

FISIOLOGÍA FEMENINA ANTES DEL EMBARAZO Y HORMONAS FEMENINAS

Las funciones reproductoras femeninas pueden dividirse en dos fases principales: 1) preparación del cuerpo femenino para la concepción y la gestación, y 2) el propio período de gestación. La reproducción comienza con el desarrollo de los óvulos en los ovarios. En la mitad de cada ciclo sexual mensual se expulsa un único óvulo de un folículo ovárico hacia la cavidad abdominal, junto a los extremos fimbriados de las dos trompas de Falopio. Este óvulo atraviesa una de las trompas de Falopio y llega al útero; si ha sido fecundado por un espermatozoide, se implantará en el útero, donde se desarrollará para convertirse en un feto, una placenta y las membranas fetales y, en último término, un recién nacido.

Un huevo en desarrollo (ovocito) se diferencia en un huevo maduro (óvulo) a través de una serie de etapas denominada ovogenia. Durante el desarrollo embrionario temprano, las células germinales primordiales del endodermo dorsal del saco vitelino migran a lo largo del mesenterio del intestino posterior hasta la superficie externa del ovario, que está revestida por un epitelio germinal, derivado embriológicamente del epitelio de las crestas germinales. En el curso de esta migración, las células germinales se dividen repetidamente. Cada óvulo primordial está rodeado por una capa de células fusiformes del estroma ovárico (el tejido de sostén del ovario), en las que induce características epitelioideas; estas células de tipo epitelioide reciben el nombre de células de la granulosa. El óvulo rodeado de una única capa de células de la granulosa recibe el nombre de folículo primordial. El óvulo, que en esta fase es todavía inmaduro y requiere dos divisiones celulares más para poder ser fecundado por un espermatozoide, se denomina ovocito primario. Las ovogonias en el ovario embrionario completan la replicación mitótica y la primera fase de la meiosis en el quinto mes de desarrollo fetal. Entonces cesa la mitosis de las células germinales y no se forman ovocitos adicionales. Al nacimiento, el ovario contiene aproximadamente de 1 a 2 millones de ovocitos primarios.

La primera división meiótica del ovocito tiene lugar después de la pubertad. Cada ovocito se divide en dos células, un óvulo grande (ovocito secundario) y un primer cuerpo polar de pequeñas dimensiones. Cada una de estas células contiene 23 cromosomas duplicados. El primer cuerpo polar puede someterse o no a una segunda división meiótica y después se desintegra. El óvulo experimenta una segunda división meiótica, y después de que se separan las cromátidas hermanas, se produce una pausa en la meiosis. Si el óvulo es fecundado, tiene lugar la etapa final en la meiosis y las cromátidas hermanas del óvulo se convierten en células separadas.

El sistema hormonal femenino, como el del varón, consta de tres grupos de hormonas:

1. Una hormona liberadora hipotalámica, denominada gonadoliberina u hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).
2. Las hormonas adenohipofisarias, hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), ambas secretadas en respuesta a la hormona liberadora GnRH del hipotálamo.
3. Las hormonas ováricas, estrógenos y progesterona, secretadas por los ovarios en respuesta a las dos hormonas sexuales femeninas adenohipofisarias.

Estas diversas hormonas se secretan a ritmos muy distintos en las diferentes partes del ciclo sexual femenino mensual.

La GnRH del hipotálamo aumenta y disminuye de forma mucho menos drástica durante el ciclo mensual sexual. Se secreta en breves pulsaciones que aparecen por término medio una vez cada 90 min, como ocurre en el varón.

Los años fértiles normales de la mujer se caracterizan por variaciones rítmicas mensuales de la secreción de hormonas femeninas y por las correspondientes alteraciones físicas de los ovarios y otros órganos sexuales. Este patrón rítmico recibe el nombre de ciclo sexual mensual femenino (o, de forma menos precisa, ciclo menstrual). La duración de cada ciclo es, por término medio, de 28 días, si bien puede ser de tan solo 20 días o tan largo como 45 días en algunas mujeres, aunque la prolongación anormal del ciclo se asocia con frecuencia a una menor fertilidad.

Las alteraciones de los ovarios durante el ciclo sexual dependen por completo de las hormonas gonadótropas (o gonadotropinas), FSH y LH, que son secretadas por la adenohipófisis. La FSH y la LH son pequeñas glucoproteínas que tienen pesos moleculares aproximados de 30.000. Los ovarios no estimulados por estas hormonas permanecen inactivos, como ocurre durante la niñez, durante la cual la secreción de gonadotropinas es casi nula. Entre los 9 y los 12 años de edad, la hipófisis comienza a secretar cada vez más FSH y LH, lo que culmina con la iniciación de los ciclos sexuales mensuales normales entre los 11 y los 15 años. Este período de cambio se denomina pubertad y el momento de aparición del primer ciclo menstrual, menarquia. Durante cada mes del ciclo sexual femenino ocurren un aumento y una disminución cíclicos tanto de FSH como de LH, estas variaciones producen los cambios cíclicos en los ovarios que se expondrán en los apartados siguientes. La FSH y la LH estimulan a sus células efectoras en los ovarios, combinándose con receptores altamente específicos de las membranas de las células efectoras ováricas.

En la niña recién nacida, cada óvulo está rodeado por una única capa de células de la granulosa, conjunto al que se denomina folículo primordial, como aparece en la figura. Durante la niñez, se cree que las células de la granulosa nutren al óvulo y secretan un factor inhibidor de la maduración del ovocito, que lo mantiene en su estado primordial, detenido durante todo este tiempo en la profase de la división meiótica. Después, tras la pubertad, cuando la adenohipófisis comienza a secretar FSH y LH en grandes cantidades, los ovarios y, en su interior, algunos de sus folículos inician el crecimiento.

Durante unos pocos días al comienzo de cada ciclo sexual mensual femenino, las concentraciones de FSH y LH secretadas en la adenohipófisis experimentan un aumento ligero o moderado; el ascenso de FSH es algo mayor y precede en unos días al de LH. Estas hormonas, sobre todo la FSH, inducen el crecimiento acelerado de 6 a 12 folículos primarios cada mes. El efecto inicial es la proliferación rápida de las células de la granulosa, con lo que las capas de dichas células se multiplican. Además, las células fusiformes, derivadas del intersticio ovárico, se agrupan formando varias capas por fuera de las células de la granulosa, dando origen a una segunda masa de células denominada teca.

El crecimiento inicial del folículo primario hasta la etapa antral depende sobre todo de la FSH sola. Después se produce un crecimiento muy acelerado, que forma folículos mucho más grandes denominados folículos vesiculares. Este crecimiento acelerado se debe a que:

1. Se secretan estrógenos al interior del folículo, lo que hace que las células de la granulosa formen cantidades crecientes de receptores de FSH, lo que produce un efecto de retroalimentación positiva, haciendo que las células de la granulosa sean incluso más sensibles a la FSH.
2. La FSH hipofisaria y los estrógenos se asocian para estimular también a los receptores de LH en las células de la granulosa originales, permitiendo así la estimulación de estas células por la LH, además de por la FSH, e induciendo un rápido incremento de la secreción folicular.
3. La cantidad creciente de estrógenos del folículo, más el aumento de la LH hipofisaria, actúan en conjunto para inducir la proliferación de las células tecales del folículo y promover su secreción.

La ovulación de la mujer que tiene un ciclo sexual femenino normal de 28 días se produce 14 días después del comienzo de la menstruación. Poco tiempo antes de la ovulación, la pared externa del folículo, que hace relieve, se hincha con rapidez y una pequeña zona del centro de la cápsula folicular, denominada estigma, forma una protuberancia similar a un pezón. En otros 30 min, más o menos, el líquido folicular comienza a rezumar a través del

estigma y unos 2 min más tarde el estigma sufre una gran rotura y un líquido más viscoso, que ha ocupado la porción central del folículo, se vierte hacia fuera. Este líquido viscoso lleva consigo al óvulo rodeado por una masa de varios miles de pequeñas células de la granulosa denominadas corona radiada.

La LH es necesaria para el crecimiento folicular final y la ovulación. Sin esta hormona, incluso aunque estén disponibles grandes cantidades de FSH, el folículo no progresa hasta la etapa de la ovulación. Unos 2 días antes de la ovulación (por razones que no se conocen por completo pero que se tratarán más adelante en este capítulo), el ritmo de secreción de LH por la adenohipófisis sufre un notable aumento, multiplicándose de 6 a 10 veces hasta alcanzar su máximo unas 16 h antes de la ovulación. La FSH también aumenta dos o tres veces al mismo tiempo y las dos hormonas actúan de forma sinérgica para hacer que el folículo se hinche con rapidez en los últimos días previos a la ovulación. La LH tiene también el efecto específico de convertir a las células de la granulosa y de la teca en células secretoras, principalmente de progesterona.

Durante las primeras horas tras la expulsión del óvulo del folículo, las células de la granulosa y de la teca interna que quedan se convierten con rapidez en células luteínicas. Aumentan dos veces o más de diámetro y se llenan de inclusiones lipídicas que les dan un aspecto amarillento. Este proceso recibe el nombre de luteinización y el conjunto de la masa de células se denomina cuerpo lúteo. Las células de la granulosa del cuerpo lúteo desarrollan un extenso retículo endoplásmico liso que forma grandes cantidades de las hormonas sexuales femeninas progesterona y estrógenos (con más progesterona que estrógeno durante la fase lútea). Las células de la teca producen principalmente los andrógenos androstenodiona y testosterona, en vez de hormonas sexuales femeninas. Sin embargo, la mayor parte de estas hormonas son convertidas por la enzima aromataasa en estrógenos, hormonas femeninas, por las células de la granulosa. La transformación de las células de la granulosa y de la teca interna en células luteínicas depende de manera primordial de la LH secretada por la adenohipófisis. De hecho, esta función es la que dio a la LH el nombre de «luteinizante, por «amarilleante». Cada 28 días, aproximadamente, las hormonas gonadótropas de la adenohipófisis hacen que comiencen a crecer de 8 a 12 nuevos folículos en los ovarios. Uno de estos folículos acaba «madurando» y se ovula en el 14 ° día del ciclo. Durante el crecimiento de los folículos se secretan principalmente estrógenos. Tras la ovulación, las células secretoras del folículo que se ovula se convierten en un cuerpo lúteo que secreta grandes cantidades de las principales hormonas femeninas, progesterona y estrógenos. Pasadas otras 2 semanas, el cuerpo lúteo degenera y, a la vez que esto sucede, las hormonas ováricas, estrógenos y progesterona, disminuyen mucho y comienza la nueva menstruación, tras la que se inicia un nuevo ciclo ovárico.