

Manual básico para estudiantes de Medicina

**Introducción a la Endocrinología
Ginecológica y la Medicina Reproductiva.**

Editor

Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara.

Departamento de Obstetricia y Ginecología,

Universidad de Granada

Curso 2012-2013

INDICE

BLOQUE I: FISILOGIA DEL CICLO OVÁRICO

- I. La Esteroidogénesis ovárica.
- II. El desarrollo folicular.
- III. Los cambios endometriales. La duración del ciclo ovárico.
- IV. Neuroendocrinología del eje hipotálamo-hipofisario.
- V. El ovario desde el nacimiento a la senectud.

BLOQUE II: LOS TRASTORNOS DEL CICLO OVARICO

- I. Diagnóstico de la función ovárica y del eje hipotálamo-gonadal.
- II. Las amenorreas y el Fallo ovárico Precoz.
- III. El síndrome del ovario poliquístico.

BLOQUE III: LA ESTERILIDAD HUMANA

- I. Fisiología de la reproducción humana y del desarrollo embrionario precoz.
- II. Concepto y epidemiología de la Esterilidad.
- III. El Estudio Básico de Esterilidad
- IV. Iniciación a las Técnicas de Reproducción Asistida.
- V. Los Tratamientos Hormonales en la Medicina Reproductiva y la Endocrinología Ginecológica.

INTRODUCCIÓN

La reproducción es un fenómeno inherente al ser vivo que requiere de la integridad anatómica y funcional de todas las estructuras encargadas de la formación y encuentro de los gametos. Desde la perspectiva de la Biología, este equilibrio natural acentúa su complejidad conforme se progresa en la evolución, por eso, aun cuando la forma en cómo nos reproducimos deriva de la que usan los mamíferos, existen singulares diferencias que nos distancian de ellos y del resto de los seres vivos. Empezando porque la Reproducción Humana no solo abarca aspectos médicos o biológicos, sino que se deja influir por otras razones exclusivas de nuestra especie: religión, cultura, economía y aceptación social.

Pero precisando la idea anterior, la principal diferencia en nuestra especie se refiere a las modificaciones que ocurren en la mujer, y en concreto al funcionamiento de sus ovarios: a la manera en cómo se desarrollan sus folículos, a sus productos hormonales y a la manera en cómo estos influyen en su regulación neuroendocrina. Todo un frágil y fascinante sistema que permite alcanzar el penúltimo eslabón concepcional: la ovulación, ocultándola del *ce/o*, un hecho evolutivo distintivo de los pobladores de este planeta allende el Paleolítico.

OBJETIVOS GENERALES

- ✓ Recuerdo y avances de la esteroidogénesis ovárica
- ✓ Recuerdo y avances del Ciclo Ovárico
- ✓ Diagnóstico de la función ovárica
- ✓ Diagnóstico y tratamiento de los trastornos del ciclo.
- ✓ Fundamentos en Medicina Reproductiva

BLOQUE I

FISIOLOGIA DEL CICLO OVÁRICO

I. LA ESTEROIDOGÉNESIS OVÁRICA

Introducción

A lo largo de estos capítulos vamos a comprobar cómo desde la Ginecología Endocrinológica se ha cuestionado el significado tradicional de hormona. La añeja definición de *hormona* como la sustancia producida en una célula especializada que hace su efecto en otra sensible después de haber sido liberada en el torrente circulatorio, así como el clásico lema: “una hormona, una acción biológica” han sido ampliamente rebatidas en varios sentidos:

- Las hormona no solo se sintetizan en células especializadas
- No solo ejercen su acción tras su paso por el torrente circulatorio
- No ejercen una *sola* acción biológica en sus células diana.

Por eso, ahora es preferible considerarlas como *sustancias de señalización*, un concepto más global que incluye otro tipo de influencias más allá de las propiamente endocrinas:

- Paracrinas: efectos sobre las células vecina
- Autocrinas: efectos sobre los receptores hormonales de la propia célula
- Intracrina: efectos sobre acciones biológicas de la misma célula sin ser mediada por su unión a los receptores.

Objetivos

Conocer cuáles son, cómo se producen y para qué sirven las Hormonas Sexuales

Requisitos previos

Al alumno se le recomendará que repase cuestiones básicas de bioquímica y fisiología referentes al mecanismo de acción hormonal (receptores de membrana e intracelulares, segundos mensajeros, efecto genómico y no genómico de las hormonas)

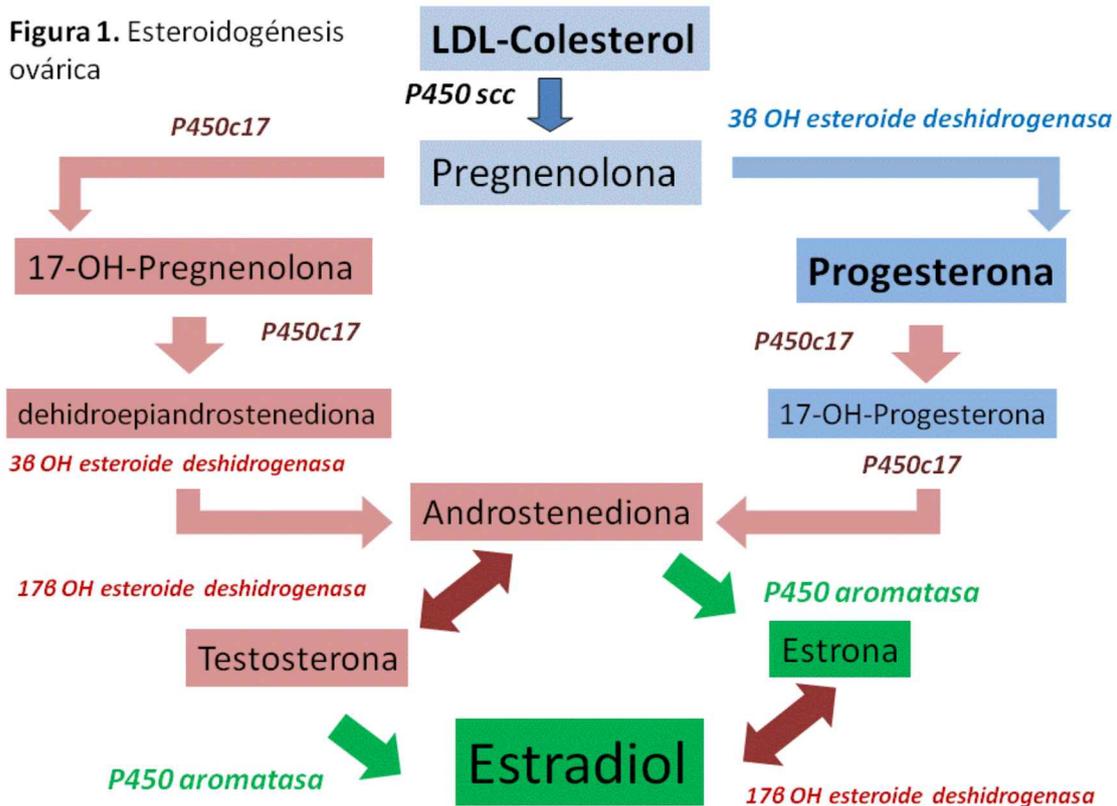
La Esteroidogénesis ovárica

El ovario sintetiza hormonas esteroideas como lo hacen otras glándulas endocrinas con las que comparte enzimas (suprarrenales, testículos y tejido adiposo), esto es, usando como sustrato bioquímico al colesterol que transporta la lipoproteína LDL y manteniendo una estructura básica común: la de la molécula del ciclopentano-perhidrofenantreno. Puesto que se trata de una glándula relacionada con la reproducción sus esteroides son habitualmente conocidos como hesteroides u hormonas sexuales. A modo elemental, los esteroides sexuales se dividen en 3 grupos, según el número de átomos de carbono que contengan:

- 21 carbonos: Corticosteroides y progestágenos, basados en el núcleo de pregnano.
- 19 carbonos: Todos los andrógenos. Se basan en el núcleo de androstano.
- 18 carbonos: Estrógenos, basados en el núcleo del estrano.

La diferencia entre el órgano femenino y las otras glándulas estriba precisamente en la expresión enzimática de sus células especializadas. Primero porque carecen de actividad *21-hidroxilasa* o *11 β -hidroxilasa*, esto es, no es capaz de sintetizar glucocorticoides, pero sobre todo a que en condiciones óptimas, se trata del lugar de la anatomía femenina con mayor capacidad **aromatizante**.

A grandes rasgos, las hormonas sexuales, proceden de la acción catalítica de un grupo de enzimas especializadas, entre las que adquiere un particular protagonismo la superfamilia de la citocromo P450 (*P450c17*, la *P450 aromatasa* y la *P45 scc*), aunque con puntuales e importantes acciones de otras enzimas, la *3beta hidroxisteoide-deshidrogenasa* y la *17 beta hidroxisteoide-deshidrogenasa* (ver figura 1). Como se ha apuntado, la entrada de LDL-colesterol en las mitocondrias es esencial para la esteroidogénesis, un hecho regulado por una de las hormonas de la adenohipófisis: la hormona lútea (LH). No nos cansaremos de insistir en que la esteroidogénesis ovárica es dependiente de la LH en grado significativo.



Aunque otros tejidos pueden contribuir a la síntesis de las hormonas sexuales (tejido adiposo o glándulas suprarrenales), la mayor parte del *pool* sanguíneo de estrógenos, andrógenos o progesterona se produce por la secreción de dos tipos de células intrafoliculares muy interrelacionadas entre sí: las células de la teca (CT) y las células de la granulosa (CG). Siguiendo el esquema “Dos células, Dos gonadotrofinas” postulado por Leon Speroff, uno de los gurús de la Endocrinología Ginecológica, las CT sintetizan andrógenos (fundamentalmente androstendiona o dehidroepiandrostenediona y en menor medida la testosterona) en respuesta al estímulo de la LH. Como veremos repetido en otros proceso endocrinológicos, los mismos andrógenos, actúan como moduladores de su propia síntesis y la de las células vecinas, esto es, una regulación **autocrina y paracrina**, fundamentales en el control del ciclo ovárico.

Ser sustancias liposolubles les confiere a los andrógenos la capacidad de difundir fácilmente a las CG contiguas. Las CG no expresan la enzima *P450c17*, por lo que necesitan de ellos como sustrato para producir sus propios esteroides sexuales: los estrógenos. Aunque hemos apuntado que la sustancia fundamental para la esteroidogénesis es el LDL-Colesterol, en mucha menor medida también se ha observado que las CG pueden usar el colesterol que trasportan las lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol) invirtiendo para ello un gasto energético para su

transporte a través de las membranas celulares. Con todo, en las CG, los andrógenos se convierten en estrógenos (estrón y estradiol) por la acción de la **P450 aromatasa**, una enzima activada tras el estímulo de otra hormona hipofisaria responsable del desarrollo folicular: la hormona folículoestimulante (FSH). De la misma manera que los andrógenos controlaban su propio metabolismo en las CT, los estrógenos también ejercen un control auto-intracrina de su propia síntesis. Veremos en otro capítulo que esta autorregulación será trascendental para la selección y dominancia folicular (figuras 2 y 3).

Recordando otro aspecto básico de la bioquímica esteroidea, la unión de las dos gonadotropinas (LH y FSH) a sus receptores de membrana en las CT y CG, activa la **adenilciclasa**, enzima encargada de catalizar la producción de AMPc, el mensajero intracelular más común en los procesos endocrinológicos, realizando varias acciones biológicas en la misma célula y, en consecuencia, ejerciendo la diversidad en función de la expresión de su genoma. Una de las misiones del AMPc en la esteroidogénesis es el transporte del LDL-colesterol hacia la mitocondria, donde se produce su conversión a pregnenolona.

Otras sustancias producidas por las CT y CG modulan su propia esteroidogénesis por mecanismos *para, auto e intracrin*os:

- en las CT: las IGF-I y IGF-II (*insulin growth factor* tipo I y II) amplifican la acción de la LH.
- en las CG: la activina amplifica la acción de la FSH, la inhibina la inhibe y la foslistatina inhibe a la activina.

Figura 2. Esquema “dos células, dos gonadotropinas”. Fase folicular inicial

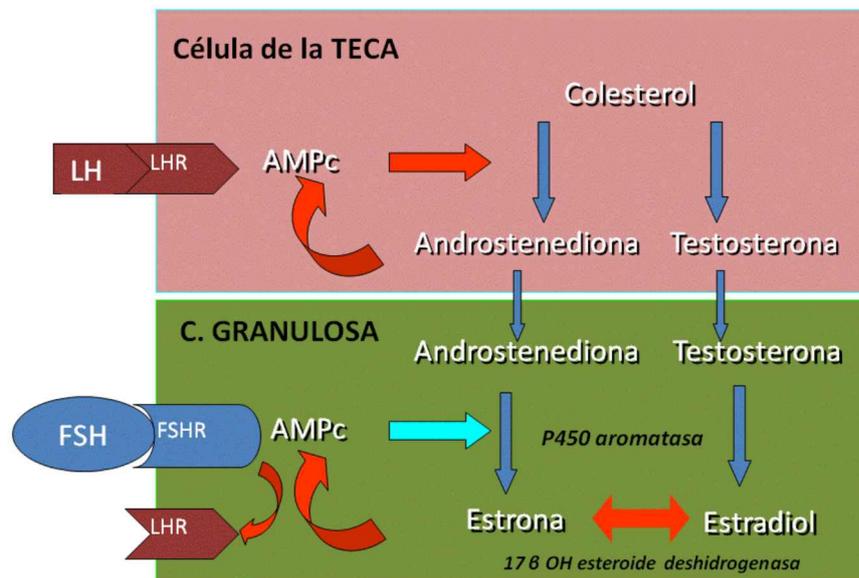
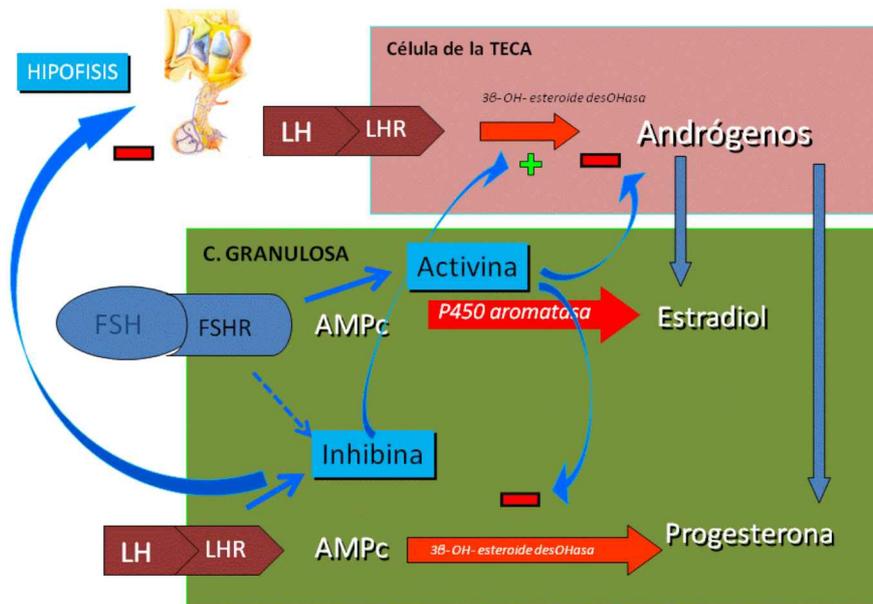


Figura 3. Esquema “dos células, dos gonadotropinas”. Fase folicular tardía



Misión de las hormonas esteroideas

De una manera genérica, la principal misión intraovárica de los **andrógenos** es la de aromatizarse a estrógenos. Sólo aquellos folículos donde existe una próspera capacidad *P450 aromataasa*, la enzima que permite la conversión de andrógenos en estrógenos, están llamados a ser “dominantes”. En los demás, el exceso androgénico activa la muerte de las CG por mecanismos de *apoptosis* y provoca la atresia de los folículos no dominantes. Estos fenómenos de apoptosis celular solo se activan en las CG, y cuando un folículo acaba atresiándose, sus CT se incorporan al intersticio ovárico y siguen produciendo andrógenos en respuesta a la LH.

Los **estrógenos**, por otra parte, son los grandes protagonistas del ciclo ovárico, ejerciendo su control tanto a nivel *endocrino* sobre los núcleos del hipotálamo, como a nivel *paracrino* sobre otras células foliculares, y *autocrino* sobre su propio metabolismo. También son los grandes responsables de los cambios cíclicos que se producen en el aparato genital durante los días que preceden a la ovulación:

- Cambios endometriales: proliferación celular.
- Cambios moco cervical: lo hacen abundante, claro, filante y acelular, esto es, facilitan la penetración de los espermatozoides hacia la cavidad uterina.

Por último, la **progesterona** es la principal causante de los cambios observados en la segunda parte del ciclo, después de la ovulación, con el propósito de edificar las condiciones necesarias para que se produzca un embarazo.

- Cambios endometriales: endometrio secretor.
- Cambios moco cervical: lo hacen viscoso, celular, escaso y poco filante, esto es, un “moco hostil” para la penetración de los espermatozoides.
- Mantenimiento embarazo inicial

Además de las acciones sexuales descritas, existen otras no menos valiosas misiones, bien a nivel endotelial o hemostático, bien sobre determinadas estructuras del SNC, o bien en el metabolismo óseo y sobre otras glándulas endocrinas. Solo cuando desaparecen sus acciones (menopausia), se siente lo importante que habían sido (sequedad vaginal, osteoporosis, sofocos, etc).

Transporte y medida de las hormonas sexuales.

En plasma, casi en un 70% del *pool* de hormonas sexuales va ligada a una proteína específica, la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, *steroid hormone binding protein*), el resto van unidas a la albúmina y solo un 1% navega "libre". Es precisamente a esta fracción de *hormona libre* a la que se le atribuye la acción biológica, aunque, es altamente probable que existan mecanismos de transferencia de las hormonas fijadas a las proteínas hacia sus células diana. Comoquiera que la determinación en el laboratorio de la hormona libre es difícil y costosa, la medición que habitualmente hacemos de las hormonas sexuales se refiere a su *pool* total.

Debemos detenernos en dos consideraciones previas antes de analizar en el capítulo correspondiente cómo se mide la función ovárica. Primero, que la determinación hormonal (sobre todo la de estrógenos y de progesterona) es sumamente variable, tanto inter como intra-individualmente, de eso nos haremos eco cuando estudiemos las variaciones que se producen durante el ciclo ovárico. Segundo, que también es interesante prestar atención a las condiciones que modifican la producción hepática de sus proteínas transportadoras. Así pues:

- Aumentan la síntesis de SHBG: el hipertiroidismo, el embarazo y los estrógenos exógenos
- Disminuyen la síntesis de SHBG: la insulina, el IGF-1, la hormona de crecimiento, el aumento de peso (sobre todo la obesidad central), el hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina, así como los fármacos que contienen gestágenos, andrógenos o corticoides.

Puntos clave de la Esteroidogénesis

Adelantamos varios puntos de la esteroidogénesis que nos servirán para la comprensión de la fisiología del ciclo ovárico:

- Las CG tienen receptores para la FSH (FSHR)
- La FSH estimula la síntesis de sus propios receptores.
- Las CT tienen receptores para la LH (LHR)
- Las CG también expresan LHR conforme se desarrolla el folículo
- Todos estos procesos están modulados por factores paracrinos y autocrinos.