

Endocrinología **Ginecológica**: Claves para la práctica en la actualidad

Compiladoras

María Patricia Hormaza Ángel

Laura Isabel Jaramillo Jaramillo



618.1
H812

Hormaza Ángel, María Patricia, Jaramillo Jaramillo, Laura Isabel, Compiladoras / Endocrinología Ginecológica: Claves para la práctica en la actualidad / María Patricia Hormaza Ángel, Laura Isabel Jaramillo Jaramillo, Compiladoras -- Medellín: UPB, 2024
317 p.; 16,5x23,5 cm.
ISBN: 978-628-500-147-5

1. Endocrinología – 2. Ginecología – 3. Ciclo Menstrual – 4. Síndrome del Ovario Poliquístico – 5. Endometriosis – 6. Disfunciones Sexuales Psicológicas

CO-MdUPB / spa / rda
SCDD 21 / Cutter-Sanborn

© Varios autores
© Editorial Universidad Pontificia Bolivariana
Vigilada Mineducación

Endocrinología Ginecológica: Claves para la práctica en la actualidad

ISBN: 978-628-500-147-5 (versión digital)
Primera edición, 2024
Escuela Ciencias de la Salud

Gran Canciller UPB y Arzobispo de Medellín: Mons. Ricardo Tobón Restrepo

Rector General: Padre Diego Marulanda Díaz

Vicerrector Académico: Álvaro Gómez Fernández

Decano de la Escuela de Ciencias de la Salud y Director de la Facultad de Medicina: Marco Antonio González Agudelo

Coordinadora (e) Editorial: Maricela Gómez Vargas

Producción: Ana Milena Gómez Correa

Corrección de Estilo: Alexis Arbey Ramírez López

Diagramación: María Isabel Arango Franco

Imagen portada: Shutterstock 2231112609

Dirección Editorial:

Editorial Universidad Pontificia Bolivariana, 2024

Correo electrónico: editorial@upb.edu.co

www.upb.edu.co

Medellín - Colombia

Radicado: 2314-18-06-24

Prohibida la reproducción total o parcial, en cualquier medio o para cualquier propósito sin la autorización escrita de la Editorial Universidad Pontificia Bolivariana.



Eje hipotálamo-hipófisis-ovario, ciclo ovárico y ciclo menstrual

Laura Isabel Jaramillo Jaramillo

Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana.
Unidad Maternoinfantil Clínica Universitaria Bolivariana.
Unidad de Ginecología del Hospital Pablo Tobón Uribe.

Introducción

El eje hipotálamo-hipófisis-ovario se compone de una compleja interrelación fisiológica de diferentes estructuras anatómicas. El hipotálamo es una región localizada hacia la base del cerebro, este no posee estructuras nerviosas que lo conecten de forma directa con la glándula hipófisis, por lo que requiere de otro mecanismo, que es conocido como la circulación hipotálamo-hipofisiario-portal. Esta consiste en una densa red de capilares que drenan desde la eminencia media del área del hipotálamo y descienden a lo largo de la glándula pituitaria, llevando así todas las señalizaciones neuro-hormonales requeridas para el adecuado funcionamiento del eje^{1,2}.

A nivel del hipotálamo, para efectos de entender el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, es necesario tener en consideración los núcleos arcuato y preóptico, esto debido a que las células productoras de GnRH se localizan a nivel del núcleo arcuato y, adicionalmente, tienen proyecciones axonales que se dirigen por la eminencia media hasta llegar al núcleo preóptico¹.

Hay una interrelación entre diferentes sustancias que se encargan de realizar un feedback en el eje, las cuales son estimulantes e inhibitorias. Se conocen entonces tres tipos de feedback¹:

- **Largo:** el efecto de las hormonas circulantes de las glándulas blanco.
- **Corto:** el efecto negativo de las hormonas hipofisiarias sobre su propia secreción.
- **Ultracorto:** inhibición de la hormona liberadora por su propia síntesis.

La GnRH tiene una vida media que oscila entre los 2 a 4 minutos, a causa de esto se requiere de una liberación constante de dicha hormona, esta se debe dar de una forma pulsátil y las variaciones en la frecuencia y amplitud serán el factor que definirá si la estimulación por parte de la GnRH llevará más hacia la síntesis de LH o de FSH. Se describe que cuando son pulsos rápidos de alta frecuencia se estimula la hipófisis para la producción de LH, caso contrario para la producción de FSH. Ambas hormonas, se dirigen hacia la glándula efectora que es el ovario, si bien ambas actúan tanto en las células de la teca como en las células de la granulosa, cada una de estas tiene cierta predilección por un tipo de células y esto es lo que permite que se dé el ciclo de manera adecuada y se logre la esteroidogénesis¹.

Con base en lo anterior, se sabe que el cambio en la pulsatilidad de la liberación dependerá también de la fase del ciclo en la que se esté, durante la fase folicular hay una alta frecuencia y baja amplitud en comparación con la fase lútea, la baja frecuencia de los pulsos en la fase lútea tardía favorece la síntesis de FSH que permite el pico de esta, esencial para el siguiente ciclo; de modo contrario el incremento en la frecuencia hacia la mitad del ciclo, favorece el pico de LH necesario para la ovulación y el inicio de la fase lútea¹ (Ver figura 1).

El proceso entonces, como se mencionó anteriormente, comienza con la secreción pulsátil de GnRH, que a través de un mecanismo que incluye la proteína G, dependiente de calcio y que emplea inositol trifosfato 1,4,5 (IP₃ por su sigla en inglés) y 1,2-diacilglicerol (1,2-DG por su sigla en inglés) como segundos mensajeros para estimular el AMP cíclico (AMPc). Todo este proceso busca la liberación de iones de calcio de sus reservas intracelulares y la apertura de canales transmembrana para permitir el ingreso de calcio extracelular. Es por esto que la calmodulina, protein quinasa y AMPc son medidores a la baja¹.

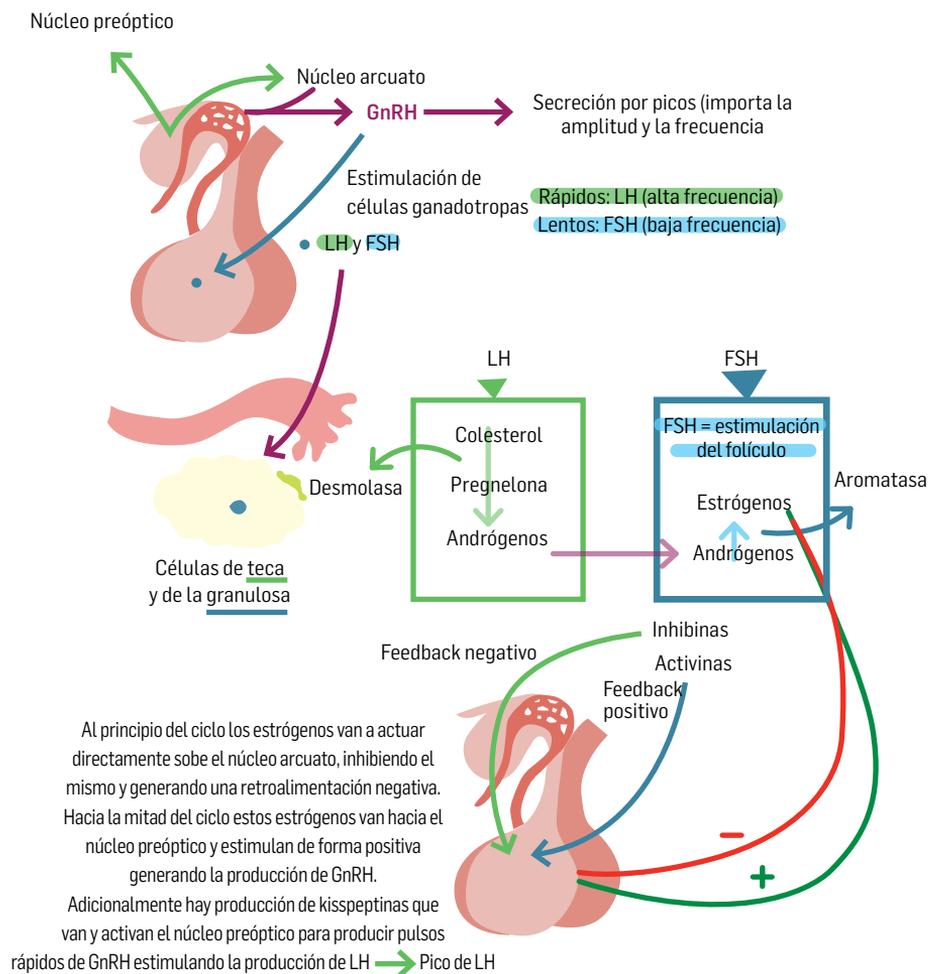
Cabe resaltar que existen mecanismos autocrinos y paracrinos que se combinan para modular la secreción hipofisiaria hormonal más allá de los mecanismos de *feedback* antes mencionados y que, de igual manera, serán profundizados más adelante. Aquí se tienen dos péptidos de la familia del factor de crecimiento transformante beta (β), la activina e inhibina¹.

- **Inhibina:** secretada por las células de la granulosa, se encarga de inhibir selectivamente la FSH, pero no la LH, de hecho, puede estimular la secreción de LH. Su mecanismo se da a través de competir con la FSH.



- **Activina:** de igual manera, se deriva de las células de la granulosa, se encarga de estimular la secreción de FSH e inhibir la respuesta de la prolactina. Su mecanismo se da a través de la estimulación de formación de receptores de GnRH.

● **Figura 1.** Eje hipotálamo-hipófisis-ovario.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

Asociado al mecanismo de estos dos péptidos, se encuentra también la folistatina, otro péptido secretado por las células hipofisarias y que se conoce por su actividad supresora sobre la producción de FSH a través de la unión a la activina y, por tanto, reduciendo su actividad¹.

Si retomamos nuevamente el proceso de secreción de GnRH, como se mencionó anteriormente en la fase lútea tardía, la baja frecuencia favorece la secreción de FSH y la alta frecuencia en la fase folicular tardía la de LH. Durante este proceso también se tienen otros factores que permiten el adecuado funcionamiento del eje, los niveles altos de estrógenos inducen el pico de LH, mientras que los niveles bajos de progesterona van a nivel hipofisario y promueven la respuesta de la LH a la GnRH, contribuyendo así a la liberación de FSH. Contrariamente, los altos niveles de progesterona inhiben la liberación hipofisaria de gonadotropinas a través de la inhibición de los pulsos hipotalámicos de GnRH, la alteración en este proceso puede derivar en algunas patologías (Ver figura 2)¹.

● **Figura 2.** Alteración de la LH en el síndrome de ovario poliquístico.



Los niveles altos persistentes de estrógenos llevan a una secreción sostenida elevada de LH, eliminando el pico ovulatorio. Este escenario es el que se presenta en algunas pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Una vez entendido como funcionan las hormonas dentro de la fisiología del eje, para entender el ciclo es importante resaltar que se habla tanto de ciclo ovárico como de ciclo menstrual, el primero se compone de todos los eventos foliculares que llevan el folículo primordial hasta la ovulación, mientras que el segundo son todos los eventos endometriales que van desde la fase proliferativa hasta la secretoria. De igual manera, hay que reconocer que el ciclo ovárico se divide en tres fases que son: folicular, ovulatoria y lútea; la primera y última coinciden con la proliferativa y secretoria respectivamente, del ciclo ³.



■ Fase folicular

Dentro de esta fase se da una secuencia de eventos que buscan la selección de un único folículo, es decir, el folículo dominante, dentro de un pool o cohorte de folículos inmaduros, con el fin de tener este preparado para el momento de la ovulación⁴. Esta cohorte entonces, de forma semisincrónica, comienza un crecimiento desde aproximadamente dos o tres ciclos previos al ciclo en el que uno será seleccionado y se ovulará².

Para este proceso es fundamental una acción secuencial de hormonas y péptidos auto y paracrinos sobre el folículo, que permiten una transición de este desde el folículo preantral hasta preovulatorio².

Los folículos empiezan su proceso de atresia desde las 16-20 semanas de gestación en la vida fetal, cuando se tiene una reserva máxima que oscila entre los 6 a 7 millones de folículos, desde este momento comienzan a perderse; al nacimiento se estima que solo queda un aproximado de 2 millones de folículos, 300 mil cercanos a la pubertad y solo se ovularán cerca de 400 – 500 folículos durante toda la vida. Como ya se mencionó, la preparación del folículo que se va ovular empieza un par de meses antes, y es el estímulo de la FSH el que logra rescatarlo de la atresia, proceso que se conoce como reclutamiento folicular y sucede precisamente en los primeros tres días del ciclo ovárico. El proceso de crecimiento continua y se acelera, llevando al folículo primordial a convertirse en uno preantral, alargado, rodeado por la membrana de la zona pelúcida, así mismo, las células de la granulosa se ubican en una capa múltiple y las de la teca se localizan alrededor del estroma⁴.

Este folículo preantral contiene células de la granulosa con la habilidad de sintetizar en mayor medida estrógenos y en menor medida andrógenos y progestinas. De igual manera, se cuenta con un sistema de aromatasas que convierte andrógenos en estrógenos, que está mediado por la acción de la FSH. Este folículo va creciendo y va desarrollando cada vez más el sistema de las dos células, como se puede ver en la Figura 3; este sistema es fundamental para la esteroidogénesis, proceso por el cual a partir del colesterol se producen las hormonas esteroideas sexuales. Bajo la influencia de los estrógenos y de la FSH se incrementa la producción de líquido folicular que se acumula en los espacios intercelulares, llevando este a la etapa de folículo antral, en este punto todas esas células de la granulosa que rodean el ovocito pasan a llamarse cúmulo ooforo⁴.

● Figura 3. Sistema de las dos células.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

La actividad de la aromatasas a nivel de las células de la granulosa es muchísimo mayor que en la teca, los folículos preantrales y antrales contienen fundamentalmente a nivel de las células de la teca y de la granulosa receptores de LH y FSH respectivamente. Los receptores de LH a nivel de la teca son estimulados para producir andrógenos que van hacia las células de la granulosa y se convierten en estrógenos a través de la aromatización mediada por el estímulo de FSH en estas células⁴.

Finalmente se da el proceso de selección del folículo dominante, que es la conversión a un folículo estrógeno-dominante, lo cual se logra por dos acciones fundamentalmente guiadas por el efecto de los estrógenos que son la interacción local estrógenos-FSH en el folículo, y el efecto de los estrógenos en la secreción hipofisiaria de FSH. Aquí es donde se da un efecto particular que tienen los estrógenos, ya que ejercen un efecto positivo sobre la acción de la FSH en el folículo en maduración, haciendo que crezca y se vaya a convertir en folículo preovulatorio y, a su vez, esa producción mayor de estrógenos tiene un efecto negativo a nivel hipotálamo-hipofisiario que genera una reducción de las gonadotropinas de soporte en los otros folículos menos desarrollados. Esto último se logra, ya que la reducción de la FSH lleva a una menor actividad de la aromatasas, limitando así la producción en los folículos menos maduros y llevándolos inevitablemente a la atresia folicular y logrando entonces que solo un folículo crezca para luego ovularse⁴.



En este momento la hormona antimulleriana (AMH por sus siglas en inglés) tiene un papel relevante, si bien su función principal es causar la regresión de los ductos mullerianos durante el proceso embrionario, durante el ciclo folicular tiene actividad paracrina e inhibe el crecimiento folicular estimulado por FSH, suprimiendo así el crecimiento de los folículos más pequeños y permitiendo al folículo dominante seleccionarse. Este efecto mencionado hace que los niveles séricos de AMH sean un reflejo del número de folículos crecientes y, por tanto, de la reserva folicular⁴.

Ya hacia el final del ciclo folicular, las células de la granulosa aumentan de tamaño y adquieren inclusiones lipídicas, la teca se convierte vacuolada y muy vascularizada, dando al folículo, ahora preovulatorio, una apariencia hiperémica. Casi al final del proceso de meiosis y la madurez, se da un incremento en el folículo en la producción de estrógenos. Se busca entonces un pico de estrógenos que se alcanza entre 24-36 horas previo a la ovulación y que junto con el pico de LH que se da posterior al previamente mencionado, llevan a la ruptura del folículo y finalmente a la ovulación. En conclusión, se requiere de un nivel de estrógenos >200pg/ml por más de 50 horas y con un folículo idealmente de alrededor de 18mm para que se dé el pico de LH y la ovulación⁴.

■ Fase lútea

Dentro de los cambios que sufre el folículo antes de la ruptura está el incremento en el tamaño de las células de la granulosa y vacuolización, generando acumulación de pigmento (luteína), lo que conlleva a la formación del cuerpo lúteo. La función principal del cuerpo lúteo es la producción de progesterona para poder sostener el embarazo hasta que la placenta se forme y se encargue de la esteroidogénesis necesaria. La fase lútea inicial se caracteriza por una mayor angiogénesis, proceso que es mediado por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y por un crecimiento de nuevos vasos controlado por la angiopoyetina 1. La regresión del cuerpo lúteo se da por una disminución de los VEGF y de la angiopoyetina 1. Alrededor del día 8 a 9 post-ovulatorio se da un pico máximo de niveles de progesterona principalmente, estradiol e inhibina A, que actúan de manera central para suprimir la FSH y LH. La iniciación de un nuevo crecimiento folicular durante la fase lútea se inhibe gracias a los bajos niveles de gonadotropinas por el *feedback* negativo. Del día 9 al 11 post-ovulatorio, empieza la regresión del cuerpo lúteo que implica la acción luteolítica de su propia producción de estrógenos,

mediada por una alteración de las concentraciones locales de prostaglandinas y factores de crecimiento. Cuando se da un embarazo, la gonadotropina coriónica humana (hCG por su sigla en inglés) rescata dicho cuerpo lúteo y mantiene la función hasta que se logra la esteroidogénesis placentaria⁴.

■ El ciclo menstrual normal

Las variaciones en el flujo menstrual y la duración de los ciclos son comunes en los extremos de la vida reproductiva, es decir, en la adolescencia y la perimenopausia. Ya en la edad reproductiva en general las características del ciclo menstrual no varían de forma apreciable, conformado por una fase proliferativa y una fase secretora a nivel endometrial. Con el fin de unificar los términos en la práctica clínica, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia estableció los parámetros de normalidad para un ciclo menstrual como se muestran en la Tabla 1. Es importante considerar que estos valores son para las mujeres en etapa reproductiva, en el primer año posterior a la menarca se considera anormal cualquier ciclo mayor a 90 días; y entre 1 a 3 años post menarca se considera normal entre 21-45 días⁴⁻⁶.

■ **Tabla 1.** Duración normal del periodo menstrual en la etapa reproductiva.

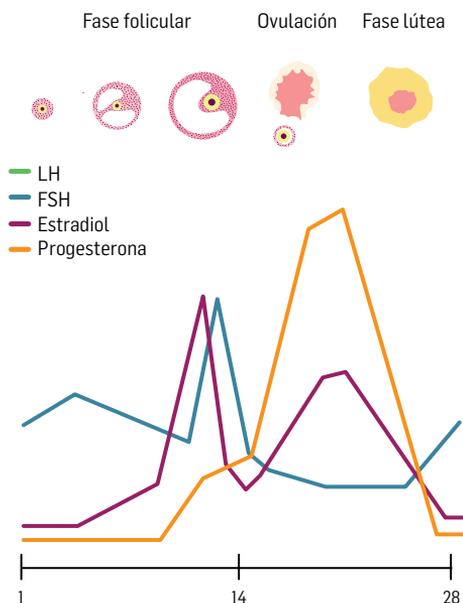
Frecuencia	Duración	Variación	Volumen
24-38 días	4,5-8 días	± 2-20 días	5-80 ml

Fuente: Elaboración propia de los autores.

A continuación, se presenta un esquema que resume de forma gráfica la interrelación de los niveles de gonadotropinas, esteroides sexuales y los eventos foliculares en el ciclo.



● Figura 4. Ciclo reproductivo.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

■ Conclusión

El ciclo de la mujer es una interrelación e integración fisiológica de diferentes estructuras anatómicas y de mecanismos que permiten el desarrollo normal del ciclo ovárico y menstrual en la mujer. El entendimiento del funcionamiento de este es fundamental para comprender el sustento fisiopatológico de las diferentes patologías que pueden afectar a la mujer a lo largo de su vida.

■ Referencias bibliográficas

1. Taylor HS, Pal L, Seli E. Neuroendocrinology. En: Fisher A. Speroff's Clinical gynecologic endocrinology and fertility. 9th Ed. 2020.
2. Taylor HS, Pal L, Seli E. The Ovary, embryology and development. In: Fisher A, editor. Speroff's Clinical gynecologic endocrinology and fertility. New Haven: editorial Wolters Kluwer; 9th Ed. 2020. p. 159 – 91.

3. Hoffman BL, Schorge JO, Halvorson LM, Hamid CA, Corton MM, Schaffer JI. Capítulo 16 - Endocrinología de la reproducción. In: Hoffman BL, Schorge JO, Halvorson LM, Hamid CA, Corton MM, Schaffer JI. *Williams Ginecología*. 4ed.
4. Taylor HS, Pal L, Seli E. The regulation of menstrual cycle. In: Fisher A, editor. *Speroff's Clinical gynecologic endocrinology and fertility*. New Haven: editorial Wolters Kluwer; 9th Ed. 2020. p. 159 – 91.
5. Fraser IS, Hilary C, Broder M, Munro M. The FIGO Recommendations on Terminologies and Definitions for Normal and Abnormal Uterine Bleeding. *Semin Reprod Med*. 2011;29:383–390.
6. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2023;189(2):G43-G64.