

CICLO MENSTRUAL FEMENINO

El ciclo menstrual representa la madurez sexual de la mujer, que por medio de cambios hormonales permite el desarrollo de una célula germinal y la expulsión del ovario para que pueda ser fecundada por un gameto masculino. Desde la pubertad hasta la menopausia, el ovario y el útero tienen actividad cíclica ligadas en el tiempo y esta sincronización asegura la existencia de un periodo favorable para la fecundación y la implantación en cada ciclo mensual.

El ciclo menstrual femenino se caracteriza por tener un control hormonal central el cual, por medio de la acción de ciertos neurotransmisores, produce la secreción de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH: *Gonadotropin-releasing hormone*) en el hipotálamo. Esta, a su vez, genera la liberación de las hormonas folículoestimulante (FSH) y luteinizante (LH) en la hipófisis, que actúan en los ovarios desencadenando en estos el desarrollo folicular y en el oocito la continuación de la meiosis. Sincrónicamente, los folículos o el cuerpo lúteo producen hormonas específicas según el momento del ciclo (estrógenos, andrógenos, activina, inhibina y progesterona), las cuales modifican el estado funcional del endometrio, además de afectar otros sistemas. Este ciclo prepara el útero para recibir el producto de la concepción (blastocisto), facilitando la implantación y el desarrollo de un nuevo ser humano¹.

Para facilitar la comprensión de este tema, el capítulo está dividido en tres partes: ciclo hormonal, ciclo ovárico y ciclo endometrial.

CICLO HORMONAL

El hipotálamo, que hace parte del diencefalo en la base del cerebro y forma el piso del tercer ventrículo y parte de sus paredes laterales (fig. 3.1), es el primer involucrado en toda la serie hormonal que se desencadena. En él se produce y se secreta la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), principalmente por fibras no mielínicas presentes en el núcleo arcuado del hipotálamo mediobasal y en el área preóptica del hipotálamo anterior. La liberación de este decapeptido es pulsátil y los intervalos pueden variar según la fase del ciclo, de 60 a 120 min, los cuales son más frecuentes en los días previos a la ovulación y disminuyen en la fase lútea².

Aunque las neuronas que liberan la GnRH funcionan como marcapasos, hay diversas vías que pueden modificar levemente el ritmo, ya sea estimulándolas o inhibiéndolas³. Cuando las concentraciones de GnRH son altas y constantes, esta hormona se autorregula por medio de un proceso conocido como “*ultra short feedback*”, en el cual los receptores de esta hormona, ubicados en la superficie de la hipófisis anterior, son internalizados en la célula, lo que reduce el número de estos y por lo tanto disminuye el efecto de la GnRH.

Hay otras dos vías de retrocontrol, una corta y otra larga, que dependen de las hormonas gonadotrópicas y de las liberadas por los órganos sexuales femeninos, respectivamente, las cuales se describen más adelante. A su vez, el sistema nervioso central (S.N.C.) ejerce influencia sobre la liberación de GnRH, por medio de sustancias tales como las catecolaminas, entre las cuales la que tiene mayor efecto inhibitorio es la dopamina, que actúa sobre el núcleo arcuado; los opiáceos endógenos provenientes del S.N.C. también tienen efecto inhibitorio, mientras que la norepinefrina produce un estímulo positivo; los esteroides ováricos actúan indirectamente modificando los niveles de las catecolaminas y de los opiáceos endógenos⁴.

La GnRH es liberada de los núcleos arcuado y preóptico a la eminencia media y alcanza la hipófisis anterior por el sistema portal donde se une a los receptores GnRH presentes en la membrana celular del gonadotropo hipofisiario. Esta hormona va a estimular la síntesis de las subunidades α y β de las hormonas luteinizante (LH), folículoestimulante (FSH) y la liberación pulsátil de éstas (fig. 3.1).

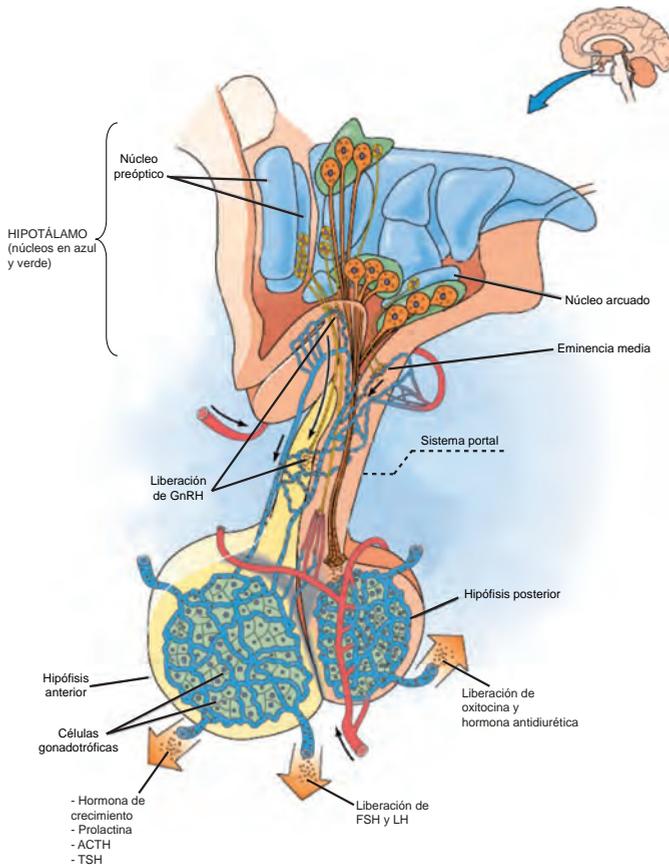


Figura 3.1. Eje hipotálamo hipófisis. La GnRH liberada por el hipotálamo viaja por el sistema portal hasta la hipófisis donde estimula la síntesis y la liberación de LH y FSH. Tomado y modificado de: Boron W., Boulpaep E. Medical physiology. Elsevier. 2005. Capítulo 54, p. 1011.

Igual que la GnRH, la liberación varía a lo largo del ciclo. En la fase folicular, la FSH y la LH tienen niveles plasmáticos bajos, lo que disminuye la inhibición de la liberación de GnRH, y van aumentando conforme se acerca la ovulación (fig. 3.2). Horas antes de la ovulación, la concentración de FSH alcanza su valor máximo, seguido del pico de LH, el cual es importante para que se produzca la ruptura folicular y la liberación del oocito (fig. 3.2). Ya en la fase lútea, los valores de las dos hormonas disminuyen rápidamente, secundario al efecto inhibitorio de la progesterona producida por el cuerpo lúteo y vuelven a estabilizarse al empezar un nuevo ciclo (fig. 3.2 y 3.3).

La LH y la FSH actúan conjuntamente sobre los tejidos gonadales por medio del adenosin monofosfato cíclico (AMPC) y la fosfoquinasa

C (PKC). La FSH estimula el desarrollo folicular y la liberación de estrógenos (estradiol y estrona) por las células de la granulosa y de la teca interna, que van a jugar un papel muy importante en los diferentes sistemas de la mujer en edad reproductiva. Los estrógenos son los encargados de llevar a cabo la fase proliferativa endometrial e inducen la producción de receptores para FSH en el folículo, para estrógenos y progesterona en el endometrio.

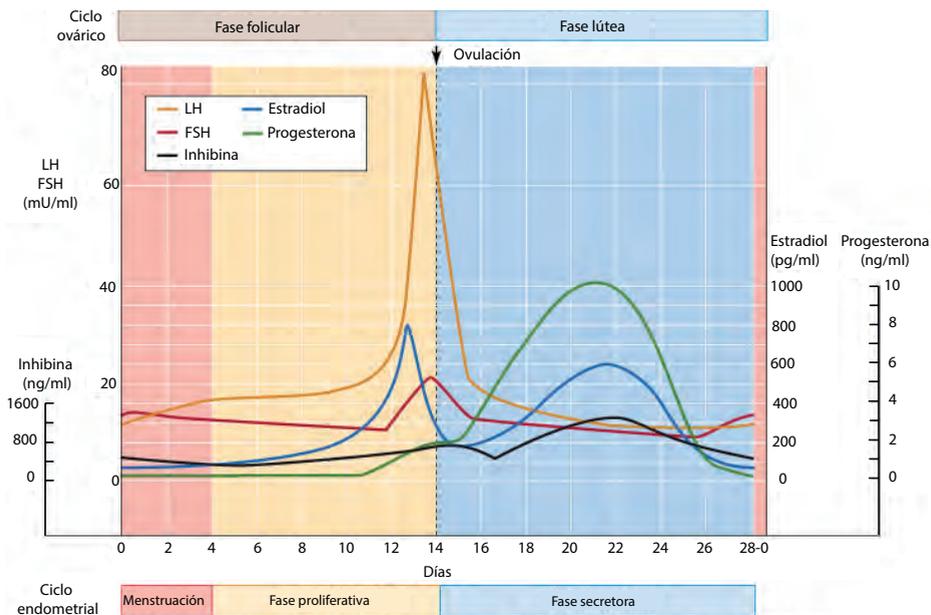


Figura 3.2. Cambios hormonales durante las diferentes fases del ciclo mensual. Se representan las hormonas implicadas más importantes del ciclo, producidas por los órganos involucrados tales como el hipotálamo, la hipófisis y las gónadas femeninas. En el eje X: días del ciclo, eje Y: mU/ml para LH y FSH, ng/ml para inhibina y progesterona, pg/ml para estradiol. (Tomado de: Boron W, Boulpaep E. *Medical physiology*. Elsevier. 2005. Capítulo 54, p. 1146).

La LH tiene acción sobre las células de la granulosa y, principalmente, sobre las de la teca, lo que desencadena la síntesis de andrógenos y la producción de progesterona en la fase lútea. Por otro lado, la LH produce una retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipófisis (fig. 3.3). La progesterona, secretada por el folículo preovulatorio y posteriormente por el cuerpo lúteo, ejerce una actividad secretora en el endometrio en esta fase, lo cual es crucial para la implantación del blastocisto en caso de que ocurra la fecundación.

Los estrógenos y progestágenos son fundamentales para la regulación del ciclo hormonal, tanto en la hipófisis anterior como en el hipotálamo ya que inhiben la secreción de las gonadotropinas y en menor medida la GnRH, respectivamente (fig. 3.3). Los estrógenos, a concentraciones bajas o moderadas, producen un corto *feedback* negativo en el eje, modulando la liberación de FSH y LH (fig. 3.3). Sin embargo, en altas concentraciones, genera un retrocontrol positivo que aumenta las pulsaciones de GnRH, incrementa la afinidad de los receptores de GnRH en la hipófisis anterior y estimula la liberación de las hormonas gonadotrópicas. Por otro lado, la progesterona inhibe el eje, disminuyendo los valores de LH.⁵⁻⁶

Hay otros factores intrínsecos y extrínsecos que están involucrados en la regulación del ciclo menstrual. Entre los intrínsecos se encuentran otros esteroides como los andrógenos y la inhibina, la cual es secretada por el cuerpo lúteo e inhibe la liberación de las hormonas gonadotrópicas. Por otro lado, la activina, producida por las células de la granulosa, tiene un efecto antagónico al de la inhibina. Los factores extrínsecos como los ambientales y psicológicos también afectan el ciclo, lo que puede explicar algunas de las alteraciones del ciclo menstrual.

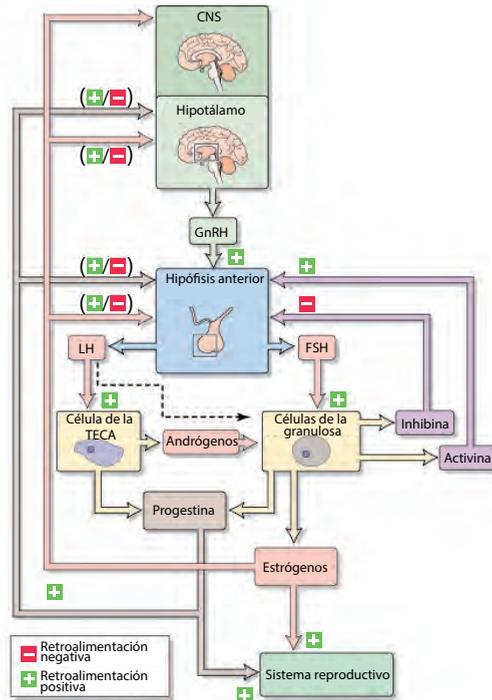


Figura 3.3. Eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Regulación hormonal positiva y negativa del eje. Tomado y modificado de: Boron W., Boulpaep E. *Medical physiology*. Elsevier. 2005. Capítulo 54, p. 1148.

CICLO OVÁRICO

El ovario es una estructura bien organizada en la cual se distinguen dos regiones: un centro difuso, conocido como la médula ovárica, donde se encuentran los vasos ováricos; y la corteza ovárica, en donde se alojan los folículos en sus diferentes estadios. Estos, a su vez, contienen el oocito (célula germinal), el cual está rodeado por células foliculares. Al nacimiento, los ovarios contienen aproximadamente entre uno a dos millones de folículos primordiales, cada uno con su oocito. Una mujer que no usa anticoncepción hormonal, en su vida reproductiva tendrá entre 400 y 500 ciclos con ovulación⁸.

Foliculogénesis

El folículo es una estructura compuesta por células somáticas que rodean la célula germinal femenina, el oocito, las cuales se modifican durante el ciclo ovárico. El folículo es la unidad funcional del ovario, y durante el proceso denominado foliculogénesis, hay una serie de cambios morfológicos y fisiológicos, como la secreción de hormonas que varía las concentraciones de estas dependiendo del momento del ciclo. El propósito de la foliculogénesis es ayudar a la maduración del oocito y una vez producida la ovulación, el folículo se transforma en el cuerpo lúteo, el cual secreta hormonas específicas de vital importancia para que se produzca la implantación en caso de que haya fecundación. Estos cambios están agrupados en varias etapas, donde el folículo recibe diferentes nombres, dependiendo de su estadio.

Los primeros folículos formados se pueden observar desde la cuarta semana de gestación en la parte subcortical del ovario, llamados folículos primordiales. Estos están constituidos por un oocito primario que se encuentra en dictioteno de meiosis I (Véase Oogénesis), rodeado por una capa de células aplanadas de la granulosa que están separadas de este por una membrana basal (fig. 3.4A y 3.4B, y fig. 3.9 y 3.10). El tamaño del oocito es de aproximadamente 25 micras, mientras el del folículo es de 50 micras. Estos folículos van a ser reclutados, gracias a que las células de la granulosa tienen receptores para FSH.

El folículo continúa creciendo, mediante el estímulo de factores de crecimiento locales y no por la influencia de las gonadotropinas. Cuando alcanza 100 micras de diámetro, se va a convertir en un folículo primario temprano o unilaminar compuesto por células cuboidales de la granulosa (fig. 3.5, 3.9 y 3.10).

Estas células proliferan y se estratifican por efecto de la activina, for-

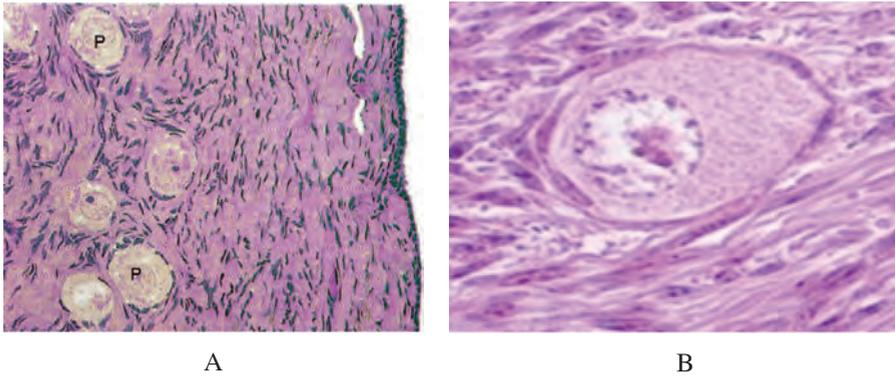


Figura 3.4. A. Corte histológico de ovario (10x). Se observan varios folículos primordiales (P). (Tomado de: Gartner L, Hiatt J. *Color textbook of histology*. 2a. edición. Elsevier. 2002. p. 442). B. Folículo primordial (40x).

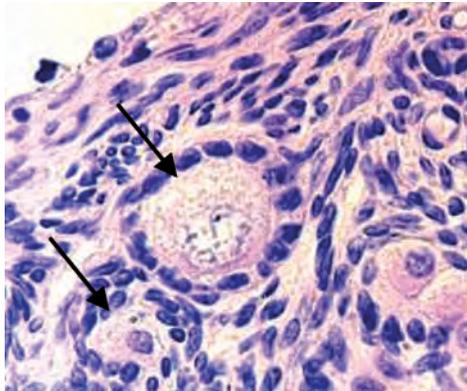


Figura 3.5. Corte histológico de corteza de ovario (40x) con tinción hematoxilina-eosina. Se observan dos folículos primarios compuestos por una capa unilaminar de células de la granulosa. (Tomado de: <http://web.usach.cl/histologia/ovario1-20x.htm>).

mando un folículo primario multilaminar, también llamado tardío o preantral (fig. 3.6, 3.9 y 3.10). Este folículo contiene un oocito que ha alcanzado un tamaño de 50 micras y alrededor de este se produce una envoltura con abundantes glicoproteínas, llamada la zona pelúcida, que va a poner en contacto el oocito con las células de la granulosa. Las células del estroma ovárico que rodean al folículo primario se organizan alrededor de este y forman dos capas celulares: la teca interna, muy vascularizada, y la teca externa, compuesta por tejido conectivo fibroso. Las células de la teca interna poseen receptores de LH, y adquieren características ultraestructurales de las células productoras de esteroides.

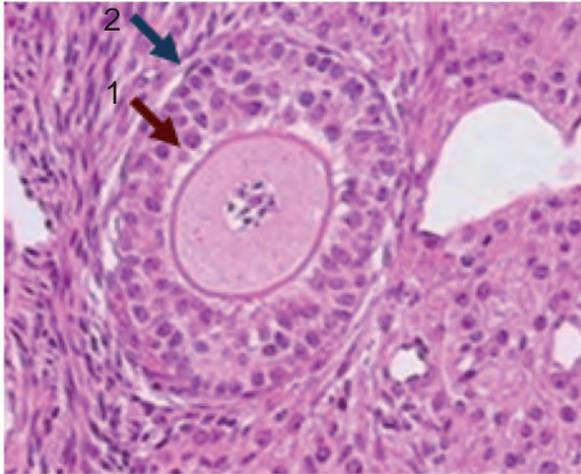


Figura 3.6. Folículo primario tardío o preantral (10x). Obsérvese la capa multilaminar de células de la granulosa rodeando el oocito (flecha 1) y otra más externa es la teca (flecha 2). Fuente no disponible.

De aquí en adelante el crecimiento y la proliferación van a depender principalmente de la FSH, en menor medida de la LH y de los estrógenos. El folículo avanza hacia la médula del ovario donde la irrigación es más abundante; la granulosa continúa proliferando y aumenta el número y la concentración de los receptores para gonadotropinas, sobre todo en las capas más externas. El folículo alcanza un diámetro de 200 micras y cuando las concentraciones de LH aumentan, se empiezan a observar espacios intercelulares entre las células de la granulosa debido a la acumulación de líquido folicular, los cuales confluyen para formar el antro folicular. En este momento el folículo se denomina secundario (fig. 3.7, 3.9 y 3.10). El oocito continúa siendo primario, pero con un tamaño de 120 micras.

Los receptores para LH están prioritariamente en las células de la teca y por ser la capa más externa, utilizan el colesterol plasmático para sintetizar andrógenos. Estos tienen que atravesar la membrana basal para llegar hasta la granulosa donde serán convertidos en estrógenos gracias a las aromatasas producidas por estas células mediante la acción de la FSH. También aparecen otros receptores para hormonas como el receptor de prolactina, prostaglandinas e insulina, entre otros.

El folículo puede crecer hasta superar los 20 mm y recibe el nombre de folículo de Graaf o preovulatorio (fig. 3.8, 3.9 y 3.10); este crecimiento es secundario a la proliferación continua de las células de la granulosa y a la producción de líquido folicular. En este estadio el líquido folicular lleva al oocito a ubicarse en uno de los polos del folículo⁹.

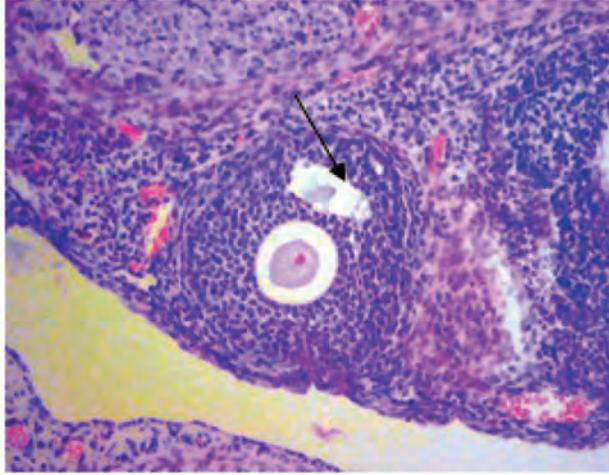


Figura 3.7. Corte histológico de la corteza del ovario (4x). Se observa un folículo secundario en su fase inicial, donde empieza a formarse el antro folicular (señalado con la flecha). (Fuente no disponible).



Figura 3.8. Folículo de Graaf (4x). El antro ocupa la mayor parte del folículo y el oocito se encuentra en la periferia, sitio por el cual va a ser expulsado. (Fuente no disponible).

Horas antes de la ovulación el oocito quedará flotando libremente en el folículo, así quedara rodeado por la zona pelúcida y múltiples capas de células de la granulosa formando el *cumulus ooforus*. Una vez formado el folículo de Graaf se reinicia meiosis I y finaliza cuando el óvulo está libre en el folículo con la producción del primer cuerpo polar. Así, el óvulo que es liberado tiene 23 cromosomas pero con 46 cromátidas (material genético duplicado para cada cromosoma). (Véase Oogénesis).

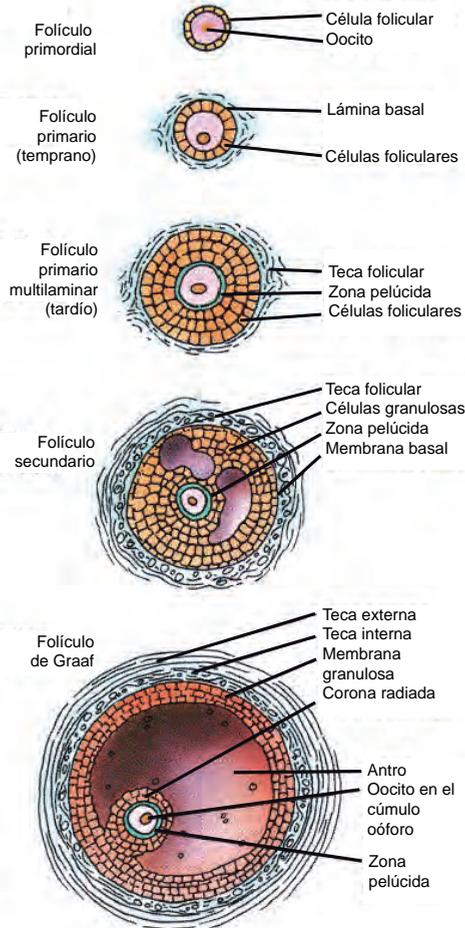


Figura 3.9. Esquema de foliculogénesis. Se observan los cambios a lo largo de la maduración del folículo. (Tomado de: Gartner L, Hiatt J. Color textbook of histology. 2a. edición. Elsevier. 2002. p. 441).

Reclutamiento, selección y dominancia

Estas fases hacen referencia al proceso de escogencia del folículo que finalmente va a liberar su oocito. Se inicia tres ciclos mensuales atrás, en la mitad de la fase secretora (o lútea), gracias a la elevación de los niveles de estrógenos y progesterona se induce el reclutamiento de 3 a 30 folículos para empezar su maduración. Este proceso dura aproximadamente 85 días, los folículos reclutados usualmente son aquellos que en el momento tienen mayor número de receptores para FSH y LH. Al entrar en la fase preovulatoria del último ciclo, la FSH es la responsable de la proliferación de

los folículos, y su descenso en la segunda mitad de esta fase conlleva a la selección de varios folículos, de ellos, el de mayor grado de desarrollo, el dominante, es el único que logra la ruptura folicular expulsando su oocito, los demás sufren atresia.

Reclutamiento

El reclutamiento permite a los folículos primordiales ingresar al proceso de crecimiento y desarrollo, el cual depende del número de folículos primordiales presentes en cada ovario; en cada ciclo se reclutarán entre 3 y 30 folículos. El proceso es regulado por péptidos intraováricos y factores de crecimiento; inicialmente es gonadotrópico independiente, es decir que no necesitan la estimulación de FSH y LH; el factor de crecimiento intradérmico (EGF), producido por las células de la granulosa de todos los folículos en una determinada área del ovario, es el que induce el crecimiento del folículo primario.

Hasta el momento no se conoce el mecanismo por el cual se inicia el reclutamiento, pero se sabe que es importante la cantidad de folículos porque el ciclo se ve afectado a medida que disminuye el número de folículos disponibles; es decir, que la diferencia de concentración de factores de crecimiento en un área determinada es la que indica quiénes y dónde se inicia el proceso de foliculogénesis en un ciclo. Cuando un ovario queda con menos folículos que el ovario contralateral, y por lo tanto con menos células de la granulosa, da pie al otro para que haga el reclutamiento.

Selección

Aunque la selección se inicia en el ciclo previo, en la segunda mitad los folículos quedarán seleccionados entre el tercer y cuarto días del nuevo ciclo; se seleccionan entre 5 y 10 folículos, mientras sucede la transición de folículo primario a secundario. La selección está determinada por la relación andrógenos-estrógenos y el número de seleccionados depende de la cantidad de folículos reclutados.

Los folículos reclutados o rescatados secretan andrógenos que son convertidos en estrógenos por las células de la granulosa, por lo tanto, el aumento de células de la granulosa mejora la capacidad de los folículos de sintetizar estrógenos a partir de andrógenos. Los estrógenos, a su vez, sensibilizan a los receptores de FSH a la hormona, lo que los hace más susceptibles y facilita la inducción de receptores para LH, que es la responsable de la ruptura en el folículo dominante.

El rápido descenso de FSH debajo del límite de rescate folicular, el aumento de estrógenos por los folículos seleccionados y el aumento de la

inhibina detiene los folículos que no alcanzaron el límite en cuanto a células de la granulosa, receptores para FSH y LH¹⁰.

Dominancia

De todos los folículos seleccionados, que se convirtieron en folículo secundario, sólo uno se convierte en folículo de Graaf. Este presenta un crecimiento exponencial de las células de la granulosa; por lo tanto, una producción mayor de esteroides tales como inhibina y estrógenos, además de ser más sensible a la FSH.

El folículo dominante induce atresia folicular del resto, aquellos que iniciaron el ciclo y no fueron seleccionados ni dominantes; y estos no responden a las concentraciones decrecientes de FSH en ese momento del ciclo. Este proceso se lleva a cabo por medio de la interacción local entre estrógenos y FSH en el folículo dominante, ya que ejercen un retrocontrol negativo de la FSH suprimiendo la estimulación gonadotrópica a los demás folículos menos desarrollados¹¹. Esto se traduce en una interrupción en la proliferación de las células de la granulosa y en un bloqueo en la conversión de andrógenos a estrógenos, lo cual crea un microambiente androgénico que conlleva a una atresia irreversible¹.

Otras características que favorecen al folículo dominante son: mejor irrigación sanguínea, producción de estrógenos 2.000 veces mayor que uno no dominante y mayor cantidad de aromatasas, además de ser más sensible a LH. Una vez el folículo alcanza su madurez anatómica se desplaza hacia la médula buscando mayor comunicación con el sistema vascular¹².

Ruptura folicular

La ruptura folicular tiene como objetivo liberar el oocito; es un evento multifactorial, en el cual este tiene que atravesar diversas capas celulares: la monocapa del tejido superficial, el tejido conectivo de la túnica albugínea, la teca externa, la interna y la capa de granulosa.

Para que ésta se lleve a cabo, debe haber un conjunto de factores interactuando, tanto físicos como moleculares. Cuando la concentración de LH alcanza su nivel máximo, aumenta el líquido folicular a expensas del paso de plasma al antro, y las fibras de músculo liso presentes en la teca aumentan la actividad contráctil inducida por las prostaglandinas F2 (PGF2), lo que eleva críticamente la presión intrafolicular. La LH también va a estimular la secreción del activador de plasminógeno y de otras enzimas proteolíticas que producen la disolución de la matriz extracelular y la disociación del colágeno de la teca, principalmente en el sitio de la ruptura, denominado estigma².

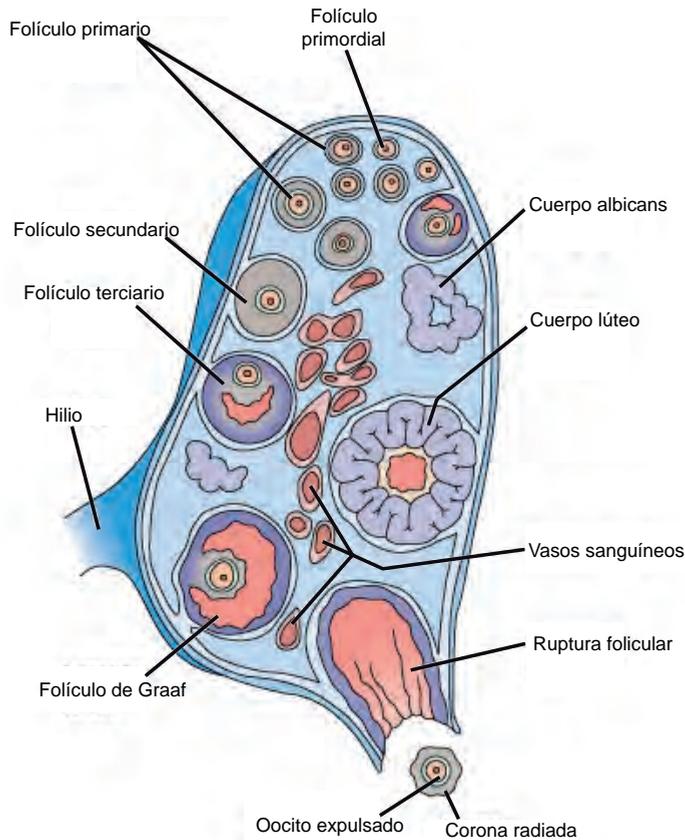


Figura 3.10. Esquema de un ovario. Muestra las diferentes etapas de la foliculogénesis y la ruptura folicular. (Tomado de: Gartner L, Hiatt J. *Color textbook of histology*. 2a. edición. Elsevier. 2002. p. 441).

Se ha encontrado la participación de otros factores como las citoquinas, que están implicadas en la fisiología general del ovario y en la ruptura folicular por mecanismos autocrinos y paracrinos. Entre ellas se encuentran la interleukina-1, interleukina-6, factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α)¹³.

Ovogénesis

En la ovogénesis se hace referencia a los cambios de contenido del material genético del oocito que, en un principio se duplica, luego, a través de la producción de cuerpos polares se reduce para que al final haya un aporte al producto de la concepción, el concepto, de 23 cromosomas de origen materno. Este proceso es sensiblemente diferente al de la espermiogénesis.

La maduración de los oocitos comienza desde la vida fetal en el saco vitelino. Las células germinales primordiales son las que van a dar origen a los óvulos; éstas migran del saco vitelino al reborde gonadal en la tercera semana de desarrollo. En principio tienen 46 cromosomas, son diploides, y se diferenciarán en oogonias en la corteza gonadal. Las oogonias van a proliferar por mitosis (fig. 3.11) para alcanzar un número de aproximadamente 10 mil oogonias entre las semanas 6 y 7. Hasta este momento el único proceso que se realiza es el de la mitosis. Al cabo de la octava semana, el número de oogonias aumenta a 600 mil, pero algunas de ellas inician los procesos de meiosis I, con la duplicación del material genético, teniendo 46 cromosomas con 92 cromátidas, y entran a profase de meiosis I, deteniéndose en dictioteno, para convertirse en oocitos primarios. En la semana 20 hay alrededor de 6 millones de oocitos, de los cuales aproximadamente 1/3 son oogonias (46 cromosomas, 46 cromátidas) y 2/3 son oocitos primarios (46 cromosomas, 92 cromátidas). Al nacimiento las mujeres tienen entre 1 y 2 millones de oocitos, los cuales son oocitos primarios y la reducción en el número de oocitos se debe a la apoptosis y atresia de algunos folículos, previamente explicada.

Al nacimiento los oocitos contenidos en los folículos primordiales están detenidos en dictioteno de profase de meiosis I. Durante la infancia muchos de ellos van a degenerar, y sólo una pequeña cantidad (entre 400 y 500) logra la evolución folicular y meiótica para finalizar con la liberación de un óvulo en un ciclo menstrual femenino. Al inicio de la adolescencia el ovario alberga aproximadamente 300.000 folículos, con su correspondiente oocito primario. El oocito del folículo dominante reinicia su proceso de meiosis hasta completar la primera división meiótica, dando como resultado el primer cuerpo polar y un oocito secundario, cada uno con 23 cromosomas y 46 cromátidas (haploide) (fig. 3.11), el cual es expulsado del folículo a la fimbria.

La segunda división meiótica comienza después de la ovulación; el oocito secundario mide aproximadamente 150 micras, tiene un núcleo prominente y abundante citoplasma. En caso de que no haya fecundación, no se finaliza la segunda división meiótica; es decir, que no se reduce el material genético a la mitad. Cuando hay fecundación, el material genético del espermatozoide que ingresa al citoplasma del óvulo estimula la continuidad y finalización de la segunda división meiótica, dando origen al último cuerpo polar que lleva la mitad del material genético, y el producto de la concepción que tiene 23 cromosomas, con 23 cromátidas de origen materno e igual cantidad de cromosomas de origen paterno (fig. 3.11)⁷.

Ovogénesis

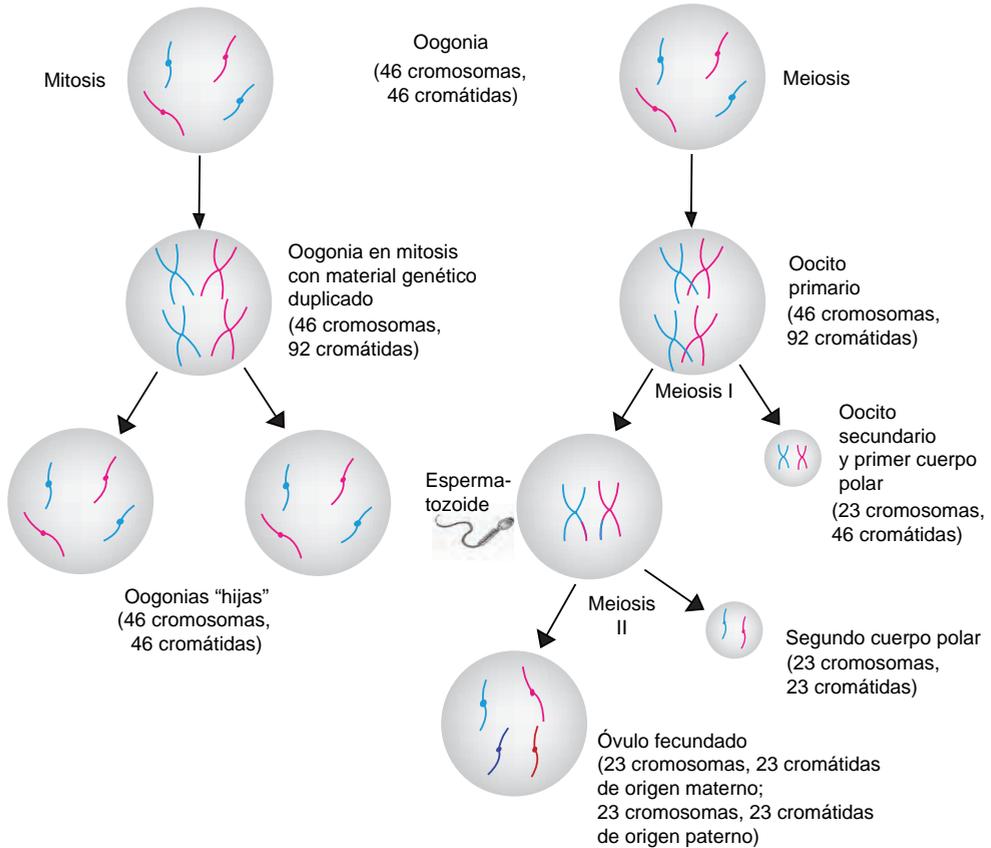


Figura 3.11. Mitosis y meiosis femeninas. En mitosis, la resultante son dos células hijas genéticamente iguales a la célula madre. En la primera división meiótica se produce recombinación, reducción haploide del número de cromosomas y primer cuerpo polar. En la segunda división (después de la fertilización) hay separación de las cromátidas hermanas y producción del segundo cuerpo polar.

Cuerpo lúteo

Después de la ruptura folicular, los restos de células de la teca y de la granulosa que quedaron del folículo maduro en el ovario se van a reorganizar: las células de la teca involucionan, quedando solamente un vestigio de lo que fue su actividad durante el ciclo. Por el contrario, las células de la granulosa sufren hipertrofia, aumento de vascularización y depósito de lípidos en forma de vacuolas en el citoplasma –que le da un aspecto amarillento– que dan origen al cuerpo lúteo (fig. 3.12).

Es importante resaltar que el cuerpo lúteo actúa como una glándula

endocrina, al producir estrógenos y progestágenos, siendo el principal productor de progesterona; todas las características estructurales y funcionales de esta glándula se orientan hacia este fin. Su mantenimiento va a depender, en un principio, de las hormonas gonadotrópicas. Entonces, al



Figura 3.12. Fotomicrografía del cuerpo lúteo (x50). Se diferencian las capas celulares: tejido conectivo (TC), la granulosa (G) y la teca lútea (T). (Tomado de: *Histology. College of medicine, University of Illinois at Urbana-Champaign*)

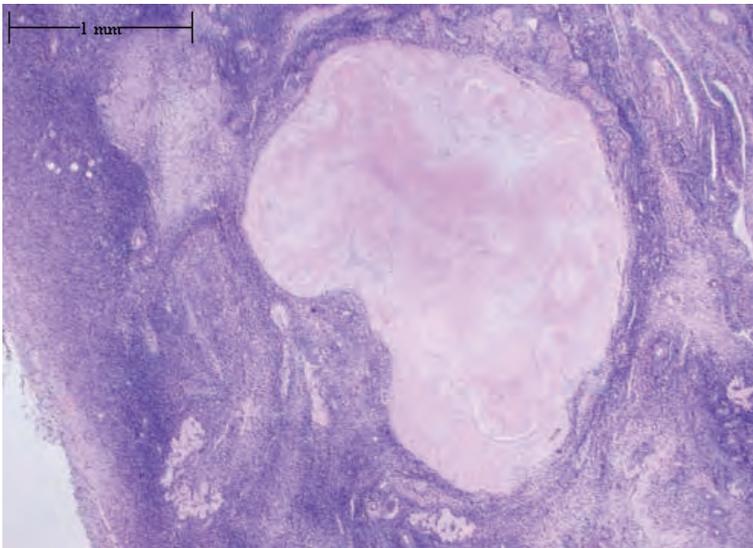


Figura 3.13. Fotomicrografía del cuerpo albicans (x50). (Tomado de: *Histology. College of medicine, University of Illinois at Urbana-Champaign*).

producir cantidades elevadas de progestágenos, se inhibe el eje hipotálamo-hipófisis, lo que se traduce en una disminución de LH y FSH que dejan de estimular el cuerpo lúteo y por ello este involuciona formando el cuerpo albicans (fig. 3.13).

En caso de que el oocito sea fecundado por un gameto masculino, el cigoto va a producir HCG que va a estimular al cuerpo lúteo para que produzca progesterona, la cual es de trascendental importancia para el mantenimiento del embarazo hasta aproximadamente la semana 8, cuando la unión fetoplacentaria se mantiene por sí misma. Si el oocito no ha sido fecundado, el cuerpo lúteo persiste 12 a 14 días después de la ovulación (fase lútea), acompañado de un aumento de la temperatura corporal de 0.5°C y finaliza con la menstruación para luego empezar un nuevo ciclo (fig. 3.19)¹⁴.

CICLO ENDOMETRIAL

El ciclo uterino o endometrial se caracteriza por una evolución periódica en el endometrio, una estructura muy vascularizada y rica en células secretoras de moco, capaz de retener el embrión y de sobrellevar las necesidades nutritivas de este en caso de una fecundación e implantación. En ausencia de esta última, el endometrio colapsa, lo que se traduce en la menstruación que se manifiesta en promedio cada 28 días.

El útero está compuesto por dos grandes capas, una muscular (el miometrio), y el endometrio que está en contacto con la cavidad uterina y es la capa que se pierde en la menstruación. El útero está irrigado por arterias uterinas, que nacen de las arterias ilíacas internas, de las que surgen otras perpendiculares que atraviesan e irrigan el miometrio y luego se dirigen al endometrio; éstas se conocen como arterias basales, que van a dar origen a las arterias espirales, muy susceptibles a los cambios hormonales, y son las que colapsan en el momento de la menstruación.

El ciclo endometrial se divide en tres fases:

- La fase proliferativa, que a su vez se divide en proliferativa temprana y tardía.
- Fase secretora, temprana, media y tardía.
- Fase menstrual.

Fase proliferativa

La fase proliferativa, que dura cerca de 9 días (del día 5 al 14, aproximadamente), se asocia con el crecimiento del folículo ovárico y el aumento de la secreción de estrógenos. Estos últimos son los encargados de la re-

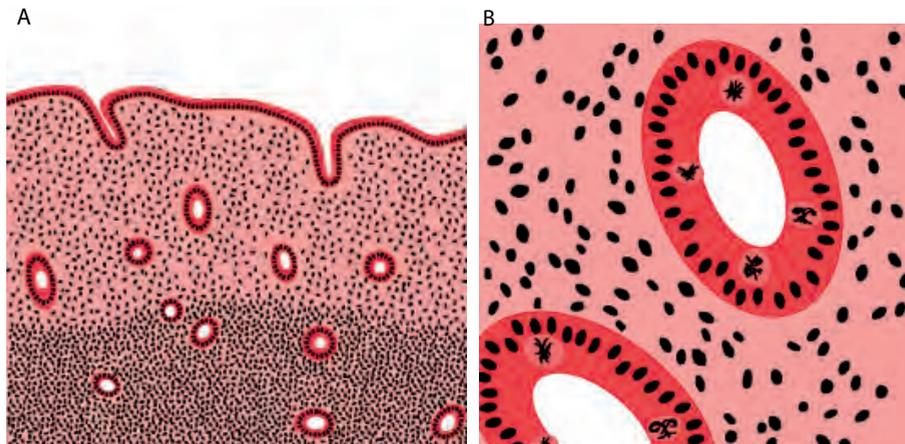


Figura 3.14. A. Representación del endometrio en fase proliferativa temprana, con presencia de glándulas estrechas y tubulares; B. Representación de las glándulas endometriales en fase proliferativa temprana donde se observa un epitelio cilíndrico simple (Tomado de: Speroff, L, Fritz, MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th. edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2005. p. 118).

constitución endometrial por medio de la mitosis, altamente marcada, tanto del estroma como del epitelio. Las glándulas, que en un comienzo son estrechas y tubulares, revestidas por células de epitelio cilíndrico simple, responden a este estímulo (fig. 3.14).

En consecuencia, el epitelio glandular, que se ha vuelto pseudoestratificado, se extiende y forma enlaces entre glándulas vecinas, las cuales empiezan a producir células ciliadas que son de gran importancia para mover el moco endometrial durante la fase secretoria¹⁵. En todo el estroma se extienden los vasos espirales (no ramificados en la primera fase proliferativa) inmediatamente debajo de la membrana epitelial vinculante donde se forma una amplia red capilar que lo enriquece de iones agua y aminoácidos.

Todos los componentes de los tejidos (glándulas, células del estroma y las células endoteliales) alcanzan el pico de proliferación en los días 8 a 10 del ciclo, correspondientes a los niveles máximos de estradiol en sangre y la máxima concentración de receptores de estrógeno en el endometrio.¹⁶ Al final de esta fase, el endometrio alcanza un grosor de 3 a 5 mm, se reinicia la vascularización y las glándulas empiezan a aumentar su tamaño y a producir un moco poco denso (fig. 3.15).

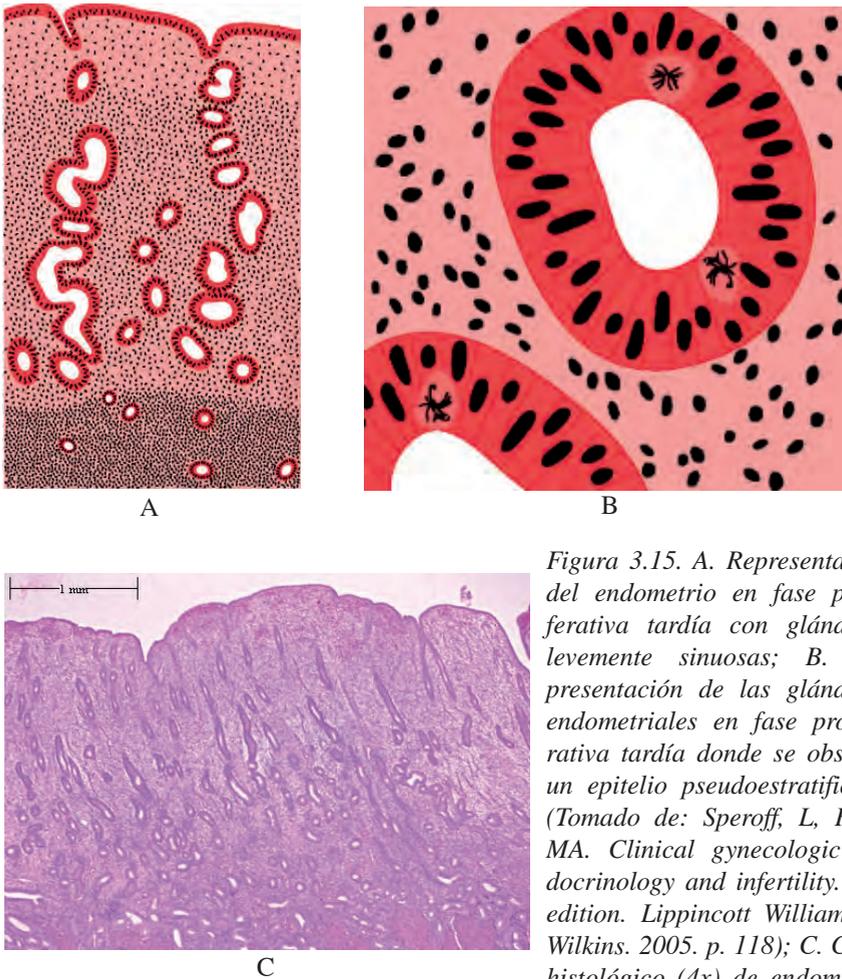


Figura 3.15. A. Representación del endometrio en fase proliferativa tardía con glándulas levemente sinuosas; B. Representación de las glándulas endometriales en fase proliferativa tardía donde se observa un epitelio pseudoestratificado (Tomado de: Speroff, L, Fritz, MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th. edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2005. p. 118); C. Corte histológico (4x) de endometrio en fase proliferativa. (Tomado de: *Histology*. College of medicine, University of Illinois at Urbana-Champaign).

Fase secretora

Después de la ovulación, el endometrio pasa a ser controlado principalmente por la progesterona, producida por el cuerpo lúteo, más que por los estrógenos. Cabe resaltar que en esta fase, la altura total del endometrio no sigue aumentando a pesar de la continua disponibilidad de los estrógenos y que la proliferación epitelial cesa tres días después de la ovulación¹⁷. Esta restricción parece ser inducida por la progesterona, que se asocia con una disminución de la mitosis y la síntesis del ADN.¹⁸⁻¹⁹

Cada uno de los componentes del tejido sigue su desarrollo; sin em-

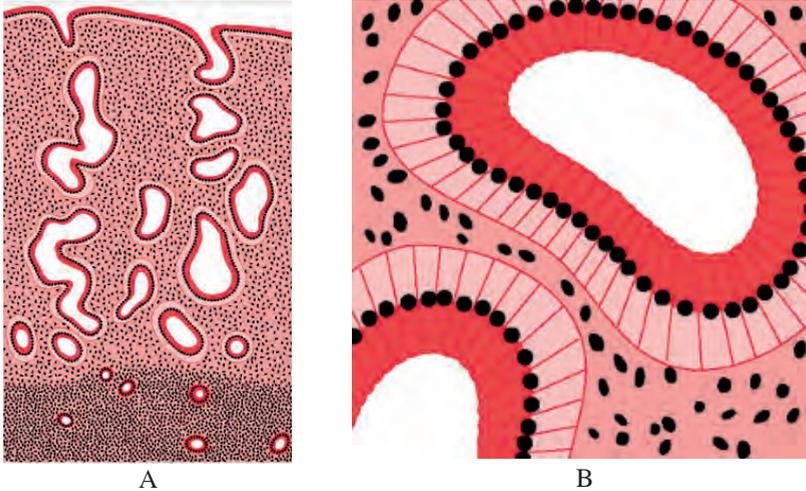


Figura 3.16. A. Representación del endometrio en fase secretora temprana, con presencia de glándulas tortuosas; B. Representación de las glándulas endometriales en fase secretora temprana donde se observan cilios en el epitelio glandular. (Tomado de: Speroff, L, Fritz, MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th. edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2005. p. 118)

bargo, al estar confinados en un espacio fijo, las glándulas comienzan a volverse más tortuosas, los vasos sanguíneos más serpenteantes y el estroma más edematizado (fig. 3.16).

Durante la fase secretoria, la progesterona es la encargada de desarrollar el componente secretor del endometrio. Se puede observar que las glándulas endometriales se vuelven aún más sinuosas y el endometrio aumenta todavía más su espesor (fig. 3.17). Estas alteraciones estructurales se activan pronto, seguidas por la secreción de las glicoproteínas y péptidos en la cavidad endometrial secretadas por las células del estroma que van a ser de gran importancia para nutrir al embrión en caso de fecundación. El transudado de plasma también contribuye a la secreción del endometrio, del cual se obtienen inmunoglobulinas por medio de proteínas de unión producidas por las células epiteliales. El pico del nivel secretor se alcanza siete días después de la ovulación, que coincide con el momento de la implantación del blastocisto (fig. 3.17).

Fase menstrual

Un poco antes de finalizar el ciclo, el cuerpo lúteo involuciona y las concentraciones de progesterona caen precipitadamente. Debido a la falta de estimulación hormonal, hay una disminución de la cantidad de nutrientes presente en las células y el endometrio pierde unos cuantos milímetros

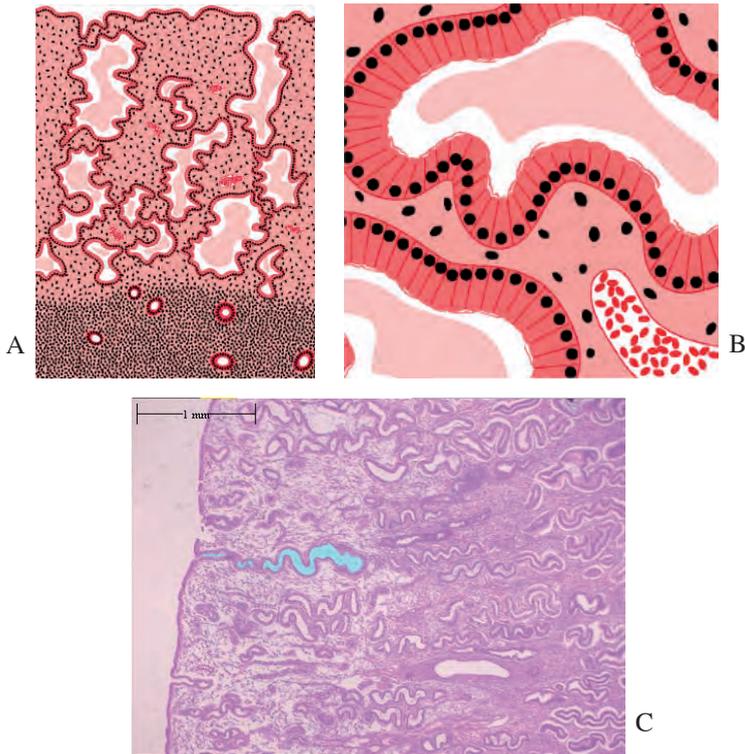


Figura 3.17. A. Representación del endometrio en fase secretora tardía con glándulas muy tortuosas y con moco (Tomado de: Speroff, L, Fritz, MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Lippincott Williams & Wilkins. 7th. edition. 2005. p. 120); B. Representación de las glándulas endometriales en fase secretora tardía donde se observa la producción de moco¹. C. Corte histológico de endometrio en fase secretora (4x). (Tomado de: *Histology*. College of Medicine, University of Illinois at Urbana-Champaign).

de espesor, lo que ocasiona vasoespasmo de las arterias endometriales, y todos estos sucesos se traducen en la necrosis del endometrio. Posteriormente, la capa necrótica se desprende de la pared uterina y 48 horas después, se presenta un sangrado que dura de 3 a 5 días.

El endometrio menstrual es relativamente delgado, pero el tejido es denso a causa del colapso de la matriz. Tiene un componente estable, no funcional, basal, y un componente residual de estrato esponjoso. En la menstruación, este tejido presenta una variedad de estados funcionales como ruptura de las glándulas, fragmentación de los vasos espirales, un estroma con pruebas de la persistencia de necrosis, infiltración de células blancas, células rojas y diapédesis intersticial (fig. 3.18). A pesar de que se detectan factores de reparación en todos los componentes del tejido, dos tercios del funcionamiento del endometrio se pierde durante la menstua-

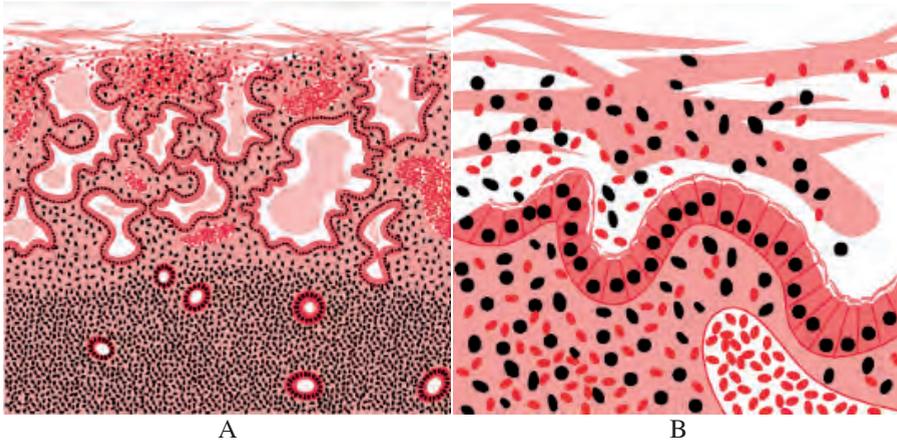


Figura 3.18. A. Representación del endometrio en fase menstrual con destrucción de la estructura del endometrio funcional; B. Representación de las glándulas endometriales en fase menstrual donde se observa necrosis y desintegración del epitelio. (Tomado de: Speroff, L, Fritz, MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th. edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2005. p. 122).

ción. Cuanto más rápida es la pérdida del tejido, más corta es la duración del flujo. Un derramamiento atrasado o incompleto se asocia con una mayor pérdida de sangre.

Alrededor del tercer día del ciclo comienza a generarse una rápida reepitelización de las zonas basales que quedaron al descubierto en la descamación. Este proceso no depende de las hormonas vistas anteriormente, sino de la presencia de fibroblastos que forman una capa compacta que atrae factores de crecimiento. Al cuarto día, la capa basal vuelve a cargarse de receptores para estrógenos, los cuales van a terminar de reepitelizar el endometrio y dar pie a un nuevo crecimiento endometrial (fig. 3.19)¹.

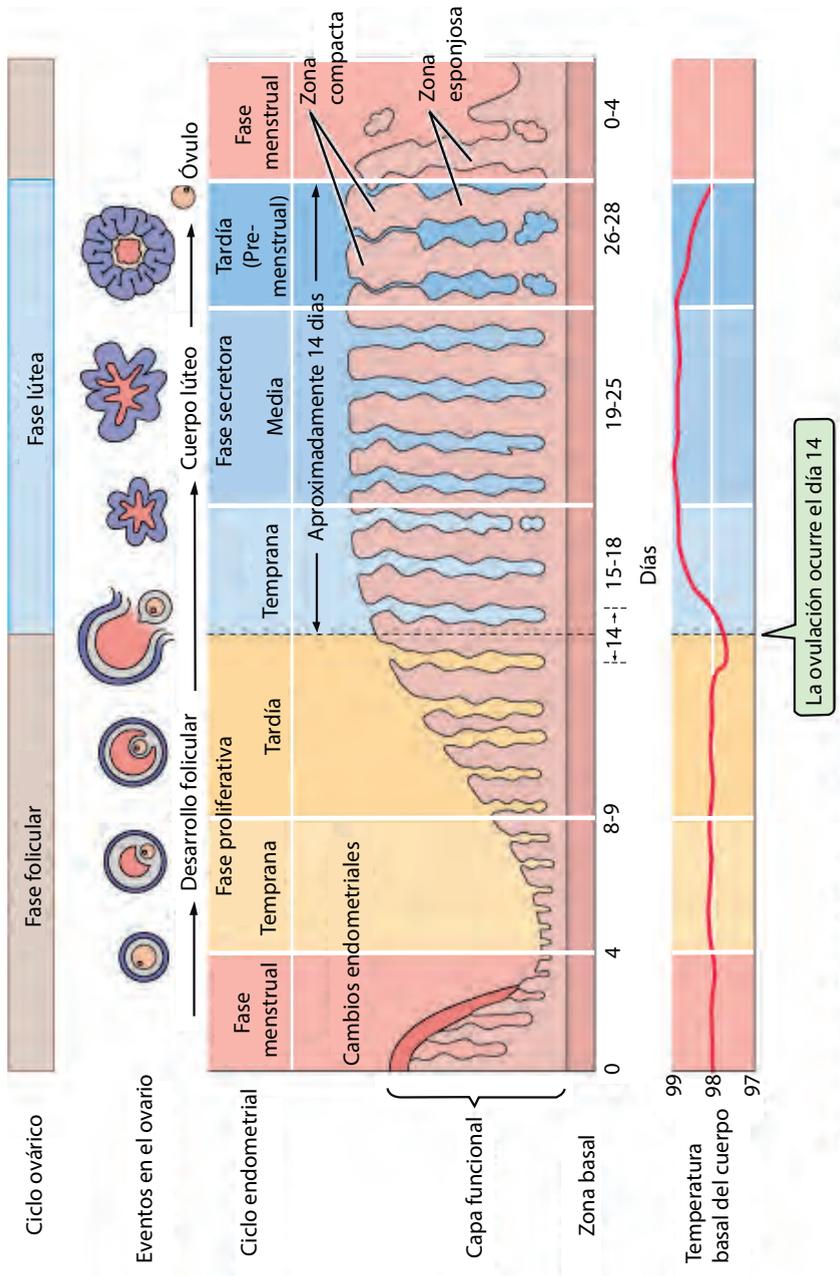


Figura 3.19. Ciclo endometrial. Se aprecian los cambios foliculares y endometriales en las diferentes etapas del ciclo. (Tomado de: Boron W., Boulpaep E. Medical physiology. Elsevier. 2005. Capítulo 54, p. 1160).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y LECTURAS RECOMENDADAS

1. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2005.
2. Counis R, Laverrière JN, Garrel G, Bleux C, Cohen-Tannoudji J, Lerrant Y et al. Gonadotropin-releasing hormone and the control of gonadotrope function. *Reprod Nutr Dev*. 2005. 45(3):243-54. PMID: 15982451 [PubMed - indexed for MEDLINE].
3. Messinis IE. From menarche to regular menstruation: endocrinological background. *Ann N Y Acad Sci*. 2006. 1092:49-56.
4. Marshall JC, Dalkin AC, Haisenleder DJ, Paul SJ, Ortolano GA, Kelsch RP. Gonadotropin-releasing hormone pulses: regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. *Rec Prog Horm Res*. 1991. 47:155.
5. Messinis IE. Ovarian feedback, mechanism of action and possible clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2006. 12(5):557-71.
6. Xia L, Van Vugt D, Alston EJ, Luckhaus J, Ferin M. A surge of gonadotropin-releasing hormone accompanies the estradiol-induced gonadotropin surge in the Rhesus monkey. *Endocrinology*. 1992; 131:2812.
7. Boron W, Boulpaep E. Medical physiology. Elsevier. 2005.
8. Stocco C, Telleria C, Gibori G. The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression. *Endocr Rev*. 2007; 28(1):117-49. Epub 2006 Oct 31. PMID: 17077191 [PubMed - indexed for MEDLINE].
9. Gartner L, Hiatt J. Color textbook of histology. 3rd. edition. Elsevier. 2006.
10. Oktem O, Oktay K. The ovary: anatomy and function throughout human life. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1127:1-9.
11. Mihm M, Evans AC. Mechanisms for dominant follicle selection in monovulatory species: a comparison of morphological, endocrine and intraovarian events in cows, mares and women. *Reprod Domest Anim*. 2008. 43 Suppl 2:48-56.
12. Gómez G. Endocrinología reproductiva e infertilidad. 1999.
13. Brannstrom M, Norman RJ, Seamark RF et al. Rat ovary produce cytokines during ovulation. *Biol Reprod*. 1994; 5088-94.
14. Ohnishi J, Ohnishi E, Shibuya H, Takahashi T. Functions for proteinases in the ovulatory process. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1751(1):95-109. PMID: 15950557 [PubMed - indexed for MEDLINE].
15. Ludwig H, Spornitz UM. Microarchitecture of the human endometrium by scanning electron microscopy: menstrual desquamation and remodeling, In: Bulletti C, Gurpide E, eds. *The Primate Endometrium*, The New York Academy of Sciences, New York. 1991, 28-46.
16. Bergeron C, Ferenczy A, Shyamala G. Distribution of estrogen receptors in various cell types of normal, hyperplastic, and neoplastic human endometrial tissues. *Lab Invest*. 1988; 58:338.

17. Tabibzadeh SS. Proliferative activity of lymphoid cells in human endometrium throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70:437.
18. Falany JL, Falany CN. Regulation of estrogen sulfotransferase in human endometrial adenocarcinoma cells by progesterone. *Endocrinology.* 1996; 137:1395.
19. Kirkland JL, Murthy L, Stancel GM. Progesterone inhibits the estrogen-induced expression of c-fos messenger ribonucleic acid in the uterus. *Endocrinology.* 1992; 130:3223.