



Fecha: 20 junio 2012

Nombre: María Antonia López Rubio R2

CONOCIMIENTOS GENERALES: Regulación neurológica y hormonal de la función reproductora. Fisiología de la pubertad y del climaterio

1. Eje hipotálamo-hipófisis-gonadal.
2. Hormonas relevantes en el ciclo femenino.
3. Ciclo sexual femenino.
 - 3.1. Fase uterina (ciclo endometrial)
 - 3.2. Fase ovárica.
4. Fisiología de la pubertad.
 - 4.1. Control del desarrollo puberal.
5. Menopausia.
 - 5.1. Cambios endocrinos en la menopausia

1. EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-GONADAL

El control de la función reproductora requiere una regulación precisa, cuantitativa y temporal, del eje hipotálamo-hipófisis- gonadal.

Dentro del **hipotálamo**, ciertos núcleos liberan hormona liberadora de gonadotropinas (GnRh) con un patrón pulsátil. Se trata de un decapeptido sintetizado por las células peptidérgicas hipotalámicas de la eminencia media, cuya secreción se halla bajo un

fuerte control. La secreción de Gn-RH es pulsátil, siendo dichos pulsos infrecuentes e irregulares, altamente controlados por la retroalimentación de las gonadotropinas. Actúa sobre una población de células gonadotropas de la **adenohipófisis**, las cuales liberan gonadotropinas (hormona luteinizante: LH y hormona folículoestimulante: FSH). La liberación pulsátil rápida de esta hormona estimula a la LH, mientras que la lenta favorece la secreción de la FSH.

Se necesita la secreción pulsátil de GnRh para lograr una secreción sostenida de gonadotropinas. Una secreción continua de GnRh reduce rápidamente la secreción de LH y FSH, lo cual se utiliza en clínica en patologías dependientes de esteroides sexuales.

En el **ovario**, FSH Y LH se unen a las células de la granulosa y la teca para estimular la foliculogénesis y la producción ovárica de diversos esteroides sexuales (estrógenos, progesterona y andrógenos), péptidos gonadales (activina, inhibina y folistatina) y factores del crecimiento. Entre otras funciones, estos factores derivados del ovario retroalimentan hipotálamo e hipófisis para inhibir o aumentar la secreción de GnRh y gonadotropinas (en el pico de la mitad del ciclo). Los esteroides ováricos son indispensables para la implantación del embrión en caso de embarazo.

El ovario tiene tres zonas con capacidad de producción hormonal, segregando:

- Folículo —→ **Estradiol** (en mayor cantidad), Progesterona y Andrógenos.
- Cuerpo lúteo → **Progesterona** (en mayor cantidad) y Estrógenos.
- Estroma —→ **Andrógenos** (en mayor cantidad), Estrógenos y Progesterona.

Asimismo, segrega activina e inhibina, que actúan sobre la hipófisis activando o inhibiendo respectivamente la producción de FSH.

ACCIONES DE FSH SOBRE EL OVARIO	ACCIONES DE LH SOBRE EL OVARIO
<ul style="list-style-type: none"> • Estimula el crecimiento y maduración del folículo ovárico. Sólo uno llegará a la maduración completa. • Favorece la mitosis de las células de la granulosa y la formación de la teca. • Se encuentran receptores específicos en las células de la granulosa de los folículos preantrales. • Estimula la formación de nuevos receptores a la propia FSH y luego de receptores para la LH a nivel del ovario. 	<ul style="list-style-type: none"> • En la fase folicular estimula con la FSH el desarrollo de los folículos y es responsable de la secreción estrogénica en dichas células. • Sus receptores específicos se hallan en las células de la teca, siendo éstos inducidos por la FSH y los estrógenos. • Su incremento brusco en sangre provoca la ruptura folicular y la ovulación. • Induce la formación del cuerpo amarillo y su mantenimiento, y es responsable de la secreción de estrógenos y progesterona por el mismo.

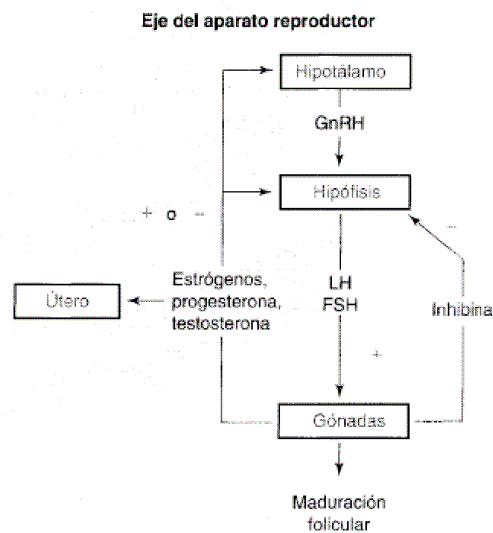


FIGURA 15-1. Esquema que muestra las asas de retroalimentación positiva y negativa del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. La liberación pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) provoca la liberación de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH) en la hipófisis anterior. Los efectos de la LH y FSH tienen como resultado la maduración del folículo, ovulación y producción de esteroides sexuales (estrógenos, progesterona y testosterona). La concentración ascendente de estas hormonas ejerce un efecto de retroalimentación negativa que inhibe la liberación de GnRH y de gonadotropinas. Los efectos de los esteroides sexuales varían en el endometrio y el miometrio como se describe en el texto. La inhibina, producida en el ovario, ejerce un efecto negativo sobre la liberación de gonadotropinas.

2. HORMONAS RELEVANTES EN EL CICLO FEMENINO:

Estrógenos: En la mujer fértil son una mezcla de estradiol y estrona, menos potente. Producidos en el ovario y la corteza suprarrenal. Su acción en la adolescencia es impulsar el desarrollo del miometrio. En el endometrio aumentan el contenido de agua, electrolitos, enzimas y proteínas. Promueven la regeneración del epitelio después de la menstruación y producen la fase de la proliferación que incluye glándulas, estroma y vasos.

El estriol es producido casi exclusivamente por la placenta en el embarazo, aunque puede haber pequeñas cantidades por conversión periférica en mujeres no grávidas.

El estradiol es el principal estrógeno ovarico durante la vida reproductiva, siendo su concentración resultado de la síntesis en los folículos y de la conversión periférica de la estrona (secretada directamente por el ovario, puede ser convertida a partir de la androstenediona en la periferia).

Progesterona: Al actuar sobre el aparato genital, previamente preparado por los estrógenos, producen cambios de carácter pro-gestacional. Sintetizada mayormente por el cuerpo lúteo, su acción es preparar el útero para la anidación ovular. Cuando comienza a actuar, el crecimiento del endometrio cesa y se inicia la fase secretora. El estroma acumula agua, las glándulas y las arteriolas espiraladas sufren modificaciones.

A nivel del ovario impide el desarrollo de un nuevo folículo.

Inhibe la producción de LH y estimula la liberación de FSH.

Actúa sobre los centros termorreguladores del hipotálamo provocando un ligero aumento térmico (en la segunda fase del ciclo).

Andrógenos: Se convierten en estrógenos en numerosos tejidos, principalmente por la actividad de la aromatasa en la piel y el tejido adiposo.

Por otro lado, el ovario produce androstenediona, DHEA (deshidroepiandrosterona) y pequeñas cantidades de testosterona.

3. CICLO SEXUAL FEMENINO

Suele tener una duración de 28 ± 7 días, durando la hemorragia 4 ± 2 días con un volumen promedio de 20-60 ml. Los intervalos varían entre mujeres y en una misma mujer a lo largo de la vida fértil. Se podría considerar bifásico, compuesto por dos fases: la ovárica y la uterina, que son sincrónicas y avanzan en el mismo tiempo.

3.1. Fase Uterina: (ciclo endometrial).

Las distintas estructuras del útero se hallan sometidas a la influencia de los estrógenos y progesterona producidos en el ovario. Las modificaciones más importantes se producen en el endometrio, en el moco cervical, expresión de la actividad de las glándulas del endocérvix y, en forma menor, en el miometrio.

El endometrio consta de dos capas: una basal (que no se descama con la menstruación y sufre pocos cambios cíclicos) y una capa funcional (originada a partir de la anterior y que se desprende con la menstruación)

Durante el ciclo endometrial, la mucosa experimenta a dicho nivel cambios cíclicos en su estrato funcional, diferenciándose tres fases:

1) Fase Proliferativa (días 5-13 del ciclo)

Fase estrogénica del ciclo sexual femenino, ocurre antes de la ovulación. Al comienzo de cada ciclo mensual, parte del endometrio se descama por la menstruación, permaneciendo tras la misma la capa basal. Bajo la influencia de los estrógenos que segregan los ovarios, las células del estroma y las células epiteliales proliferan, reepitelizándose la superficie endometrial en 4 a 7 días desde el inicio de la menstruación.

2) Fase secretora o progestacional (días 14-28 del ciclo)

Después de la ovulación, son secretadas grandes cantidades de progesterona y de estrógenos por el cuerpo luteo. Los estrógenos producen una ligera proliferación adicional del endometrio. Mientras la progesterona provoca un notable desarrollo secretor del endometrio.

Las glándulas se vuelven más tortuosas, aumenta el citoplasma de las células del estroma, los depósitos de lípidos y proteínas aumentan mucho en las células de la capa funcional, y el aporte sanguíneo del endometrio se incrementa. En el momento culminante de la fase secretora (aproximadamente una semana después de la ovulación), el endometrio tiene un espesor de 5 a 6 mm.

3) Menstruación (días 1-4 del ciclo)

Debida a la reducción repentina de estrógenos y progesterona, al final del ciclo ovárico tras la involución del cuerpo luteo, produciéndose la disminución de la estimulación de las células endometriales y luego la involución del endometrio.

3.2. FASE OVÁRICA:

Tomando como base la función ovárica, se divide en 2 fases: una preovulatoria (folicular) y otra postovulatoria (lútea).

a) Fase folicular:

Comienza con los folículos primordiales formados durante la vida fetal. Cada uno consta de un ovocito estancado en la primera división meiótica (folículo primordial), rodeado por una sóla capa de células aplanadas de la granulosa. Tiene una fase inicial, independiente de gonadotropinas, y una fase final que depende de FSH y LH

La FSH estimula en el ovario el crecimiento de una cohorte de folículos primordiales seleccionados. La bajada de FSH selecciona el folículo dominante (que es aquel con mayor capacidad de respuesta a FSH) y la atresia simultánea del resto por exceso local de andrógenos. En el folículo elegido, distinguimos dos capas importantes:

Teca: Su desarrollo depende de LH. Produce andrógenos, que son aportados a la granulosa.

Granulosa: Su desarrollo está en función de la FSH y del ambiente estrogénico (tiene receptores para FSH). Contiene aromatasa, que emplea los andrógenos de la teca para producir estradiol. No obstante, si los andrógenos son excesivos (ambiente androgénico), se atresia. Genera inhibina, que inhibe la FSH.

Entre los días 5 y 7 del ciclo, los niveles de estradiol se elevan, lo que indica que se está produciendo la selección del folículo dominante. El estradiol actúa con una retroalimentación negativa a nivel hipofisario para la síntesis de FSH. Al bajar los niveles de FSH, frenaría el estímulo para los otros folículos menos desarrollados.

b) Ovulación:

Se completa la 1ª meiosis, pasándose de ovocito primordial a secundario hasta la fecundación, que estimularía la 2ª división meiótica

Es consecuencia directa del pico de LH, en torno al día 14 del ciclo (pudiendo variar entre el 11 y el 23). La FSH induce la formación de receptores para LH en las células de la granulosa. El mismo folículo desencadena su estímulo ovulatorio por medio del aumento de formación de estradiol. Para ello, se debe superar un umbral mínimo en la secreción de éste y mantenerse por encima unos 3 días. Ello dispara el pico de LH, que produce la ovulación unas 10-12 horas después.

El pico de LH provocará un aumento intrafolicular de AMPc, que conduce a la reanudación de la meiosis del ovocito y la luteinización de la granulosa. A medida que la luteinización progresa, la producción de progesterona va aumentando, produciéndose una retroalimentación negativa sobre la hipófisis y el fin del pico de LH. Asimismo, se activan las enzimas proteolíticas responsables de la digestión de la pared folicular, liberándose el óvulo y las células granulosas que lo rodean en el peritoneo adyacente al orificio de las trompas de Falopio. El óvulo es entonces capturado en el interior de las trompas por la acción ciliar de las fimbrias.

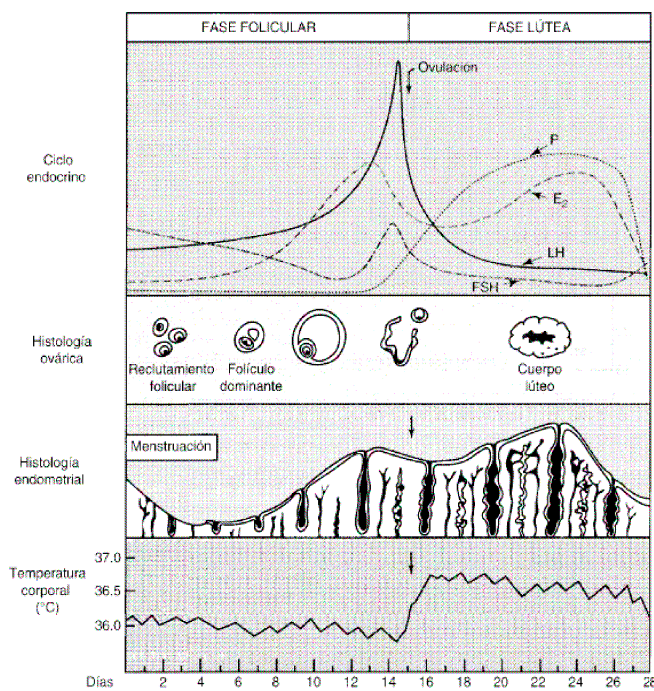
c) Fase lútea:

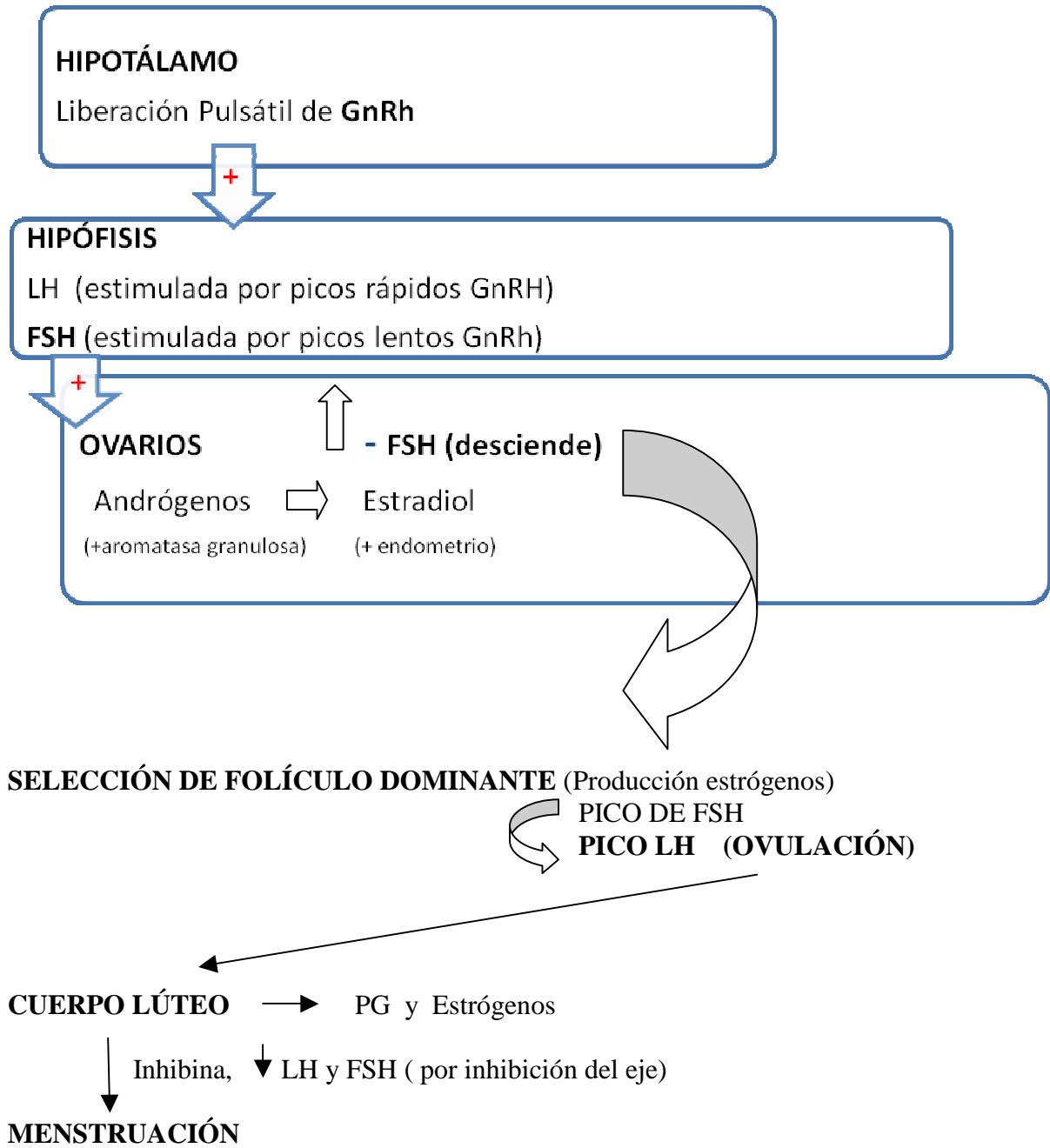
Tras la ovulación, el folículo se colapsa y se convierte en cuerpo lúteo. Es una fase de duración fija: 13-15 días. Al final de esta fase comienza ya a elevarse algo la FSH.

Cuerpo lúteo: Se forma después de la ruptura folicular, por la transformación de las células de la granulosa interna y de la teca en un proceso dependiente de LH. Una hormona en el líquido folicular denominada Factor Inhibidor de la Luteinización, mantiene frenado el proceso de la luteinización hasta después de la ovulación. Por esta razón, no se desarrolla un cuerpo lúteo en un folículo que no ovula. Produce estrógenos y, mayoritariamente, progesterona. También sintetiza otras sustancias, como pequeñas cantidades de estrógenos. Es estimulado por LH y HCG.

d) Luteolisis y menstruación:

La progesterona y los estrógenos secretados por el cuerpo luteo, ejercen una retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis, manteniéndose bajos los niveles de LH y FSH. Asimismo, las células luteínicas secretan una pequeña cantidad de inhibina, que inhibe la secreción de FSH, descendiendo a niveles muy bajos la concentración de FSH y LH. Ello hace que el cuerpo luteo degenerare hasta sufrir una involución final aproximadamente el día 26 del ciclo, dos días antes del comienzo de la menstruación. En ese momento, la falta de estrógenos, progesterona e inhibina no es capaz de seguir inhibiendo la secreción de la adenohipófisis, produciéndose la menstruación. Lo cual permite que comience de nuevo la secreción de FSH, y unos días más tarde, la de LH.





4. FISIOLÓGÍA DE LA PUBERTAD:

Pubertad:

Período de transición entre la infancia y la edad adulta, que incluye el crecimiento somático, desarrollo de caracteres sexuales secundarios y cambios psicológicos. Tiene un promedio de duración de unos 5-6 años, apareciendo antes en niñas. Aunque el factor determinante principal del desarrollo cronológico de la pubertad es genético, existen otros factores que influyen a través del sistema hipotálamo-hipófisis (localización

geográfica, exposición a la luz, salud general, nutrición, actividad corporal y factores psicológicos).

Muchas observaciones apoyan la función de la leptina, un péptido secretado en el tejido adiposo y que actúa sobre las neuronas del SNC que regulan la conducta alimentaria y el balance energético, en la fisiología de la reproducción. Sus concentraciones aumentan durante la infancia hasta el inicio de la pubertad, existiendo una comunicación SNC-grasa corporal en la que la leptina haría de mensajero. Tras la pubertad, sus concentraciones descenderían.

En general, el primer signo de pubertad es una **aceleración del crecimiento**, debida a los estrógenos y a incrementos simultáneos en la producción de hormona del crecimiento, así como a la estimulación secundaria del IGF-I (factor I de crecimiento insulinoide).

Dicha aceleración del crecimiento es seguida del brote de las mamas (**telarquia**) entre los 9-11 años, proceso mediado por estrógenos.

Posterior al brote mamario, suele aparecer la **adrenarquia** (con aparición del vello axilar), mediada por la mayor producción de hormonas sexuales suprarrenales.

La **menarquía** es más tardía y ocurre una vez sobrepasado el pico de crecimiento, que suele ocurrir unos 6-12 meses antes de la primera menstruación, observándose un crecimiento más lento tras el inicio de las menstruaciones.

4.1. CONTROL DEL DESARROLLO PUBERAL

Los cambios descritos son consecuencia de una reactivación del eje Hipotálamo-Hipofisario tras un período de inactividad. Este eje muestra actividad desde etapas precoces de la vida intrauterina, pudiendo encontrarse durante el primer año pulsos horarios de gonadotropinas, sobre todo FSH. Ya desde el segundo año, se produce una disminución de su actividad (**período de insuficiencia funcional de GnRh**) por medio de una combinación de hipersensibilidad del “gonadostato” a la retroalimentación estrogénica negativa y un inhibidor intrínseco del SNC sobre el GnRh. Tras dicho período, que dura entre el final de la lactancia y el comienzo de la pubertad, se reanuda la secreción de GnRh (**Reactivación del aparato SNC-hipófisis-ovario**). El eje gonadal pasa por las siguientes etapas:

- **Inicio de actividad pulsátil de GnRh**, que induce un aumento de amplitud y frecuencia de los pulsos de LH, inicialmente durante el sueño y luego se extiende al resto del día (En edad adulta tienen lugar cada 1,5-2h).

- Como consecuencia del inicio de esta actividad, se produce una estimulación gonadal, con **secreción de estradiol**, que da lugar a:
 - Aparición de caracteres sexuales secundarios (desarrollo mamario, distribución femenina de la grasa).
 - Crecimiento vaginal y uterino.
 - Aumento rápido del crecimiento esquelético (Las bajas concentraciones de estrógenos aumentan la secreción de somatotropina, que a su vez estimula la producción de IGF-I).
- Los andrógenos suprarrenales, y en menor medida la secreción gonadal de éstos, causan el crecimiento del vello axilar y púbico (adrenarquia).
- Aumento progresivo de la secreción de estradiol hasta conseguir proliferación endometrial y la primera menstruación (menarquía), que suele ocurrir hacia la mitad de la pubertad.

La mayoría de los ciclos posteriores, son anovulatorios, por lo que la aparición de la menarquía no significa la maduración del eje Hipotálamo-Hipofisario. Las menstruaciones ovulatorias suelen aparecer en la pubertad tardía, siendo el 20% de los ciclos anovulatorios a los 5 años de la menarquía.

- Se desarrolla la retroalimentación estrogénica positiva en la hipófisis y el hipotálamo, que estimula el pico de LH a mitad del ciclo, necesario para la ovulación.
- Cambios mediados por la acción de la Progesterona:
 - Proliferación del tejido secretor mamario.
 - Contribución al crecimiento vaginal y uterino.
 - Inicio del cambio cíclico del endometrio y del ovario.

5. MENOPAUSIA:

Es el cese permanente de la menstruación, representando el fin de la etapa fértil. Hablamos de ella cuando ha transcurrido un año desde el último sangrado

menstrual. Se produce en torno a los 50 años, ligada al número de ovocitos del ovario. Según la edad en que se presente puede ser:

- **Precoz:** Ocurre antes de los 45 años.
- **Tardía:** Ocurre después de los 55 años.

Denominamos fallo ovárico precoz al que se produce en una mujer de 40 años, de forma transitoria o no.

Según su presentación, se puede dividir en:

- **Natural:** Ocurre de forma gradual y progresiva, por el normal envejecimiento del ovario.
- **Artificial:** Producida por castración quirúrgica o mecanismos destructores de las células germinales, como las radiaciones y la quimioterapia.

El **climaterio** es un período más amplio que la menopausia, en el que se produce el paso progresivo del estado reproductivo o periodo fértil de la vida al no reproductivo, consecuencia del agotamiento folicular. En él se distingue:

- **Perimenopausia:** Periodo en meses o años que precede a la menopausia. Suele acompañarse de alteraciones del ciclo en cuanto a cantidad de sangrado o frecuencia de presentación del mismo.
- **Menopausia:** Cese definitivo de la menstruación. Es un signo del climaterio.
- **Postmenopausia:** Período que sigue a la anterior y en el que aparecen complicaciones y síntomas de la falta de hormonas (estrógenos), que irán instaurándose de forma lenta y progresiva con el paso de los años.

5.1. Cambios endocrinos en la menopausia:

El ovario es una glándula con una doble función que se desarrolla en paralelo y de una forma continúa mientras dura el período fértil, interviniendo también otras glándulas (hipófisis).

La función reproductiva de este órgano (producción de óvulos) se pierde antes que la hormonal (secreción de hormonas), de manera que en la etapa perimenopáusicas la fertilidad va disminuyendo.

a) El envejecimiento del folículo ovárico:

Su causa fundamental es la rápida disminución del número de ovocitos del ovario, por desgaste (atresia) o consumo, que comienza en la vida embrionario y se extiende hasta la menopausia. Así pues, a las 20 semanas de vida intrauterina, el feto hembra posee unos 7 millones, descendiendo la dotación folicular al nacimiento a 2 millones. Con la menarquía la proporción ha disminuido a 400.000 folículos, que desaparecen al final de la etapa reproductiva.

El envejecimiento ovárico está programado desde el nacimiento. Los cambios endocrinos empiezan a observarse en la perimenopausia con la producción de ovocitos defectuosos (descendiendo la fecundidad), lo cual da alteraciones del ciclo (sangrados irregulares en duración y/o cantidad, alteraciones en la duración de los ciclos o presentación anárquica de los mismos). Es de destacar que, aunque decline la fertilidad, aún puede ocurrir un embarazo.

El agotamiento de la reserva folicular conlleva un aumento paralelo de LH y FSH, siendo éste último mayor (debido a que su vida media es mayor y a la pérdida de la supresión de la inhibina). Sus concentraciones son siempre superiores a las de un ciclo normal, incluso en pico ovulatorio, y suelen permanecer estables años. Sin embargo, aunque las concentraciones de LH también aumentan a niveles mayores que durante un ciclo ovulatorio, sus niveles pueden presentar fluctuaciones dependiendo de los niveles de estrógenos.

Los niveles circulantes de estrógenos en la menopausia proceden en la mayor parte de la conversión de andrógenos a estrógenos a nivel del tejido adiposo, ocurriendo también a otros niveles (músculo, hígado, hueso, médula ósea, fibroblastos y raíz del pelo). Esta capacidad de aromatización aumenta con la edad y la obesidad. El estradiol en la postmenopausia procede principalmente de la conversión periférica de estrona.

El diagnóstico de la menopausia es sintomático, ante la constatación de un año de amenorrea. No suele ser necesario hacer determinaciones hormonales para comprobarla. En caso de necesidad, las hormonas a valorar son:

FSH (> 40 UI/ml)

Estradiol (< 30 pg/ml)

Estos resultados se deben confirmar en 2-3 ocasiones o periódicamente, según casos, por la posibilidad de reversibilidad en una mujer joven.

b) Estado de déficit estrogénico:

Teóricamente, establecida la menopausia ya no quedan folículos, pero a veces es posible encontrar alguno capaz de producir una mínima dosis de hormona, pero incapaz

de producir una ovulación. Ello explica pequeñas fluctuaciones hormonales, de tan pequeña o ínfima cantidad que incluso son incapaces de producir sangrado menstrual.

La producción hormonal en la postmenopausia depende del estroma, que está desplazada a la producción de andrógenos, no porque en este período se produzcan más que en la adolescencia, sino porque al estar las otras hormonas en detrimento su acción es más notoria.

CUADRO 21-1. Síntomas que acompañan a la transición menopáusica

Cambios en los patrones menstruales
Los ciclos cortos son típicos (de dos a siete días)
Es posible observar ciclos largos
Hemorragia irregular (mayor, menor, manchado)
Síntomas vasomotores
Bochornos
Diaforesis nocturna
Trastornos del sueño
Trastornos psicológicos y mentales
Síndrome premenstrual acentuado
Depresión
Irritabilidad
Cambios emocionales
Falta de concentración
Memoria deficiente
Disfunción sexual
Resequedad vaginal
Disminución de la libido
Dispareunia
Síntomas somáticos
Cefalea
Mareos
Palpitaciones
Dolor y crecimiento mamario
Artralgia y lumbalgia
Otros síntomas
Incontinencia urinaria
Piel seca y pruriginosa
Aumento de peso
