

Conceptos básicos sobre la regulación psicoimmunoneuroendocrina y vascular del ciclo menstrual

*Alejandro D. Teppa Garrán¹, José Terán Dávila².
Servicio de Investigaciones y Docencia. Maternidad "Concepción Palacios".
Caracas, Venezuela.*

1- Gineco-Obstetra.

2- Biólogo de la Reproducción Humana. Doctor en Ciencias Médicas.

*Correspondencia: Alejandro D. Teppa Garrán.
Servicio de Investigaciones y Docencia.
Maternidad "Concepción Palacios", Avenida San Martín, San Martín.
Caracas, Venezuela.*

*Teléfono: (58-212-4620244-extensión 2048) –Fax: (58-212-4616442)
Correo electrónico: atepa@hotmail.com, alejandroteppa@yahoo.com*

RESUMEN

El ciclo menstrual comprende una integración entre distintos procesos que ocurren en diferentes niveles del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. La secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), producida por neuronas hipotálamicas, es la responsable de mantener la producción de gonadotropinas hipofisarias. Las neuronas hipo-

ABSTRACT

The menstrual cycle involves a remarkable coordination among events occurring at several levels of the hypothalamopituitary-ovarian axis.

The pulsatile secretion of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) from neurons in the hypothalamus is responsible for maintaining pituitary gonadotropin secretion. The hypothalamic

RESUMO

O ciclo menstrual abarca una integración entre diferentes procesos que acontecen em diferentes níveis do eixo hipotálamo-hipófisis-ovario. A secreção pulsátil da hormona liberadora das gonadotropinas (GnRH) produzidas pelos neurônios do hipotálamo, é a responsável de manter a secreção das gonadotropinas hipofisarias. Os neurônios hipo-

talámicas son reguladas, mediante efectos estimulatorios o inhibitorios, por neurotransmisores, hormonas (esteroides gonadales, hormonas tiroideas y cortisol), proteínas hipofisarias mediante acciones autocrinas o paracrinas, neuronas bioaminérgicas desde la circulación cerebral, y neuropeptidos moduladores. Estudios clínicos sugieren que el sistema nervioso puede influenciar la función inmune a través de mecanismos neurales y neuroendocrinos. La evidencia sugiere que el estrés y la depresión pueden alterar los sistemas inmunológico y reproductivo. El proceso de selección del folículo dominante puede reflejar una ventaja competitiva en términos de alcanzar con mayor rapidez la actividad aromatasa, estrogénica y vascular. La angiogénesis involucra la morfogénesis vascular y cambios morfológicos en el ovario.

neurons are regulated, in a stimulatory or inhibitory mode, by neurotransmitters; hormones, such as the gonadal steroids, thyroid hormone, and cortisol; by autocrine and paracrine peptides of the pituitary itself, by bioaminergic neurons from brain stem; and by neuropeptide modulators.

Current studies suggest that the nervous system can influence immune function through neural and neuroendocrine mechanisms. Evidence suggests that psychological stress and depression can change immune and reproductive function. The process of selection of the dominant follicle in the ovary may reflect a competitive advantage of this follicle in more rapidly acquiring aromatase, estrogenic activity, and vascular changes. Angiogenesis is involved in vascular morphogenesis and morphological changes in the ovary.

tálamicos são regulados pela ação estimuladora o inibitória, neurotransmisores, hormônios (esteroides gonadales, hormônios tiroideas e cortisol) proteínas hipofisarias a través da ações autocrinas o paracrinas, neurônios bioaminérgicas desde a circulação cerebral, e neuropeptidos moduladores. Estudios clínicos mostram o nervoso pode influenciar a função inmune a través de mecanismos neurales e neuroendocrinos. A evidencia mostra o estrés e a depreção podem alterar o sistema inmunológico e reproductivo. O proceso da selecção do folículo dominante pode reflectar uma vantagem competitiva em termos de alcançar com maior rapidez a actividade aromatasa, estrogénica e vascular. A angiogénesis abarca a morfogénesis vascular e cambios morfológicos no ovario.

INTRODUCCION

El ciclo menstrual es una sucesión periódica de fenómenos funcionales interrelacionados ejercidos por el eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO), asociados con la salida espontánea de sangre producto de las modificaciones sobre el endometrio, lo cual establece la base de la función reproductiva de la hembra humana. Se denomina así, por su duración fisiológica promedio de un mes.

El conocimiento acerca de las hormonas del eje HHO ha sido una tarea formidable, realizada por varios investigadores en el transcurso de muchos años. No es de extrañar, que debido a su naturaleza proteica, estas moléculas también sean producidas fuera del sistema nervioso central (SNC), tengan función en sistemas paracrinos locales, participen como neurotransmisores especializados y operen como moduladores inmunológicos.

En un inicio, se pensó que el ovario era el principal órgano controlador de los eventos que ocurren durante el ciclo menstrual, y posteriormente se pensó en la hipófisis; sin embargo, a raíz del hallazgo de Popa y Fielding, en 1930, cuando describieron un sistema porta entre el hipotálamo y la hipófisis, se comenzó a plantear la posibilidad de que el hipotálamo fuera el centro regulador⁽¹⁾. Esta hipótesis tomó fuerza a partir de las investigaciones de los Scharrer y de la es-

cuela de Harris en Oxford, a mediados de la década de 1950.

Ernst y Berta Scharrer⁽²⁾, desarrollaron el concepto de neurosecreción, es decir, la idea de que las neuronas funcionan como células nerviosas que reciben y transmiten información eléctrica y, también, como células endocrinas que liberan sustancias en el torrente sanguíneo. Por su parte, la escuela de Harris⁽³⁾, reconoció la importancia del sistema porta, el cual permite transportar información desde el hipotálamo hacia la hipófisis.

A partir de ese momento, e inspirados en la determinación de la oxitocina y de la hormona antidiurética por Vincent du Vigneaud en 1950 y 1954, respectivamente, y apoyados en el trabajo de Harris sobre el control neural de la adenohipófisis, Guillermin⁽⁴⁾ y Schally⁽⁵⁾, en forma independiente y en asociación con sus colaboradores, en el transcurso de doce años, aislaron y caracterizaron la secuencia de todas las hormonas hipotalámicas e hipofisiarias.

Éstas y otras investigaciones realizadas en años recientes, nos han permitido ampliar el conocimiento acerca del ciclo menstrual. Basándose en ello, actualmente se sabe que el hipotálamo, bajo la influencia de diversos estímulos, sintetiza por pulsos a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la cual es transportada por la red de vasos portales hacia la hipófisis, donde estimula la síntesis de las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH), que tienen como órgano blanco a los ovarios. Éstos sincronizan la foliculogénesis, la ovulación y la síntesis de las hormonas sexuales, las que, a su vez, son

capaces de desencadenar un mecanismo de retroalimentación sobre el hipotálamo y la hipófisis.

Por lo expuesto, nos parece de interés referirnos en este trabajo específicamente a la regulación del ciclo menstrual en todos sus aspectos fisiológicos conocidos, es decir, factores neurológicos, endocrinos, inmunológicos, psicológicos y vasculares. La importancia de este tema, radica en que esperamos que ayude a incrementar los conocimientos y las habilidades para el beneficio y un mejor manejo clínico de los pacientes.

El hipotálamo

Las neuronas del hipotálamo pueden ser de dos tipos: las magnocelulares (grandes), localizadas en los núcleos supraóptico y paraventricular, que producen las hormonas antidiurética y oxitocina; y las parvocelulares (pequeñas), que se encuentran en las regiones mediobasal y periventricular, en los núcleos arcuato, tuberal, preóptico y paraventricular, las cuales secretan los péptidos que inhiben o estimulan a la adenohipófisis⁽⁶⁾. Sobre este particular, el hipotálamo secreta, además de la GnRH, la hormona liberadora de tirotropina (TRH), al factor liberador de corticotropina (CRF) y la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH). Por su parte, el núcleo supraquiasmático hipotalámico participa en la generación de los ciclos de luz y oscuridad o ritmos circadianos que ocurren en la secreción de LH y, especialmente, en el principio del pico de LH. Este núcleo, es capaz de responder a los cambios en la intensidad de la luz, proyectados desde la retina, por vías directas e indi-

rectas, que comprometen al núcleo geniculado lateral⁽⁷⁾.

La hipófisis

A pesar de su diminuto tamaño, es una de las glándulas más importantes del organismo y, posiblemente, el centro de la interacción entre los sistemas nervioso y endocrino⁽⁷⁾.

También es llamada glándula pituitaria (del latín, pituita, flema). Este nombre fue erróneamente asignado por Galeno, quien propuso que la hipófisis producía el moco nasal. Actualmente se sabe que la hipófisis sintetiza y secreta varios péptidos que modulan diversos aspectos fisiológicos en el organismo.

La adenohipófisis está dividida en tres segmentos: pars intermedia, pars tuberalis y pars distalis. La pars distalis es la mayor porción de la hipófisis y posee cuanto menos cinco tipos de células que secretan hormonas en respuesta a estímulos hipotalámicos y periféricos, las cuales se clasificaban antiguamente según su afinidad tinctorial (acidófilas, basófilas, etc.), y actualmente en base a la detección inmunohistológica. El gonadotropo es el área de la hipófisis anterior en donde se sintetizan las gonadotropinas, es decir, la FSH y la LH, bajo el estímulo de la GnRH. Además, las otras células de la adenohipófisis producen prolactina, tirotropina (TSH) y adrenocorticotropina (ACTH). Por otra parte, la neurohipófisis se divide en tres regiones: el proceso infundibular, el tallo infundibular y, por último, la eminencia media, que es una prolongación del tuber cinereum. Este lóbulo funciona como un puente por donde

transcurren los axones de las neuronas ubicadas en el hipotálamo (núcleos supraóptico y paraventricular), que se dirigen hacia él, donde se encuentran las terminales axónicas. De esta manera, en la neurohipófisis sólo se almacenan y secretan las neurohormonas preformadas a nivel hipotalámico ⁽⁷⁾.

Las estructuras que rodean a la hipófisis son vitales, por tanto, la expansión de esta glándula debido a tumores, infiltración linfocitaria u otras causas, puede provocar la compresión del quiasma óptico y la pérdida visual por crecimiento hacia arriba, o la compresión de los senos cavernosos que contienen a los nervios craneales, si el agrandamiento es lateral.

El sistema porta hipotálamo-hipofisario

Un sistema porta se caracteriza por la existencia de redes capilares en ambos extremos de un sistema vascular mayor, relativamente corto, estableciendo una conexión. Este sistema circulatorio posee una red capilar primaria, que se inicia en la eminencia media del hipotálamo, lugar a donde llegan y descargan los axones provenientes del núcleo arcuato.

A continuación, el plexo portal primario confluye en vasos venosos de mayor calibre, los vasos porta largos, que drenan en la adenohipófisis, en donde se vuelven a capilarizar, conformando la red capilar secundaria.

Finalmente, los vasos porta cortos comunican al hipotálamo directamente con la neurohipófisis. Estos capilares portales poseen un endotelio fenestrado que permite el libre

paso de macromoléculas sin una barrera hematoencefálica funcional ⁽⁷⁾.

La irrigación sanguínea de la hipófisis está estrechamente ligada al control de la actividad secretora de la glándula, pues el 80% la proporciona la circulación portal. Por otra parte, el resto del flujo sanguíneo lo aporta la arteria carótida. Sorpresivamente, se ha establecido, también, un flujo reverso de la hipófisis hacia el hipotálamo que transporta información vía ascendente y modifica la secreción hipotalámica, lo cual constituye el mecanismo de retroalimentación corta. Por último, el drenaje venoso se dirige hacia la cápsula, y de allí hacia el diafragma de la silla, para finalizar en los senos venosos duros vecinos ⁽⁷⁾.

El control neural del generador de pulsos de GnRH

Las neuronas del núcleo arcuato, que producen la GnRH, reciben inervación proveniente de otros lugares del SNC, por la cual les llegan diferentes estímulos que frenan o aceleran su producción.

Estos estímulos pueden ser olfatorios, visuales o emocionales, entre otros. Por consiguiente, la actividad del generador de pulsos está sujeta a neuromodulación por parte de neurotransmisores, entre los cuales cabe citar: con acción estimuladora, a la norepinefrina, el neuropéptido Y, la acetilcolina y la noradrenalina, y con función inhibitoria, a la dopamina, las endorfinas, la serotonina, la melatonina, la somatostatina, los catecoléstrógenos, el péptido asociado a la GnRH (GAP) y el ácido gamma amino butírico (GABA).

También, la GnRH modula su propia secreción, a través de un mecanismo de retroalimentación ultracorta ⁽⁷⁾.

Como ejemplo práctico de este punto, los pacientes con amenorrea hipotalámica relacionada con el estrés, tienen pulsos de GnRH y de LH de baja frecuencia y amplitud, debido al efecto inhibitorio de los opioides. Del mismo modo, el estrés puede provocar la descarga de CRF, que estimula el aumento de las endorfinas.

El CRF, es un péptido de 41 aminoácidos secretado por las motoneuronas de la región ventromedial del hipotálamo, el cual bloquea la secreción de GnRH en el hipotálamo, pero estimula la expresión de la proopiomelanocortina en la hipófisis. El clivaje de esta última, da lugar a la endorfina, la lipotropina y ACTH. Por otra parte, el generador de pulsos también puede ser influenciado a través de los esteroides ováricos, los cuales ejercen un efecto de retroalimentación negativo largo.

No obstante, las neuronas del hipotálamo mediobasal no poseen receptores para los esteroides sexuales, aunque se encuentran bajo el control de otras zonas del cerebro, que sí los poseen y que ejercen su acción, a través de neurotransmisores, sobre las mismas ⁽⁷⁾.

La regulación del generador de pulsos se establece por estos neurotransmisores o neuromoduladores, los cuales al interactuar con sus receptores específicos, de tipo metabotrópico, transmiten el potencial de acción, mediante la vinculación a las proteínas G y, por ende, a través de la vía de los segundos mensajeros.

La ontogénesis del núcleo arcuato hipotalámico

En el período embrionario, las células de la GnRH están localizadas en el epitelio de las placodas olfatorias embrionarias desde donde migran hacia el hipotálamo en la base del cerebro.

Para ello, las neuronas de la GnRH atraviesan el tabique nasal, transcurren con los nervios terminales hacia el prosencéfalo en desarrollo, a nivel del cual forman un arco para dirigirse hacia el septum y alcanzar el hipotálamo, extendiéndose hacia el área preóptica e hipotálamo medial basal alrededor del día 14 a 16 del período embrionario⁽⁹⁾. Este origen, a nivel del epitelio olfatorio de las neuronas de GnRH, explica la hiposmia o anosmia asociada al hipogonadismo hipogonadotrópico característica del síndrome de Kallmann⁽⁹⁾.

Por otra parte, el gonadotropo se desarrolla en la adenohipófisis fetal humana, aproximadamente a la décima semana de gestación. Sin embargo, desde antes de las veinte semanas de vida fetal, el generador de pulsos de la GnRH y el gonadotropo del feto humano constituyen una unidad funcional capaz de mantener la secreción de FSH y LH.

Después del nacimiento, aumentan las gonadotropinas como consecuencia de la disminución de la inhibición proveniente de los altos niveles de hormonas esteroideas placentarias. Luego, se produce una disminución progresiva de los niveles de gonadotropinas y de la respuesta de la hipófisis a la GnRH, hasta que se alcanza un estado de reposo gonadotrópico,

lo cual se debe a la inhibición central de las neuronas de la GnRH.

En la etapa prepuberal, comienza a activarse el generador de pulsos de la GnRH de forma selectiva durante el sueño, lo cual implica una disminución de los factores inhibidores y/o un aumento de los estimuladores.

Se desconoce el estímulo preciso que inicia los acontecimientos hormonales de la pubertad; sin embargo, existen evidencias que sugieren que puede estar condicionada a varios factores⁽¹⁰⁾:

- 1 - La disminución inhibitoria del tono opioide y de las influencias supresoras del GABA
- 2 - La acción de los aminoácidos excitadores aspartato y glutamato.
- 3 - La atenuación de la retroalimentación negativa ejercida por los esteroides gonadales.
- 4 - Una señal proveniente de otro órgano, siendo el tejido adiposo el candidato principal, debido a la secreción de leptina.

Posteriormente la secreción pulsátil de GnRH se extiende de forma gradual hacia las horas diurnas, mientras va sincronizándose el eje HHO, hasta que se establecen los ciclos menstruales regulares, lo cual puede demorar aproximadamente 18 meses después de la menarca.

Los ovarios

La producción hormonal de los ovarios se basa en la teoría de: "las dos células, dos gonadotropinas", la cual

se refiere a la deficiencia de las células granulosas, de la enzima 17,20 desmolasa (forma andrógenos), mientras las células de la teca poseen niveles insignificantes de aromatas (transforma andrógenos en estrógenos).

Por consiguiente, la producción final de estradiol, involucra obligatoriamente la participación conjunta de ambos tipos celulares. Esta teoría fue propuesta inicialmente por Falck⁽¹¹⁾, en 1959, mediante experimentos en ratas, siendo reconocida en los humanos por Ryan y col.⁽¹²⁾, en 1968.

La síntesis de la hormona liberadora de gonadotropinas

La GnRH es sintetizada como parte de una gran molécula de 92 aminoácidos, llamada Prepro-GnRH. Esta última es un decapeptido (piro Glu-His-Trp-Ser-Tir-Gli-Leu-Arg-Pro-Gli-NH₂), sintetizado en el soma de unas 1000 a 3000 neuronas, ubicadas en el núcleo arcuato del hipotálamo medio basal y en el área preóptica del hipotálamo anterior, desde donde es transportada a través de los axones de estas neuronas hacia la eminencia media, donde un numeroso plexo de axones terminan sobre los capilares portales fenestrados, en los que vierten su secreción.

Durante este transporte axonal, la prehormona es clivada, produciéndose el GAP de 56 aminoácidos (con propiedades inhibitorias sobre la secreción de prolactina), una secuencia de tres aminoácidos (glicina-lisina-arginina), un péptido señal de 23 aminoácidos y la GnRH⁽¹³⁾.

Con referencia a la estructura de la GnRH, los aminoácidos situados en las posiciones 2 y 3, son importantes para la activación del receptor y liberación de las gonadotropinas, mientras los aminoácidos 1, 6 y 10, son críticos para mantener la conformación estructural y la unión al receptor hipofisiario ⁽⁷⁾.

Es importante destacar que la degradación de la GnRH es realizada por la división del decapeptido entre los aminoácidos 6-7 y 9-10, por consiguiente, aunque se liberan grandes cantidades de GnRH hacia la hipófisis, es rápidamente degradada por las endopeptidasas, lo que le otorga la capacidad de interactuar mediante pulsos sobre el gonadotropo (tiempo de vida media de aproximadamente 2 minutos) ⁽⁷⁾.

De esta manera, la sustitución u omisión de ciertos aminoácidos en la molécula de GnRH, da por resultado análogos, con acción agonista o antagonista, los cuales son muy útiles en la práctica médica.

La secreción de la GnRH

Los experimentos realizados por Knobil y col.⁽¹⁴⁾, en monas Rhesus, permitieron llegar a la conclusión de que la síntesis hipotalámica de GnRH se realiza en forma de descargas agudas, rítmicas y de corta duración, motivo por el cual se le dio al núcleo arcuato el nombre de "el generador de pulsos".

Estas descargas o pulsos ocurren con una frecuencia de aproximadamente 60 minutos en el hipotálamo fetal (a partir de las 20 a 23 semanas de ges-

tación), y de 60 a 90 minutos en el hipotálamo adulto (dependiendo de la fase del ciclo menstrual); lo que representa el estímulo clave para dirigir la síntesis de gonadotropinas hipofisarias y, por tanto, de todo el proceso de reproducción ⁽¹⁵⁾. En los experimentos clásicos de Knobil ⁽¹⁴⁾, se destruía el núcleo arcuato de las monas Rhesus con radiofrecuencia y, posteriormente, se administraba GnRH mediante una bomba de infusión.

De esta manera, Knobil pudo demostrar que pulsos de GnRH con una frecuencia a intervalos menores a 1 hora desensibilizan a la hipófisis, mientras, la dosificación de la GnRH con intervalos superiores a 3 horas, produce un incremento de la secreción de FSH, con disminución de LH. Por consiguiente, de acuerdo con el patrón de secreción de la GnRH, se produce la expresión y dimerización de los genes de las subunidades α y β de las gonadotropinas, así como del proceso de glicosilación.

El mecanismo de acción de la GnRH

El receptor de la GnRH es una glucoproteína de 60 KDa, que se encuentra ubicado en la superficie de la membrana plasmática de las células del gonadotropo.

Existen alrededor de 10 000 receptores sobre cada gonadotropo, cada uno con una elevada afinidad (Kd 0,5 nM), que permite obtener una respuesta máxima con tan sólo el 10% de ocupación sobre el total de receptores ⁽⁷⁾.

Por otra parte, la GnRH para poder

ejercer su acción, necesita ser reconocida por su receptor específico y acoplarse a éste provocando su dimerización y la formación de invaginaciones de la membrana plasmática, que luego son introducidas junto al complejo hormona-receptor, el cual será posteriormente degradado en el interior de las células por los lisosomas. Una fracción significativa de estos receptores es devuelta a la superficie celular, donde pueden ser reutilizados, este proceso se conoce como retroalimentación positiva y está regulado por la propia GnRH.

La exposición continua a la GnRH o a sus agonistas conduce al agotamiento de los receptores, así como a la regulación negativa de su población en la superficie celular, ocasionando una marcada supresión de la liberación de gonadotropinas mediante un mecanismo de retroalimentación negativa o, mejor todavía, de desensibilización, por medio del cual los receptores son internalizados. Una vez que la GnRH se ha unido a su receptor, desencadena una serie de acciones que dan como resultado, en primer lugar, la secreción de LH y FSH, y en segundo término, la biosíntesis de nuevas subunidades alfa y beta de ambas gonadotropinas con la dimerización y posterior glicosilación de las mismas, para su eventual secreción.

Por tanto, la acción de la GnRH es muy rápida, provocando, inicialmente, la liberación de las gonadotropinas preformadas y, posteriormente, de las recién sintetizadas. En este sentido, entre los eventos intracelulares destacan: la formación de AMPc, la fosforilación de la membrana celular por la proteinquinasa C (PKC), el aumento de la permeabilidad al calcio y

la inducción de cambios en la longitud y orientación de los microfilamentos de las neuronas del gonadotropo, con la consecuente migración de las vesículas neurosecretorias hasta la membrana, en donde son liberadas⁽⁷⁾.

En forma más específica, el primer paso es la interacción del complejo GnRH-receptor con una proteína G de la membrana celular, que permite el intercambio de un difosfonato de guanosina (GDP) por trifosfonato de guanosina (GTP). La proteína G unida al GTP, activa a la enzima fosfolipasa C (PLC), la cual hidroliza al fosfatidilinositol 4,5 bifosfato (PIP₂), para generar dos segundos mensajeros: el inositol-1,4,5- trifosfonato (IP₃) y el diacilglicerol (DAG).

Posteriormente, el IP₃ conduce al aumento del calcio citosólico, por el flujo de este catión desde el retículo endoplásmico y el medio extracelular (por la apertura de los canales de calcio) hacia el citoplasma. De esta manera, el incremento del calcio intracelular, desencadena la liberación de las gonadotropinas preformadas. Por otra parte, el DAG, activa a la PKC, la cual modula a través de la fosforilación de diferentes proteínas, la síntesis de gonadotropinas.

Otro segundo mensajero que participa, en menor grado, en el proceso es el AMPc, que se forma por la vía de las proteínas G/adenilciclase y media la activación de la proteinquinasa A, que interviene también en la fosforilación de las proteínas. El procesamiento de las señales de la GnRH, a través de los fenómenos celulares descritos, involucra la transcripción de genes específicos, responsables de la síntesis de las cadenas alfa y beta de las gonadotropinas⁽⁷⁾.

La regulación fisiológica de la biosíntesis y secreción de las gonadotropinas por medio de los pulsos apropiados de GnRH involucra, además, la interacción con factores ováricos (estrógeno, progesterona, inhibina, activina y foliculostatina) con los gonadotropos, donde inducen cambios en la expresión de los genes de las subunidades α y β de la FSH y LH, conduciendo a la secreción diferencial de dichas hormonas por los gonadotropos.

Las gonadotropinas

Las gonadotropinas son glicoproteínas conformadas por una doble cadena de aminoácidos, con alrededor del 20% en carbohidratos. La subunidad α (92 aminoácidos) es común para ambas gonadotropinas así como para la TSH y la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG), mientras, la subunidad β difiere entre ellas y es quien les otorga su especificidad. La subunidad β de la LH tiene 97 aminoácidos, a diferencia de 145 de la hCG; sin embargo, la secuencia entre ellas es similar, a excepción del extremo terminal carboxilado de la hCG, el cual es mayor. Por tanto, esta es la razón del uso de esta última en los programas de reproducción asistida, con la finalidad de producir la ovulación, debido a su más alto porcentaje de glicosilación, lo que le proporciona mayor tiempo de vida media y, en síntesis, una acción biológica superior. La actividad biológica es proporcional a la cantidad de ácido siálico, de esta manera, las gonadotropinas tienen tiempos de vida media de 42 a 60 minutos para la LH, y de 180 a 193 minutos para la FSH. Cada una de estas sub-

unidades es transcrita en forma independiente. La FSH interviene en el proceso de reclutamiento y selección del folículo ovárico, en cambio la LH participa en las fases finales de la maduración folicular, la ovulación y el desarrollo del cuerpo lúteo. Más específicamente, la FSH estimula la actividad de aromataza de las células granulosa del ovario, mientras que la LH interviene en la producción de andrógenos por las células de la teca ovárica⁽⁷⁾.

La secreción de las gonadotropinas es regulada por el cambio en el patrón de secreción de la GnRH, que estimula la transcripción de la subunidad genética diferencialmente en el gonadotropo, de esta manera, la declinación de la frecuencia del patrón pulsátil favorece la síntesis de FSH; no obstante, los niveles de secreción de esteroides ováricos también son un determinante en los niveles del índice FSH/LH.⁽¹⁶⁾

Elas se unen a receptores específicos al nivel de la superficie de la célula efectora, activando a la adenilciclase a través del acoplamiento con la subunidad regulatoria que fija guanilnucleótido y aumenta las concentraciones de AMPc, que activa a la proteinquinasa, ocasionando la fosforilación de proteínas, las cuales actúan al nivel de la transcripción y traducción para influir en la síntesis de proteínas. Al mismo tiempo, se incrementa la permeabilidad al calcio, incrementándose el calcio citosólico, lo que produce efectos de estimulación y/o inhibición sobre los productos de las proteinquinasas dependientes del AMPc y sobre la misma permeabilidad al calcio. Algunas proteínas fosforiladas facilitan la hidrólisis de los ésteres del

colesterol y el transporte de colesterol libre al interior de la mitocondria donde es metabolizado a pregnenolona, que es el precursor de la síntesis de los esteroides⁽⁷⁾.

Los esteroides ováricos

Las gonadotropinas estimulan en el ovario el crecimiento folicular, la ovulación y formación del cuerpo lúteo, con la consiguiente producción de esteroides sexuales (principalmente estrógeno y progesterona), por parte de estas estructuras. Estos productos ováricos pueden, a su vez, mediante mecanismos de retroalimentación, influenciar el ritmo de los pulsos de GnRH, afectar la sensibilidad del gonadotropo a la GnRH, así como la síntesis y secreción de FSH y LH por parte de las células hipofisarias.

Estas acciones, aparentemente son realizadas a través de neuromoduladores centrales, porque las células hipotalámicas productoras de GnRH no poseen receptores para esteroides ováricos. Curiosamente, los niveles moderados de estrógenos en el plasma favorecen la síntesis y almacenamiento de FSH y LH, poseen escaso efecto sobre la secreción de LH y ejercen un efecto supresor sobre la secreción de FSH.

Por el contrario, los niveles elevados de estrógenos, tienen un efecto estimulador sobre la secreción de LH, que es el responsable del pico de LH que ocurre en la mitad del ciclo.

En lo que se refiere a la retroalimentación ovárica, el estradiol controla la amplitud de los pulsos de ambas gonadotropinas, mientras la progesterona

solamente regula la frecuencia de los pulsos de la LH. En otras palabras, los estrógenos reducen la amplitud de los pulsos de LH, mientras la progesterona disminuye su frecuencia.

Por su parte la progesterona, a niveles moderados, actúa sobre la hipófisis favoreciendo la respuesta de la LH a la GnRH y, además, es el estímulo para la descarga de FSH de la mitad del ciclo.

A niveles elevados, la progesterona inhibe la secreción hipofisaria de gonadotropinas, por inhibición de la secreción pulsátil de GnRH en el hipotálamo. También, es capaz de disminuir la respuesta del gonadotropo a la GnRH, interfiriendo con la acción de los estrógenos al suprimir sus receptores. Por último, la caída de los valores plasmáticos de estrógenos y progesterona a niveles muy bajos, como ocurre al degenerar el cuerpo lúteo, favorece la secreción de FSH, que promueve el nuevo crecimiento folicular del próximo ciclo⁽⁷⁾.

El mecanismo de acción de las hormonas esteroides

Las hormonas esteroides, a diferencia de las proteicas, atraviesan las membranas celulares por mecanismos de difusión simple o facilitada, debido a su naturaleza lipofílica. Su modo de acción involucra la interacción con receptores citosólicos en las células blanco, el transporte del complejo hormona-receptor al núcleo y, finalmente, la modulación de la expresión genética al nivel nuclear.

El receptor inactivado para los glucocorticoides se encuentra en el cito-

plasma como un complejo de 310 kDa, en contraste a la forma activada que tiene un peso molecular de 90 kDa, lo cual traduce que la activación envuelve la disociación de un complejo multiproteico. En este sentido, la proteína asociada al receptor es una proteína de estrés de 90 kDa (hsp90), la cual permite una mayor afinidad del receptor por la hormona. Por consiguiente, la hormona se une al receptor para los esteroides en el citoplasma, éste se disocia de la hsp90, se activa, y finalmente interactúa con el núcleo⁽¹⁷⁾.

Las diferencias entre el hipotálamo cíclico (femenino) y el acíclico (masculino)

El hipotálamo fetal posee el potencial para generar ciclos en la vida adulta, es decir, en un principio todos los hipotálamos son femeninos (con capacidad para realizar ciclos), o mejor aún, son totipotenciales; sin embargo, debido a la acción de las hormonas esteroides el hipotálamo puede hacerse acíclico, como el de los machos. Sorpresivamente, la masculinización es llevada a cabo por el estradiol, aunque la hormona que llega a las neuronas es la testosterona. De esta manera, contrario a lo que pudiera esperarse, la testosterona alcanza las neuronas y mediante una reacción de aromatización se transforma en estradiol, que tiene un efecto masculinizante sobre el hipotálamo durante un cierto período crítico del desarrollo. Aunque es importante aclarar, que en las hembras, la molécula alfafetoproteína fija a los estrógenos e impiden su libre paso hacia las neuronas hipotalámicas. No obstante, la mayoría de es-

tos conceptos son reconocidos en las ratas, en las cuales el período crítico puede llegar hasta la primera semana de vida posnatal ⁽¹⁸⁾.

En los humanos, este período ocurre durante la vida fetal, lo cual obviamente, dificulta la realización de los experimentos, aunque se supone que la producción de los ciclos en una mujer requiere, obligatoriamente, la interacción psicoimmunoneuroendocrina y vascular (PINEV) entre todos los componentes del eje reproductivo.

La modulación de la función hipotálamo-hipofisaria

Hoy sabemos que el ciclo menstrual requiere la concatenación de una serie de fenómenos, en cuya determinación y regulación intervienen varios factores. En efecto, el fundamento del control hipotalámico sobre la función menstrual reside en los cambios de amplitud y frecuencia de la secreción pulsátil de GnRH en la circulación portal, durante las distintas fases del ciclo. Esta actividad pulsátil hipotalámica está regulada por factores neuromoduladores provenientes de las señales endocrinas centrales y periféricas. **(Figura 1)**

Los moduladores centrales

La noradrenalina es un neurotransmisor con efecto estimulador sobre las neuronas de GnRH hipotalámicas, producido a nivel de los grupos celulares tegmentales laterales del bulbo raquídeo y la protuberancia anular, así como del núcleo pontino y el locus coeruleus. Este efecto excitador,

se ha asociado a la desaparición de la inhibición tónica realizada por las neuronas gabaérgicas sobre el núcleo arcuato ⁽¹⁹⁾.

Por su parte, la dopamina tiene una acción, fundamentalmente supresora, sobre la secreción de GnRH, aunque hay datos que sugieren un posible efecto estimulador. Estos efectos opuestos dependen de la vía dopaminérgica involucrada: hay una localizada en la parte dorsal del hipotálamo medial basal que parece tener un efecto estimulador, y se ha identificado otra, localizada en el núcleo arcuato, con prolongaciones axonales hacia la eminencia media que constituye el llamado sistema dopaminérgico tuberoinfundibular, el cual posee un efecto inhibitorio sobre la secreción de GnRH.

Más aún, el sistema dopaminérgico tuberoinfundibular tiene dos vías: una central, que alcanza directamente al sistema porta, y otra lateral, dirigida hacia los axones provenientes del área preóptica, los cuales transportan GnRH.

En un convincente trabajo, Ropert y col. (20), demostraron una interacción entre la dopamina y las endorfinas en la regulación de la secreción de GnRH, mediante experimentos en los cuales observaron una supresión mediada por la dopamina sobre la secreción de LH, previamente estimulada por la administración de un inhibidor opiáceo tipo naloxona.

Hoy sabemos que los péptidos opiáceos endógenos (metionina, encefalinas, leucinas, endorfinas y dinorfinas), ejercen un efecto inhibitorio sobre la secreción de GnRH, tanto en

animales de experimentación como en humanos. La administración de beta-endorfinas a mujeres, así como a hipotálamos aislados perfundidos in vitro, provocan la supresión de los pulsos de GnRH y LH. Contrariamente, la administración de un antagonista de los receptores opioides, induce el aumento de la amplitud y la frecuencia de los pulsos de GnRH y LH. Además, los opioides endógenos actúan como intermediarios en el mecanismo de retroalimentación negativa de los esteroides ováricos, porque median las acciones de los estrógenos sobre el núcleo arcuato.

En cambio, los catecolestrógenos se originan de la acción de la enzima 2-Hidroxilasa sobre los estrógenos, mediante la cual adquieren similitud estructural tanto con los estrógenos, como con las catecolaminas. Presentan un efecto supresor sobre la síntesis de las catecolaminas, al inhibir a la enzima tirosina hidroxilasa, así como sobre su degradación, al ser metabolizados por la misma enzima: la catecol-o-metil-transferasa.

De esta forma, los catecolestrógenos pueden favorecer el aumento o la disminución de las catecolaminas. Su papel en la regulación neuroendocrina del ciclo menstrual es controversial; sin embargo, usualmente tienen un efecto supresor sobre el gonadotropo. Se eliminan por un proceso de metilación, que los transforma en metoixestrogénos. Similarmente, la melatonina interfiere con la secreción de GnRH y la función reproductora, es producida por la glándula pineal, en la presencia de oscuridad y bajo control noradrenérgico, pero su mecanismo de acción no parece ser esencial, como lo demuestra el hecho

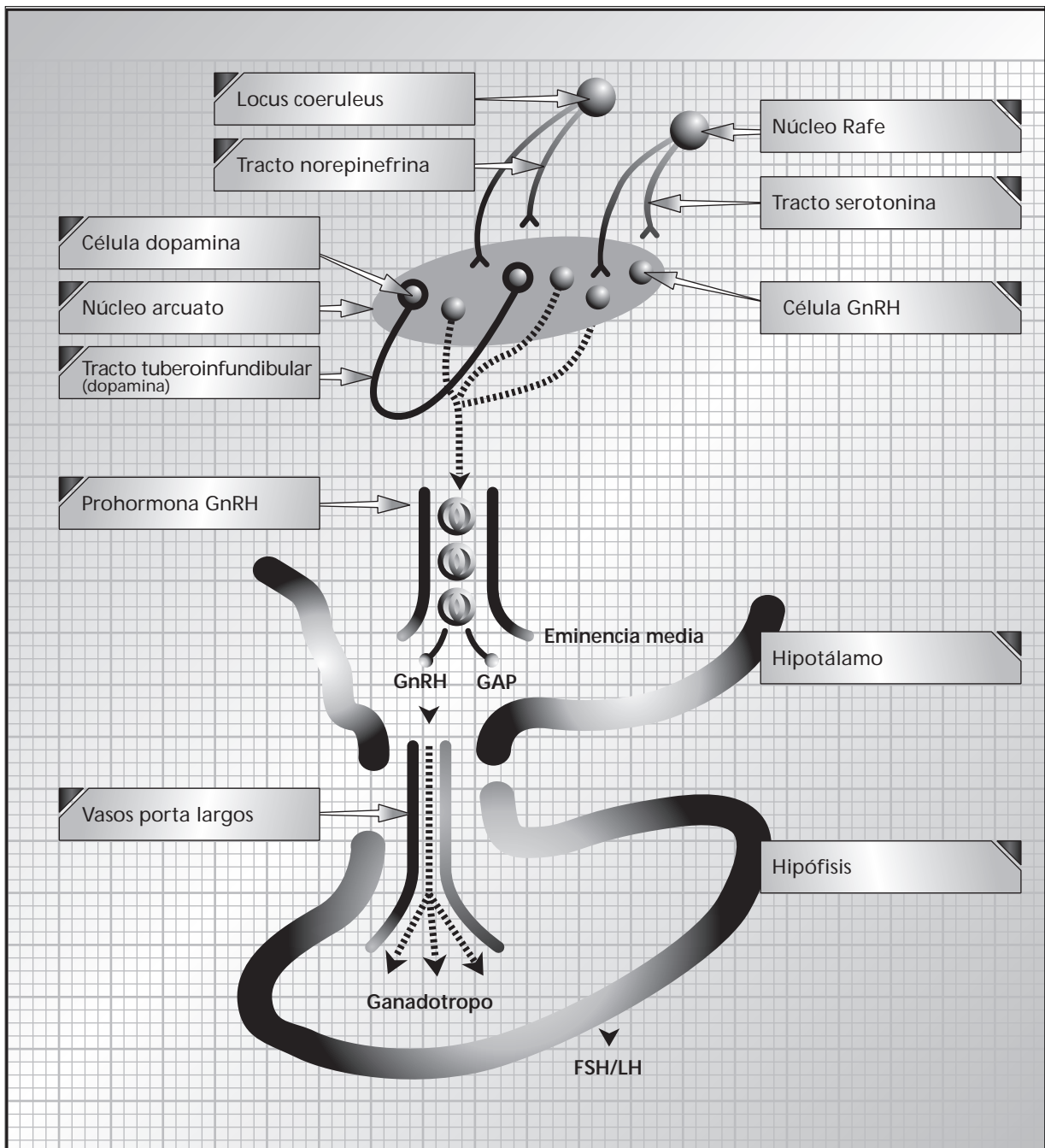


Figura 1.

Secreción hipofisaria de gonadotropinas dependiente de la GnRH. El decapeptido se sintetiza como parte de una gran molécula precursora, la cual es clivada durante su transporte axonal hacia la eminencia media, desde donde la GnRH es liberada a la circulación portal hasta alcanzar el gonadotropo. Diferentes regiones del sistema nervioso central están involucradas en la regulación de este proceso.

de que las mujeres ciegas tienen una función reproductora normal; no obstante, ellas presentan, usualmente, un desarrollo puberal precoz, posiblemente relacionado a los menores niveles de melatonina. En este sentido, el neuropéptido Y es una sustancia producida por neuronas del núcleo arcuato que estimula el apetito.

Sobre este particular, Catzefflis ⁽²¹⁾, demostró que a medida que se incrementan los niveles del neuropéptido Y, concomitante al grado de obesidad, disminuye la secreción de GnRH. Del mismo modo, la serotonina, producida en los núcleos del rafe mesencefálico, y el GABA, poseen un efecto inhibitorio sobre el núcleo arcuato. Por último, la acción de otros neuropéptidos como la sustancia P y el péptido intestinal vasoactivo, es todavía controversial.

Los moduladores periféricos

La inhibina es una glucoproteína gonadal compuesta por una subunidad α unida mediante enlaces disulfúricos a una subunidad $\beta\beta$ ó βA , lo que determina que se forme inhibina A (α - βA) o inhibina B (α - $\beta\beta$). La inhibina es producida básicamente por células granulosa, aunque se ha encontrado también en células luteínicas, placenta, hipófisis, cápsula suprarrenal, hígado, bazo, cerebro y médula espinal.

La inhibina, in vitro, puede actuar sobre las células tecales modulando la producción de andrógenos, y sobre la hipófisis inhibiendo la síntesis y liberación de FSH por el gonadotropo, además que disminuye la sensibilidad a la GnRH, posiblemente

reduciendo la cantidad de sus receptores.

Los estudios in vivo, sobre la acción de la inhibina, han demostrado que los niveles plasmáticos cambian a lo largo del ciclo menstrual en forma inversa a los niveles de FSH, lo que sugiere que existe un efecto inhibitorio sobre la liberación de FSH por parte de la inhibina, como un mecanismo folicular para regular su propio desarrollo.

Por contraste, la activina es una combinación homodimérica de las subunidades beta de la inhibina, que fue aislada primero en las células granulosas del ovario, pero puede ser producida al nivel de otros tejidos. Esta glicoproteína tiene un efecto estimulador local sobre la secreción de FSH en la hipófisis y además aumenta la respuesta de las células de la granulosa a esta gonadotropina.

Por su parte, la foliculostatina es una glucoproteína aislada en el líquido folicular en varias formas moleculares, que parece actuar como una hormona inhibitoria de la FSH hipofisaria.

Las investigaciones sugieren que tiene un efecto supresor sobre la activina, tanto en el ámbito ovárico como hipofisario, neutralizando su acción estimuladora sobre la secreción y la respuesta a la FSH. En cambio, la leptina es una proteína sintetizada principalmente en el tejido adiposo, la cual interviene en la regulación del metabolismo y del apetito, así como tiene un papel en la reproducción, mediante acciones en el ámbito central y periférico.

En relación con su papel como regulador de la fertilidad, esta hormona estimula la producción de LH y tiene una acción trófica sobre los ovarios, donde incrementa el desarrollo folicular y aumenta la producción de estradiol ⁽²²⁾. Sin embargo, el papel exacto de la leptina en la esteroidogénesis intragonadal es desconocido ⁽²³⁾. Es muy importante señalar la relación de la leptina con la activación del generador de pulsos de GnRH en el inicio de la pubertad; en efecto, ella parece ser una señal que informa al hipotálamo de que las reservas energéticas contenidas en los adipocitos son suficientes como para suplir las demandas necesarias para la reproducción ^(23,24).

En definitiva, debido a que la leptina es una hormona recién descubierta, cuya investigación que la compromete está en fase incipiente, dista mucho de estar aclarado su papel en la reproducción. Muy probablemente, no es la única sustancia que controla la función reproductora y la homeostasis metabólica.

La inmunología neuroendocrina

Desde hace poco tiempo se ha confirmado la interacción neuroinmunoendocrina en la regulación del ciclo menstrual. Sorpresivamente, se ha establecido que varios neuropéptidos, hormonas y receptores específicos, son expresados en células nerviosas, endocrinas e inmunológicas, así como muchos de los productos liberados por los linfocitos modulan diversas funciones neuroendocrinas ⁽²⁵⁾. Asimismo, se han descrito varias hormonas hipofisarias que se unen a receptores sobre linfocitos, tales como

vasopresina, oxitocina, endorfinas, MSH y LH. Además, existen vías alternativas regulatorias del SNC sobre el sistema endocrino, que incluyen la secreción de catecolaminas y neuropéptidos del sistema nervioso autónomo que inerva los núcleos linfáticos, el timo y el bazo. Adicionalmente, estas glándulas son influenciadas por ciertas hormonas que regulan su función ⁽²⁵⁾. Del mismo modo, se ha confirmado que muchas células nerviosas y endocrinas sintetizan citoquinas, las cuales presentan funciones paracrinas sobre el eje HHO. Además, vías neuronales del hipotálamo medio basal contienen interleuquinas (IL-1b, IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a) ⁽²⁵⁾. Estas vías tienen importancia en procesos inflamatorios, en los cuales se ha observado la reducción de los pulsos de FSH y LH ⁽²⁵⁾. Sobre este particular, Rivest y Rivier ⁽²⁶⁾, reportaron la pérdida del ritmo ultradiano normal de las gonadotropinas debido al estímulo de citoquinas sobre la secreción de CRH. También, es muy bien conocido el papel inmunosupresor de ciertas hormonas como la progesterona ⁽²⁷⁾.

Los factores de crecimiento

Los factores de crecimiento son péptidos que controlan la división y diferenciación celular que actúan en forma paracrina, autocrina e intracrina, es decir, ejercen su acción sobre receptores ubicados en células vecinas o en ellas. Estas acciones se diferencian de los factores endocrinos estudiados hasta el momento, los cuales interactúan con receptores ubicados a distancia, lo cual, usualmente incluye un viaje por la circulación sanguínea. En este sentido, muchos de

los factores de crecimiento tienen funciones específicas sobre la regulación del eje HHO, por tanto, nos parece de interés referirnos a continuación, específicamente, a algunas de estas acciones.

El factor de crecimiento transformante (TGF-b) es un homodímero que amplifica los efectos estimulatorios de la FSH sobre los ovarios ⁽²⁷⁾. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) es un péptido que estimula la división celular de las células de la granulosa. El factor de crecimiento insulínico I (IGF I) potencia la acción de la LH sobre las células de la teca, mientras el IGF II, hace lo mismo sobre las células de la granulosa ⁽²⁸⁾.

Existen, a su vez, unas proteínas transportadoras de IGF (IGFBP), las cuales regulan la cantidad accesible de éstas a los receptores. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) incrementa el flujo sanguíneo portal y hacia los folículos ⁽²⁹⁾. El factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) es un polipéptido que presenta capacidad mitógena sobre las células de la granulosa ⁽²⁹⁾.

El sistema de las interleuquinas tipo 1 se encuentra formado por: IL-1 α , IL-1 β e IL-1ra (receptor antagonista), con función inhibitoria sobre la acción de la LH y hCG sobre las células lúteas; además su incremento a la mitad del ciclo se ha asociado a la elevación térmica de aproximadamente 0,4°C, normalmente asignada a la progesterona ⁽²⁹⁾. El TNF- α es una proteína no glicosilada, que modula la producción de prostaglandinas y progesterona, con un posible papel inhibitorio sobre la aromatización (se presentan niveles elevados en los folículos atróficos) ⁽²⁸⁾.

Los conceptos psicológicos

Es un hecho sobradamente conocido la influencia que ejercen los estados emocionales sobre la función del ciclo menstrual. En este sentido, el sistema nervioso autónomo, el límbico y el endocrino se integran para coordinar diversas respuestas ante estímulos externos o internos ⁽⁶⁾.

De esta manera, distintos centros cerebrales son capaces de modular la liberación cíclica de gonadotropinas inducida por la GnRH. Fundamentalmente, se producen las ampliamente conocidas hormonas de estrés: prolactina, hormona del crecimiento y ACTH, así como otras sustancias como las betaendorfinas, catecolestrógenos y citoquinas, y las hormonas vasopresina y oxitocina, todas las cuales participan en la regulación del estado de ánimo, la conducta y el aprendizaje.

A manera práctica, cabe citar como ejemplos clínicos de influencia de la psiquis sobre el eje HHO a la pseudociosis, la amenorrea funcional hipotálamica por estrés, la bulimia y la anorexia nerviosa.

Adicionalmente, ciertos rasgos de la personalidad tienen notable influencia sobre la tolerancia al estrés, respuestas ante tratamientos de infertilidad y actitud frente un aborto o un fracaso de una técnica de reproducción asistida ⁽³⁰⁾. Es interesante resaltar las evidencias que apuntan hacia los factores psicológicos en muchos casos de pacientes con hiperprolactinemia, que presentan clínica de amenorrea y galactorrea, sin ninguna evidencia de prolactinoma ⁽³⁰⁾.

Los aspectos vasculares

Los ovarios exhiben ciclos de crecimiento y regresión periódicos que requieren concomitantemente, cambios proporcionales en la intensidad del flujo sanguíneo, para garantizar el aporte adecuado de oxígeno y nutrientes. Estos cambios vasculares involucran un proceso de formación de nuevos capilares a partir de los ya existentes, que se conoce como angiogénesis. En este sentido, existen diversos factores que promueven o inhiben la angiogénesis, los cuales deben actuar en un perfecto equilibrio.

Básicamente, los factores angiogénicos más importantes están ligados a dos familias de proteínas caracterizadas por su capacidad para fijar a la heparina, que son las familias del VEGF y el FGF, los cuales fomentan la proliferación y la migración de las células endoteliales y la permeabilidad vascular.

A su vez, los factores antiangiogénicos específicos, antagonizan los efectos de los primeros, e incluyen a la angiostatina y la endostatina, entre muchos otros⁽³¹⁾. El establecimiento de una red vascular adecuada es esencial en la foliculogénesis y el desarrollo y mantenimiento del cuerpo lúteo, lo cual garantiza el paso rápido de nutrientes y oxígeno hacia las células granulosas y lúteas, indispensable para el desarrollo folicular normal. Esto nos lleva a especular acerca del papel de los factores angiogénicos en los procesos de selección del folículo dominante, o de atresia folicular. Hoy sabemos, que las alteraciones en el proceso de la angiogénesis pueden observarse en patologías tales como

el síndrome de ovarios poliquísticos, la insuficiencia del cuerpo lúteo y el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

Indudablemente, la regulación hormonal del ciclo menstrual está relacionada a los procesos angiogénicos. Curiosamente, la FSH y LH, parecen ser los reguladores principales de la angiogénesis en el ovario⁽³¹⁾.

Por ejemplo, se ha observado que la LH y la hCG estimulan la producción del ARN_m del FGF y VEGF en las células granulosas.

Asimismo, el 17β-estradiol induce la producción de VEGF y FGF, en las células granulosas y lúteas. También se ha reportado que la administración de antagonistas de la GnRH, suprimen el pico de LH y la expresión paralela de VEGF en el ovario.

Estas observaciones revisten particular interés, pues estos nuevos conocimientos generan adicionalmente nuevas terapias, tales como los anticuerpos anti-VEGF, los cuales pueden ser de utilidad en procesos donde la permeabilidad vascular está incrementada anormalmente, como en el caso del SHO, los cuales revertirían la acumulación de trasudado y la hemoconcentración⁽³¹⁾.

Las fases del ciclo menstrual e interacción del eje hipotálamo-hipófisis-ovario

Clásicamente, el ciclo menstrual normal se ha dividido en tres estadios: primero, la fase folicular, en donde una cohorte de folículos es reclutada, seleccionándose un folículo dominan-

te; dos, el período ovulatorio, cuando se libera al oocito; y tres, la fase lútea, caracterizada por el desarrollo del cuerpo amarillo⁽³²⁾. Entre la fase lútea y la fase folicular se presenta la menstruación.

La fase folicular

La primera mitad del ciclo menstrual se caracteriza por el desarrollo de una serie de folículos en el interior del ovario, los cuales crecen paralelamente a la actividad hipotalámica, debido a los pulsos de GnRH cada 60 a 90 minutos, y de la hipófisis, con el aumento de los niveles de gonadotropinas.

En los folículos se produce el crecimiento de los oocitos, la síntesis de los andrógenos (células de la teca) y del estradiol (células granulosas). No obstante, el desarrollo folicular hasta la fase antral temprana es independiente de la acción de las gonadotropinas⁽³³⁾.

Posteriormente, un folículo dominará sobre toda la cohorte, evitando la atresia, cuando la FSH disminuya concomitante al aumento de la producción de estradiol e inhibina.

Hoy sabemos que la selección del folículo dominante está determinada por su mayor número de células granulosas, ventaja en la concentración de receptores para FSH, más avanzado desarrollo, predominio de la vascularización tecal, más alta facilidad para el paso de las gonadotropinas, superior cantidad de líquido folicular y supremacía para la producción de esteroides y factores de crecimiento⁽²⁹⁾.

La fase ovulatoria

Al final de la fase folicular, aproximadamente dos días antes de la ovulación ocurre una oleada de LH concomitante a una marcada elevación de la frecuencia de GnRH. La oleada ovulatoria de GnRH se produce cuando los niveles plasmáticos de estradiol sobrepasan el umbral de 150-200 pg/ml y se mantienen durante 36 a 48 horas, aunque probablemente, la progesterona también colabore en este impulso ⁽¹⁸⁾.

El mecanismo de acción se debe a la capacidad del estradiol para aumentar la liberación de la GnRH y la síntesis de su ARNm y, concomitantemente, eleva la sensibilidad del gonadotropo para la GnRH hasta 20 o 50 veces, lo cual permite que se produzca la oleada ovulatoria de la LH. El mencionado aumento del umbral del estradiol estimula la secreción de LH, mientras que, a su vez, bloquea la liberación de FSH ⁽¹⁸⁾. Aproximadamente unas 36 horas después del pico de LH se produce la ovulación.

Es conveniente aclarar que recientemente se ha cuestionado la necesidad de la LH en los programas de inducción de la ovulación, no obstante, su papel en el ciclo menstrual normal no admite controversias ⁽³⁴⁾. Por otra parte, actualmente ya se producen las hormonas LH, hCG y FSH recombinantes, que se utilizan en tales programas con mucho éxito.

La fase lútea

En el sitio de la ovulación se forma un cuerpo amarillo a partir del folículo roto que es el responsable de la secre-

ción de los estrógenos y la progesterona, que tiene lugar durante la segunda mitad del ciclo. Durante esta fase, el patrón de las gonadotropinas cambia, el intervalo entre los pulsos de LH aumenta progresivamente y la amplitud alcanza valores máximos, alrededor de 15 mU/ml.

No obstante, a medida que progresa la fase lútea, se desarrolla un patrón de baja amplitud y baja frecuencia, principalmente, como consecuencia del incremento del tono opioide que inhibe los pulsos de GnRH. Por consiguiente, se suprime la secreción de gonadotropinas, lo cual asegura que no maduren otros folículos.

El cuerpo amarillo es una glándula endocrina temporal que persiste funcionalmente por espacio de aproximadamente dos semanas, a menos que llegara a ocurrir la fecundación y la implantación, cuando su acción persistirá hasta las 8 semanas de gestación, estimulado por la acción de la hCG producida por el sincitiotrofolasto, de acuerdo con los estudios clásicos de Csapo ⁽³⁵⁾.

Sin embargo, cuando no hay embarazo, se produce la regresión del cuerpo lúteo disminuyendo paulatinamente su función y bajando los niveles plasmáticos de estrógenos, inhibina y progesterona, lo que permite el regreso de los pulsos circadianos de GnRH y, como consecuencia, se suprime la inhibición de la FSH, con lo cual comienza el proceso de maduración folicular para el próximo ciclo.

Es decir, el final de la fase lútea se caracteriza por un nuevo cambio en el patrón de secreción de las gonadotropinas, caracterizado por una eleva-

ción a predominio de la FSH, lo cual es determinante para el crecimiento folicular⁽³³⁾. Finalmente, los cuerpos lúteos involucionan, transformándose en zonas de tejido cicatrizal acelular de color blanco que reciben el nombre de corpus albicans.

Conclusiones

El ciclo menstrual se rige por una variedad de procesos, regulados por mecanismos de diversa índole, tales como los neurológicos, endocrinos, inmunológicos, psicológicos y vasculares.

El exquisito equilibrio entre todos estos procesos y mecanismos es fundamental para el funcionamiento del esquema reproductor de la mujer.

Aunque es un paradigma en lo concerniente a muchos de los mecanismos de control del ciclo menstrual, hoy sabemos explicar la influencia de diferentes estímulos sobre el eje HHO (olfatorios, visuales o emocionales). Adicionalmente, estos conocimientos se han traducido en mejores herramientas diagnósticas para diversas entidades patológicas que aquejan a la mujer y, además, en tratamientos superiores que la benefician.

Referencias

1. **Leyendecker G, Waibel-Treber S, Wildt L.** The central control of follicular maturation and ovulation in the human. *Oxford Rev Reprod Biol* 1990;12:93-146.
2. **Scharrer E, Scharrer B.** Hormones produced by neurosecretory cells. *Recent Prog Horm Res* 1954;10:183-232.
3. **Green JD, Harris GW.** The neurovascular link between the neurohypophysis and adenohypophysis. *J Endocrinol* 1949;5:136-148.
4. **Guillermin R.** Peptides in the brain: the new endocrinology of the neuron. *Science* 1978;202:390-402.
5. **Schally AV, Arimura A, Baker Y, Kastin AJ, Nair RM.** Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1971;43:393-400.
6. **Kupfermann I.** Hypothalamus and limbic system: peptidergic neurons, homeostasis and emotional behavior. In: Kandell ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of neural science*. Third edition. USA: Appleton & Lange; 1991. p.735-749.
7. **Edwards RG, Brody SA.** Principles and practice of assisted human reproduction. USA: WB Saunders Company, 1995.
8. **Schwanzel-Fukuda M, Jorgenson KL, Bergen HT, Weesner GD, Pfaff DW.** Biology of normal luteinizing hormone-releasing hormone neurons during and after their migration from olfactory placode. *Endocr Rev* 1992;13:623-634.
9. **Terán Dávila J.** Amenorrea Primaria. En: Terán Dávila, Febres Balestrini F, editores. *Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana*. Caracas: Editorial Ateproca; 1995. p.293-330.
10. **Yanovsky JA, Cutler GB.** The reproductive axis: pubertal activation. In: Adashi Y, Rock A, Rozenwaks Z, eds. *Reproductive endocrinology, surgery, and technology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p.75-101.
11. **Falck B.** Site of production of oestrogen in rat ovary as studied in micro-transplant. *Acta Physiol Scand* 1959;47:1-10.
12. **Ryan KJ, Petro F, Kaiser J.** Steroid formation by isolated and recombined ovarian granulosa and theca cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1968;28:355-358.
13. **Rangaraju NS, Xu JF, Harris RB.** Progonadotropin-releasing hormone protein is processed with hypothalamic neurosecretory granules. *Neuroendocrinology* 1991;53:20-28.
14. **Knobil E, Plant T, Wildt L, Belchetz PE, Marshall G.** Neuroendocrine control of the rhesus monkey menstrual cycle: Permissive rol of the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science* 1980;207:1371-1376.
15. **Knobil E.** The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 1980;36:53-88.
16. **Haisenleder DJ, Dalkin AC, Ortolano GA, Marshall JC, Shupnik MA.** Pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increased transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo. *Endocrinology* 1991;128:509-517.
17. **Muller M, Renkawitz A.** The glucocorticoid receptor. *Biochem Biophys Acta* 1991;1088:171-182.
18. **Vanegas H.** Regulación neuroendocrina del ciclo menstrual. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. *Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana*. Caracas: Ateproca; 1995. p.15-41.

- 19. Terán Dávila J, Silva Medina C.** El eje hipotálamo-hipófisis-ovario en la regulación neuroendocrina del ciclo menstrual. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1997;57:181-187.
- 20. Ropert JF, Quigley ME, Yen SC.** The dopaminergic inhibition of LH secretion during the menstrual cycle. *Life Sci* 1984;37:2067-2073.
- 21. Catzeflis C, Pierroz C, Rohner-Jeanrenaud F.** Neuropeptide Y administered chronically into the lateral ventricle profoundly inhibits both the gonadotrophic and somatotrophic axis in intact adult female rats. *Endocrinology* 1993;132:224-231.
- 22. Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, Ren H, Kaigting EB, Kuijper JL, et al.** Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 1996;137:3144-3147.
- 23. Baldelli R, Dieguez C, Casanueva FF.** The role of leptin in reproduction: experimental and clinical aspects. *Ann Med* 2002;34:5-18.
- 24. Teppa Garrán AD.** Importancia de la hormona leptina en Ginecología y Obstetricia. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1999;59:35-43.
- 25. Reichlin S.** Neuroendocrine-immune interactions. *N Eng J Med* 1993;329:1246-1253.
- 26. Rivest S, Rivier C.** The role of corticotropin releasing factor and interleukin-1 in the regulation of neurons controlling reproductive functions. *Endocr Rev* 1995;16:177-199.
- 27. Perez Peña E.** Infertilidad, Esterilidad y Endocrinología de la Reproducción. Un enfoque integral. Segunda edición. México: Editorial Amanuense, 1997.
- 28. Hernández ER, Ricciarelli E.** Desarrollo folicular: factores de crecimiento. En: Remohi J, Simón C, Pellicer A, Bonilla-Musoles F. *Reproducción Humana*. España: Editorial McGraw-Hill-Interamericana;1997:10-17.
- 29. Terán Dávila, Febres Balestrini F, Pardo Palma R.** Foliculogénesis y síntesis de esteroides ováricos. En: Terán Dávila, Febres Balestrini F, editores. *Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana*. Caracas: Editorial Ateproca;1995.p.43-76.
- 30. Fernández D, Urdapilleta L.** Aspectos psiconeuroendócrinos de la anovulación y de algunas alteraciones de la reproducción asociadas a condiciones psicológicas. *Reprod Hum* 2002;2:12-21.
- 31. Espinosa Cervantes R, Rosado García A.** Angiogénesis en la fisiología reproductiva. Desarrollo folicular, formación y mantenimiento del cuerpo lúteo. *Ginecol Obstet Mex* 2002;70:17-27.
- 32. Chabbert-Buffet N, Bouchard P.** The normal human menstrual cycle. *Rev Endocr Metab Disord* 2002;3:173-183.
- 33. Gougeon A.** Dynamics of follicle growth in humans. A Model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986;81:81-87.
- 34. Balasch J, Fábregres F.** Is luteinizing hormone needed for optimal ovulation induction?. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:265-274.
- 35. Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG.** Effects of lutectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 1976;115:759-767.