



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico para sus graduados en provincia**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

I. Capítulo

CICLO SEXUAL OVULATORIO

En un ciclo ovulatorio, participan una serie de estructuras anatómicas estableciéndose una acción recíproca compleja de factores hormonales y nerviosos. Las siguientes estructuras están involucradas en tal proceso:

1. el ovario, con sus productos secretorios estrógenos y progesterona;
2. la hipófisis que libera tres principios gonadotróficos: hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y prolactina u hormona luteotrófica (LTH);
3. el hipotálamo que estimula e inhibe la secreción de gonadotropinas pituitarias al liberar en el sistema portal hipofisiario principios químicos específicos: factor liberador de FSH (FSH - RF), factor liberador de LH (LH - RF) y factor inhibitorio de prolactina (PIF); y
4. varias estructuras nerviosas localizadas sobre el hipotálamo, tales como la corteza cerebral, el sistema límbico, la amígdala, el hipocampo, etc.

Poca atención se ha prestado a los centros nerviosos superiores al hipotálamo, no obstante que se reconoce generalmente que el estímulo neural que inicia el proceso de ovulación se origina fuera del hipotálamo, en regiones cerebrales desconocidas, que se denominan comunmente " relojes biológicos ". Aún se discute si sólo un " reloj biológico " es responsable de todo el proceso o si varios están involucrados (uno para cada uno de los muchos fenómenos rítmicos, que son característicos en cada ciclo ovulatorio). En la descripción

que sigue, se postulará la existencia de sólo uno de ellos, el que rige la liberación de FSH-RF, y cada uno de los eventos que tienen lugar después de la liberación de este factor se considerará como la consecuencia automática del evento precedente.

El ciclo ovulatorio se inicia cuando el "reloj biológico" extrahipotalámico que controla la secreción de FSH, desencadena la liberación de FSH-RF a los vasos portales pituitarios; éste produce liberación de cantidades de FSH suficientes para que cierta cantidad de folículos comience su evolución madurativa, si bien sólo uno de ellos alcanzará a constituir el folículo de Graaf; los demás se atresian y degeneran rápidamente. La mayoría de los folículos que comienzan a desarrollarse en cada ciclo se atresian cuando alcanzan un diámetro de 0.5 a 1 mm. Se desconoce el mecanismo que determinará cuales y cuántos folículos se desarrollarán en cada ciclo y cual folículo se transformará en "líder". Es posible que esta selección se produzca en el ciclo previo o aún antes y que se relacione con el tiempo y la morfología, de manera que el primer folículo que es capaz de responder a FSH, adquiera la capacidad de erigirse como "líder" secretando estrógenos y sensibilizándose a FSH y LH como destacaremos más adelante. Los folículos que no sobrepasan el diámetro de 1 mm se atrofiarían por un mecanismo independiente del estado del ciclo o de las modificaciones de niveles de gonadotropina y esteroides.

Los folículos primarios, constituidos por una célula germinal, rodeada por una capa de células llamadas foliculares primarias yacen en la capa profunda de la cortical del ovario. Por efecto de la actividad FSH comenzando su ciclo evolutivo, va acercándose a la superficie ovárica, al tiempo que las células foliculares primarias entran en activa proliferación, disponiéndose en varias capas, constituyendo las células de la granulosa. En el interior de estas capas, va insinuándose una cavidad, llamada cavidad folicular, dispuesta en forma tal que separa la superficie ovárica de la célula germinal. La cavidad folicular se llena de un líquido o licor folicular, cuya naturaleza se interpreta como dependiente de transformaciones protoplasmáticas de las células de la

granulosa, o bien de una disolución de las mismas, o como producto de secreción de ellas, o de estructuras periféricas o tecas, a las que luego nos referimos. Al exagerarse los fenómenos de multiplicación de las células de la granulosa, así como al aumentar el contenido de la cavidad folicular, se provoca aumento de tamaño del folículo y la localización de la célula germinal en una especie de eminencia hacia la cavidad folicular que se conoce con el nombre de cumulus ooforus. Simultáneamente, el folículo va aproximándose a la superficie del ovario llegando a solevantarla. Se constituye así el folículo de Graaf, alrededor del cual el estroma ovárico se organiza en dos capas una rica en células de núcleos redondos regulares, muy vascularizada, denominada teca interna y otra formada especialmente por fibras conjuntivas, llamada teca externa, que le confiere mayor resistencia a las presiones y mayor independencia hitológica y funcional.

El folículo madurante líder, en un momento adquiere la capacidad de responder a las pequeñas cantidades de LH que son secretadas en cantidades basales durante el ciclo.

Consecuentemente puede iniciarse la secreción de estrógenos (17 β estradiol, estrona y estriol) cuya concentración va progresivamente aumentando. El aumento de estrógenos circulante determina cambios morfológicos en el endometrio, epitelio vaginal y moco cervical, que en conjunto constituyen la fase estrogénica o proliferativa del ciclo.

La función primordial de FSH es estimular el crecimiento folicular. FSH se acumula en poca cuantía, ya que su síntesis continuada parece ser necesaria para suplir las demandas de su entrega; no sucede lo mismo con LH que se almacena en hipófisis en cantidad suficiente para responder a un estímulo por parte del factor liberador, en el momento oportuno.

La producción de FSH y LH está regulada por un mecanismo feed-back. En esta forma se explica su elevación después de la castración o de la menopausia, así como su depresión después de la administración de estrógenos. El mecanismo feed-back negativo de estrógenos es de efecto rápido; ad-

ministrando a mujeres post menopáusicas por infusión continua a razón de 100-150 gamas/24 hrs., lo que corresponde al ritmo secretorio de estrógenos de la fase proliferativa precoz, después de 6 horas de consumada la infusión, se asiste a una depresión de los niveles de gonadotropinas. La respuesta en niveles de FSH a la administración de estrógenos, depende de la tasa circulante de ellos. En efecto a niveles bajos de estrógenos, como sucede en la castrada post menopausica, bastan pequeños incrementos en ellos, para apreciar intensas modificaciones en niveles de FSH. En cambio, en niveles de estrógenos superiores, como los observados durante el ciclo menstrual, grandes incrementos de estrógenos producen sólo leves cambios en tasas de gonadotropinas.

Estrógenos ejercen también un efecto feed-back positivo sobre secreción de LH, no sobre FSH.

Trasladados estos hechos a los fenómenos observados durante el ciclo sexual, en la fase proliferativa tardía, cuando estrógenos se elevan, se asiste a una disminución de FSH, por efecto del mecanismo feed-back negativo. No sucede igual depresión sobre la tasa de LH ya que en este caso están jugando algunos efectos feed-back positivos y negativos simultáneos. Algunas evidencias indican que la acción negativa de estrógenos sobre secreción de LH opera a un nivel inferior que para FSH, con lo que puede considerarse que a lo largo del ciclo este efecto negativo de estrógenos sobre LH es de intensidad máxima, por lo que las variaciones LH serían insignificantes.

El rápido crecimiento del folículo y la elevación casi exponencial de la tasa de estrógenos en la fase proliferativa tardía, cuando los niveles de FSH están decreciendo permiten sostener que el folículo a medida que madura se va haciendo más sensible a la estimulación gonadotrópica.

La atresia de folículos que alcanzarán diámetro de 1 a 3 mm. y que serían los responsables de la secreción de andrógenos, constituyendo el llamado "tejido intersticial glandular" y que ocurre en fase pre-ovulatoria puede

ser la consecuencia de la disminución del nivel de FSH, la que no influiría sobre el folículo que va a madurar, ya que está protegido por su propia producción de estrógeno. La caída del FSH puede tener influencia negativa sobre folículos más pequeños, que no han alcanzado mayor grado de evolución y que por eso no producen estrógenos, quedando más expuestos a cambios de niveles de FSH. También existe la posibilidad de que la atresia sea favorecida por el efecto local de los mismos andrógenos ováricos cuya producción adquiere jerarquía funcional durante la fase folicular.

Cuando el proceso de maduración folicular alcanza el estado del folículo de Graaf, por efecto del funcionamiento cíclico del núcleo preóptico hipotalámico, se produce y entrega una cantidad suplementaria de LRF que determina un máximo de secreción de LH, de duración relativamente corta, conocida como "peak de LH".

El "peak de LH" interviene en las fases finales de la maduración del folículo de Graaf, ruptura folicular y expulsión del oocito. Hay suficiente información que permite sustentar la idea que la elevación de estrógenos al final de la fase proliferativa actúa como "gatillo" que determina la aparición del "peak de LH" (Evidencias directas sobre el efecto de estrógenos sobre LH se han logrado con el uso de anticuerpos que neutralizan específicamente el estradiol y que al ser administrados a ratas provocan suspensión de entrega de LH y por supuesto de ovulación; pero administrados simultáneamente con estrógenos no determinan la supresión de LH y por ello la ovulación se producirá regularmente).

Progesterona que bajo ciertas circunstancias estimula entrega de LH no presenta modificaciones en sus niveles antes del "peak LH" y el pequeño aumento de su concentración plasmática durante el período ovulatorio es consecuencia, más que causa del "peak LH".

Aún cuando la secreción de LH es proporcional al estímulo hipotalámico, a través del factor liberador, su ritmo de secreción puede depender de la cantidad de LH almacenada en la hipófisis; la importancia de este factor como elemento limitante en la cantidad de LH secretada, está señalado por la evidencia en la mujer que al tiempo de la ovulación

muestra una caída significativa en el contenido pituitario de LH.

El mecanismo que regula la duración del "peak LH" es desconocido.

La remoción del estímulo que inicialmente conduce la aparición del "peak LH" representado por la caída brusca de estrógenos plasmáticos, podría ser un factor de control de su duración.

Podrían considerarse como factores adicionales la depleción pituitaria de LH, el decaimiento del factor liberador hipotalámico por la puesta en marcha del mecanismo que representa la elevación de la concentración de progesterona.

Un adecuado suministro de LH no asegura la ovulación, ya que ésta ocurre sólo si el folículo ha alcanzado un estado total de maduración que le permita responder al estímulo de luteinización. El momento del suministro de LH es controlado por el nivel de estrógenos y como la producción de éstos es función del desarrollo folicular resulta que LH y maduración morfológica están ligados en el tiempo.

El efecto de progesterona sobre LH se hace inhibitorio sea por aumento de sus niveles, o bien por alteración de la relación Estrógeno Progesterona que determina este aumento. El hipotálamo sería el sitio de acción de este efecto inhibitorio.

Concomitante con el "peak LH", existe un significativo, pero discreto "peak FSH", que puede representar una sobreposición en el mecanismo de entrega central. Por otra parte, hay evidencias que progestágenos estimulan entrega de FSH y su "peak" podría ser la respuesta al discreto aumento de la progesterona durante el período ovulatorio.

El rol de FSH en el fenómeno ovulatorio es desconocido. Es improbable que la caída de estrógenos sea responsables del "peak FSH" ya que éste tiene lugar antes que niveles de estrógenos comiencen a descender.

La caída del nivel de estrógenos ocurre antes de la ruptura folicular y reflejaría los cambios morfológicos que significa la incipiente luteinización determinada por LH.

La teoría más aceptada actualmente para explicar el fenómeno ovulatorio es la enzimática. Se supone que LH al secretarse en forma importante a la mitad del ciclo activa, a través de la secreción de progesterona la producción, por parte de las células de la teca y/o de la granulosa, una enzima con propiedades colagenolíticas. Esta enzima que se ha denominado colagenasa, es capaz de debilitar el colágeno y/o la sustancia cementante de las paredes del folículo. En esta forma, se adelgaza o debilita progresivamente una de las paredes, en general aquella que está en relación con la superficie ovárica. Se forma así lo que se llama "estigma" que se abre como un porro, sin rasgarse, dando salida al licor folicular, el que arrastra el cumulus ooforus, el que por la acción de la misma colagenasa se ha liberado del resto de las células de la granulosa. (Biology of Reproduction Suppl. 2 : 64, 1970).

La célula germinal es expulsada al estado de oocito secundario y completa su desarrollo al expulsar el segundo corpúsculo polar, transformándose en óvulo, lo que sucede fuera del ovario.

La ruptura folicular ocurre entre 16 y 24 horas después del "peak LH".

El resto folicular se organiza en una nueva estructura, el cuerpo lúteo, que produce grandes cantidades de progesterona, sin dejar de entregar estrógenos.

En la organización del cuerpo lúteo, se distinguen varias etapas sucesivas:

1. período de proliferación a hiperemia, durante el cual, una vez reparada la herida a través de la cual salió la célula germinal, los capilares de la teca se dilatan ampliamente; las células de la granulosa y de la teca interna entran en activa proliferación, lo que se evidencia en numerosas figuras mitóticas y se cargan de lipoides y grasa respectivamente.

2. período de vascularización, en el cual los capilares de la teca interna, dilatados se rompen, y su sangre, insinuándose entre las células de la granulosa en proliferación llega al centro del folículo, mezclándose con los restos del licor folicular, al tiempo que se coagula. Se constituyen nuevos vasos a partir de los endoteleios capilares, lo que permitirá adecuada nutrición de la capa granulosa, por su activa proliferación dentro de un espacio limitado se pliega. Continúa la sobrecarga de elementos lipóidicos pigmentados en la granulosa, cuyas células se hacen redondeadas y claras, transformándose en células luteínicas, que producen progesterona y estrógenos.
3. período de florecimiento y madurez durante el cual se ha completado la formación de la red vascular dentro del cual se vacía el material hormonal.
4. período de regresión o involución que se presenta sólo si no ha ocurrido la fecundación y durante el cual las células luteínicas disminuyen de tamaño, aumenta el tejido conectivo que llega a ser predominante estrechando los capilares, con lo que se produce la retracción del cuerpo lúteo, originándose el cuerpo albicans.

La luteinización del folículo es iniciada por LH, antes de la ovulación. La presencia de la célula germinal dentro del folículo representaría un factor local que la retardaría o la haría más lenta, ya que si se extrae del foliculo en maduración, la granulosa luteiniza inmediatamente constituyéndose el cuerpo lúteo; el cuerpo lúteo formado tiene una vida efímera que no sobrepasa los 4 días. En la especie humana, la luteinización no se encuentra necesariamente en relación causal con la ovulación. En mujeres, a las que se administró medroxiprogesterona de acción prolongada, se presentó luteinización de la teca interna de folículos atresícos y quísticos, lo que podría atribuirse con la mayor probabilidad a un trastorno del equilibrio hormonal y por lo tanto, a la regulación hormonal sistémica. Otro argumento en favor del aserto lo constituye el tratamiento de mujeres normales con 1000 a 2000 U.I. de gonadatropina coriónica, diariamente durante los días 6 a 16, la que suprimió la ovulación y no obstante indujo a la luteiniza -

ción tanto de la granulosa como de la teca con diversos grados de atresia en todos los folículos excepto en los primarios.

FSH parece no tener influencia en el proceso de luteinización.

La fase lútea del ciclo está señalada por aumento del nivel plasmático de progesterona, estradiol, estriol, 17 alfa hidroxiprogesterona y andrógenos, especialmente androstenediona.

La acción sinérgica de estrógenos y progesterona, induce la óptima condición para la implantación del óvulo fecundado en el endometrio, al adquirir por su efecto características secretorias, lo que justifica la denominación de fase secretoria con que se conoce el período del ciclo que sigue a la ovulación. La progesterona también modifica las características del epitelio vaginal y del moco cervical y por otra parte, suprime la síntesis de FSH-RF y mantiene la secreción de FSH a un nivel muy bajo, durante la segunda fase del ciclo (efecto feed-back negativo de la progesterona).

De acuerdo con criterios histológicos y biológicos, el cuerpo lúteo humano alcanza máxima maduración 8 - 9 días después de la ovulación.

Se ha pensado que en la especie humana, su funcionamiento es autónomo, independiente de FSH y LH, ya que en mujeres hipofisectomizadas, en quienes se ha inducido la ovulación artificialmente con HMG (Human Menopausal Gonadotrophin) y una sola aplicación de HCG (Human Corionic Gonadotrophin), muestran un funcionalismo normal del cuerpo lúteo que sigue a la ovulación, de acuerdo al perfil hormonal. Sin embargo al reemplazar HCG por LH humana, se puede observar que la aparición del sangramiento genital se posterga en la misma medida que se prolonga la administración de LH, aún cuando se use en dosis pequeñas y el perfil hormonal adquiere caracteres similares a los del ciclo normal. De estas experiencias, parece deducirse que el cuerpo lúteo normal requiere presencia continua de pequeños aportes de LH, pero que su capacidad secretoria rápidamente declina 9 a 11 días después de la ovulación.

Si el cuerpo lúteo no recibe estímulo gonadotrópico adicional, como sucede al comienzo del embarazo bajo la forma de gonadotropina coriónica humana, se inicia el proceso de luteolisis. En la especie humana, parece que LTH no es necesaria para la función normal del cuerpo lúteo.

El mecanismo de degeneración del cuerpo lúteo permanece desconocido. Puede ser consecuencia de características inherentes a la célula o de factores luteolíticos que aumentan durante la última parte de la fase lútea. No hay evidencias en la especie humana de un factor luteolítico uterino descrito en ovejas, otras especies

Cuando el cuerpo lúteo termina su función, los niveles de estrógenos y de progesterona en el plasma descienden abruptamente, lo que determina por una parte que el endometrio quede sin estímulo y se descame en forma de una hemorragia menstrual y por otra parte que se elimine la inhibición de la síntesis de FSH-RF y se acumule éste en el hipotálamo. En esta forma, cuando el "reloj biológico" transmite al hipotálamo el estímulo para iniciar un nuevo ciclo ovulatorio, el mensajero esencial para activar la pituitaria está disponible en el hipotálamo en cantidades suficientes, con lo que el proceso de un nuevo ciclo ovulatorio puede iniciarse de nuevo.

Además de las interacciones reguladoras de progesterona que se suceden en la descripción que antecede, se ha demostrado que progesterona prescindiendo de su acción sobre el nivel hipotálamo-hipofisiario, puede ejercer un efecto inhibitor local retrasando la maduración de los folículos en el mismo ovario, como parece deducirse de las experiencias que se señalan a continuación. En mujeres a las que se administró el día 5° del ciclo 1 mgrs. de progesterona en ambos ovarios o bien en el ovario que en el ciclo anterior no había producido cuerpo lúteo, se aprecia retraso de la ovulación y prolongación de la duración del ciclo. En otras mujeres a las que se administró la misma dosis en el ovario que contenía el cuerpo lúteo formado en el ciclo anterior no se observaron perturbaciones ni en la ovulación ni en la duración del ciclo. (Geburtsh.u. Frauenheilk 30: 347, 1970). Parece ser que el efecto local de la progesterona secretada por el cuerpo lúteo es

un factor regulador en la alternancia de los ovarios durante la ovulación.

Mecanismo de regulación hipofisiaria (Feed-back mechanism)

En la descripción que precede, se han hecho intervenir dos principios hipotalámicos independientes, el FSH-RF y el LH-RF. En el estado actual de nuestros conocimientos, el mantenimiento de este mecanismo de regulación muy complejo sería la consecuencia de la interacción de esteroides sexuales y de una sola hormona hipotalámica, capaz de entregar FSH o LH dependiendo de las circunstancias. De crucial importancia es establecer cómo esteroides sexuales pueden inducir secreción preferencial de FSH o de LH. No es posible aún tener una descripción detallada del mecanismo mediante el cual la interacción de esteroides sexuales y la hormona hipotalámica liberadora (releasing hormone RH).

En el esquema adjunto se muestra a hipotálamo estimulando la secreción de FSH y LH por efecto de la entrega de una de sus hormonas llamada LH y FSH-factor liberador (FSH-RH/LH-RH) dentro de la circulación portal llegando a la pars distalis de la hipófisis. FSH y LH liberados en la hipófisis anterior actúan sobre las gónadas. Esteroides sexuales producidos en ovario y testículo bloquean subsiguientes entregas de LH y FSH, probablemente suprimiendo la secreción endógena de FSH-RH/LH-RH hipotalámica. Este largo mecanismo feed-back negativo actuaría principalmente sobre el hipotálamo (mecanismo de regulación de asa larga).

Sin embargo, debe mencionarse que está bien establecido que bajo ciertas circunstancias, especialmente cuando son dadas a dosis pequeñas o bajo condiciones fisiológicas que ocurren durante el ciclo sexual estrógenos pueden estimular la entrega de LH creando una condición feed-back positiva. Mediante estudios con estradiol testosterona y progesterona tritiadas (H - 3) ha sido posible poner en evidencia receptores sensibles al mecanismo feed-back de esteroides sexuales en el hipotálamo y también en la hipófisis. Estos podrían participar en la sensibilidad de los niveles cir

culatorios de los esteroides sexuales regulando la secreción de FSH-LH.

Además puede existir otro tipo de mecanismo feedback en el cual los impulsos inhibitorios están suministrados por LH y FSH mismos que se establece entre pituitaria e hipotálamo, para el cual se ha propuesto la denominación de "corto, interno a auto" y cuya importancia no está establecida.

El concepto de una sola hormona hipotalámica controlando la secreción de FSH y LH por pituitaria fué fuertemente sugerido por el aislamiento de una hormona liberadora de LH y FSH porcina desde el hipotálamo, determinando su estructura y su síntesis como un decapeptido. (Schally, Kastin y Aurrum, Fertil and Steril, 23: 703 (Nov.) 1971).

El desarrollo de radioinmune ensayos y los métodos de determinación de esteroides mediante combinaciones proteicas han permitido un análisis y descripción más completas de los eventos que se desarrollan durante el ciclo menstrual, que podrían resumirse en los siguientes puntos:

1. se ha determinado que la concentración sanguínea de LH y FSH muestra una elevación y caída abruptas "peak", que dura más o menos tres días, alrededor de la mitad del ciclo.
2. la concentración sanguínea de estradiol a lo largo del ciclo menstrual de la mujer muestra valores bajos y algo irregulares durante los primeros 10 días de la fase folicular seguida de brusco ascenso que dura 2 ó 3 días. Es de interés destacar que la concentración de estradiol comienza a aumentar antes que comience la elevación de LH, de manera que cuando el aumento del estradiol alcanza su valor máximo, la concentración de LH se está elevando. La concentración de estradiol está retornando o ha retornado a su nivel basal en el momento que se presenta el "peak" de LH.

4. una segunda elevación de la concentración sanguínea de estradiol se observa durante la fase lútea del ciclo, no seguida de elevación de la concentración de gonadotropinas.
5. la concentración de progesterona comienza a elevarse al momento del "peak" de LH, antes que ocurra la ovulación; después de ésta, su nivel continúa elevándose y cae antes que ocurra el sangramiento menstrual.
6. la ovulación ocurre a intervalos variables después de estos eventos.

Localización del "reloj biológico" que inicia la ovulación

Diversos indicios sugieren que el "reloj biológico" que inicia el proceso de ovulación reside fuera del hipotálamo. Usando la técnica de "deafferenciación hipotalámica" en ratas, se ha logrado demostrar que la ovulación no ocurre si todas las vías neurales que llegan al hipotálamo basal medial han sido interrumpidas; la secreción basal, no cíclica de gonadotropinas no se altera de modo que el peso ovárico es prácticamente normal después de la operación; sin embargo, los ovarios no contienen cuerpo lúteo. En estudios subsecuentes, en que sólo una parte de las fibras que llegan al hipotálamo habían sido seccionadas (deafferenciación parcial) se ha mostrado que las fibras más importantes para la ovulación penetran al hipotálamo por su extremo anterior. Estas observaciones han sido interpretadas como indicando que la "deafferenciación" evite la transmisión del estímulo ovulatorio desde el "reloj biológico" al hipotálamo. Otras experiencias indican claramente que las fibras que llevan al hipotálamo al estímulo para la ovulación se originan en un sistema altamente difuso a través del complejo septal y convergen al llegar a la región preoptica y la zona hipotalámica anterior.

Referencias:

1. Los procesos neuroendocrinos y la ovulación. Martini, L. y Notts, N. Boletín IPPF N° 2, Mayo 1969, pág. 3.
2. The hipothalamus and control of ovulation. Harris, G.W. and Naftolin, F. Brit. Med. Bull. 20: 3-9 (Jan), 1970.
3. Antifertility Agents. C.W. Emmens. Ann. Rev. Pharmacol. 10: 237-254. 1970.
4. El Hipotálamo. A. Fasard. Organograma 7: 4-9. 1971.

Ciclo Endometrial

Comprenden el conjunto de reacciones histofisiológicas, ocurridas en el endometrio, por influencia de estrógenos y progesterona. Las modificaciones endometriales son unas de las mejores conocidas como reactores ováricos, como resultado de los estudios de Bartelmez, Daron y Markes.

En la evolución del ciclo endometrial, se distinguen dos fases o períodos:

1. Fase de proliferación. Se considera el comienzo de esta fase, al final de la sangría menstrual, entre el día 5 y 7. El ciclo genital comienza a contarse desde el primer día de la hemorragia genital.

La mucosa endometrial consta de dos zonas: una basal o profunda vecina al miometrio, que practicamente no se modifica durante el ciclo y una funcional o superficial, que es la que experimenta cambios funcionales destinados a la preparación para la nidación del huevo. La capa funcional está constituida por glándulas cortas, tubulares, rectas, perpendiculares a la superficie de la mucosa, formadas por un epitelio cilíndrico, monoestratificado, con núcleos localizados basalmente. El comienzo del ciclo, es posible observar entre sus

células numerosas figuras mitóticas. Entre las glándulas, existe un estróma constituido por células fusiformes, densas, con elementos vasculares relativamente escasos.

Al avanzar la fase de crecimiento o proliferación, se observa un aumento del espesor de la mucosa, como consecuencia de la intensa actividad carioquinética, que compromete tanto el epitelio glandular como el estroma conectivo.

Al final de esta fase, entre los días 10 y 14 del ciclo, las glándulas se han hecho tortuosas, las mitosis progresivamente desaparecen y el estroma conjuntivo, se ha hecho más laxo.

Todas estas variaciones se han hecho bajo la influencia de estrógenos ováricos, por lo que esta fase se conoce como fase estrogénica.

2. Fase secretoria. Producida la ovulación, se inicia la fase secretora que se manifiesta por la aparición de una vacuola bajo el núcleo epitelial, que se desplaza desde la base hacia el centro celular. Desaparecen las mitosis celulares. Las células glandulares epiteliales aumentan de volumen, se fusionan unas con otras, insinuándose como salientes en el lumen glandular. En el estroma conectivo, las células aumentan igualmente de volumen, lo que permite fácilmente su individualización.

La actividad secretoria continúa; hacia los días 21 a 25 del ciclo, el epitelio glandular se pliega, debido al poco espacio disponible, apareciendo como aserrado o en tirabuzón. Las células repletas de productos de secreción estallan, entregando su producto a la luz glandular.

Igualmente, en el estroma, las células han aumentado de tamaño, apareciendo con abundante protoplasma y disponiéndose en forma tal que en el tercio superior se constituye una zona o capa compacta, mientras los dos tercios inferiores presentan las glándulas endometriales muy dilatadas, por lo que llegan casi a contactar unas con otras, con lo que desaparecen prácticamente el estoma; en esta forma, el aspecto en conjunto semeja una esponja, razón que le ha valido la denominación de zona o capa esponjosa.

La secreción del endometrio alcanza su máximo entre los días 26 y 28 del ciclo, tanto en el epitelio como en el estroma, cuyas células muy hipertrofiadas, se tiñen débilmente y semejan las células deciduales, grandes, de aspecto vesiculado, con núcleo muy desarrollado y con abundante glicógeno y lipoides.

Como culminación de estos fenómenos, aparece la fase de disgregación entre los días 28 y 16 2 del ciclo siguientes, precediendo en algunas horas a la menstruación, durante la cual, es posible observar algunos fenómenos vasculares, que luego analizaremos, edema del estroma e intensa infiltración leucocitaria.

Producida la hemorragia menstrual, viene la fase de regeneración, que ocupa los días 3 y 4 del ciclo siguiente. Esta regeneración se inicia a partir de los fondos glandulares de la capa basal no funcional del endometrio.

Todas estas variaciones, que transcurren durante la segunda mitad del ciclo, que tienen características secretorias, se realizan bajo la influencia de la progesterona, motivo por el que se conoce esta fase como secretoria, progestativa o progestacional.

Modificaciones cíclicas del moco cervical

La secreción mucosa del canal cervical uterino tiene mucha importancia para el transporte de los espermios, desde el sitio en que son depositados durante el acto sexual hasta el punto donde se produce la fecundación, en la ampolla de la trompa de Falopio. La estructura físico química del moco, los cambios que en ella se producen durante el ciclo sexual y las posibilidades de influenciarla mediante el empleo de fármacos adquieren relevancia frente a los problemas de la infertilidad y del control artificial de la fertilidad.

En la composición del moco cervical, durante todas las fases del ciclo la mayor proporción está dada por el agua

(sobre el 90%); las partes sólidas están configuradas por sal, proteínas, carbohidratos y sustancias macromoleculares filamentosas, formadas por glucoproteínas, de las que dependen en forma directa el grado de viscosidad del moco.

Durante la fase preovulatoria, el moco, que era turbio durante las fases postmenstrual y luteínica por la presencia de células descamativas, se hace transparente, aumentando considerablemente en cantidad, que puede llegar a ser el doble de la que es posible encontrar en el período postmenstrual precedente. Al mismo tiempo, disminuye intensamente su viscosidad, adquiriendo consistencia casi acuosa y aumenta considerablemente la elasticidad (capacidad de filancia o spinnbarkeit; durante este período, se puede estirar hasta hacer hilos de 10 y 15 centímetros). Existe además, aumento del pH y de la capacidad de precipitar en forma de cristales en figuras de helechos, al desecarse (fern phenomen).

Todos estos cambios reseñados son la consecuencia del aumento de la secreción de sales y de agua, por parte de las glándulas cervicales; la secreción de glucoproteínas macrocelulares no aumenta en la misma proporción, con lo que el moco tendrá mayor proporción de agua (98% durante la ovulación). Como el aumento de la proporción de agua tiene lugar entre las fibras de las redes filamentosas, éstas pierden muchos de sus mutuos enlaces, a lo que se debe la disminución de la viscosidad. La filancia o ductilidad aumenta, porque en la nueva red filamentosa menos tupida, sus fibras en gran parte paralelas pueden estirarse con más facilidad sin perder sus contactos. Como los espacios interfibrilares, normalmente ocupados por agua, electrolitos, carbohidratos y proteínas, aumentan al hidratarse y comunican entre sí por espacios cada vez mayores, con la consiguiente simplificación de la estructura de la red, resulta que al secarse el moco sobre un portaobjeto, las sales podrán cristalizar en figuras en forma de helechos, visibles con aumento mínimo. Estas figuras se presentan también cuando se secan otros líquidos orgánicos o soluciones acuosas, siempre que contengan electrolitos, sobre todo cloruro de sodio, y

proteínas o productos de desintegración de las mismas, a condición que no haya exceso de material orgánico.

La crystalización es la consecuencia de la deposición de las proteínas sobre la sal, pero no al contrario. Los patrones en figura de helecho se deben a la propiedad de la proteína de cubrir la superficie de los cristales, precipitación que impide al cristal seguir su propio crecimiento. En vista de que el contenido de cloruro de sodio del moco es constante, mientras que el contenido proteico disminuye a mitad del ciclo, la figura de helecho tendrá que ser el resultado de una proporción óptima entre glucoproteína y cloruro de sodio.

Durante el período preovulatorio, el moco de reacción alcalina alcanza a producirse en cantidades que pueden alcanzar hasta 600 mgrs. diarios; de esto, se deriva que al entregarse en forma abundante por el os externum a la vagina, ésta adquirirá reacción alcalina en las vecindades del útero.

La disposición del canal cervical con su estrecho lumen, determina que los filamentos de glucoproteínas macromoleculares se dispongan siguiendo el eje del canal, lo que favorecerá durante la fase ovulatoria el desplazamiento de los espermatozoides en su camino ascendente.

Todos los eventos descritos hasta el momento referidos al moco cervical son el resultado de la estimulación estrogénica exclusiva.

Cuando comienza a secretarse progesterona en cantidades importantes, se asiste a una inhibición de la secreción de las glándulas cervicales, al paso que el moco se enturbia por el contenido de leucocitos y restos celulares; la viscosidad aumenta como consecuencia de la disminución del contenido acuoso y la filancia se reduce en forma evidente. El test de cristalización se hace negativo o levemente positivo desapareciendo las figuras en helecho. La reacción del moco cervical es ácida. En estas condiciones, los espermios no podrán penetrar ni avanzar, sino muy difícilmente en un moco viscoso, turbio y

ácido, en cuyo seno pierden la motilidad en 1 a 2 horas, tiempo muy reducido si se compara con las 48 a 72 horas durante las cuales son capaces de permanecer móviles durante el período ovulatorio.

Estas características parecen estar en relación con la proporción en que se secretan estrógenos y progesterona durante la fase que sigue a la ovulación.

Referencias:

1. Amer. J. Obst. and Gynec. 74:559, 1957
2. Surg. Gynec. and Obst. 105:295, 1957
3. Fertil. and Steril. 9:344, 1958
4. Obst. and Gynec. 18:598-608 (Nov.), 1961
5. Organograma Año 8, Número 2. Págs. 4-7, 1971

Modificaciones vaginales o ciclo vaginal

El epitelio vaginal presenta cambios estructurales de cierta consideración durante el ciclo sexual, solicitado como está por las hormonas ováricas. Estas modificaciones afectan principalmente a las capas superficiales y son de intensidad muy reducida, si se las compara con las substanciales transformaciones que hemos descrito ocurren en el endometrio. La explicación de este fenómeno reside en el hecho que la mucosa vaginal es el efector más sensible a las variaciones de las hormonas femeninas, de manera que pequeñas cantidades de ellas son detectadas rápidamente por sus células. Ahora bien, si se considera que en la mujer normal adulta, el ovario secreta constantemente estrógenos por sobre el umbral de respuesta vaginal, resultará que las modificaciones que puedan apreciarse son de pequeña monta. De esta manera, no es posible diferenciar dos fases bien individualizadas, como sucedía en el endometrio y en el moco cervical.

El estudio del frotis vaginal permite reducir a tres los tipos celulares:

1. Células cornificadas superficiales, grandes, de citoplasma completamente queratinizado, arrugado, plegado o bien granuloso; con núcleo extraordinariamente pequeño, fragmentario o ausente.
2. Células cornificadas profundas, de regular tamaño, citoplasma libre de granulaciones o bien escasamente granular; núcleo regularmente grande, vesicular denso.
3. Células no cornificadas, para basales, pequeñas, redondeadas, de citoplasma muy escaso y núcleo grande, vesicular, que llega a ocupar la mitad del área celular.

Son diferente los efectos que determinan sobre las células vaginales estrógeno y progesterona. Aquel produce mayor tendencia a la maduración o cornificación; en cambio, la progesterona favorece la descamación, sin que las células se hayan cornificado totalmente. A medida que las células vaginales van madurando, se enriquecen en glicógeno, en razón directa al título de estrógenos circulantes.

En base a lo mencionado, se comprenderá que en fases precoces de la etapa estrogénica, cuando la actividad hormonal es pequeña, aparezcan en el extendido vaginal células no cornificadas y ocasionalmente algunas células cornificadas profundas. Durante el período ovulatorio, cuando los estrógenos alcanzan el mayor nivel circulante, predominarán las células cornificadas superficiales. Cuando comienza a secretarse progesterona, ésta contrarresta la acción no controlada hasta el momento de los estrógenos, aumentando la descamación y apareciendo células no cornificadas. Estos fenómenos se exageran al progresar la fase progestativa.

Menstruación

Durante el ciclo sexual, estrógenos y progesterona actúan modificando la disposición de las arterias endometriales, conjuntamente con los cambios que hemos descrito para el epitelio y el estroma del endometrio. Se describen dos tipos

de arteriolas endometriales: unas llamadas espiriladas o Tipo I dispuestas paralelamente a las glándulas endometriales, que tienen como características el hecho de ser terminales, no anastomosándose entre sí. Además de este tipo, existen las arteriolas basales, que no penetran más allá de la capa basal y que tienen como misión el aporte nutritivo del endometrio. Durante la fase estrogénica, el espesor de la mucosa aumenta más rápidamente de lo que lo hacen las arteriolas espiriladas, las que continúan aumentando durante la fase secretoria hasta alcanzar, las proximidades de la superficie de la mucosa, sin llegar a ella, de manera que entre su extremo superior y la superficie, queda un espacio no provisto de disposición arteriolar. Las arteriolas nutricias no experimentan modificación de su aspecto por efecto de los cambios hormonales que se suceden durante el ciclo.

En las horas que preceden a la menstruación, se observa vasoconstricción prolongada de las arteriolas espiriladas, que dura de 4 a 24 horas, lo que provoca anoxia, con la consecutiva necrobiosis, y extravasación sanguínea. En esta forma, aparece un hematoma subepitelial, que al exagerarse, rompe la mucosa y deja salir sangre. Este fenómeno se sucede en diferentes puntos durante los 3 a 4 días de duración habitual de la hemorragia menstrual.

El mecanismo íntimo de la vaso constricción, así como el mecanismo mediante el cual el endometrio, proliferado por acción estrogénica y hecho secretante por efecto de la progesterona, se disgrega y cae permanece desconocido. Para explicar este fenómeno, Allen emitió la teoría de la supresión de estrógenos, en base a la cual se interpreta la hemorragia menstrual como consecuencia de la disminución o supresión brusca de los estrógenos circulantes. Se basó en el hecho de observación habitual que la castración en la segunda mitad del ciclo es seguida de una hemorragia genital, fenómeno que se pospone, si a la castración sigue la administración diaria de estrógenos, para presentarse sólo una vez que se ha suspendido la estrogenoterapia, lo que equivale a una nueva suspensión o disminución de los estrógenos. Hisaw y Corner demostraron que

la hemorragia por supresión de estrógenos no se producía si se inyectaba progesterona, apareciendo sólo al suspenderse ésta. De acuerdo con Corner, la menstruación es ocasionada por el descenso o la supresión de los niveles de progesterona, o sea se produciría por la desaparición del estímulo necesario para mantener las condiciones existentes al final del ciclo. Se desconoce si estas modificaciones de la progesterona actúan de manera directa o indirecta sobre las arterias espiriladas.

En base a resultados clínicos y experimentales, se puede formular la llamada ley de los niveles críticos de los esteroides sexuales que dispone que la concentración de esteroides sexuales por encima de un nivel determinada inhibe la hemorragia y que la disminución o caída de la concentración bajo este nivel provoca la aparición de una hemorragia.

Como resumen de lo anteriormente expuesto, puede definirse la menstruación como la sangría genital periódica precedida de ovulación, formación de cuerpo lúteo y modificación progestacional de endometrio, con que finaliza el ciclo sexual.

Alteraciones de los Ciclos Sexuales

Los ciclos sexuales pueden sufrir alteraciones que se manifiestan en dos sentidos fundamentalmente:

1. Modificaciones de la longitud del ciclo.
2. Modificaciones de la cuantía del sangramiento genital.

Existe, también la posibilidad de combinaciones en diversas formas de estos tipos básicos de alteraciones.

1. Modificaciones de la longitud del ciclo

Habitualmente, el ciclo tiene una longitud que fluctúa alrededor de los 28 días, considerándose como límites normales extremos 21 y 35 días.

Polimenorrea existe cuando el ciclo tiene una longitud inferior a 21 días, de lo que resulta que los sangramientos genitales ocurren con mayor frecuencia.

Oligomenorrea es la condición en que el ciclo tiene una duración mayor de 35 días, con lo que los sangramientos genitales aparecen en forma más espaciada. Convencionalmente, se ha establecido el límite de 90 días para que una oligomenorrea pase a considerarse como amenorrea.

Amenorrea, es en sentido estricto, la supresión del ciclo sexual, con lo que no aparece sangramiento menstrual.

2. Modificaciones de la cuantía del sangramiento menstrual

La cantidad de sangre que se pierde en cada menstruación alcanza aproximadamente a 200 centímetros, teniendo cada mujer una apreciación personal de lo que para ella constituye la normalidad.

La exageración de la cantidad de sangre perdida en cada menstruación constituye la menorragia y hipermenorrea.

En cambio, la disminución de la cantidad de sangre perdida durante la hemorragia menstrual constituye la hipomenorrea.

Ahora, si se constata pérdida sanguínea genital fuera del período en que habitualmente ocurre la menstruación, se habla de metrorragia. Puede existir ésta a continuación de un sangramiento menstrual exagerado, tratándose en esta circunstancia de una menometrorragia.

Es posible constatar asociaciones de alteraciones de ciclos que comprometan en forma simultánea la ritmicidad con la cuantía de la hemorragia. Las más frecuentes de estas asociaciones se refieren a la combinación de oligomenorrea con hipomenorrea y de hipermenorrea con polimenorrea; pero puede darse cualquier tipo de ellas en diversas formas de asociación.