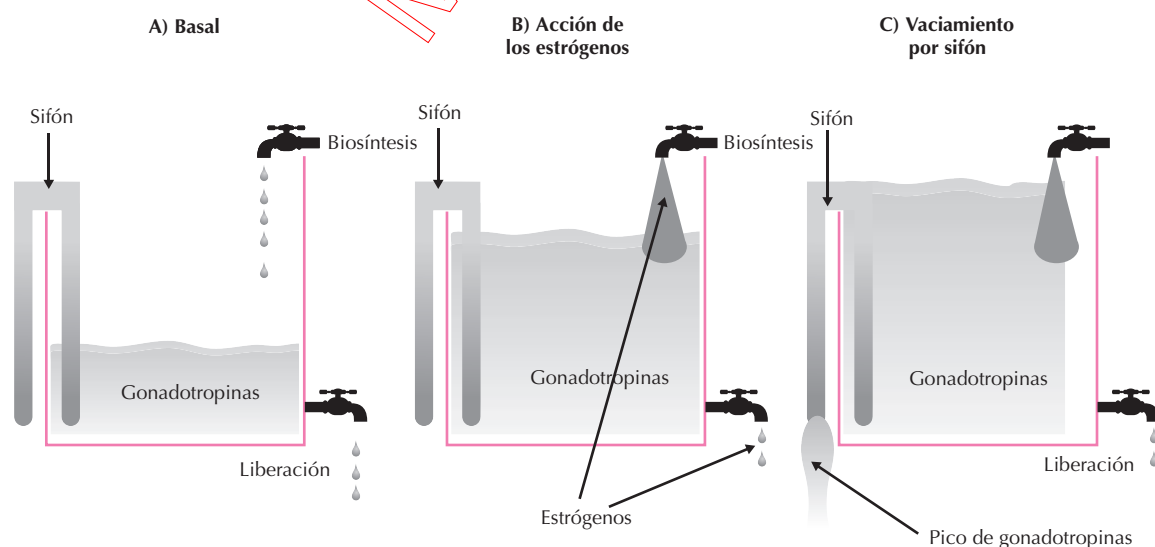


Figura 79.7. Símil hidráulico del funcionamiento del ciclo menstrual. Génesis del *feedback* positivo.

nada, funcionará el sifón y se liberará en poco tiempo una gran cantidad de líquido (pico de gonadotropinas).

- De esta manera podríamos explicarnos la acción de los estrógenos a nivel puramente hipofisario, desempeñando el hipotálamo (GnRH) un papel secundario en este proceso.

Sin embargo, como mencionábamos anteriormente, esto no es del todo cierto, ya que no sólo estrógenos y progesterona actuando sobre la hipófisis serán capaces de modificar la secreción de gonadotropinas por la misma, sino que la GnRH, en función de la modificación de la frecuencia de sus pulsos, o de la magnitud de los mismos, también podrá desempeñar un papel importante en el estímulo hipofisario.

La interacción entre todos los componentes mencionados hasta ahora, por medio de los circuitos de información positivos y negativos, da lugar, por consiguiente, a la instauración del ciclo menstrual.

CICLO MENSTRUAL

Desde el comienzo de la pubertad, y hasta la menopausia, el ovario funciona produciendo una serie de secreciones hormonales cíclicas que, mediante su acción sobre varios órganos del cuerpo, darán lugar al ciclo menstrual (Fig. 79.6), el cual se traduce en toda una serie de cambios hormonales (Fig. 79.5).

Como hecho más importante de estos ciclos menstruales cabe destacar la liberación de un óvulo fecundable cada mes aproximadamente; sin embargo, el fenómeno más evidente macroscópicamente es el sangrado menstrual, que aparece también con la misma periodicidad y que es consecuencia de la acción coordinada hormonal ovárica sobre el endometrio uterino.

Los esteroides ováricos actúan igualmente sobre otras estructuras del tracto reproductivo, si bien con efectos menos evidentes. Existe, por tanto, también un proceso cíclico en las trompas, útero, vagina, vulva y mamas, en función de los cambios hormonales periódicos a los que da lugar el ovario.

Fases del ciclo

Fase folicular temprana (días 1 al 4)

Comienza con el inicio del sangrado menstrual, que corresponde en realidad a la terminación del ciclo precedente. Durante los días 1 al 4 del ciclo menstrual, contando a partir del inicio de la menstruación, comienza el desarrollo progresivo de una serie de folículos primarios gracias a los niveles elevados de FSH fundamentalmente. Los niveles plasmáticos altos de las gonadotropinas pueden relacionarse con los bajos niveles plasmáticos de las hormonas sexuales, debidos a su vez a la regresión del

cuerpo lúteo del ciclo precedente. Los niveles altos de FSH desarrollan los folículos y elevan además el número de receptores para LH en las células de la granulosa y de la teca, de forma que pueda ponerse en marcha el sistema bicelular de producción esteroidea ovárica.

Los niveles de estradiol son bajos en plasma a pesar del número elevado de folículos que inician el desarrollo.

Fase folicular media (días 5 al 7)

A medida que va progresando el desarrollo folicular, los elementos celulares de esta estructura van adquiriendo mayor capacidad esteroideogénica; esto lleva a un lento y progresivo aumento de los estrógenos y de la inhibina, los cuales a su vez determinan la disminución de los niveles de FSH y permiten que la relación FSH:LH llegue a ser inferior a 1. Esta caída de los niveles de FSH hace que aquellos folículos menos dotados de receptores de FSH vayan sufriendo gradualmente un proceso de atresia. El mejor preparado por el contrario continuará con su desarrollo hasta convertirse en el folículo dominante en virtud de una mayor sensibilidad a la FSH y a una mayor capacidad aromataza. En éste se desarrolla la teca interna, aumentando su receptividad a la LH e incrementando la producción de andrógenos por la misma. A su vez, las células de la granulosa incrementan su actividad aromataza, de forma que al final de esta fase el complejo celular teca-granulosa del folículo consigue una funcionalidad casi completa y todo está dispuesto para entrar en la fase folicular tardía.

Fase folicular tardía (días 8 al 12)

Este período se caracteriza por el incremento de los estrógenos procedentes del folículo dominante hasta alcanzar valores máximos entre 40 y 50 horas antes de la aparición del pico ovulatorio de LH. En esta fase el folículo madura totalmente y tiene una cavidad antral que llega a alcanzar diámetros de 15-20 mm.

Al final de esta fase folicular tardía, los niveles de LH y FSH comienzan a elevarse para dar lugar al pico ovulatorio, en el que la LH se incrementa muchísimo más que la FSH.

El endometrio muestra el aspecto característico de proliferación y el moco cervical comienza a fluidificarse y a cristalizar en forma arborescente (en helechos) en función de su alto contenido de cloruro sódico determinado por la acción estrogénica.

Fase periovulatoria (días 13 al 14)

En este período se alcanza el pico máximo de secreción de estradiol, con niveles entre 200 y 450 pg/mL. Entre 24 y 48 horas después de este pico, aparecen los de LH y FSH, que a su vez alcanzarán sus valores máximos entre 16 y 24 horas antes de la ovulación. Una vez ocurrida la

ovulación, disminuyen los niveles de estrógenos, y la progesterona, que durante la fase folicular había mantenido unos niveles bajos, aumenta lentamente

En esta fase el endometrio alcanza la máxima proliferación y comienzan a aparecer los primeros signos de una transformación secretora; el moco cervical tiene sus máximas características de filancia, fluidez y cristalización, y la temperatura basal presenta un nadir.

Fase luteínica inicial (días 15 al 21)

Después de la ovulación hay un período de cerca de 3 días en el cual, a partir de los restos foliculares y por la acción fundamental de la LH, se formará el cuerpo lúteo, que será el elemento funcional protagonista de la segunda mitad del ciclo menstrual.

Esta fase se caracteriza por un incremento rápido de los niveles plasmáticos de progesterona, que se relacionan con la maduración inicial del cuerpo lúteo. Los estrógenos, tras una fase de disminución postovulatoria, vuelven de nuevo a incrementarse, si bien no de forma tan manifiesta como en la fase preovulatoria. La LH y la FSH disminuyen progresivamente hasta alcanzar, al final de esta fase, valores análogos a los encontrados en el período folicular.

El endometrio se transforma netamente en secretor, esto es, idóneo para permitir el anidamiento del huevo en el útero, en caso de que haya fecundación.

Fase luteínica media (días 22 al 24)

El cuadro hormonal corresponde a una actividad máxima del cuerpo lúteo. La progesterona alcanza sus máximas concentraciones plasmáticas, entre 10 y 20 ng/mL, y los estrógenos alcanzan un segundo pico (si bien inferior al de la fase periovulatoria) de entre 150 y 250 pg/mL.

Las gonadotropinas presentan los niveles más bajos de todo el ciclo menstrual, de acuerdo con la acción del *feedback* negativo ejercido conjuntamente por estrógenos y progesterona.

El endometrio tiene unas características secretoras evidentes, con un desarrollo muy acusado de las luces glandulares, y la secreción de moco cervical vuelve a disminuir notablemente, siendo éste, además, espeso, no cristalizante, no filante y con dificultad manifiesta para su penetración por parte de los espermatozoides.

Fase luteínica tardía o luteolítica (días 25 al 28)

Se caracteriza porque empieza a declinar la secreción hormonal, tanto de progesterona como de estradiol, acompañada de un inicio de incremento de las gonadotropinas, fundamentalmente de la FSH. El cuerpo lúteo va regresando funcionalmente, de manera progresiva, por el fenómeno de la luteólisis, hasta que los niveles hormonales esteroideos disminuyen prácticamente a cero. Al disminuir los nive-

les plasmáticos, deja de actuar el *feedback* negativo sobre las gonadotropinas, como ya hemos mencionado, y se incrementan fundamentalmente los niveles de FSH. Los niveles bajos de esteroides ováricos determinan el esfacelamiento de la mucosa endometrial y el inicio del flujo menstrual. Las variaciones hormonales que ocurren durante el ciclo menstrual se pueden apreciar en la Figura 79.5.

BIBLIOGRAFÍA

Adashi EY. The ovarian life cycle. En: Yen SSC, Jaffe RB (eds.). *Reproductive Endocrinology*, 3ª ed. Tokyo, Saunders Philadelphia, 1991; 181-237.

Barreca A, Minuto F, Volpe A, Cecchelli E, Cella F, Del Monte P, Artini P, Giordano G. Insulin-like growth factor-I, IGF-I and IGF-I binding protein in the follicular fluids of growth hormone treated patients. *Clinical Endocrinology* 1989; 32:497-505.

Beato M. Gene Regulation By Steroid hormones. *Cell* 1989; 4:335-344.

Bilezikjian LM. Activin- Inhibin B and follistatin as autocrine paracrine factors of the rat anterior pituitary. En: Burger HG Findlay, Roberston D (eds.). *Inhibin and Inhibin related proteins* Frontiers in Endocrinology. Ares Serono Symposia, 1994; 3: 81-99.

Botella J. Los mecanismos de la ovulación. En: Botella J. *El Ovario, Fisiología y Patología*. Madrid, Díaz de Santos, 1995; 40-55.

Bryant-Greenwood FD. Relaxin as a new hormone. *Endocr Rev* 1982; 3:62-75.

Channing CP, Pomerantz SH. Studies on an OMI partially purified from porcine and human follicular fluid. En: Franchimont P, Channing CP (eds.). *Intragonadal regulation of reproduction*. New York, Academic Press, 1981; 81-87.

Deffieux X, Antoine JM. Inhibines, activines et hormone anti-müllérienne: structure, signalisation, rôles et valeur prédictive. En : *medicine de la reproduction Gynecologie Obstetrique Fertilité* 2003; 31:900-911.

Ferin M, Van Vugt D, Wardlaw S. The hypothalamic control of the menstrual cycle and the role of endogenous opioid peptides. *Rec Progr Horm Res* 1984; 40:441-486.

Findlay JK. An update on the roles of inhibin activin and follistatin as local regulators of folliculogenesis. *Biol Reprod* 1993; 48:15-23.

Giordano G, Baseca A, Minuto F. Growth factors in the ovary. *Endocrinol Invest* 1992; 15:689-707.

Gorski J, Welshons WV, Sakai D, Hansen J, Kassis J, Shull J, Stack G, Campen C. Evolution of a model of estrogen action. *Recent Prog Horm Res* 1986; 42:297-329.

Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates. Facts and hypotheses. *Endocrine Reviews* 1996; 17:121-155.

Haukkamaa M. Membrane-associated steroid hormone receptors. En: Clark C R. *Steroid hormone receptors*. Chichester, Ellis Horwood Ltd., 1987.

Hillensjö T. Steroid biosynthesis by granulosa thecal and stromal cells: their interaction. En: Franchimont P, Channing CP. *Intragonadal regulation of reproduction*. New York, Academic Press, 1981; 33-60.

Hillier SG, Miro F. Inhibin. Activin and Follistatin. Potential roles in ovarian physiology. *Ann New York Acad Sci*, 1993; 687:29-38.

- Hodgen GD. The dominant ovarian follicle. *Fertility and Sterility* 1982; 38:281-296.
- Hodgen GD. The control of follicle development ovulation and luteal function. En: Naftolin F, De Cherney AH (eds.). *Lessons from in vitro fertilization*. New York, Serono Symposia Publications. Raven Press, 1997; 177-196.
- Hsueh AJ, Jones BB. Extrapituitary effects of LHRH. *Endocr Rew* 1981; 2:347-352.
- Jensen EV. Cytoplasmic versus nuclear localization of steroid hormone receptors: A historical perspective. En: Clark CR. *Steroid Hormone Receptors*. Chichester, Ellis Horwood Ltd., 1987.
- Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Rec Prog Horm Res* 1980; 36:53-68.
- Knobil E, Wildt L. Neuroendocrine control of ovarian function in Higher. En: Leyendecker G, Stock H, Wild L (eds.). *Brain and Pituitary peptides*. New York, Karger Basel, 1983; 11-27.
- Kuiper GGJM, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, Gustaffsson JA. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β . *Endocrinology* 1997;138:863-870.
- Leyendecker G, Wildt L. Treatment of infertility with pulsatile administration of GnRH in hypothalamic Amenorrhea. En: Leyendecker G, Stock H, Wild L (eds.). *Brain and Pituitary peptides*. New York, Karger Basel, 1983; 89-112.
- Mayo KE. Inhibin and Activin. Molecular Aspect of regulation and function. *Trends Endocrinol Metab* 1994; 5:407-415.
- O'Malley BW, Strott CA. Steroid hormones: Metabolism and mechanism of action. En: Yen SSC, Jaffe RB (eds.). *Reproductive Endocrinology*, 3^a ed. Tokyo, Saunders Philadelphia, 1991; 157-180.
- Poisner AM, Thraikill K, Poiser R, Handwerger S. Relaxin stimulates the synthesis and release of prorenin from human decidua cells: Evidence of paracrine regulation. *J Clin Endocr Metab* 1990; 70:1765-1767.
- Rivier J, Spiess J, Vale W. Purification and partial characterization of inhibin from porcine follicular fluid. *Biochem Biophys Res Com* 1985; 133:120-126.
- Segaloff DL, Sprengel R, Nikolics K, Ascoli M. Structure of the lutropin/choriogonadotropin receptor. *Rec Prog Horm Res* 1990; 46:261-303.
- Skinner MK, Lobb D, Dorrington JH. Ovarian thecal/interstitial cells produce an epidermal growth-like substance. *Endocrinology* 1987; 121:1892-99.
- Tresguerres JAF. Biosíntesis de las hormonas sexuales. En: Botella J. *El Ovario, Fisiología y Patología*. Díaz de Santos, 1995; 49-55.
- Tresguerres JAF. Factores de crecimiento del ovario. En: Botella J. *El Ovario, Fisiología y Patología*. Madrid, Díaz de Santos, 1995; 117-124.
- Tresguerres JAF, Tresguerres Centeno AF, Salamé F. Reproducción II. El eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. En: Tresguerres JAF, Aguilar, Devesa, Moreno (eds.). *Tratado de Endocrinología Básica y clínica*. Madrid, Sintesis, 2000; 621-653.
- Tresguerres JAF, Salazar Nussio V. Endocrinología Reproductiva. *Avances en Farmacología y Farmacoterapia*. Madrid, Acción Medica, 2003; 149-192.
- Tsafiri A, Bar Ami S. Oocyte maturation inhibitor. En: Channing C, Segal SJ (eds.). *Intraovarian control mechanisms*. New York, Plenum Press, 1982; 145-160.
- Weiss G. Physiology of Relaxin. En: Gold JJ, Josimovitch JB (eds.). *Gynecological Endocrinology*. London, Plenum Press New York, 1989; 83-88.
- Xiao S, Robertson DM, Findlay JK. Effects of activin and FSH-dupressing protein follistatin on FSH receptors and differentiation of cultures rat granulosa cells. *Endocrinology* 1992; 131:1009-1016.
- Yang KP, Samaan NA, Ward DN. Corpus luteum LH-receptor binding protein inhibitor, LH-RBI. *Endocrinol* 1976; 98:233-238.
- Yen SSC. The hypothalamic control of pituitary hormone secretion. En: Yen SSC, Jaffe KRB (eds.). *Reproductive Endocrinology*. Philadelphia, Saunders, 1991; 65-104.
- Zeleznik AJ. Follicle selection in primates. En: Tsafiri A, Dekel N (eds.). *Follicular Development and the ovulatory response*. Serono Symposia Review 1989; 23:1-10.
- Zhang Z *et al*. Transforming growth factor beta enhances basal and FSH stimulated inhibin production by rat granulosa cells in vitro. *Molec Cell Endocr* 1988; 58:161-66.
- Zhang ZW *et al*. Direct inhibition of rat granulosa cell inhibin production by epidermal growth factor in vitro. *Molec Cell Endocr* 1987; 54:213-220.