Capítulo 83

Fisiología del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico

Jesús A. F. Tresguerres

- Introducción
- Anatomía funcional
- Biosíntesis de las hormonas sexuales en el ovario
- Regulación de la función ovárica
- Ciclo menstrual
- Menopausia
- Bibliografía

Introducción

Los ovarios humanos son dos cuerpos ovalados que después de la pubertad tienen por dimensiones 4 × 3 × 1 cm; están 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 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 15 g (figura 83-1).

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, por células germinales (oocitos) rodeadas 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, el córtex ovárico es el más importante y donde ocurrirán la mayoría de los cambios asociados con el normal funcionamiento de esta gónada (figura 83-2). En esta región destacan como estructuras fundamentales los folículos ováricos, cuya organización y componentes experimentarán 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 tercera semana de gestación. Estas células migran activamente a través de los tejidos embrionarios y alcanzan la cresta genital, donde se dividen con rapidez y dan lugar a las oogonias en la quinta semana de gestación. Las divisiones persisten a nivel de las oogonias y en el quinto y sexto meses de embarazo, los ovarios contienen alrededor de seis 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.

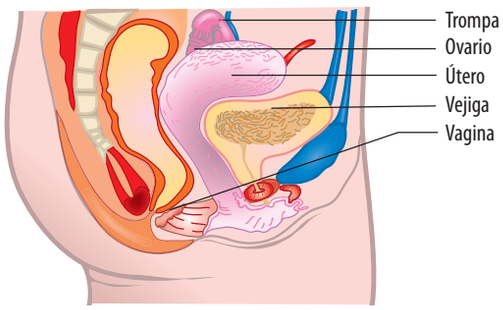
En estos oocitos primarios, el núcleo y los cromosomas quedan bloqueados precisamente en la profase de la primera división meiótica hasta el momento de la ovulación, en que se reasume la meiosis, se elimina el primer corpúsculo polar y se forma el oocito secundario. Aunque durante estos largos periodos 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, hasta medir en su madurez alrededor de 80 µm. Una vez que el oocito ha completado su desarrollo, el folículo que lo contiene sigue creciendo hasta medir de 15 a 20 mm en el momento previo a la ovulación.

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

Sólo si es fecundado en éstas por un espermatozoide ocurrirá el último paso de la maduración del oocito secundario, con extrusión del segundo corpúsculo polar y formación del óvulo maduro, que lógicamente es una célula haploide como resultado de las dos divisiones nucleares con sólo una replicación de los cromosomas (figura 83-2).

Folículo ovárico

Como ya se consideró, el proceso de maduración de los oocitos ocurre dentro del córtex ovárico, en unas estructuras especiales denominadas folículos, que también serán las encargadas de la producción hormonal. El folículo está formado desde su génesis por una o varias capas de células granulosas alargadas que rodean al oocito, a su vez delimitadas del estroma adyacente por una lámina basal. El complejo oocito-células granulosas rodeado por la lámina basal se denomina *folículo*



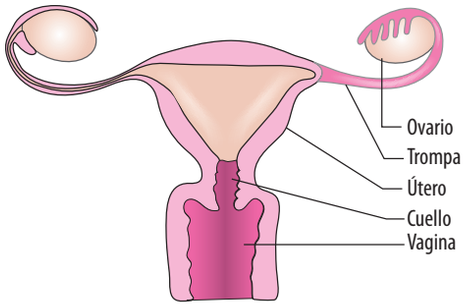


Figura 83-1 Estructura del aparato genital femenino.

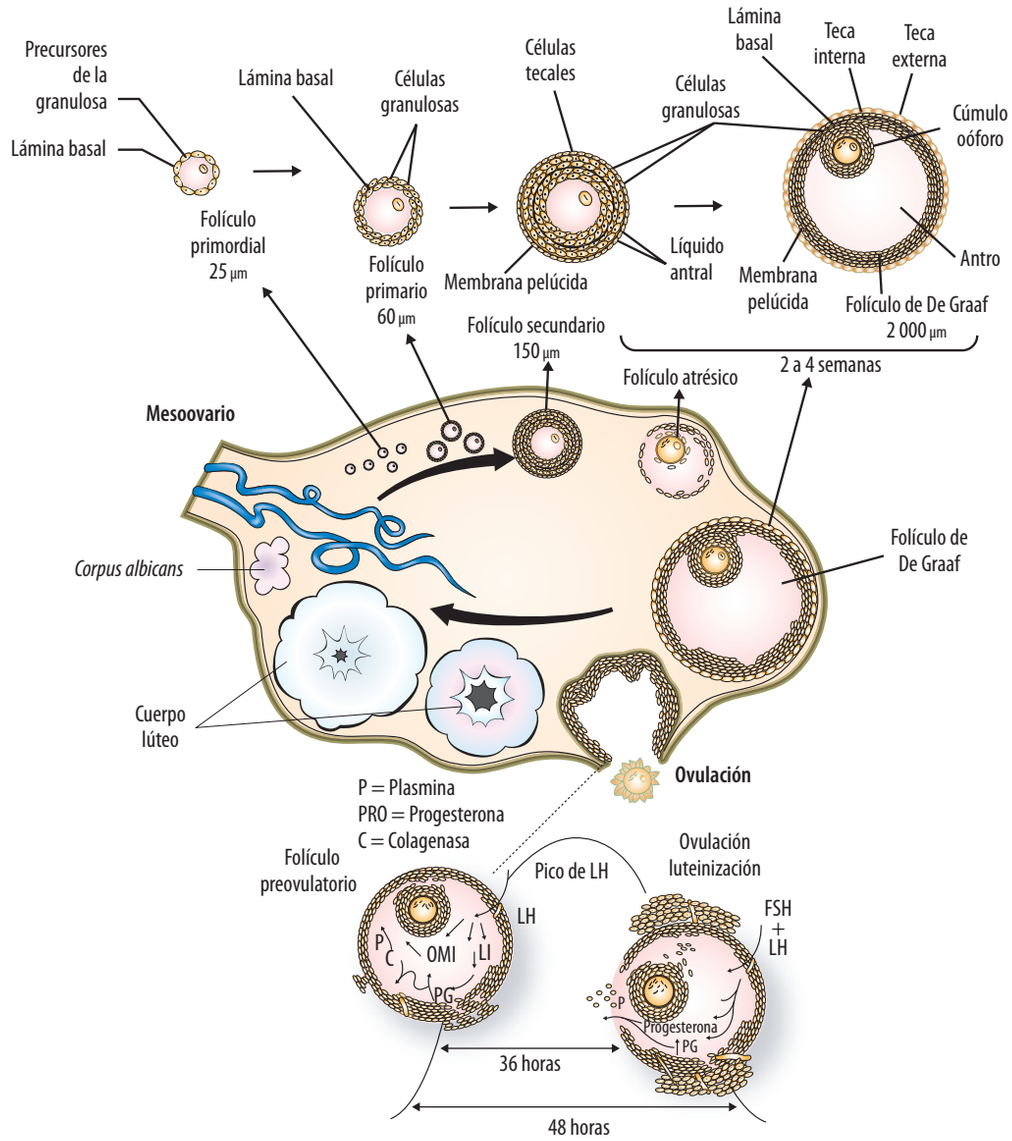


Figura 83-2 Estructura microscópica del ovario. Desarrollo folicular. Ovulación.

primordial. Durante el quinto y sexto meses de gestación, algunos de estos folículos primordiales inician su maduración, por lo que las células granulosas alargadas precursoras se transforman en una capa única de células cuboidales maduras que comienzan a dividirse. Estos folículos, denominados "primarios", comienzan a incrementar sus capas celulares granulosas, con lo que aumentan 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 granulosas en los folículos primarios, también pueden 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 denominadas *células tecales*. Las células tecales alargadas más cercanas a la lámina basal se transforman 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 para formar la *teca externa*.

A medida que crecen y proliferan las células granulosas y tecales, el folículo aumenta notablemente de tamaño, y cuando llega a los 200 µm empiezan a aparecer cúmulos de líquido entre las células de la granulosa, que confluyen a la vez que se incrementan 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* (figura 83-2), donde el oocito ocupa una posi-

ción excéntrica rodeado de 2 o 3 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) cada mes ocurren 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, al momento del nacimiento, hay aproximadamente dos millones de folículos primordiales. Entre la época del nacimiento y la pubertad, que comienza alrededor de los 12 o 13 años, gran parte de dichos folículos primordiales experimentan un proceso de atrofia de forma que sólo unos 400 000 gametos están presentes en el ovario de la mujer que comienza su vida fértil. De éstos, sólo alrededor de 400 tendrán la oportunidad de madurar por completo y de pasar a las trompas de Falopio y al útero, donde serán potencialmente fecundables, mientras que el resto sufrirá 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, sólo uno será capaz de madurar a cabalidad (folículo de De Graaf), con todas sus estructuras perfectamente visibles: 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 radiata) y de la membrana pelúcida. El folículo de De Graaf será el único que, al romperse, libere al oocito, junto con la corona radiata, a la cavidad abdominal. De allí será captado por las fimbrias de la trompa ipsolateral y transportado al interior del útero. A partir de los restos foliculares hemorrágicos que quedan en el ovario, se producirá una transformación de las células para formar el *cuerpo lúteo*, 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 tienen un papel fundamental las gonadotropinas, ya que se necesitan niveles elevados de FSH junto con niveles permisivos de LH.

Ovulación

Una vez conseguida la maduración total del folículo de De Graaf, se producirá su ruptura con liberación del oocito contenido en su interior y con el cúmulo oóforo que lo rodea. La ruptura de la membrana folicular (aunque otros autores cuestionen este hecho) 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 conjuntivo de la teca. El proceso de la ruptura folicular podría estar mediada 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 se someten a 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 *cuerpo lúteo*, que será responsable de la secreción de las hormonas sexuales durante la fase posovulatoria del ciclo.

Por lo general, el cuerpo lúteo (CL) de los primates dura alrededor de 12 $\pm$ 2 días, transcurridos los cuales regresan espontáneamente, quedando reducido a una cicatriz blanquecina denominada *corpus albicans*, a menos que se produzca fecundación, en cuyo caso la rápida producción de hCG por el trofoblasto embrionario precursor de la placenta, transformaría el cuerpo lúteo menstrual en un cuerpo lúteo gravídico, prolongando y aumentando las secreciones hormonales, sobre todo progesterona, necesaria para el mantenimiento del embarazo en sus fases 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, 17-α-hidroxiprogesterona y varias hormonas no esteroideas, como la inhibina, la relaxina y algunos factores locales. Todos los esteroides ováricos se producen sobre todo en las estructuras foliculares y en el cuerpo lúteo. 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 como 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 se deriva de la captación del colesterol lipoproteico, en concreto 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 la producción de pregnenolona catalizada por la 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 con más eficiencia la 17-hidroxipregnenolona que la 17-hidroxiprogesterona.

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

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, cuando disminuye sus niveles plasmáticos y vuelve 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 niveles plasmáticos de progesterona. También se producen ciertos niveles de andrógenos.

La producción de esteroides durante el ciclo menstrual está en función del contenido de cuatro enzimas clave: la CYP desramificante, la 3-α-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3-β-HSD), el CYP 17-hidroxilasa y el P450-aromatasa. Estas enzimas catalizan la conversión de colesterol a pregnenolona, de pregnenolona a progesterona, de pregnenolona a andrógenos y, el último, de los andrógenos a estrógenos (figura 83-3).

Tanto las células tecales como el cuerpo lúteo son capaces de sintetizar elevadas dosis de andrógenos, característica de la que carecen las células granulosas. El último paso para la biosíntesis de los estrógenos es la aromatización del anillo A de los andrógenos a partir de la enzima CYP 19 aromatasa, que está presente en grandes cantidades en las células granulosas, por lo que éstas son capaces de transformar los andrógenos en estrógenos.

Por todo ello, la teoría más popular en la actualidad 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 carecen de las enzimas aromatizantes para llegar a la biosíntesis del estradiol. Por su parte las células de la granulosa, con poco acceso al LDL colesterol, que le disminuye en gran medida su capacidad de biosintetizar pregnenolona y progesterona son, sin embargo, capaces de sintetizar cantidades elevadas de estrógenos, siempre que los andrógenos precursores les sean suministrados por otro tipo celular, en concreto las células tecales. Es justo con la colaboración entre las células de la teca y las células de la granulosa lo que permite el proceso de biosíntesis del estradiol tal como ocurre en el ovario durante el crecimiento folicular (figura 83-4).

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 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), resultado del metabolismo de la estrona y del estradiol.

La secreción del estradiol al plasma es variable a lo largo del ciclo menstrual, con valores de alrededor de 30 pg/mL en la fase folicular temprana hasta 300 pg/mL en la fase periovulatoria, disminuye marcadamente en los dos o tres días siguientes a la ovulación y alcanza de nuevo 200 pg/mL durante la fase lútea (figura 83-5).

En el plasma, el estradiol circula unido en 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 capítulo 84). El 58% del estradiol se une a la albúmina y entre 2 y 3% circulan libres y, por tanto, en forma biológicamente activa.

El otro estrógeno destacado es la estrona, que si bien no desempeña una función destacada durante el ciclo menstrual, pues el folículo produce 95% de estradiol, se convierte en el estrógeno dominante a partir de la menopausia. Su procedencia fundamental es de la conversión periférica en el tejido celular subcutáneo de la androstendiona producida en las células tecales ováricas o en las glándulas suprarrenales o del propio estradiol.

Los estrógenos actúan sobre diversos tejidos del organismo al interactuar con receptores nucleares 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 tanto, muy al principio en la cadena de biosíntesis esteroidea. Durante la fase folicular encontramos niveles plasmáticos de alrededor de 0.5 ng/mL y su procedencia, como ya se ha considerado, es tanto folicular como suprarrenal. A partir de la ovulación, el cuerpo lúteo es el productor principal, ya que 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 éste producirá un incremento marcado de sus concentraciones que alcanzan de 10 a 40 veces los valores previos hasta llegar a 20 ng/ml (figura 83-5). Circula en el plasma junto 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 actúan en los tejidos diana a través de su unión a receptores específicos intracelulares, ya que gracias a su naturaleza lipofílica, penetran con libertad a través de la

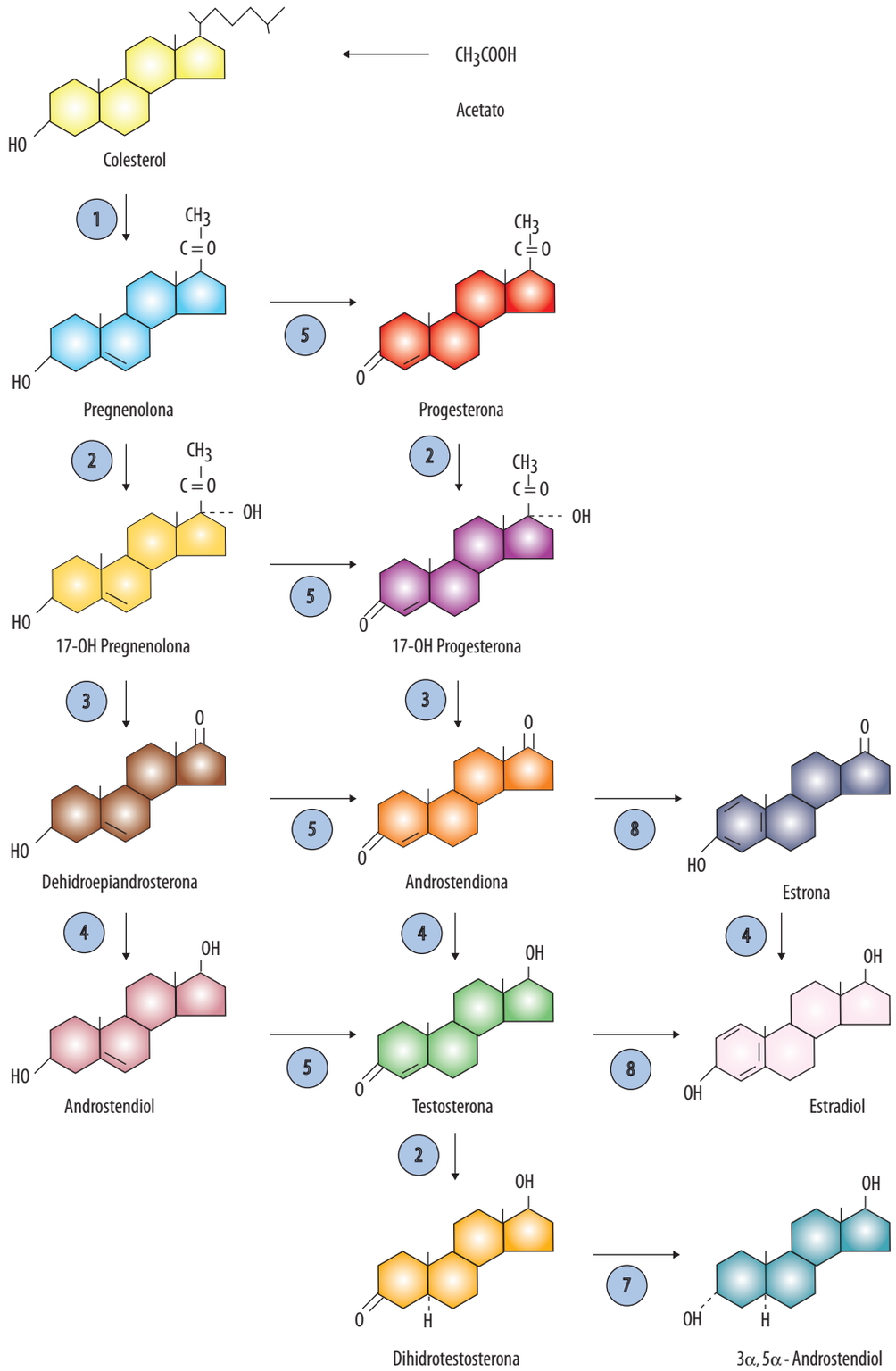


Figura 83-3 Síntesis de hormonas esteroideas gonadales. (1) CYP11A1, (2) CYP17-hidroxilasa, (3) 17,20-liasa, (4) 17- β-OH-esteroide deshidrogenasa, (5) 3 β-ol-deshidrogenasa y δ4-5 isomerasa, (6) 5α-reductasa, (7) 3α-reductasa, (8) CYP19-aromatasa.

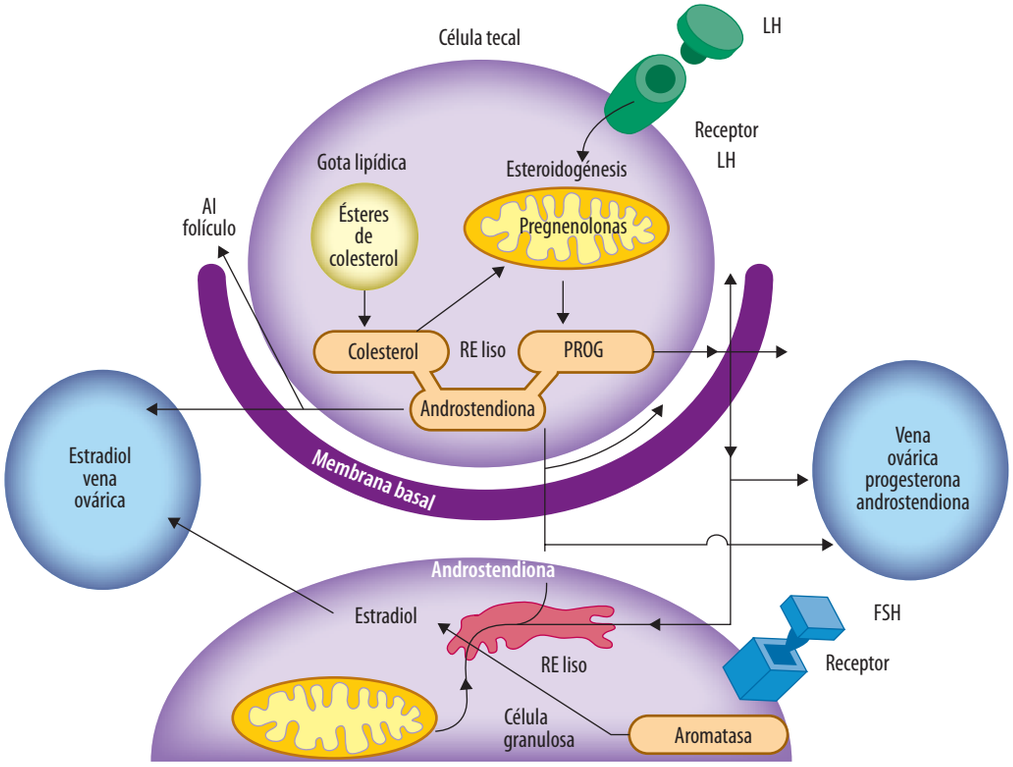


Figura 83-4 Interacción entre células tecales y de la granulosa en la biosíntesis de estrógenos: teoría de las dos células.

membrana plasmática, y se 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 general, los receptores estrogénicos pertenecen a una amplia familia de factores de transcripción, conocida como la "familia de receptores hormonales nucleares", localizados intracelularmente. El receptor desocupado sería una proteína ácida (con carga negativa), de gran tamaño (peso molecular de 65 000) y muy asimétrica localizada en el núcleo y unida a componentes nucleares mediante interacciones débiles.

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 cuatro residuos de cisteína cada uno con un átomo de zinc, que es responsable de la interacción del complejo hormona-receptor con las secuencias génicas correspondientes, denominadas "elementos de respuesta a estrógenos" (ERE), que se encuentran por lo general en la región 5′, e inducen la activación de promotores y la transcripción de genes, que se traducirán a determinadas proteínas (por ejemplo, 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 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 interaccionar con otras proteínas correguladoras (coactivadoras y correpresoras), y lo hace en especial con otro complejo estrógeno-ER, con lo cual se forma un dímero, que es la forma activa. Esta forma activa será la responsable de interaccionar, a través de sus "dedos de cinc", con los ERE presentes en los promotores o en los amplificadores (*enhancers*) de los genes diana específicos, induciendo la activación o represión de la transcripción de dichos genes.

Hasta la fecha, se han descrito dos subtipos de ER, denominados ERα y ERβ, 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 ERα se expresa de forma alta o moderada en hipófisis, riñón, epidídimo y glándulas suprarrenales; mientras que la expresión de ERβ es alta o moderada en cerebro, próstata, pulmón y vejiga. Existe una coexpresión tanto de ERα como de ERβ en hueso, testículo, ovario, útero y mama. También se han descrito ERα y ERβ en los vasos sanguíneos.

Se ha descubierto que la fosforilación del ER es capaz de activarlo, al margen de los estrógenos. Asimismo, el ER puede

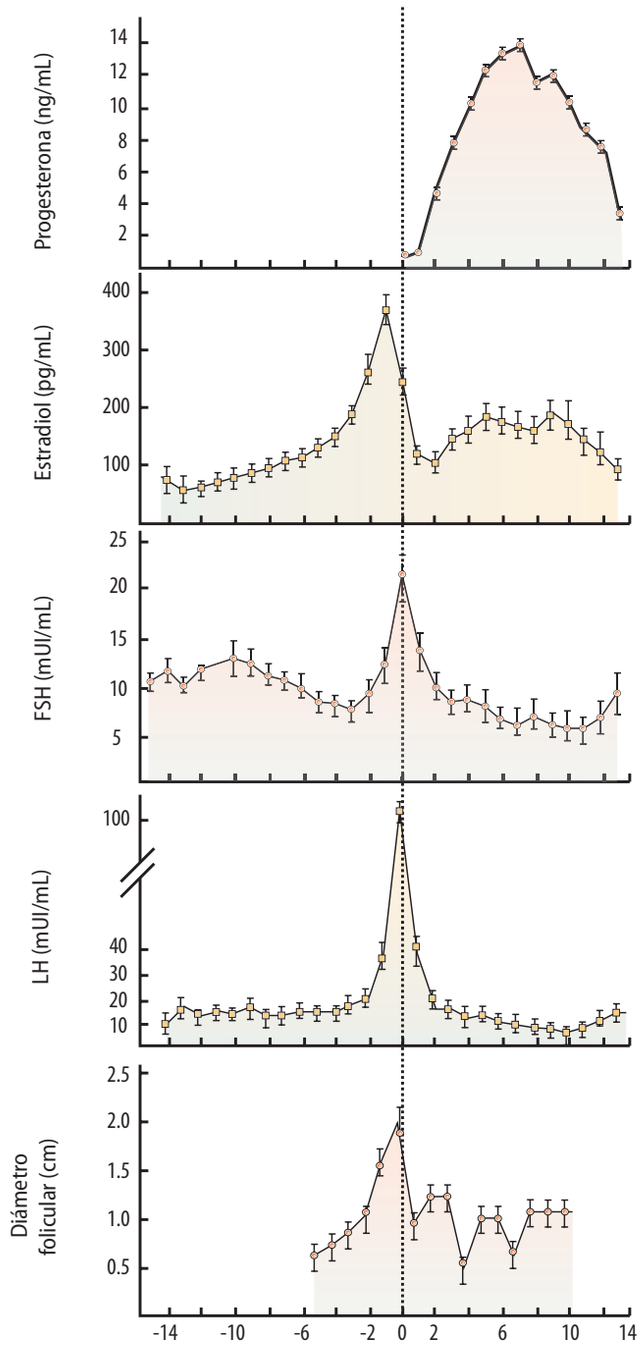


Figura 83-5 Niveles hormonales a lo largo del ciclo menstrual.

modular la actividad de otros factores de transcripción, como el NFκB.

Además de su mecanismo de acción clásico, cuando los ER actúan 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, a través de 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 postranscripcionales. En este caso, la acción de los estrógenos no se ejercería a nivel de la transcripción, sino de la degradación del RNA, ya transcrito, lo que en definitiva conduciría de nuevo a la alteración de la síntesis proteica.

Acciones biológicas de los estrógenos

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

El útero aumenta de tamaño proliferando el endometrio de forma característica. La mucosa vaginal experimenta 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, con lo que se incrementa 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 disminuye los niveles de gonadotropinas y estimula la producción de prolactina, aunque por otro lado limite sus acciones sobre la mama. Estimula también la aparición de receptores para FSH en el folículo y hace que la hipófisis sea más sensible a su hormona estimulante hipotalámica LHRH (figura 83-6).

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 pueden modular o alterar los flujos iónicos, los receptores y la capacidad de proliferación de las células del músculo liso vascular; 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, endotelina-1 (aunque existen datos contradictorios a este respecto); actúan sobre canales iónicos de K^+ y Ca^{++} presentes en las células del músculo liso vascular (CMLV),

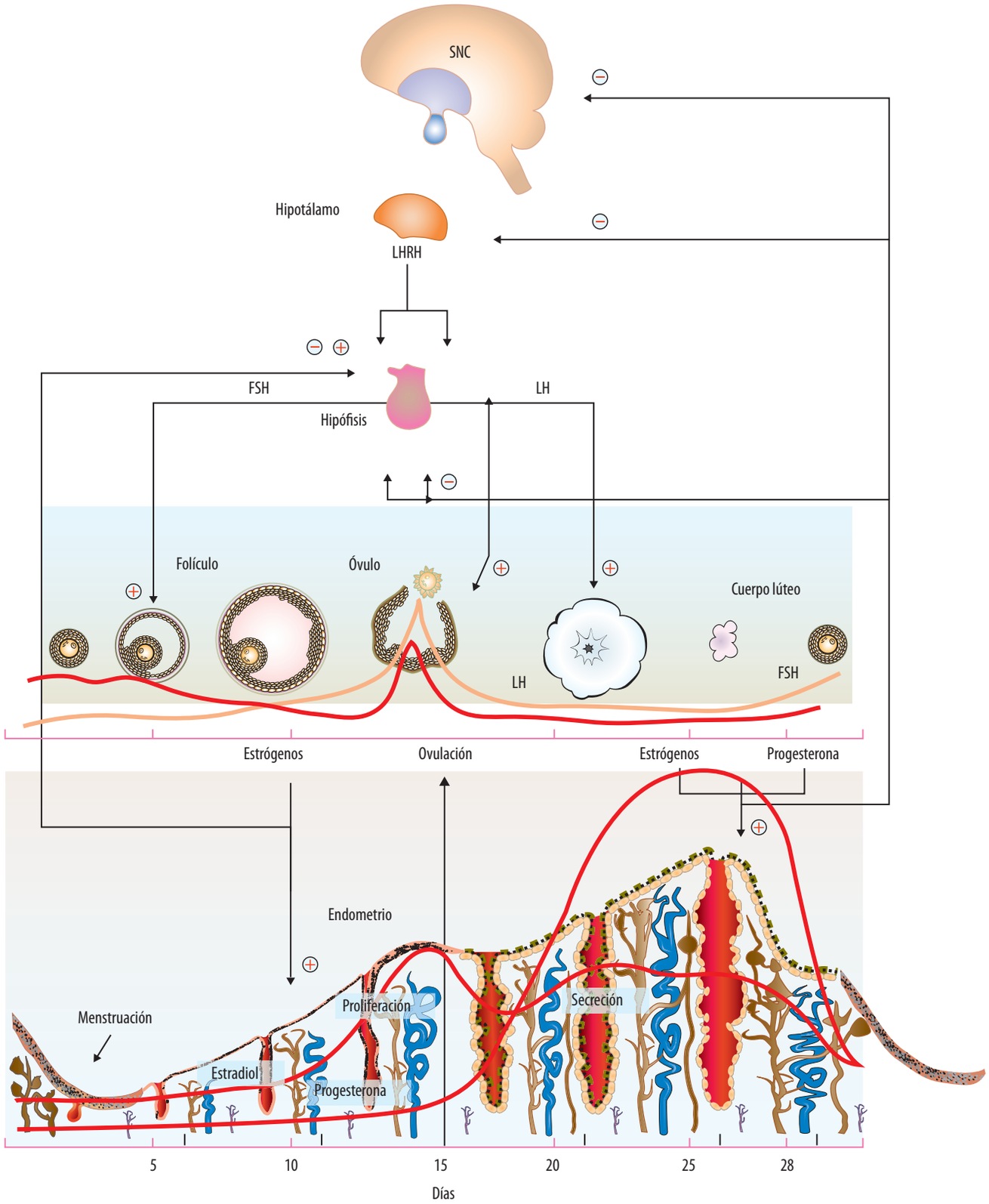


Figura 83-6 Ciclo menstrual. Evolución del folículo y del endometrio en respuesta a los cambios hormonales.

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 ER, que se expresan tanto en las células endoteliales como en las CMLV y actúan tanto a través de 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 las 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 sobre todo abdominal. Con la menopausia se produce un incremento y redistribución de la masa adiposa corporal, que presenta una distribución central o abdominal, típicamente masculina, y estos cambios parecen ser independientes del proceso de envejecimiento.

SERM

Ya se ha considerado cómo la acción de los estrógenos está mediada por dos tipos de receptores diferentes: ERα y ERβ, que determinan acciones distintas dependiendo del tejido donde actúan. Existen también otros compuestos no esteroideos que pueden producir efectos estrogénicos selectivos dependiendo del tipo celular en el que actúan. Son los denominados SERM (moduladores selectivos de los receptores de estrógenos) que presentan efectos antiestrogénicos de gran interés farmacológico y clínico, unidos a acciones estrogénicas benéficas en otros tejidos como vasos sanguíneos o hueso. Así, el tamoxifeno actúa como un antagonista puro del receptor de estrógenos en la mama, inhibiendo el crecimiento de la mayoría de los tumores mamarios, pero a nivel endometrial estimula su hiperplasia. Más recientemente se ha desarrollado otro SERM llamado raloxifeno que no sólo disminuye el cáncer de endometrio y el de mama, sino que también tiene efectos benéficos sobre la osteoporosis. Existe la posibilidad de obtener SERM ideales que se puedan utilizar en terapias de reemplazo hormonal para prevenir la osteoporosis y las alteraciones vasculares de la menopausia y reducir la incidencia de cáncer de mama y endometrio sin otros efectos secundarios significativos. La existencia de las dos isoformas de los ER ha creado, además, la oportunidad de obtener ligandos específicos para cada una de ellas. Sería posible, por ejemplo, el desarrollo de un antagonista específico del ERα para prevenir el cáncer de mama, o de un agonista específico del ERβ con efectos benéficos en el sistema nervioso.

Acciones biológicas de la progesterona

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

Al contrario del estradiol, la progesterona 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 cual impide la entrada de los espermatozoides en el 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 clínica como índice de que ha ocurrido la ovulación.

Regulación de la función ovárica

Hormonas hipofisarias

El control de la función ovárica lo realizan las hormonas gonadotrópicas hipofisarias como la LH, FSH, prolactina y hCG. Como se describió en los capítulos 70 y 84, 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, mientras que la β es específica de cada una de ellas, así como el componente glucídico. La prolactina (véase capítulo 73) es un péptido lineal de 199 aminoácidos emparentada con la GH y el lactógeno placentario producida en las células eosinófilas de la adenohipófisis, que además de actuar sobre el sistema reproductor, lo hace sobre el metabolismo y el balance hídrico en muchas especies de vertebrados.

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

LH y 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 en principio 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 o 4 horas durante la fase lútea, con dependencia directa de la secreción de un decapéptido 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 un poco más altos al final de la fase folicular seguidos de un pico periovulatorio de mayor magnitud que el de la FSH y disminución durante la fase lútea.

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

Las gonadotropinas están codificadas en genes separados localizadas en cromosomas distintos como ya se considera en el capítulo 84. El gen que codifica la subunidad α es único y está compuesto por cuatro exones y tres intrones en el cromosoma 6. La familia de genes de las subunidades β están en el cromosoma 19, se componen de tres exones y dos intrones y se encuentran tanto en las células gonadotropas hipofisarias como en las del sincitiotrofoblasto.

El receptor para FSH se encuentra sólo en las células de la granulosa (CG); está constituido por una proteína que presenta siete 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 muchas interrogantes, puesto que la respuesta de las células de la granulosa es variable.

El receptor para LH, que es el mismo para hCG, es una proteína de 674 aminoácidos. Tiene un dominio extracelular NH_2 grande, lugar de unión a LH/hCG y siete 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, al actuar la FSH 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 con el estímulo de la LH. En un inicio, 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 su desarrollo en presencia de niveles cada vez más bajos de FSH que determinan la atresia de los otros folículos que no son tan sensibles. Esta reducción de la FSH ocurre por el *feedback* negativo de los estrógenos, en conjunto con la inhibina, sobre la FSH.

La LH actúa a nivel del folículo ya maduro generando una serie de eventos que desembocarán en la ovulación. Además, al actuar sobre las células de la teca y sobre las granulosas maduras, las luteiniza transformando el folículo en cuerpo lúteo, e incrementa en éste la producción de progesterona. La LH produce también una lisis del cúmulo oóforo y reanuda la maduración del oocito. Esto último parece ocurrir por abertura de las *gap junctions* de las células de la granulosa de la corona radiata, con lo cual ésta se hace más permeable a sustancias inductoras de meiosis, o bien se interrumpe la llegada de bloqueadores de la misma procedentes de dichas células de la 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 de 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 experimentar en éstas un proceso de aromatización. Las células de la granulosa carecen de las enzimas necesarias para transformar 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 (figura 83-4).

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 a través de mecanismos que se discutirán más adelante.

Factores locales ováricos

Ya se ha considerado que la FSH es la principal hormona responsable de la maduración folicular y que, a medida que avanza el ciclo menstrual y maduran los folículos, se produce 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 kDa constituida por dos cadenas α y β unidas por puentes disulfuro. Se aisló primero 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; también se sintetiza en las células luteínicas.

Hay dos clases de inhibinas: la A y la B. Ambas tienen la misma subnidad α pero difieren en la β, que pueden ser 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 una función 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 también puede 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 dos 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, pero decrece a medida que se incrementan 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 da lugar a muchas combinaciones con acción hormonal que intervienen en la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, al actuar como hormonas normales sobre la hipófisis o mediante mecanismos predominantemente paracrinos a nivel del 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 por completo diferente. Se trata de una proteína monocatenaria que aparece con dos formas moleculares a 31 y 39 kD de masa, que actúan de la misma manera, ligando la activina, con lo cual disminuye la acción biológica de esta última.

OMI

La sustancia presente en el folículo y responsable del bloqueo madurativo de los oocitos fue descrita por Chaning en 1979, asignándole el nombre de OMI: *inhibidor de la maduración de los oocitos*. 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; quizás interactúe de alguna forma 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 tal vez relacionados con la familia del TGFb, hipoxantina y AMP cíclico que, producidos en las células granulosas del cúmulo oóforo, alcanzan el oocito a través de prolongaciones protoplásmicas de las mismas que atraviesan la membrana pelúcida. La acción de las gonadotropinas que deshacen el cúmulo, impide su actuación y permite la maduración del oocito. Se trataría pues de un efecto multifactorial.

GnRH

Aunque el origen del decapéptido estimulante de las gonadotropinas es esencialmente hipotalámico (véase capítulo 70), 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 producirá la ruptura del mismo y la salida del oocito al exterior durante la ovulación. Parece que existe un sistema que, al activar el plasminógeno, formará plasmina (véase capítulo 26), 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 sobre todo por estrógenos.

Proteína reguladora folicular (FRP)

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 debe confundirse con la activina.

LHRBI

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

La LHRBI, o *inhibidor de la unión de la LH a sus receptores*, es una sustancia que produce el propio cuerpo lúteo a medida que se envejece, y que impide que, al cabo de un tiempo, este sea capaz de responder ante el estímulo con hCG. Esto explicaría el proceso que acabamos de analizar: el cuerpo lúteo recién formado tiene poco LHRBI y es, por 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 aparejado 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 cual 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 luego en el trofoblasto y en la decidua. Su acción fisiológica principal consiste en la relajación del cuello uterino gravídico, lo que facilita 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, lo cual contribuye a mantener el útero en reposo durante la gestación.

Familia de IGF/somatomedinas

Los *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 capítulo 72). 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 en esencia con el IGF-I y más débilmente con la insulina, y el tipo II que tiene más afinidad por el IGF-II y muy débil por la insulina.

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

Factor de crecimiento epidérmico (EGF)

El EGF es un péptido ácido constituido por una cadena de 53 aminoácidos y cuyo peso molecular es de 6 043. Presenta homologías con el TGF-α, este último puede reaccionar con el receptor del primero y sus acciones en ocasiones son casi idénticas. El ovario es uno de los órganos capaces de sintetizar EGF, al haberse determinado la presencia de actividad EGF en fluido 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, también disminuye la secreción de inhibina. Por el contrario, parece incrementar el número de receptores a 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 (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 comprobado 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 beta (TGF-β)

Tiene similitudes con la inhibina y con la AMH (hormona antimülleriana), todos ellos péptidos 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, en especial en presencia de IGF-I.

Control hipotalámico de la secreción de gonadotropinas: GnRH o LHRH

La GnRH es el decapéptido hipotalámico que regula la secreción de LH y FSH (véase capítulo 70). A través de la modificación de su frecuencia de pulsos, no sólo consigue incrementar o disminuir los niveles de ambas gonadotropinas, sino que es capaz de controlar por separado la LH y la 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 bien se administra de manera continua, ambas gonadotropinas disminuyen al cabo de varios días. Tiene lugar un fenómeno denominado de regulación negativa de receptores (*down regulation*) a nivel de 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 activina. Las neuronas productoras de GnRH están sometidas a su vez a control por parte de las productoras de una familia de péptidos denominadas KISS peptinas que derivan del gen KISS-1. Se producen en esencia en el núcleo arcuato y en las hembras también en el área preóptica. Actúan a través del receptor de membrana unido a proteínas G denominado GPR 54. Por su parte, estas KISS peptinas están moduladas por los niveles de leptina que procede de la grasa, y que en la pubertad supone la señal de puesta en marcha del eje reproductor cuando se alcanza una reserva grasa determinada.

De esta forma se establece un circuito donde la mayoría de las señales periféricas, incluyendo las hormonas sexuales y los reguladores metabólicos, actuarían sobre las células productoras de KISS peptinas del núcleo arcuato y del área preóptica que, a su vez, regularán las neuronas GnRHérgicas para poner en marcha el eje ovárico.

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 inhibidor 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 un *pool* de gonadotropinas incrementado 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 impide el 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.

Por lo común, se admite que el ciclo menstrual está gobernado por una interacción entre hipotálamo, hipófisis y ovario (figura 83-6), 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 ya mencionado, ejercido por estrógenos y progesterona sobre la secreción de LH y FSH— puede en un momento establecido, alrededor de la fase ovulatoria, convertirse en un *feedback* positivo que determine la presencia del pico ovulatorio de LH y FSH. Parece que las KISS peptinas secretadas en el área preóptica están relacionadas precisamente con la secreción cíclica de las gonadotropinas a través de la modulación de la pulsatilidad de GnRH.

A la luz de nuevos descubrimientos, el ciclo menstrual se ha interpretado de una forma distinta. Parece que la interrelación hipófisis-ovario es el génesis de la mayoría de los cambios hormonales que dan lugar al ciclo menstrual, en el cual el hipotálamo desempeña un mero papel secundario en su desarrollo. Sin embargo, esto no quiere decir que el GnRH no tenga un papel crucial en el mantenimiento del ciclo, ya que sus mecanismos de control son relevantes.

Cabría 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 (figura 83-7).

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 incrementa (aumento del líquido).
2. Si considera que el recipiente tiene un sifón como "válvula de seguridad", cuando el nivel del líquido en la hipófisis alcanza una altura determinada funcionará el sifón y se liberará en poco tiempo una gran cantidad de líquido (pico de gonadotropinas).
3. De esta manera es factible explicar la acción de los estrógenos a nivel sólo hipofisario, proceso en el cual el hipotálamo (GnRH) desempeña un papel secundario.

Sin embargo, como ya se señaló, esto no es del todo cierto, ya que no sólo estrógenos y progesterona al actuar sobre la hipófisis serán capaces de modificar la secreción de gonadotropinas por la misma, sino que la GnRH, con base en la modificación de la frecuencia o de la magnitud de sus pulsos, también podrá desempeñar un papel importante en el estímulo hipofisario.

Es la interacción entre todos los componentes mencionados hasta ahora, a través de los circuitos de información positivos y negativos, lo que da lugar a la instauración del ciclo menstrual.

Ciclo menstrual

Desde el comienzo de la pubertad, y hasta la menopausia, el ovario produce una serie de secreciones hormonales cíclicas que, a través de su acción sobre varios órganos de la economía, darán lugar al ciclo menstrual (figura 83-6) que se traduce en toda una serie de cambios hormonales (figura 83-5).

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

Los esteroides ováricos actúan de igual forma sobre otras estructuras del tracto reproductivo, si bien con efectos menos evidentes. Por tanto, también existe 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.

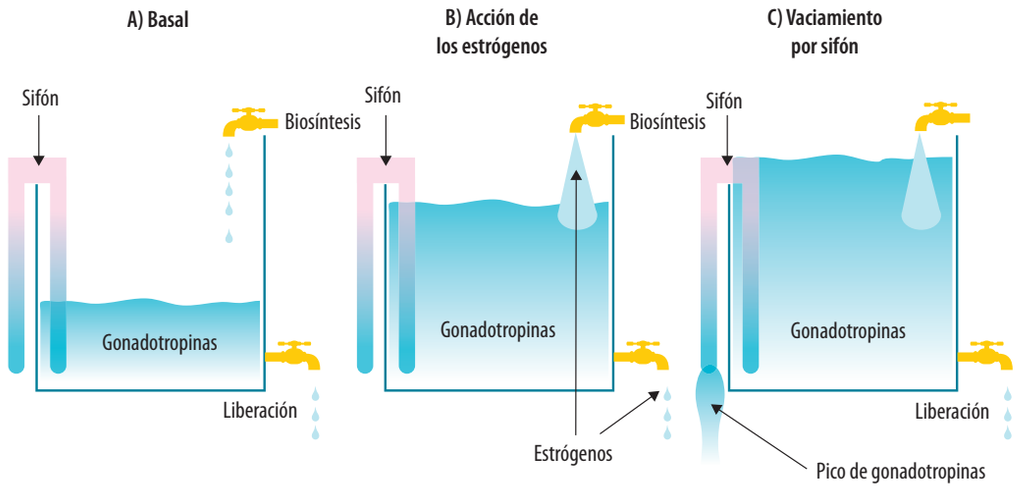


Figura 83-7 Símil hidráulico del funcionamiento del ciclo menstrual. Génesis del *feedback* positivo.

Fases del ciclo

Fase folicular temprana

Comienza con el inicio del sangrado menstrual, que corresponde en realidad a la terminación del ciclo precedente. Durante los días 1 a 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 altos niveles plasmáticos de las gonadotropinas pueden relacionarse con los bajos niveles plasmáticos de 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 a7)

Según progresa el desarrollo folicular, los elementos celulares de esta estructura adquieren mayor capacidad esteroidogénica; esto lleva a un lento y progresivo aumento tanto de estrógenos como de inhibina, los cuales a su vez determinan la disminución de los niveles de la FSH y permiten que la relación FSH:LH llegue a ser inferior a 1. Esta caída de los niveles de FSH causa que los folículos menos dotados de receptores de FSH, experimenten gradualmente un proceso de atresia. Por el contrario, el mejor preparado continuará con su desarrollo hasta convertirse en el folículo dominante en virtud de una mayor sensibilidad a la FSH y a una mayor capacidad aromatásica. En éste se desarrolla la teca interna, lo que aumenta tanto su receptividad a la LH como la producción de andrógenos por la misma. A su vez, las células de la granulosa incrementan su actividad aromatásica, 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 a 12)

Este periodo 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 por completo y tiene una cavidad antral que llega a diámetros de hasta 15-20 milímetros.

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 12 a 14)

En este periodo 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 aparece el 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 ha mantenido 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 a 21)

Después de la ovulación hay un periodo de cerca de tres 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 posovulatoria, vuelven a incrementarse, si bien no de forma tan manifiesta como en la fase preovulatoria. La LH y la FSH disminuyen de manera progresiva hasta alcanzar, al final de esta fase, valores análogos a los encontrados en el periodo folicular.

El endometrio se transforma 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 a 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 obtienen 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 en conjunto por estrógenos y progesterona.

En endometrio tiene unas características secretoras evidentes, con desarrollo muy acusado de los lúmenes glandulares, y la secreción de moco cervical vuelve a disminuir notablemente, pero ahora es, 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 a 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, sobre todo de la FSH. El cuerpo lúteo regresará funcionalmente, de manera progresiva, por el fenómeno de la luteólisis, hasta que los nive-

les hormonales esteroideos disminuyen casi a cero. Al disminuir los niveles plasmáticos, deja de actuar el *feedback* negativo sobre las gonadotropinas, como ya hemos mencionado, y se incrementan 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 83-5.

Anovulatorios. Píldora anticonceptiva

Como recién se indicó, durante el ciclo menstrual la FSH estimula el crecimiento folicular y el pico periovulatorio de LH y FSH determina la rotura del folículo y la salida del oocito hacia las trompas para ser potencialmente fecundado. También es sabido que los estrógenos inhiben a la FSH a través de la modulación de KISS peptinas y LHRH. Por último, se conoce asimismo que durante el embarazo el incremento de los niveles hormonales de estradiol y progesterona determina un bloqueo tan intenso de la FSH que no existe crecimiento folicular. Además, la presencia conjunta de estradiol y progesterona determina la ausencia de picos "ovulatorios" de gonadotropinas. En la década de 1950-1959, G. Pincus decidió investigar qué pasaba si se engañaba al eje hipotálamo-hipofisario con niveles elevados de estrógenos y progesterona como si hubiese un "falso embarazo". Al administrar ambas hormonas en conjunto observó que se producía anovulación. Más tarde se desarrollaron estrógenos y progestágenos sintéticos, activos por vía oral: se había desarrollado la píldora anticonceptiva. Ésta se toma durante 21 días desde el comienzo del ciclo con lo que se impide el desarrollo folicular. Además, la presencia de ambas hormonas impide que aparezca el pico "ovulatorio". Por otra parte, la administración conjunta limita el desarrollo endometrial con lo que la nidación se haría muy difícil. Finalmente, la presencia de progestágenos desde el principio determina un moco cervical más espeso y amorfo con lo que se impide el paso de los espermatozoides.

En el momento actual hay decenas de millones de mujeres que utilizan este método como anticoncepción.

Menopausia

La menopausia se produce por el agotamiento definitivo de la reserva folicular ovárica, lo que supone la pérdida de la capacidad reproductiva, y como la producción hormonal de la gónada femenina está ligada a la presencia de células del folículo, el agotamiento de éstos conlleva toda una serie de cambios hormonales.

La secreción de esteroides ováricos es insuficiente para mantener el retrocontrol sobre las gonadotropinas hipofisarias, lo cual implica un aumento paralelo de FSH y LH. La edad media a la cual la mujer alcanza la menopausia varía en los diferentes estudios publicados. La OMS asigna la edad de 50 años para la mujer occidental. A partir de los 40 años los efectos de la reducción de la reserva folicular ovárica son evidentes.

Los escasos folículos que quedan responden de forma inadecuada al estímulo gonadotrópico hipofisario, con lo que el número de ovulaciones disminuye en forma progresiva.

El déficit de estrógenos y progesterona, principales hormonas antiandrogénicas, condiciona un aumento de la actividad de la androstendiona y la testosterona sobre sus receptores. Por este motivo, durante la posmenopausia es frecuente encontrar una relativa androgenización.

Aunque, como hemos comentado, la edad de la menopausia oscila entre los 47 y los 52 años, de 1 a 3% de las mujeres puede sufrir un fallo ovárico precoz que les situará en condiciones de hipoestrogenismo de forma prematura.

La disminución de estrógenos así como la reducción del número de receptores, determinan alteraciones a nivel de los distintos tejidos efectores. La deficiencia estrogénica tiene una presentación gradual en el tiempo y sus efectos pueden dividirse en función del tiempo de aparición: a corto, medio o largo plazos.

Alteraciones a corto plazo

Las crisis vasomotoras (denominados sofocos) sin lugar a dudas son las alteraciones neurovegetativas más frecuentes en la menopausia. Se manifiestan como oleadas de calor y rubor que afectan en esencia la piel del pecho, cuello y cara, de forma ascendente. A menudo están acompañadas de sudoración profusa, y en ocasiones de palpitaciones. Su duración es variable, pues oscila entre segundos y escasos minutos.

También aparecen respuestas simpaticomiméticas que implican la posibilidad de aparición de palpitaciones por aceleración del ritmo cardíaco. Todas estas alteraciones se relacionan con el déficit estrogénico.

La menopausia suele asociarse además con la aparición de una serie de síntomas psicológicos. Algunos de los más comunes son irritabilidad y nerviosismo (alrededor de 40% de las mujeres), estado de ánimo depresivo (30-40%), astenia (30-40%), disminución del rendimiento, insomnio y descenso del deseo sexual.

Alteraciones a mediano plazo

El déficit circulatorio a nivel de las mucosas vulvar y vaginal ocasiona la progresiva instauración de trastornos tróficos que afectan su funcionalidad. Estas alteraciones perturban también al cuello del útero, que puede incluso llegar a retraerse, junto con el tercio posterior de la vagina.

En las vías urinarias inferiores, el adelgazamiento de la mucosa y el déficit circulatorio submucoso provocan incontinencia urinaria. La atrofia genitourinaria puede además, ocasionar escozor vaginal y/o vulvar, disuria y sensación de quemazón.

Desde etapas iniciales del climaterio hay disminución de las secreciones de la mucosa lo que provoca sequedad vaginal en 25% de las mujeres perimenopáusicas.

Alteraciones a largo plazo

Durante los primeros 20 años tras el cese de las menstruaciones, hay una pérdida importante de masa ósea, que puede llegar a suponer una reducción de 50% del hueso trabecular y de 30% del hueso cortical. Esta situación se denomina *osteoporosis*, que consiste en la reducción de la estructura mineral ósea por lo que el hueso tiene mayor fragilidad y se incrementa el riesgo de fracturas.

La tensión arterial aumenta con la edad, que es el incremento más llamativo en la mujer a partir de la última regla. Parte de la protección cardiovascular puede deberse al efecto de los estrógenos sobre el mantenimiento de la tensión arterial, ejercido a través de receptores para hormonas femeninas que hay en el endotelio y en las fibras musculares lisas de las arterias. El colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son más bajos en la mujer que en el hombre, pero alrededor de la menopausia (48-55 años) se produce una modificación en el perfil lipídico con un aumento del colesterol total y de LDL-c, así como una disminución de los niveles de HDL-c. A partir de los 60 años, las cifras de LDL-c en mujeres pueden incluso superar a las de los varones, lo que justifica el aumento del riesgo cardiovascular que encontramos durante la posmenopausia.

En la mujer se puede producir una redistribución de la grasa corporal al llegar la menopausia que supone un aumento de los depósitos en el tronco. La grasa central aumentada se relaciona con aumentos del colesterol total, LDL-c y triglicéridos, con una disminución de los niveles de HDL-c y probablemente con cierta resistencia a la insulina.

Bibliografía

Adashi EY. The ovarian life cicle. En *Reproductive Endocrinology*. Yen SSC, Jaffe RB (eds.). 3ª ed. Saunders Philadelphia, Tokio, 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 patientes. *Clinical Endocrinology* 1990;32:497-505.

Botella J. Los mecanismos de la ovulación. En *El Ovario, Fisiología y Patología*. J. Botella (ed.). Díaz de Santos, Madrid, 1995 b:49-55.

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: *Intragonadal regulation of reproduction.* Franchimont P, Channing CP (eds.). Academic Press, New York, 1981;81-87.

Deffieux X, Antoine JM. Inhibines Activines et hormone anti-müllerienne: structure, signalisation, rôles et valeur predictive en medicine de la reproduction. Gynecologie Obstetrique Fertilite 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: *Steroid hormone receptors*, Clark CR (ed.). Ellis Horwood Ltd., Chichester, 1987.

Hillensjö T. Steroid byosynthesis by granulosa thecal and stromal cells: their interaction. En: Intragonadal regulation of reproduction, Franchimont P, Channing CP (eds.). Academic Press, New York, 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 control of follicle development ovulation and luteal function. En: *Lessons from in vitro fertilization*. Naftolin F, De Cherney AH (eds.). Serono Symposia Publications. Raven Press. New York, 1997; 35:177-196.

Hsueh AJ, Jones BB. Extrapituitary effects of LHRH. *Endocr Rev* 1981;2:347-352.

Jensen EV. Cytoplasmic versus nuclear localization of steroid hormone receptors: A historical perspective. En: *Steroid Hormone Receptors*. Clark CR (ed.). Ellis Horwood Ltd., Chichester, 1987.

Knobil E, Wildt L. Neuroendocrine control of ovarian function in Higher. En *Brain and Pituitary peptides*. Leyendecker G, Stock H and Wild L (eds.). Karger Basel, New York, 1983;11-27.

Kuiper GGJM, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S and 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 Amenorrea. En: *Brain and Pituitary peptides*, Leyendecker G, Stock H and Wild L (eds.). Karger Basel, New York, 1983;89-112.

Mayo KE. Inhibin and Activin. Molecular Aspect of regulation and function. *Trends Endocrinol Metab* 1994;5:407-415.

Rivier J, Spiess J, Vale W. Purification and partial characterization of inhibin from porcine follicular fluid. *Biochem Biophys Res Com* 1985;133:120-126.

Roa J, Aguilar E, Dieguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M. New frontiers in kisspeptin/GPR 54 physiology as fundamental gatekeepers of reproductive function. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2008;29:48-69.

Segaloff DL, Sprengel R, Nikolics K, Ascoli M. Structure of the Lutropin/coriogonadotropin 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: *El Ovario, Fisiología y Patología.* J. Botella (ed.). Díaz de Santos, Madrid, 1995;49-55.

Tresguerres JAF. Factores de crecimiento del ovario. En: *El Ovario, Fisiología y Patología.* J. Botella (ed.). Díaz de Santos, Madrid, 1995;117-124.

Tresguerres JAF, Tresguerres Centeno AF, Salamé F. Reproducción II. El eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. En: *Tratado de Endocrinología Básica y clínica.* JAF Tresguerres Aguilar, Devesa, Moreno (eds.). Síntesis, Madrid, 2000;621-653.

Tresguerres JAF, Salazar Nussio V. *Endocrinología Reproductiva. Avances en Farmacología y Farmacoterapia*. Acción Medica Madrid, 2003;149-192.

Tsafiri A, Bar Ami S. Oocite maturation inhibitor. En: *Intraovarion control mechanisms.* Channing C and Segal SJ (eds.). Plenum Press, New York, 1982;145-160.

Weiss G. Physiology of Relaxin. En: Gynecological Endocrinology. Gold JJ and Josimovitch JB (eds.). Plenum Press, New York, London, 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 D.N. Corpus luteum LH-receptor binding protein inhibitor, LH-RBI. *Endocrinol* 1976;98:233-238.

Yen SSC. The hypothalamic control of pituitary hormone secretion. En *Reproductive Endocrinology.* Yen SSC y Jaffe KRB (eds.). Saunders Philadelphia, 1991;65-104.

Zeleznik AJ. Follicle selection in primates. En *Follicular Development and the ovulatory response.*

Tsafiri A and Dekel N (eds.). *Serono Symposia Review* 1989;23:1-10.

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.