

EJE HIPOTALAMO—HIPOFISIS—OVARIO

Dr. Enrique F. Noboa Flores*

CONSIDERACIONES HISTORICAS

CRONOLOGIA DE SUS AVACES CIENTIFICOS

La identificación de las relaciones entre estos tres niveles fisiológicos femeninos humanos ha requerido investigaciones que, sin dejar de ser minuciosas -como lo exigen estudios de esta naturaleza-, se han visto obstaculizadas en su desarrollo sobre todo por dificultades de orden anatómico, ya que la ubicación del hipotálamo y la hipófisis, que los convierte en órganos inasequibles dada su cercanía a zonas vitales nerviosas, ha hecho que sea prácticamente difícil simular desarreglos experimentales en apoyo al establecimiento de criterios y conocimientos profundos.

Se anota que en el siglo diecinueve se atribuía ya una capacidad incretora a la hipófisis, sin embargo, recién en 1921 se pudo establecer una clara influencia endocrina del lóbulo anterior de esta glándula sobre el crecimiento, a través de las investigaciones de Evans y Long (1). Estos dos investigadores, al año siguiente, identificaron una serie de modificaciones provocadas en los ovarios de perras que habían sido tratadas con extractos de hipófisis administrados parenteralmente. Sin embargo, fue en 1926 que dos grupos independientes de investigadores, uno conformado por Zondek y Aschheim y otro por Smith y Engle, establecieron la existencia de un principio capaz de estimular los ovarios, al que denominaron "hormona gonadotropa", en el lóbulo anterior de la hipófisis. Entre 1938 y 1942, varias investigaciones de carácter bioquímico, emprendidas por Evans y Fevold y orientadas a la purificación y aislamiento de diversos "principios hormonales hipofisarios", consiguieron identificar no una, sino dos "hormonas gonadotro-

pas", una estimuladora del folículo ovárico y de la espermatogénesis testicular y, otra, promovedora de la formación de cuerpos amarillos y estimuladora del intersticio testicular (1).

Los pasos siguientes, estuvieron encaminados a aclarar las bases de lo que sería uno de los logros más importantes de los últimos treinta años en la fisiología hipofisaria, la existencia de las "relaciones" hipofiso-tálamicas. Originalmente, fue muy difundida la creencia de que ambos lóbulos hipofisarios recibían, para su secreción, impulsos nerviosos de los centros hipotalámicos, considerados a la época como reguladores de la actividad hormonal hipofisaria, conducidos a través de fibras nerviosas. Los primeros criterios vertidos para dilucidar la verdadera naturaleza de estas relaciones fisiológicas hipotálamo-hipofisarias, correspondieron a Achucarro quien, en 1912, objetó el carácter secretor de las células de la neurohipófisis y recaló en la escasa existencia de fibras nerviosas en la adenohipófisis, opinión apoyada por Bargman y Harris quienes implementaron el término de "neurosecreción" aplicada a la neurohipófisis (2,3,4). Fue trascendental instituir la existencia de una unión vascular entre la adenohipófisis y el hipotálamo, descripción de Popa y Fielding en 1933, a la que se le denominó "sistema porta diencefálico", que a su vez contribuyó a desechar la idea de la presencia de fibras nerviosas en el lóbulo anterior, abriendo paso al concepto de que eran "mediadores químicos" los que regulaban la secreción de las células de la adenohipófisis (4), conocimientos que fueron las bases para la demostración, más tarde, de que la secreción de gonadotropinas estaba realmente controlada por "mediadores químicos". Theret y Tamboise, en 1963, mediante estudios de microscopía electrónica, demostraron que el lóbulo

* Médico Residente del Postgrado de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador, en el Hospital Gineco-Obstétrico "Isidro Ayora" de Quito.

anterior de la hipófisis recibe estos mediadores tanto por la corriente sanguínea del sistema porta-hipofisario cuanto también por los cilindroejes antes de ser vertidos a la sangre. Finalmente, en 1969, dos grupos de investigadores, uno al mando de Roger Guillemin y otro bajo la dirección de Andrew Schally, comunicaron la identidad del primer factor hipotalámico, la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), trabajo éste que les permitió acceder al premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1977 (5).

Se concluye, anotando las cuatro grandes propuestas que, actualmente al respecto, son mencionadas por Botella:

- 1a. La hipófisis y el hipotálamo constituyen una unidad funcional, inseparable. Todas las funciones hormonales hipofisarias están bajo el control nervioso, directo o a través de mediadores, ejercido por el hipotálamo.
- 2a. El lóbulo posterior de la hipófisis no es más que una prolongación inactiva o "conducto excretor" de los núcleos paraventricular y supraóptico que segregan las increciones retrohipofisarias denominadas neurohormonas.
- 3a. Las hormonas del lóbulo anterior, son, excepto la STH y la prolactina, hormonas trópicas, o sea "hormonas de hormonas", destinadas a estimular otras glándulas de secreción interna. Obedecen, a su vez, a estímulos hipotalámicos promovidos por sustancias también de carácter hormonal. Forman parte de una cadena endócrina cuya puesta en marcha es siempre nerviosa.
- 4a. Los núcleos del hipotálamo obedecen a centros superiores, de donde se explican las acciones psíquicas sobre la hipófisis y, a través de ella, sobre el resto del sistema endócrino. (1).

UNIDAD HIPOFISIS-HIPOTALAMO

ASPECTOS MORFOLÓGICOS:

I. EMBRIOLOGIA

El origen de la hipófisis es íntegramente ectodérmico. Contribuyen, por un lado, el crecimiento hacia arriba del techo ectodérmico del estomodeo (cavidad bucal primitiva) y, por otro, una evaginación del neuroectodermo del diencéfalo, dualidad embrionaria ésta que hace que la hipófisis posea dos tipos de tejidos completamente distintos. Así, la denominada bolsa de Rathke parte de una invaginación de la bolsa ectodérmica situada a la altura de la membrana faríngea, penetrando y creciendo en dirección dorsal. En dirección contraria, crece otra invaginación que proviene de la parte más alta del canal neural y que va a reunirse con la primera. La invaginación ectodérmica de la bolsa de Rathke conforma la hipófisis glandular o adenohipófisis de la que se desarrollarán la parte anterior, la pars intermedia y la pars tuberalis, en tanto

aquella que proviene del neuroectodermo del encéfalo (infundíbulo) origina la hipófisis nerviosa o neurohipófisis que, por su parte, involucra la pars nerviosa, el tallo infundibular y la eminencia mediana.

Las células de la pared anterior de la bolsa de Rathke proliferan activamente y dan origen a la parte distal de la hipófisis. Una pequeña extensión (pars tuberalis) crece alrededor del tallo del infundíbulo. Mientras, las células de la pared posterior de la bolsa de Rathke no proliferan, sino originan a una parte intermedia delgada y poco definida. Por otro lado, el extremo distal del infundíbulo (en la neurohipófisis) aumenta su consistencia conforme proliferan las células neuroepiteliales que posteriormente se diferenciarán en pituiticos. Las fibras nerviosas crecen en la pars nervosa del área hipotalámica, a la cual se adosa el tallo del infundíbulo (1,6).

Este distinto origen embriológico de los lóbulos hipofisarios implica diferente significación fisiológica.

En cuanto al hipotálamo, en el diencéfalo aparecen tres prominencias en las paredes laterales del tercer ventrículo, que luego corresponderán al epitálamo, tálamo e hipotálamo. Este último se forma por la proliferación de los neuroblastos en la zona intermedia de las paredes diencefálicas por debajo del surco hipotalámico que separa el tálamo del hipotálamo (6).

II. ANATOMIA


La hipófisis o cuerpo pituitario es una compleja estructura, de forma ovoidea, alojada en la silla turca o fosa hipofisaria esfenoidal entre los dos senos cavernosos, localizada precisamente en el hueso esfenoidal de la base del cráneo. La silla turca está separada, por arriba, de la cavidad craneal por una reflexión de la duramadre, denominada diafragma selar o hipofisario, a través del cual pasa solamente el tallo hipofisario que parte del tuber cinereum y que une la hipófisis con la base del tercer ventrículo.

La hipófisis es un órgano pequeño con dimensiones normales de alrededor de 10 mm x 13 mm x 6 mm, aunque los anatomistas clásicos, entre ellos Lucien, reportan dimensiones del orden de 15 mm en sentido transversal y entre 5 y 7 mm de adelante a atrás y de arriba a abajo (7). Su peso total es de 0.5 g, cuyo 75 por ciento está dado por el lóbulo anterior de la glándula. En la mujer la glándula aumenta en tamaño durante el embarazo y puede alcanzar hasta 1 g de peso (8).

Está constituida por dos lóbulos de origen diferente: uno anterior y otro posterior. El lóbulo posterior o cerebral es redondeado y grisáceo; dispone de una unión, mediante el tallo pituitario, con el cerebro, del cual es una dependencia. El lóbulo anterior es más grande y voluminoso. Su forma es la de una media luna y acoge en su concavidad al lóbulo posterior. Comprende varias porciones: 1a. Un lóbulo anterior pro-

piamente dicho, derivado de la pared anterior de la bolsa hipofisaria, cuya capa superficial o anterior se prolonga hacia arriba, sobre la porción anterior del tuber cinereum y forma la pars tuberalis o lóbulo tuberal. En el lóbulo anterior propiamente dicho se distinguen, también, una porción media y dos porciones laterales que se prolongan hacia atrás, enrollándose a cada lado alrededor de la porción superior del lóbulo nervioso. El lóbulo tuberal es, en realidad, una prolongación de la porción media. 2a. La pars intermedia, formada por la pared posterior de la bolsa hipofisaria, aplicada a la parte anterior del lóbulo nervioso (7).

De ordinario, anatomofisiológicamente, se ha establecido una división de la hipófisis en lóbulos anterior, medio y posterior. El lóbulo medio (pars intermedia) está muy desarrollado en la mayoría de los vertebrados, sobre todo en batracios, peces y anfibios, en tanto en los mamíferos está mucho menos diferenciado y virtualmente ausente en la especie humana, alcanzando un tamaño muy pequeño. El lóbulo posterior no es más que una continuación del tejido nervioso de la base del encéfalo al cual está directamente unido. Una clasificación más completa (1) de los constituyentes de la hipófisis podría hacerse de la siguiente manera:

A. Adenohipófisis.  Lobus glandularis Lóbulo anterior



1. Pars distalis
2. Pars tuberalis
3. Pars intermedia

Lobus nervosus (lóbulo neural)

Lóbulo posterior



1. Processus infundibuli

B. Neurohipófisis  Infundibulum (tallo neural)



1. Pediculus infundibularis (tallo)
2. Labrum infundibularis (eminencia media del tubercinereum)
3. Bulbis infundibularis (bulbo)

El hipotálamo abarca aquella parte del diencefalo ubicada en el piso del tercer ventrículo y alrededor del acueducto de Silvio, por debajo del surco talámico y por encima de la eminencia media del tuber cinereum, limitado hacia adelante por la comisura anterior y el quiasma óptico y hacia atrás por los tubérculos mamilares, en tanto, hacia los lados se encuentra contactando con la sustancia innominada, la cápsula interna y la base de los pedúnculos cerebrales. Se considera un peso aproximado de 4 g. Esta formación

anatómica está constituida por agrupaciones celulares, conocidas como núcleos hipotalámicos, que no tienen límites definidos y encargadas de la regulación de variadas funciones orgánicas. Su falta de definición ha hecho que no haya mayor acuerdo respecto de su número. Estas células nerviosas peptidérgicas que secretan las hormonas de liberación e inhibición poseen las características de las neuronas y de las células de las glándulas endócrinas. Tienen capacidad para identificar y dar respuestas a las señales que llegan por la corriente sanguínea o por medio de los neurotransmisores en el interior del cerebro, en un proceso denominado "neurosecreción". Sintetizada la neurohormona en los ribosomas, es envuelta en el interior de un gránulo en el aparato de Golgi y así transportada por una corriente axónica activa al terminal neuronal para su secreción en el interior de un vaso sanguíneo o a través de una sinapsis (9). En la parte media del hipotálamo mediobasal está localizado el llamado núcleo arcuato, en donde se ha establecido el "centro sexual" que incluye las células nerviosas que sintetizan las neurohormonas (conocidas también como neurotransmisores, hormonas de liberación o hipofisotrofinas) que son transportadas por los axones de las células productoras hasta la eminencia media, en donde penetran en el sistema porta hipotálamo-hipofisario que las lleva hasta la adenohipófisis y neurohipófisis (10).

LA VASCULARIZACION. EL SISTEMA PORTA-DIENCEFALICO

El nexa vascular, entre la hipófisis y el hipotálamo, del que tanto se ha hablado desde 1933 con la denominación de "sistema porta-diencefálico" (Popa y Fielding, 1933) y que ha sido descrito en numerosas especies animales (aproximadamente ochenta) desde los ciclostomas al hombre, ha conducido a plantear múltiples hipótesis que han conseguido definir los diferentes modos de vascularizarse los lóbulos anterior y posterior. Inicialmente, se creyó que este sistema portal cumplía su papel de llevar sangre solamente en sentido hipófisis-hipotálamo, sin embargo los estudios de Spanner permitieron demostrar la existencia, también, de un flujo sanguíneo desde el hipotálamo hacia la pars distalis (11).

Se han delineado dos plexos vasculares que están formando parte importante de este sistema portal. En primer lugar, el "plexo primario" ubicado en la eminencia media del tuber cinereum y conformado por un sinnúmero de vasos pequeños que convergen formando un tronco común que se extiende a lo largo del tallo hasta la pars distalis, en donde, se ramifica por segunda ocasión para constituir el "plexo secundario", cuyo objetivo primordial es formar unos senos venosos que rodean a las células hipofisarias. Por otro lado, los vasos venosos hipofisarios desembocan

en los llamados senos cavernosos, encargados de recoger la sangre venosa que procede de los sinusoides y que transporta las secreciones del lóbulo anterior de la hipófisis.

Todo este complejo sistema vascular permitiría (según David y colaboradores, mencionados por Botella) las siguientes posibilidades funcionales de irrigación: "1a, paso de sangre arterial directamente a través de la hipófisis en estado de reposo y con una irrigación muy escasa de la glándula, gracias a un cortocircuito; 2a, paso de sangre venosa procedente del diencefalo, a través del sistema porta, regulado, a su vez, por la contractura de un "enfínter portal"; 3a, paso de sangre arterial a través de los capilares y de los sinusoides hipofisarios." (12). Estos mecanismos, ofrecen las alternativas de que la hipófisis pueda recibir sangre del sistema arterial general o del sistema porta-diencefálico independientemente, lo cual depende del estado funcional de la musculatura vascular.

En definitiva, la hipófisis recibe su aporte sanguíneo desde dos fuentes. La sangre arterial llega a través de ramas de la arteria hipofisaria superior, una rama de la arteria carótida interna. En tanto, la sangre venosa entra a la hipófisis por un sistema portal de mucha importancia fisiológica que se origina en una estructura vascular especializada de la eminencia media, "el gomitolí" que comprende arteriolas terminales cortas con paredes musculares rodeadas por una densa red capilar. La sangre de estos capilares es colectada en las venas portales largas que cursan hacia abajo en la superficie anterior del tallo hipofisario para drenar en los capilares sinusoidales del lóbulo anterior. Existen, además, las denominadas venas portales cortas que se originan en la neurohipófisis y terminan en los capilares sinusoidales del lóbulo anterior. Las experimentaciones por observación directa en animales vivos han permitido confirmar que la dirección del flujo sanguíneo en las venas portales es principalmente desde la eminencia media hacia la hipófisis y tendría como objetivo llevar las neurohormonas desde el hipotálamo a la adenohipófisis. Sin embargo, hay claras evidencias de que existiría, también, un flujo retrógrado desde la adenohipófisis hacia la eminencia media que podría transportar las hormonas hipofisarias que irían a influir sobre la función hipotalámica (8).

La microscopía electrónica, ha facilitado el reconocimiento de los detalles vasculares dentro de la hipófisis. Los sinusoides hipofisarios están formados por endotelio y entre la membrana basal del endotelio sinusoidal y las células del parénquima existe un espacio perisinusoidal. En este espacio se pueden encontrar células dispersas con proyecciones citoplasmáticas, así como gránulos extracelulares que, se cree, son expulsados secretoriamente desde las células parenquimatosas hipofisarias (8).

Para complementar, la irrigación sanguínea del lóbulo posterior asciende desde la arteria hipofisaria inferior y por ello está claramente separada de la irrigación del lóbulo anterior. La sangre venosa que proviene de los dos lóbulos hipofisarios drena en los senos cavernosos por medio de numerosas venas (8).

La inervación del lóbulo anterior está dada por finos nervios que proceden del plexo carotídeo que acompaña a las ramas arteriales y su función parece estar enmarcada en una regulación vasomotora. Se han descrito fibras nerviosas que atraviesan desde el lóbulo posterior al anterior, aunque su significado en la regulación funcional adenohipofisaria ha sido desmentida por muchos autores (8). El lóbulo posterior, en contraste, es riquísimo en terminaciones nerviosas, pues la mayoría de la inervación hipofisaria llega a la glándula a través de dicho lóbulo (1).

III. HISTOLOGIA. CLASIFICACION CELULAR

La hipófisis humana incluye un conjunto de cinco unidades funcionales independientes, representadas, cada una de ellas, por un tipo específico de células sintetizadoras, así las células somatotrópicas, lactotrópicas, tireotrópicas, córtico-lipotrópicas y gonadotrópicas.

A pesar de las complejidades de esta clasificación citológica de los tipos celulares adenohipofisarios, se han obtenido progresos gracias a la ayuda de la histoquímica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica. Los estudios basados en estos recursos han fortalecido el concepto de que cada hormona mayor es secretada por un tipo celular diferente, exceptuándose el hecho de que ambas gonadotrofinas son secretadas por un mismo tipo celular. En este sentido, las observaciones ultraestructurales e inmunohistológicas, así como los cultivos centrifugados, han contribuido a establecer la existencia de una célula con características propias para cada hormona de la adenohipófisis. Se habla, pues, de una especificidad célula-hormona, que a su vez plantearía la posibilidad de que cada célula no reconociera más que el factor liberador específico (1,8).

En particular, los métodos de inmunofluorescencia empleando antisueros específicos contra las cadenas de la LH o FSH han facilitado el reconocimiento de las células gonadotrópicas humanas que son, característicamente, poco granuladas, de forma angular y distribuidas a lo largo de toda la hipófisis. La microscopía inmunoelectrónica ha puesto en evidencia que sus gránulos secretorios tienen un diámetro de, aproximadamente, 275 a 375 nm. Casi todas las células reaccionan con ambos antisueros y este hecho permite concluir que una sola célula gonadotrópica secreta tanto la LH cuanto la FSH (8).

LA REGULACION FISIOLÓGICA

I. NATURALEZA, ACCIONES Y METABOLISMO DE LAS HORMONAS DE LIBERACION

Por más de dos décadas y a partir de las investigaciones de McCann y de Harris (por separado y con sus respectivos grupos de trabajo), se supo que los extractos del tejido hipotalámico contenían una sustancia biológicamente activa (o varias sustancias de este tipo) que podía estimular la liberación de las hormonas gonadotrópicas actuando sobre la hipófisis. Tiene especial interés, como objetivo de esta revisión, la hormona de liberación conocida como GnRH (por sus siglas en inglés de "gonadotropin releasing hormone") que fue aislada en forma casi pura y luego obtenida sintéticamente por Schally y Guillemin en el año 1971 (10,13,14,15,16), pero la determinación de su estructura le corresponde al primero de ellos también en el año 1971.

Esta hormona es un decapeptido cuyo amino terminal contiene un ácido piroglutámico y el carbono terminal una amida. Su administración intravenosa, en sus formas natural y sintética, alcanza rápidamente los niveles liberadores de LH y FSH en el hombre y en todos los vertebrados. El inicio de su acción sobre la liberación de FSH luego de la inyección de un bolo único es un tanto retardada comparada con los efectos sobre la secreción de la LH, cuyos valores pico se alcanzan a los 10 a 30 minutos luego de la inyección. Se ha establecido que estas respuestas dependen de varios factores, entre ellos: a) estado de secreción de GnRH previa, b) características de la función esteroidea de la paciente, c) función gonadal, d) tiempo de acuerdo a la vía de administración y, e) sexo genético de la paciente. La activación provocada en la hipófisis y bajo condiciones apropiadas, la GnRH puede inducir espermatogénesis y producción de testosterona en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico hipotalámico y ovulación en mujeres con amenorrea hipotalámica.

Antes del aislamiento de formas puras del decapeptido GnRH y de su síntesis, hubo cierta incertidumbre respecto de si la FSH era liberada por un factor (FRF) distinto al de la LH (LRH). Trabajos recientes han demostrado que, más bien, lo que ocurre es que la secreción de la LH y de la FSH podría ser disociada en una variedad de condiciones. La mayoría, aunque no todos, de los investigadores concuerdan en que el decapeptido GnRH es el único regulador gonadotrópico y que las disociaciones de secreción advertidas estarían relacionadas con los efectos de interacción del estado hormonal previo, tratamiento anterior con esteroides e historia de exposición a GnRH. Una evidencia que respalda esta postura, se refiere a que los antiseros preparados contra el decapeptido GnRH bloquean la ovulación, al tiempo que bajan los

niveles sanguíneos de LH y FSH en animales castrados.

Por lo anotado, es ampliamente aceptada esta "hipótesis unitaria" que sugiere el uso del término "gonadotropin releasing hormone" (GnRH) como un solo factor, aunque, de tiempo en tiempo, salen a la luz reportes de la existencia de un factor liberador del FSH (FRF) que sería distinto al liberador de LH (LHR), sin embargo, ésta es, todavía, solamente una posibilidad (14).

La GnRH se distribuye fundamentalmente en el hipotálamo y en estructuras con él relacionadas, así órganos circunventriculares incluyendo la glándula pineal y en los ganglios simpáticos, además, en la leche, sugiriendo que la mama podría tener un origen embriológico análogo al primitivo neuroectodermo. Se le atribuye cierta acción de regulación de la conducta de celo, pues su inyección directa aumentaría la respuesta sexual de la hembra, sin embargo, los trabajos clínicos de la GnRH como un estimulador del impulso sexual han dado resultados controversiales (14).

II. NATURALEZA, ACCIONES Y METABOLISMO DE LAS GONADOTROFINAS

Las gonadotrofinas son dos hormonas que actúan sobre las gónadas. Son, la FSH que estimula el desarrollo folicular en los ovarios y la gametogénesis en los testículos y, no menos importante, la LH, llamada ocasionalmente ICSH por sus siglas en inglés (interstitial cell-stimulating hormone), que promueve la luteinización del ovario y la estimulación de las funciones de las células de Leydig en los testículos.

La FSH estimula el desarrollo de uno o más folículos primordiales, contribuyendo la LH para el desarrollo folicular y la ovulación mediante un sinergismo con la FSH. Durante el período de desarrollo folicular y crecimiento, las células tecales son activadas para la secreción de estrógenos, los cuales cuando han alcanzado un nivel crítico desecandenan una "oleada" de secreción de FSH y LH que resulta en la ovulación. Este pico de mitad de ciclo es el resultado de una "retroalimentación positiva" única. La función del cuerpo lúteo es mantenida por la LH. Si se produce embarazo, este papel es transferido a la gonadotrofina coriónica producida por las células trofoblásticas. Sobre el cuerpo lúteo, la LH promueve la esteroidogénesis mediante la estimulación de la conversión del colesterol en pregnenolona.

La hipófisis, en las niñas prepúberes, contiene valores bajos de gonadotrofinas, los mismos que se incrementan notablemente en la mujer que presenta ya menstruaciones, así la LH promedia niveles de 700 UI y la FSH alrededor de 200 UI, en estudios realizados mediante bioensayo. Los valores determinados por radioinmunoensayo son cinco veces más grandes. Después de la menopausia, las dos gonadotrofinas aumen-

tan hasta valores de 1700 UI, en promedio.

La vida media de las gonadotropinas es aproximadamente de 20 a 40 minutos para la LH y el doble de este valor para la FSH. Su excreción urinaria es tan alta como del 36 por ciento para la FSH y de menos del 5 por ciento para la LH.

La producción diaria, de igual manera, se estima en 500 a 1100 UI/día para la LH, en la mujer normal, en la mayor parte del ciclo menstrual y con niveles notablemente más altos durante el período preovulatorio. En la mujer postmenopáusica, la producción de LH está entre 3000 y 4000 UI/día.

La regulación de la secreción de las gonadotropinas está a cargo de los esteroides sexuales, a través de un fenómeno de retroalimentación inhibitoria, mientras que el papel de estimulación estaría ejercido por la hormona hipotalámica liberadora de la LH que, se considera actualmente, también estimularía la liberación de la FSH; sin embargo, la posibilidad de que exista un factor adicional y específico para la FSH no ha sido eliminada del todo (8). Sin embargo, por el momento, se desconocen los mecanismos por los cuales la GnRH controla la secreción de dos hormonas hipofisarias diferentes. Se ha postulado que el estradiol y la progesterona junto con la inhibina regularían las proporciones de LH y FSH producidas por las células gonadotropas, pero, en contraposición, se ha observado que la FSH y la LH son secretadas en paralelo aún durante el período de incremento de la hormona luteinizante. Por esto, se ha tratado de dar otras explicaciones, proponiendo que las respuestas ováricas diferentes a dichas hormonas en las fases del ciclo menstrual podrían depender no tanto de la proporción de secreción de gonadotropinas, sino más bien de la cantidad y calidad de sus receptores específicos en la membrana de las células "blanco" respectivas en el ovario.

Los receptores de membrana específica estarían relacionados con las diferentes subunidades beta de su estructura bioquímica (13).

III. INTERACCIONES HIPOTALAMCO-HIPOFISARIAS EN EL CICLO MENSTRUAL

Las etapas de un ciclo menstrual poseen sus características hormonales y fisiológicas según la manera en que se encuentren planteadas las relaciones entre tres niveles anatómicos y funcionales: eje hipotálamo-hipófisis, ovarios y útero. Tendrán un papel destacado el hipotálamo, al inicio de los ciclos menstruales, y, sobre todo, los fenómenos de retroalimentación que se establecen entre el hipotálamo, la hipófisis y los ovarios. El rol del útero es más bien secundario y pasivo (17,18,19,20,21).

Dentro del conjunto de cuerpos neuronales del hipotálamo, tienen importancia, a propósito de los objetivos de esta revisión, los núcleos arqueados de la

porción mediobasal que se erigen como los principales reguladores del ciclo menstrual, pues serían los productores de la hormona liberadora de gonadotropinas o gonadoliberina (GnRH) (21). Esta secreción de la GnRH por los núcleos arqueados se la hace en "pulsos rítmicos" más frecuentes en la fase folicular que en la luteínica, lo que determina que la síntesis y liberación de las gonadotropinas hipofisarias sean episódicas (22, 23,24,25). Una vez secretada, la GnRH es llevada por los axones de las neuronas antes mencionadas, mediante mecanismos axoplásmicos, hasta la eminencia media en la base del hipotálamo. Los potenciales de acción de estas neuronas secretoras, conocidas como neuronas parvicelulares, ocasionan la liberación de la GnRH de las terminaciones axónicas en las cercanías del plexo capilar primario de la arteria hipofisaria superior.

Desde este punto (la eminencia media), el trayecto de transporte se lo hace rápidamente por los vasos del sistema porta hipotalámico-hipofisario para llegar a la adenohipófisis (18). Una vez en la hipófisis, la GnRH, cuya secreción se ha visto aumentada al inicio de la fase folicular por efecto del decremento premenstrual de las concentraciones de estradiol y progesterona, actúa en las células gonadotropas basófilas, induciendo la síntesis y secreción de gonadotropinas (LH y FSH) hacia la circulación general a través de los vasos del plexo capilar secundario. Durante todo el ciclo menstrual se mantiene constante la cantidad de FSH en las células hipofisarias, en tanto la LH se incrementa unas veinte veces en las células gonadotropas durante la fase folicular. En el plasma, la FSH disminuye hacia el séptimo día y así permanece hasta su incremento mesocíclico. La LH permanece constante en toda la fase folicular hasta las últimas 48 horas del incremento mesocíclico, cuando aumenta poco a poco su concentración sanguínea (17,26).

La LH y la FSH, como hormonas proteínicas, ejercen su acción por medio de receptores de membrana en la superficie de las células "blanco". La FSH tiene sus receptores específicos en las células de la granulosa, las mismas que bajo su acción proliferan y producen estrógenos. La LH, en cambio, actúa sobre los receptores de membrana de las células de la teca interna y, adicionalmente, en las células de la granulosa pero en grandes folículos preovulatorios, incitando la proliferación del estrato granuloso y de la teca interna y un incremento en la síntesis de progesterona a ese nivel (13).

En la fase periovulatoria del ciclo menstrual, durante las cincuenta horas que anteceden al inicio del incremento de la LH, hay un aumento gradual y notable del estradiol y progesterona séricos, por lo que se considera que los esteroides comienzan el incremento mencionado influyendo sobre la secreción de GnRH en el hipotálamo o afectando la receptividad de la hipófisis a la estimulación por GnRH. Al cabo de cin-

cuenta horas del inicio del aumento gradual, se da el verdadero aumento de la LH, duplicando su valor sérico. La duración media del incremento es de cuarenta y ocho horas (13).

En la fase luteínica se aprecia una disminución notable de la concentración basal y la frecuencia y la amplitud de las pulsaciones de la FSH y LH, al tiempo que las mayores concentraciones de progesterona sérica (y estradiol) inhiben la liberación de GnRH desde el hipotálamo por un aumento en la actividad de opioides en el hipotálamo.

Finalmente, en la fase menstrual del ciclo la baja de los esteroides séricos ocasionan un incremento de la GnRH y, por consiguiente, un aumento en la producción de FSH y LH, dando comienzo a un nuevo ciclo menstrual (13,27).

IV. VIAS HIPOTALAMICAS DE REGULACION DE LA NEUROSECRECION

1. CENTROS TONICOS Y CICLICOS

Estos dos centros tienen funciones claramente identificadas. El centro tónico, con axones cortos y localizado en la parte media del hipotálamo basal, tiene a su cargo el nivel basal día a día de las gonadotropinas y es el que responde a los efectos de la retroalimentación negativa de los esteroides. El centro cíclico, con axones largos y situado en la porción anterior del hipotálamo en el área preóptica, es el responsable en el cerebro de la mujer de la "oleada" de gonadotropina de la mitad del ciclo y responde a la retroalimentación positiva del estrógeno. Este centro cíclico, en el desarrollo del varón, está permanentemente anulado por la testosterona (10).

2. TANICITOS

Los tanicitos son células endimarias especializadas. Se caracterizan por ser células ciliadas que están revistiendo el tercer ventrículo sobre la eminencia media. Estas células terminan en los vasos portales y están capacitadas para transportar materiales desde el líquido cefalorraquídeo ventricular al sistema portal, como sustancias de la glándula pineal (10).

3. VIA HIPOFISARIA POSTERIOR

Como prolongación directa del hipotálamo a lo largo del tallo hipofisario, la vía hipofisaria posterior contribuye o facilita el transporte, desde las células de los núcleos supraóptico y paraventricular, de la vasopresina, la oxitocina y la neurofina hasta la hipófisis posterior, en donde son almacenadas. Son secretadas en el interior de la hipófisis posterior, en el líquido cefalorraquídeo y en el interior del sistema por-

ta-diencefálico por la hipófisis anterior. Tendrían varias funciones de interrelación en esos lugares (10).

V. LOS FENOMENOS DE RETROALIMENTACION

Tradicionalmente, se han conocido dos mecanismos básicos de retroalimentación: la negativa/recíproca y la positiva/bifásica, cuyo desarrollo se verifica en la pubertad. Estos dos mecanismos están íntimamente integrados, siendo el uno prolongación funcional del otro. El aumento de LH y FSH, por efecto de la baja de los estrógenos o de sus efectos, secundarios a la ablación de las gónadas o a la administración de antiestrógenos, es un fenómeno reversible y evitable con la administración de estrógenos, constituyendo, ésta, la esencia del efecto de retroalimentación negativa/recíproca de los estrógenos en la secreción tónica de LH, fenómeno que establecerá el concepto de lo que se conoce como retroalimentación negativa, ocasionando cambios en la secreción de GnRH y/o en la sensibilidad hipofisaria a este factor (28). En tanto, por su parte, la retroalimentación positiva/bifásica sigue al aumento de estrógenos séricos (endógeno o exógeno), determinando una disminución inicial seguida por un incremento en las gonadotropinas séricas, entrañando un aumento en la secreción de GnRH por el hipotálamo y/o mayor sensibilidad de los elementos gonadotropos hipofisarios, todo lo cual se transforma en una mayor respuesta por unidad de GnRH recibida (29).

Las variaciones en la liberación de la GnRH son las que han hecho del ciclo reproductivo un proceso dinámico, cambiante, episódico (30,31,32,33). Esto depende de las interrelaciones de la GnRH con otras neurohormonas, las gonadotropinas y los esteroides sexuales. Dichas interrelaciones, a su vez, son reguladas por los fenómenos de retroalimentación, que pueden ser estimuladores positivos o inhibidores negativos. De igual manera, estos fenómenos de retroalimentación, pueden ser de "asa prolongada" si es ejercida por los efectos de retroacción de los niveles circulantes de las hormonas de las glándulas "blanco", tanto en el hipotálamo cuanto en la hipófisis: de "asa corta", cuando se refiere a la retroalimentación negativa que las gonadotropinas ejercen sobre la secreción hipofisaria por la vía de los efectos inhibidores sobre la GnRH en el hipotálamo; o, del tipo de "asa ultracorta" que se refiere a la hormona de liberación de su propia síntesis. Estos fenómenos ofrecen amplia información del ambiente orgánico interno para el mecanismo de la GnRH. Contribuirán con este proceso, las señales provenientes del ambiente externo y de los centros superiores del sistema nervioso central, a través de varios neurotransmisores como la dopamina y la noradrenalina, además de la serotonina, endorfinas y la melatonina (10).

Los resultados obtenidos de investigaciones recientes

tes sobre la modulación neuroendócrina de la secreción de LH, y en correspondencia de la actividad del generador de pulsos de GnRH en el hipotálamo humano, han permitido un conocimiento más profundo de los mecanismos de control hipotalámico aislados o integrados que rigen los tipos de secreción de gonadotropina. Estos reguladores fisiológicos del generador de pulsos hipotalámicos de GnRH en la mujer son los siguientes: 1o. opiáceos endógenos, 2o. andrógenos endógenos, 3o. estrógenos endógenos, 4o. vías a-adrenérgicas, 5o. neuronas serotoninérgicas, 6o. efectores dopaminérgicos y 7o. variaciones complejas que tienen lugar durante el ciclo menstrual normal (34,35).

VI. EL MEDIO EN LA REGULACION HIPOTALAMO-HIPOFISARIA

Establecido el hecho de que el sistema nervioso vegetativo y las glándulas endócrinas funcionan como una unidad, reguladas éstas por la hipófisis y por el sistema nervioso a través del hipotálamo que está capacitado para segregar neurohormonas, se ha convenido en conceptualizar el denominado "reflejo neurohormonal", en el que el arco aferente y la elaboración central son nerviosos, pero cuyo arco eferente es hormonal. Esta reflexión dejaría sentado el criterio de que las glándulas endócrinas se constituirían en verdaderos "efectores" del sistema nervioso (36).

En este sentido, pasando por el sistema nervioso central, diversos factores del medio ambiente en el que vive la mujer están influyendo sobre su endocrinología. Así, el estrés, ritmo circadiano, sueño, luminosidad, olfacción, etc., modifican la liberación de las hormonas hipofisiotropas y, en consecuencia, la secreción hipofisaria. Cumpliría un papel fundamental en estos mecanismos la participación de neurotransmisores como dopamina, noradrenalina, serotonina, acetilcolina y ácido gamma-amino-butírico. La dopamina, noradrenalina y serotonina se sintetizan en las llamadas neuronas monoaminérgicas del sistema nervioso central que, al ser estimuladas, las liberan por medio de sus proyecciones axónicas hacia el espacio sináptico y se unen a receptores de neuronas peptidérgicas liberadoras de hormonas hipofisiotropas (37).

El ciclo sexual femenino, considerado un fenómeno de "tempo interior del organismo", debe estar regulado necesariamente por un órgano nervioso, no endócrino, regulación en la que intervienen la corteza cerebral y el sistema límbico reclutados por el hipotálamo (36). Hay evidencias al respecto, así la sección de las conexiones nerviosas del tuber cinereum y de la región de la eminencia media determina la suspensión del ciclo en diversos animales, la sección de la vía olfatoria produce amenorrea, la excitación del núcleo amigdalino o de la circunvolución del hipocampo aumenta la secreción de GnRH, etc.

Varios neurofármacos, como el nembutal, blo-

quean la ovulación inhibiendo el sistema nervioso. Similares acciones tienen la reserpina, el pentotal, el fenobarbital y la clorpromazina, por lo que es útil la advertencia sobre el peligro para el ciclo femenino que se evidencia por el abuso de tranquilizantes, gangliopléjicos y barbitúricos (36).

En los últimos años, hay claras evidencias experimentales de que los péptidos opioides endógenos, posiblemente la B-endorfina en particular, participan en el control de la secreción gonadotrópica en el primate (38). Los cuerpos celulares neuronales productores de B-endorfina están preferentemente concentrados en áreas del cerebro involucradas en el control de la secreción gonadotrópica, como el núcleo arcuato. La administración de opiáceos, como la B-endorfina, ocasiona una inhibición de la liberación gonadotrópica, mientras inhibidores competitivos de los opiáceos endógenos, como es la naloxona, pueden bajo ciertas circunstancias incrementar la liberación de gonadotropinas. Las últimas observaciones sugieren que los opiáceos endógenos ejercen una inhibición tónica de la liberación gonadotrópica (39).

BIBLIOGRAFIA

1. Botella, J.: La adenohipófisis. *Endocrinología de la Mujer*, 6a. edición, Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1982, 93-112.
2. Achucarro, N.: *Trab. Lab. Biol.*, 11:187, 1991. En: Botella, J.: La adenohipófisis. *Endocrinología de la Mujer*, 6a. edición, Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1982, 93-112.
3. Bargmann, W.: *Das Zwischenhirn-Hypophysensystem*. Springer, Berlín, Göttingen, Heidelberg, 1954. En: Botella, J.: La adenohipófisis. *Endocrinología de la Mujer*, 6a. edición, Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1982, 93-112.
4. Harris, GW.: *Arch. Gynäk.*, 183:35, 1953. En: Botella, J.: La adenohipófisis. *Endocrinología de la Mujer*, 6a. edición, Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1982, 93-112.
5. Burns, T.: *Endocrinología*. Sodeman y Sodeman. *Fisiopatología Clínica*, 6a edición, Nueva Editorial Interamericana, México D.F., 1984, 1080-1140.
6. Moore, K.: *Sistema Nervioso*. *Embriología Clínica*, 4a. edición, Editorial Interamericana-McGraw-Hill, México D.F., 1989, 399-440.
7. Rouvière, H.: *Sistema Nervioso Central*. *Anatomía Humana*. Descriptiva y Topográfica, 8a edición española, Casa Editorial Bailly-Bailliere S.A., 1980, 505-686.
8. Daughaday, W.: *The Adenohypophysis*. *Williams's Textbook of Endocrinology*, 6th edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1981, 73-83.
9. Speroff, L, Glass, R, Kase, N.: *Neuroendocrinología*. *Endocrinología Ginecológica e Infertilidad*, 2a. edición, Ed. Toray S.A., Barcelona, 1980, 27-48.
10. Calatroni, C, Ruiz, V.: *Sistema diencefalohipofisario*. *Terapéutica Ginecológica*, 10a edición, Editorial Médica Panamericana, 1988, 228-249.
11. Sappner, R. *Klin. Wschr.*, 1:721, 1952. En: Botella, J.: La adenohipófisis. *Endocrinología de la Mujer*, 6a edición, Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1982, 93-112.
12. David, MA, Csernay, L, Laszlo, FA, Kovacs, K.: *Endocri-*

- nology, 77:183, 1965. En: Botella, J.: La adenohipófisis. *Endocrinología de la Mujer*, 6a edición, Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1982, 93-112.
13. Espey, L, Ben Halim, IA.: Trastornos del ciclo menstrual. Características y control del ciclo menstrual normal. *Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales*, 2: 263-285, 1990.
 14. Reichlin, S.: *Neuroendocrinology. Williams's Textbook of Endocrinology*, 6a edición, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1981, 589-624.
 15. Matsuo, H, Baba, Y, Nair, RM, et al.: Structure of porcine LH and FSH releasing hormone. The proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun*, 43:1334, 1971. En: Balasch, J. et al.: Estudio de la inhibición hipofiso-ovárica por un análogo de la GnRH en inyección de depósito administrado en diferentes fases del ciclo menstrual. *Clínicas de Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 18(2):45-50, 1991.
 16. Burgus, R, Butcher, M, Amoss, M, et al.: Primary structure of the ovine hypothalamic luteinizing hormone releasing factor (LRF). *Proc Natl Acad Sci USA*, 69:278, 1972. En: Balasch, J. et al.: Estudio de la inhibición hipofiso-ovárica por un análogo de la GnRH en inyección de depósito administrado en diferentes fases del ciclo menstrual. *Clínicas de Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 18(2):45-50, 1991.
 17. Archer, DF.: Endocrinology of the menstrual cycle. *Clin Obstet Gynecol*, 27:919, 1984. En: Espey, L, Ben Halim, I.: Trastornos del ciclo menstrual. Características y control del ciclo menstrual normal. *Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales*, 2:263-285, 1990.
 18. Hodgen, GD.: Neuroendocrinology of the normal menstrual cycle. *J Reprod Med*, 34:68, 1989. En: Espey, L, Ben Halim, I.: Trastornos del ciclo menstrual. Características y control del ciclo menstrual normal. *Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales*, 2:263-285, 1990.
 19. Laatikainen, T, Raisanen, I, Tulenheimo, A, et al.: Plasma B-endorphin and the menstrual cycle. *Fertil Steril*, 44:206, 1985. En: Espey, L, Ben Halim, I.: Trastornos del ciclo menstrual. Características y control del ciclo menstrual normal. *Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales*, 2:263-285, 1990.
 20. Linkie, DM.: The physiology of the menstrual cycle. In: Friedmann, RC (ed): *Behavior and the menstrual cycle*, New York, Marcel Dekker, 1982. En: Espey, L, Ben Halim, I.: Trastornos del ciclo menstrual. Características y control del ciclo menstrual normal. *Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales*, 2:263-285, 1990.
 21. Schneider, HP, Leyendecker, G.: Physiology of the ovarian cycle. In: Serra, GB (ed): *Comprehensive Endocrinology: The Ovary*, New York, Raven Press, 1983, 191. En: Espey, L, Ben Halim, I.: Trastornos del ciclo menstrual. Características y control del ciclo menstrual normal. *Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales*, 2:263-285, 1990.
 22. Inaudi, P, Reymond, M, Rey, F, Genazzani, A, Lemarchand-Béraud, T.: Pulsatile secretion of gonadotropins and prolactin during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle: analysis of instantaneous secretion rate and secretory concomitance. *Fertility and Sterility*, 58(1):51-59, 1992.
 23. Soules, MR, Steiner, RA, Clifton, DK, Cohen, NL, Aksel, S, Bremner, WJ.: Progesterone modulation of pulsatile luteinizing hormone secretion in normal women. *Journal Clinic of Endocrinology and Metabolism*, 58: 378-383, 1984.
 24. Reame, N, Sauder, SE, Kelch, RP, Marshall, JC.: Pulsatile gonadotropin secretion during the human menstrual cycle: evidence for altered frequency of gonadotropin-releasing hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 59:328-337, 1984. En: Inaudi, P, et al.: Pulsatile secretion of gonadotropins and prolactin during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle: analysis of instantaneous secretion rate and secretory concomitance. *Fertility and Sterility*, 58(1): 51-59, 1992.
 25. Genazzani, AD, Petraglia, F, Fabbri, G, Monzani, A, Montanini, V, Genazzani, AR.: Evidence of luteinizing hormone secretion in hypothalamic amenorrhea associated with weight loss. *Fertility and Sterility*, 54:222-226, 1990.
 26. Hoff, JD, Quigley, ME, Yen, SS.: Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *Journal Clinic of Endocrinology and Metabolism*, 57:792, 1983.
 27. Archer, D.: *Endocrinología del ciclo menstrual. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*, 4:1161-1168, 1984.
 28. Harris, G, Naftolin, F.: The hypothalamus and control of ovulation. *Br Med Bull*, 26:3, 1970. En: Naftolin, F, Tolis, G.: *Regulación neuroendócrina del ciclo menstrual. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*, 1:19-32, 1978.
 29. Naftolin, F, Tolis, G.: *Regulación neuroendócrina del ciclo menstrual. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*, 1: 19-32, 1978.
 30. Odell, WD, Swerdloff, RS.: Progesterone induced luteinizing and follicle-stimulating hormone surges in postmenopausal women: a simulated ovulatory peak. *Proc Natl Acad Sci*, 61:529, 1968. En: Archer, D.: *Endocrinología del ciclo menstrual. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*. 4:1161-1168. 1984.
 31. Dierschke, DJ, Bhattacharya, AN, Atkinson, LE, Knobil, E.: Circadian oscillations of plasma LH levels in the ovariectomized Rhesus monkey. *Endocrinology*, 87:850, 1970. En: Archer, D.: *Endocrinología del ciclo menstrual. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*, 4:1161-1168, 1984.
 32. Yen, SS, Tsai, CC, Naftolin, F, Vandenberg, G, Ajabor, L.: Pulsatile patterns of gonadotropin release in subjects with and without ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab*, 34:671, 1972. En: Archer, D.: *Endocrinología del ciclo menstrual. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*, 4:1161-1168, 1984.
 33. Sante, RJ, Bardin, CW.: Episodic luteinizing hormone secretion in man. *J Clin Invest*, 34:671, 1973. En: Archer, D.: *Endocrinología del ciclo menstrual. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*, 4:1161-1168, 1984.
 34. Urban, RJ, Evans, WS, Rogol, AD, et al.: Contemporary aspects of discrete peak detection algorithms. The paradigm of the luteinizing hormone pulse signal in men. *Endocr Rev*, 9:3, 1988. En: Veldhuis, J.: *Actualización en Endocrinología de la Reproducción. El generador de pulsos hipotalámicos: el núcleo reproductor. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*, 3:525-536, 1990.
 35. Veldhuis, J.: *Actualización en Endocrinología de la Reproducción. El generador de pulsos hipotalámicos: el núcleo reproductor. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*, 3:525-536, 1990.
 36. Botella, J.: *Sistema Nervioso y glándulas endócrinas. Endocrinología de la Mujer*, 6a edición, Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1982, 135-158.
 37. Díez, S, Páramo, C, Vicente, A, Alcañiz, JJ, Barceló, B.: *Endocrinología y Metabolismo (I): Adenohipófisis. Hormonas hipotalámicas e hipofisarias. Medicine*, 4:1311-1315, 1989.
 38. Ferin, M, Van Vugt, D, Wardlaw, SL.: The hypothalamic control of the menstrual cycle and the role of endogenous opioid peptides. *Recent Prog Horm Res*, 40:441, 1984. En: Ferin, M.: *Reproductive, Endocrinology, Infertility, Genetics. The Central Nervous System-Hypo-*

physeal-Ovarian Axis and the Menstrual Cycle. *Gynecology and Obstetrics*, 5(52):1-16, 1991.

39. Ferin, M.: Reproductive, Endocrinology, Infertility, Ge-

netics. *The Central Nervous System-Hypophyseal-Ovarian Axis and the Menstrual Cycle. Gynecology and Obstetrics*, 5(52):1-16, 1991.