



SISTEMA REPRODUCTOR FEMENINO

I. Introducción

El sistema reproductor femenino lo conforman una serie de estructuras macroscópicas y microscópicas sumamente complejas. Esta complejidad se debe a que su funcionamiento depende íntimamente de la función hormonal de la mujer, la cual va conformando distintos periodos característicos y forma el ciclo menstrual. A su vez, a lo largo de este ciclo la amplia gama de elementos que conforman este sistema va cambiando, tomando características y funciones distintas según la fase del ciclo, con un único fin: favorecer una futura gestación.

En la presente guía te invitamos a ahondar más sobre conceptos como gametogénesis femenina, foliculogénesis, ovogénesis, anatomía del útero y el ciclo menstrual.

i. Gametogénesis femenina

La formación del gameto femenino u ovogénesis es un proceso que ocurre en el ovario. En la mayoría de las hembras mamíferas este proceso comienza durante el periodo embrionario, quedando determinado en esta etapa el número definitivo de células germinales de la hembra. Posteriormente, en la pubertad, al hacerse el ovario sensible a las gonadotropinas hipofisarias, se establece un proceso cíclico de producción de gametos, dividiéndose el ciclo ovárico en dos etapas: fase folicular y fase lútea.

El ovario posee una función citogénica, celular o gametogénica, que consiste en la liberación periódica de ovocitos, y una función endocrina, que hace referencia a la síntesis de hormonas esteroidales. Morfológicamente, está organizado en una zona central que es la médula, rodeada de una zona periférica llamada corteza. En la corteza ovárica se encuentran los folículos que contienen los ovocitos. El desarrollo normal del gameto es estrictamente independiente del desarrollo normal del folículo o foliculogénesis al cual pertenece.

ii. Foliculogénesis

Los folículos pueden existir en distintos estados de desarrollo. A medida que el folículo cambia morfológicamente, existen cambios bioquímicos que reflejan el proceso de diferenciación celular. La base principal de esta diferenciación es el desarrollo de receptores que le permiten a las células foliculares responder a distintos estímulos, promoviendo en ellas la síntesis de hormonas esteroidales, andrógenos y estrógenos.

En un ovario de una hembra en edad reproductiva, los folículos pueden estar en estado de primarios, secundarios, terciarios, De Graff y atrésicos. En el caso de los folículos primordiales, estos representan la población de folículos que no están en desarrollo, de los cuales se van a reclutar los folículos que crecerán en cada ciclo ovárico. Es decir, los folículos primordiales forman las unidades fundamentales de la reproducción. En cada ciclo ovárico, un número de folículos primordiales, que va entre 3 a 30, abandonan la población de folículos de reserva (reclutamiento) y comienzan a crecer.

Tipos de folículos:

- a) Folículos primordiales: Están compuestos de una capa de células epiteliales planas, llamadas células de granulosa, que rodean a un ovocito inmaduro al estado de dictioteno. Esta estructura está rodeada a su vez de una matriz delgada, llamada lámina basal. Por lo tanto, las células de granulosa como el ovocito están en un microambiente en el cual no existe contacto con otras células (*ver figura 1*).

El crecimiento y desarrollo folicular comienza con el reclutamiento, proceso por el cual el folículo primordial es estimulado a dejar la población de folículos de reserva e iniciar el desarrollo. Este proceso empieza en el embrión y termina en la menopausia, cuando se depleta la población de folículos primordiales. Los ovarios están provistos con el mensaje capaz de iniciar el reclutamiento. Por lo tanto, este proceso es de carácter gonadotrofino-independiente, ya que no depende de la acción de hormonas extragonadales como las gonadotropinas hipofisarias (hormona luteinizante y folículoestimulante, LH y FSH respectivamente).

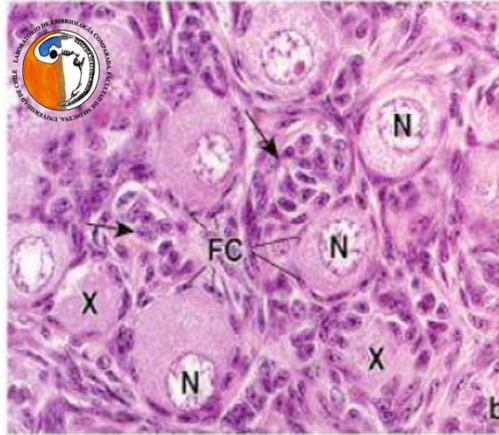


Figura 1. Folículo primordial: células foliculares (FC), núcleo del ovocito (N).

- b) Folículos primarios: La primera transformación observada, es el cambio de forma de las células de granulosa de planas a cúbicas. En esta etapa, el ovocito aumenta de tamaño y se forma la zona pelúcida, que es el material glicoproteico de origen ovocitario que rodea totalmente al ovocito (*ver figura 2*).

En el estado primario tardío, el ovocito crecido está rodeado completamente de una zona pelúcida delgada, una sola capa de células de granulosa cúbicas y de la lámina basal. Además, en este estado tardío la diferenciación celular se manifiesta por el inicio de expresión de receptores para FSH en las membranas de las células de granulosa. La FSH estimula la mitosis, lo que trae consigo el aumento del número de células de granulosa, efecto mitogénico fundamental para el crecimiento folicular. También la FSH estimula la formación de estrógenos foliculares a partir de andrógenos, mediante la activación del complejo enzimático aromatasa, lo cual también influye en el efecto mitogénico de la FSH.

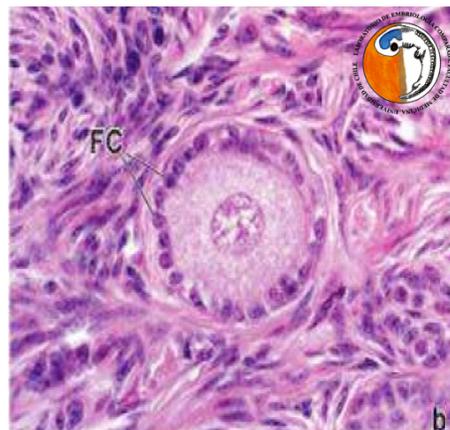


Figura 2. Folículo primario: células foliculares (FC).

- c) Folículos secundarios: En la etapa de crecimiento de folículos secundarios, las células de la granulosa proliferan y el ovocito completa su crecimiento (120 μm en mujer y 80 μm en ratón). Al final del estado secundario, el folículo es una estructura simétrica, rodeada de lámina basal, con 4 a 5 capas de células

de granulosa y el ovocito en posición central cubierto de una gruesa zona pelúcida. La ausencia de células de la teca del folículo, las cuales sintetizan andrógenos, dan cuenta de la baja síntesis de estrógenos en estos folículos, y por ende, del moderado índice proliferativo de ellos (*ver figura 3*).

A fines de esta etapa, ocurre una migración de células mesenquimáticas del estroma ovárico hacia la lámina basal del folículo. Al alcanzar la lámina basal, estas células se alinean paralelamente, formando un arreglo radial alrededor de toda la estructura. Estas células darán origen a las células de la teca interna y externa.

Otro evento importante es el desarrollo de un aporte sanguíneo adecuado. Los capilares sanguíneos irrigan a la teca interna y externa, terminando en la lámina basal, por lo que el ovocito y las células de granulosa no poseen una vascularización directa. Hasta este momento, el desarrollo folicular es independiente del efecto de las gonadotropinas hipofisiarias LH y FSH.



Figura 3. Folículo secundario: células de la granulosa (CG), zona pelúcida (ZP).

- d) Folículos terciarios: La característica principal es la aparición del antro. Este comienza con la acumulación de fluido folicular entre las células de granulosa, lo que resulta en la formación de una pequeña cavidad interna en un polo del folículo. Debido a esto, el folículo adquiere una polaridad y organización interna compleja, que permanece a lo largo de la foliculogénesis. El fluido folicular está formado por productos de secreción de las células de granulosa y transudado de los capilares sanguíneos que irrigan las células de la teca.

Se observa además, que entre las células de granulosa se desarrollan uniones comunicantes (uniones tipo *gap*), las cuales también existen entre las células de la corona radiada y el ovocito. Así, las células de granulosa y el ovocito están eléctrica y metabólicamente acoplados cuando el folículo alcanza el estado terciario temprano. En este momento, también se forman uniones *gap* entre células de la teca interna. Por lo tanto, la aparición de uniones comunicantes en el folículo terciario le permite a éste una sincronización funcional en respuesta a la estimulación hormonal (*ver figura 4*).

Simultáneamente, las células de la teca interna se activan y se transforman en células con una gran capacidad de sintetizar andrógenos, en respuesta al estímulo de LH. Esto es posible debido a la expresión de receptores para LH en las células de la teca interna.

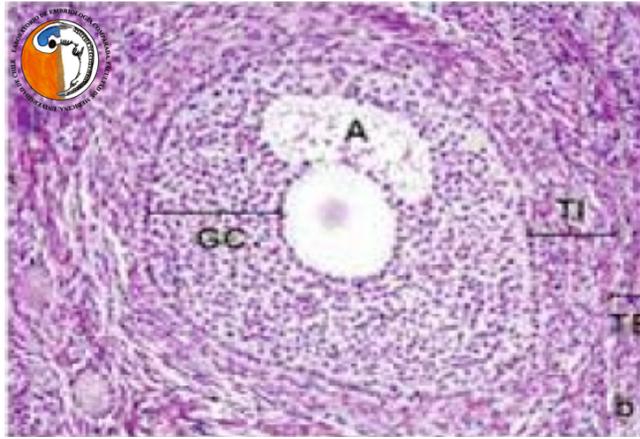


Figura 4. Folículo terciario: antro (A), teca interna (TI), teca externa (TE).

- e) Folículos preovulatorios o De Graff: Como resultado del efecto de las gonadotrofinas que llegan al folículo en desarrollo a través de los capilares, el folículo terciario aumenta enormemente de tamaño, llegando a medir 25 mm en la mujer. Este crecimiento es debido a la acumulación de fluido folicular en el antro, y principalmente a la proliferación de las células de granulosa. Este gran aumento en el índice mitótico de las células de granulosa se explica por la gran capacidad de síntesis de estrógenos que adquiere el folículo, ya que la mayor parte de los andrógenos sintetizados por las células de la teca interna atraviesan la lámina basal, ingresando a las células de granulosa donde son convertidos a estrógenos por la acción del complejo aromatasa. Contrario a los folículos preantrales, este crecimiento está bajo el control completo de LH y FSH.

A las capas de la granulosa que rodean al ovocito se les denomina células del cúmulo, y a las más cercanas al ovocito corona radiada, constituyendo en su conjunto una estructura denominada cúmulo oóforo.

Durante el desarrollo del folículo preovulatorio, las células de granulosa se vuelven diferentes unas de otras, en relación a la polaridad y posición relativa dentro del folículo. La corona radiada se conecta con el ovocito y la zona pelúcida; el cúmulo contacta la corona radiada y las células de granulosa; y las células de granulosa hacen contacto con la lámina basal.

Las células de granulosa que ya han desarrollado receptores para FSH y estrógenos, en esta etapa desarrollan además receptores para LH. Por otra parte, la teca interna mantiene su morfología y prolifera hasta obtener 5 a 8 capas.

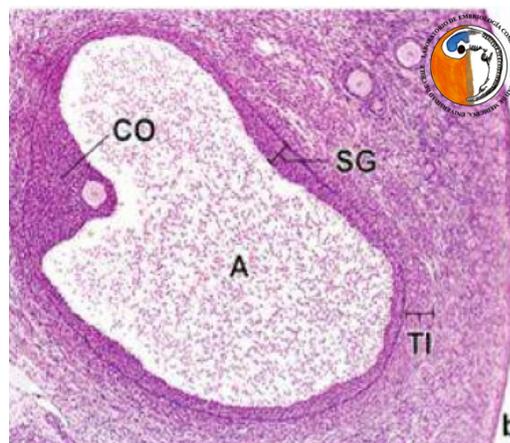


Figura 5. Folículo preovulatorio: cúmulo oóforo (CO), antro (A), células de la granulosa (SG), teca interna (TI).

Los folículos primordiales que son reclutados (3-30) pueden crecer, desarrollarse y transformarse en folículos preovulatorios (selección folicular); o bien degenerar en un proceso llamado atresia:

a. Selección folicular.

La selección del folículo dominante requiere de la acción de LH y FSH sobre las células de la teca interna y de granulosa, respectivamente. El folículo seleccionado no es necesariamente el más grande, sino aquel que representa el índice mitótico más alto en las células de granulosa.

En respuesta a LH, las células de la teca interna sintetizan andrógenos a partir de colesterol, los cuales atraviesan la lámina basal e ingresan a las células de granulosa donde son transformados a estrógenos, por la aromatasa activada por FSH. El estrógeno producido proporciona un microambiente permisivo esencial para el desarrollo folicular normal, y la mantención de la producción de estrógenos es la base de la selección folicular. Así, se ha planteado que los folículos seleccionados que serán dominantes, tienen la capacidad de concentrar FSH en su fluido folicular, la cual es el principal estímulo para la inducción de la actividad del complejo aromatásico. En consecuencia, en el folículo seleccionado la síntesis de estrógenos a partir de andrógenos tecaes aumenta, provocando la proliferación de las células de granulosa y un aumento en el tamaño del folículo.

b. Atresia folicular.

De los 1-2 millones folículos estimados presentes en la hembra al nacer, aprox. 400 están destinados a transformarse en folículos dominantes. Por lo tanto, el 99,9% de los folículos se pierden por atresia. La atresia es la muerte selectiva de las células de granulosa y del ovocito, y al contrario, las células de la teca interna experimentan hipertrofia.

Los mecanismos involucrados en el proceso de atresia dependerán del estado de desarrollo del folículo. Por ejemplo, en folículos preantrales el andrógeno reduce la sensibilidad de las células de granulosa a la acción de estrógenos. En el caso de folículos antrales, existe un cambio en la función de las células de la teca interna, que se transforman de una célula productora de andrógenos en una productora de progesterona, disminuyendo por lo tanto el sustrato de la aromatasa y, por ende, la producción de estrógenos por las células de granulosa. En ambos tipos de mecanismos, la LH y principalmente los andrógenos aparecen como los responsables del proceso atrésico, siendo capaces de controlar la proliferación y la muerte celular.

iii. Ovogénesis

Poco después del nacimiento, el ovario humano posee entre 1-2 millones de folículos primordiales, con ovocitos detenidos en dictioteno de la primera profase meiótica, y disminuyendo a 400.000 al inicio de la pubertad. La población de folículos de reserva es permanente, con un número fijo y determinado tempranamente en el desarrollo embrionario.

El gameto femenino debe experimentar una serie de cambios morfológicos y funcionales para transformarse en un ovocito fecundable. Así, el ovocito debe crecer y luego reiniciar la meiosis. Se distinguen las siguientes fases:

- a) Fase de crecimiento: está asociada con la acumulación y almacenamiento de materiales nutritivos y de información, algunos de los cuales son críticos para el desarrollo del embrión preimplantacional. Así, la síntesis de RNA y su acumulación son actividades importantes en los ovocitos de mamíferos en crecimiento. Un ovocito que ha completado su crecimiento posee alrededor de 200 veces más RNA, y 1000 veces más ribosomas que una célula somática de mamífero. Hay una cantidad importante mRNA que poseen los ovocitos, lo que se refleja en la acumulación de proteínas en estas. Durante esta etapa de crecimiento, el ovocito incrementa su tamaño de 20 μm a 120 μm .

Inicialmente, el diámetro del ovocito y del folículo están relacionados en forma lineal hasta la etapa de folículo terciario temprano, después del cual el ovocito deja de crecer, mientras que el crecimiento folicular continúa. Es decir, el ovocito completa su crecimiento muy temprano en el desarrollo folicular, cuando el diámetro del folículo es de 400 μm . El enorme crecimiento de la célula indica una actividad metabólica intensa, la cual a su vez se refleja en cambios estructurales del ovocito, incluyendo la aparición de nuevas estructuras, como gránulos corticales y la zona pelúcida, ambos implicados en el proceso de fecundación. Tanto el núcleo como el nucléolo de los ovocitos en crecimiento aumentan su tamaño, lo cual indica un periodo de gran actividad de síntesis de RNA ribosomal; las mitocondrias cambian su forma alargada con crestas transversales a una forma oval con crestas concéntricas.

A su vez, el complejo de Golgi experimenta cambios, tales como en ovocitos pequeños las membranas de Golgi aparecen como sacos aplanados asociados a pocos gránulos o vacuolas. Durante la fase de crecimiento, se observa la asociación de numerosas vacuolas, gránulos, vesículas recubiertas y vesículas lipídicas, con las membranas de Golgi. Estos cambios son consistentes con la participación del Golgi en el procesamiento y concentración de productos de secreción (glicoproteínas de la zona pelúcida) y formación de gránulos corticales durante el crecimiento del ovocito.

Los gránulos corticales son pequeños organelos esféricos, rodeados de membranas semejantes a los lisosomas. Se ubican cercanos a la membrana plasmática del ovocito (región cortical) y se fusionan con ella durante la fecundación, liberando su contenido (proteinasas) al espacio perivitelino y alterando las propiedades funcionales de la zona pelúcida (bloqueo de la poliesperma).

La zona pelúcida es una capa acelular que rodea completamente al ovocito, de origen ovocitario y se forma durante la fase de crecimiento. Está formada por diversas glicoproteínas, que forman largos filamentos que se entrecruzan y separan al ovocito de las células foliculares. Sin embargo, existe contacto entre el ovocito y las células de la corona radiada a través de extensiones de las células de granulosa que atraviesan la zona pelúcida y establecen una comunicación a través de uniones *gap* con la membrana del ovocito.

- b) Reactivación de la meiosis: al completar el ovocito su crecimiento, éste reinicia la meiosis y se transforma así en una célula apta para ser fecundada. La maduración meiótica es la conversión de ovocitos I ya crecidos (presentes en folículos antrales) en ovocitos II, inmediatamente antes de la ovulación y después del alza de LH. Es decir, la maduración meiótica involucra la primera división reduccional, así como cambios metabólicos necesarios para la activación del gameto femenino durante la fecundación. La adquisición de la capacidad para reiniciar la meiosis (competencia meiótica) se obtiene al término de la fase de crecimiento del ovocito.

La descarga masiva de LH ocurre horas antes de la ovulación (24 a 36 hrs. en la mujer, 12 hrs. en la rata) y produce una serie de cambios morfológicos y bioquímicos a nivel de la pared del folículo, en las células foliculares así como en el ovocito. Como consecuencia del alza de LH, se reactiva la meiosis 3 a 4 horas antes de la ovulación.

Lo primero que ocurre es la ruptura de la vesícula germinativa, recondensación de los cromosomas y la progresión del proceso meiótico hasta metafase I y luego metafase II sin la ocurrencia de profase II. Al parecer, este evento estaría estimulado por un factor proteico de origen ovocitario, llamado factor promotor de la maduración (MPF). La progresión del ovocito a metafase II comprende la primera división meiótica (ovocito II) y la expulsión del primer corpúsculo polar (policito I); ambas células son haploides y contienen la mitad del complemento cromosómico original. Después del alza de LH, el huso mitótico se desplaza a la periferia de la célula, situándose paralelo a la membrana plasmática del ovocito, quedando los cromosomas en forma perpendicular. Ocurre la separación de los cromosomas homólogos, junto con la división asimétrica del citoplasma del ovocito. El primer corpúsculo polar contiene además una variedad

de organelos, incluyendo mitocondrias, ribosomas y gránulos corticales. Los cromosomas en esta estructura empiezan a degenerar en la telofase I tardía.

La segunda división meiótica es breve y se detiene al estado de metafase II (segundo reposo meiótico). El ovocito es ovulado en este estado y la segunda división meiótica se completará sólo si el ovocito II es penetrado por un espermatozoide. En este momento se produce la expulsión del segundo corpúsculo polar al espacio perivitelino, y el ovocito se transforma en un cigoto o huevo fecundado.

Además del MPF, se ha descrito una serie de otros factores que regulan la maduración meiótica de los ovocitos. Entre éstos, el AMPc inhibe la ruptura de la vesícula germinativa; en cambio, los niveles altos de Ca^{2+} intracelular podrían ser importantes inductores de la ruptura de ésta. La comunicación intercelular (uniones *gap* entre las células de la corona radiada y el ovocito) también cumplen un rol en la mantención del primer reposo meiótico. A través de estas uniones pasan al ovocito pequeñas moléculas como AMPc e inhibidores de la maduración del ovocito.

iv. Anatomía del útero

El útero es aquella estructura anatómica destinada a albergar, proteger y nutrir al producto de la concepción durante el periodo de gestación, permitiendo al feto crecer en forma óptima. El útero aumenta de unos 7,5 a 32 cm de largo durante esta etapa, viéndose a su vez su capacidad aumentada 500 veces y su peso que varía desde los 50 hasta los 1000 gr. La mayoría de estos cambios dependen de la hipertrofia de las células musculares presentes en el útero y de la formación de otras nuevas.

En el útero ingrávido Cuando se pueden distinguir tres partes: fondo, cuerpo y cuello uterino (*figura 6*).

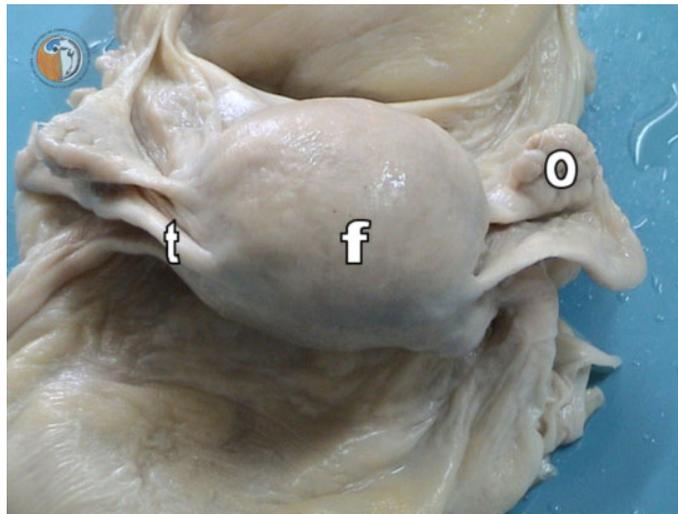


Figura 6. Útero de mujer adulta: fondo de útero (f), tubas uterinas (t), ovario (o).

- El fondo es el extremo superior del cuerpo uterino desde el cual se extienden las tubas uterinas.
- El cuerpo es la porción media. Está constituido por tres capas: una mucosa o endometrio, una capa muscular o miometrio y serosa o perimetrio. La mucosa tiene un epitelio cilíndrico simple, con células ciliadas y no ciliadas, corión o lámina propia de tejido conectivo de tipo mucoso y glándulas tubulares simples y ramificadas. La muscular está formada por tres capas mal definidas de fibras musculares lisas y la serosa está constituida por un mesotelio y una subserosa de tejido conectivo.

- c) El cuello es la porción cilíndrica inferior, ubicada bajo el cuerpo uterino y en él se diferencian dos zonas: el endocervix y el exocervix, las cuales se conforman de tres capas: una mucosa, una capa media y una adventicia. El endocervix o canal endocervical presenta el conducto cervical, que comunica hacia arriba, con la cavidad uterina por el orificio cervical interno, y hacia abajo con la vagina por el orificio cervical externo. La mucosa del endocervix, está formada por un epitelio prismático simple con células secretoras, una lámina propia de tejido conectivo denso y glándulas tubulares ramificadas llamadas glándulas cervicales que elaboran el moco cervical. Por otro lado, el exocervix es la parte del cuello uterino que sobresale en la parte superior de la vagina. Presenta una mucosa constituida por un epitelio plano, estratificado, no queratinizado y una lámina propia de tejido conectivo denso sin glándulas (*figura 7*).

En ambas zonas, la capa media está formada por tejido conectivo denso y fibras musculares lisas y la adventicia por tejido conectivo laxo.

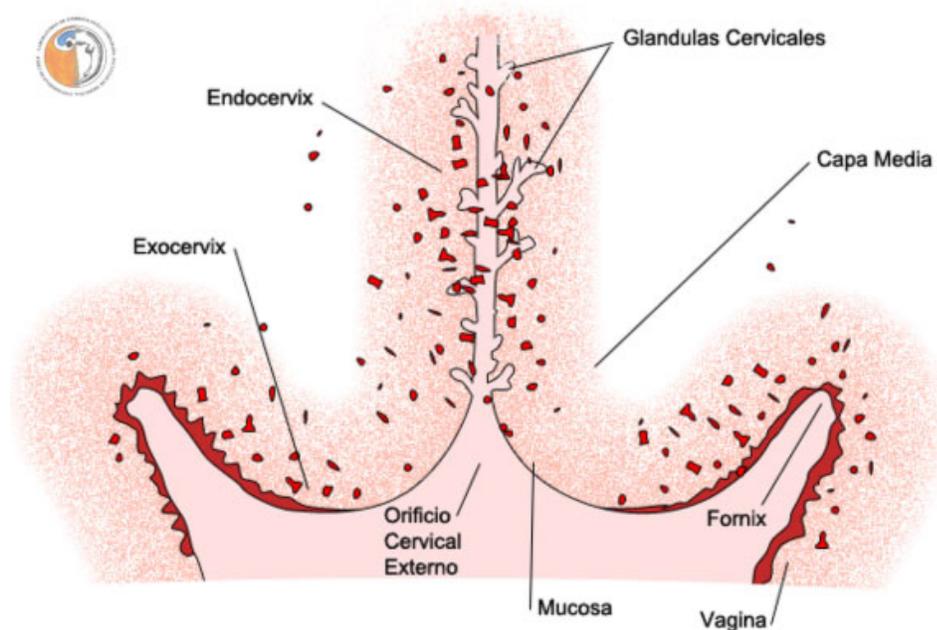


Figura 7. Esquema de cuello uterino

v. Ciclo menstrual

Bajo la acción de las hormonas ováricas como estrógeno y progesterona, el endometrio experimenta modificaciones estructurales cíclicas que constituyen el ciclo menstrual. Los ciclos menstruales se inician aproximadamente a los 12 años de edad y se detienen, aproximadamente, a los 45 años con la menopausia. Los ciclos sexuales se repiten mes a mes durante la vida reproductiva y la duración de ellos es muy variable.

Un ciclo menstrual es el periodo que transcurre entre el primer día de una menstruación y el primer día de la menstruación siguiente. Los ciclos que generalmente se consideran en los textos de estudio son los de 28 días. Sin embargo, son también normales los ciclos de 21 a 41 días. La duración de los ciclos es variable, incluso en la misma mujer, lo más frecuente es que sean todos desiguales. La ovulación se produce 14 +/- 1 días antes de la nueva menstruación.

Un ciclo menstrual se divide en tres periodos dado las modificaciones estructurales del endometrio durante el ciclo:

- a) Fase menstrual: se extiende desde el primero al cuarto día del ciclo. Durante este periodo las porciones más externas de las glándulas y el epitelio de revestimiento se pierde y expulsa. Estas células se renuevan en cada ciclo, y conforman la capa funcional.
- b) Fase proliferativa, preovulatoria o estrogénica: se extiende desde el día 5 del ciclo, al día de la ovulación. Es muy variable y se extiende desde el término de la menstruación hasta el día de la ovulación. Después de la fase menstrual, el endometrio queda reducido a fondos de sacos glandulares y mesénquima basal de la mucosa uterina.

La fase proliferativa coincide con el desarrollo de los folículos ováricos, que están secretando estrógenos, los cuales a su vez van alargando paulatinamente las glándulas endometriales. Las células que constituyen el fondo de ellas proliferan y reconstituyen los cuerpos glandulares y el epitelio de revestimiento del endometrio. La proliferación celular continúa durante toda esta fase, observándose mitosis en las células del epitelio luminal, de las glándulas y de la lámina propia. Sin embargo, no hay actividad secretora. Junto con esto, las arteriolas basales del endometrio, originan ramas que vascularizan la nueva zona (*figura 8*).

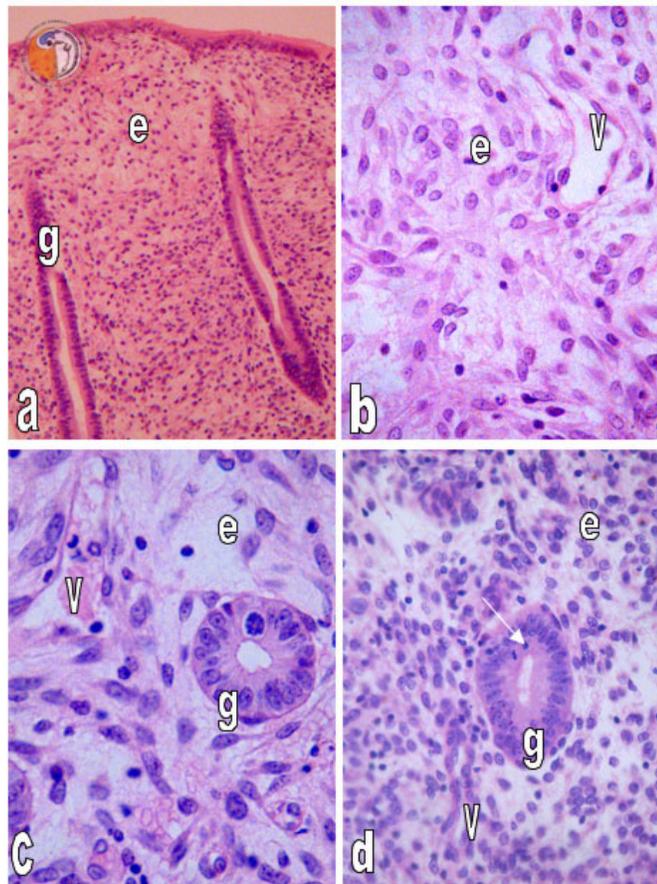


Figura 8. Endometrio proliferativo. Las glándulas (G), presentan lumen regular, paralelismo entre las membranas basal y apical y algunas mitosis (flechas). El estroma está formado por tejido mucoso con muchos vasos sanguíneos en formación (V). 100X y 400X.

- c) Fase secretoria: se extiende desde el día de la ovulación, al día anterior a la menstruación del ciclo menstrual siguiente. Esta fase se inicia después de la ovulación y depende de la formación del cuerpo lúteo, el cual está encargado de secretar progesterona. Esta hormona actúa sobre las glándulas ya desarrolladas para que elaboren su secreción, debido a lo cual las glándulas se hacen más tortuosas, con un lumen muy amplio y con secreción acumulada en su interior.

En esta fase, el endometrio alcanza su espesor máximo de 0.5 mm. Esto no solo se debe a la acumulación de secreción, sino también a la aparición de edema en la lámina propia uterina. En esta etapa es muy poco frecuente encontrar mitosis.

Entre el primer y cuarto días después de la ovulación (15 a 18 días del ciclo menstrual), se producen cambios en las glándulas (*figura 9*):

- La célula glandular comienza a acumular glicógeno en la base de su citoplasma, desplazando los núcleos hacia la zona apical. Por efecto de la técnica aparece una vacuola intranuclear (*figura 6a*).
- El glicógeno continúa aumentando y se ubica luego sobre y bajo los núcleos. Aparece una vacuola infranuclear y otra supranuclear.
- Se detienen las mitosis en el epitelio glandular y en el estroma
- Las glándulas se vuelven más tortuosas y dilatadas y se puede distinguir un gran contenido de secreción en el lumen glandular.

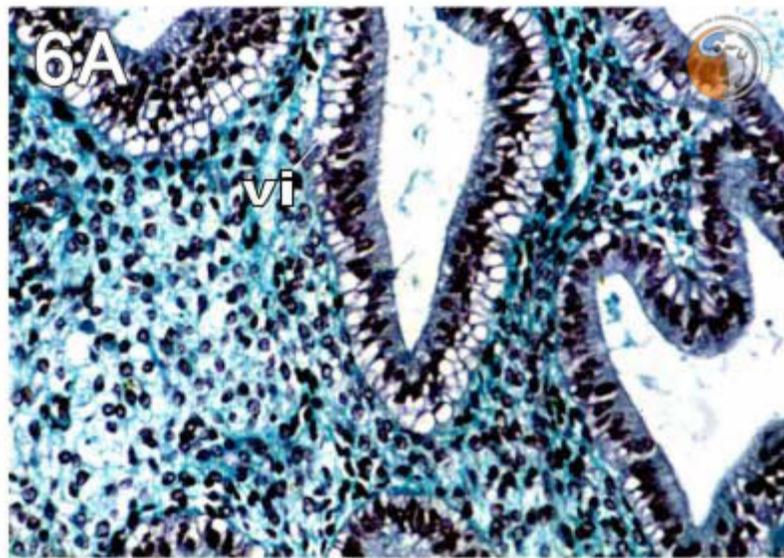


Figura 9. Endometrio secretor. Las glándulas son tortuosas y muestran las vacuolas intranucleares (vi). 200X.

Siete a ocho días después de la ovulación, o sea, en los días 21 a 22 del ciclo, el endometrio experimenta los siguientes cambios que pueden considerarse como marcadores de la receptividad uterina al embrión (*figura 10*):

- Se produce edema, facilitando el desplazamiento celular y proporcionando sitios de anclaje para el trofoblasto embrionario al inicio de la implantación.
- Aparición de pinópodos. Estas estructuras aparecen sólo en el periodo peri-implantacional, permaneciendo sólo 24 a 48 horas, y son capaces de succionar líquido endometrial y facilitar el acercamiento y la adhesividad entre las paredes endometriales y el trofoblasto.

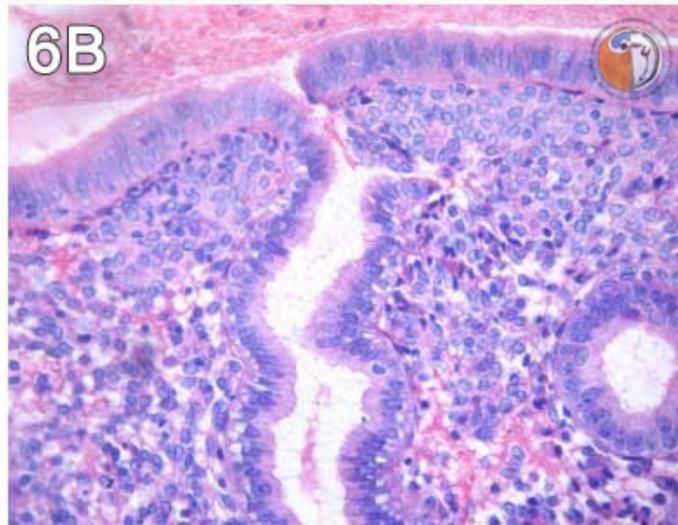


Figura 10. Endometrio durante el período secretor. Se observa el epitelio de revestimiento y el estroma con edema. 200X.

Estos cambios tienen directa relación con la ventana de implantación, cuya duración se estima cerca de 48 horas. Después de este periodo el embrión no logra implantarse.

A los nueve a diez días de ocurrida la ovulación (23 a 24 días del ciclo menstrual), se producen los siguientes cambios (*figura 11*):

- Las células del estroma ubicadas alrededor de las arteriolas espiraladas aumentan de tamaño y acumulan glicógeno y lípidos en su citoplasma. Esto corresponde a la reacción predecidual. Un grupo menor de células se transforma en leucocitos endometriales, que son células parecidas a los linfocitos.
- La reacción predecidual y la diferenciación de los leucocitos endometriales, se inician en el límite entre las zonas funcional y basal y luego avanza, rodeando las arteriolas espiraladas, hasta alcanzar la superficie subepitelial.
- Esta reacción se hace extensiva a todas las células del estroma, avanzando desde el subepitelio hacia la profundidad, constituyendo la reacción decidual. También en este periodo los linfocitos endometriales adquieren la forma de leucocitos pilomorfonucleares (*figura 12*).

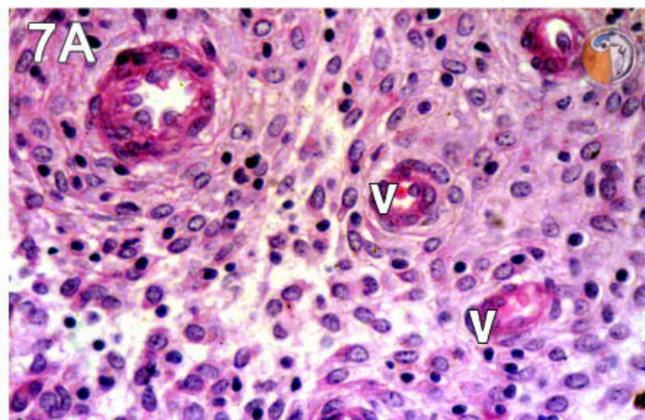


Figura 11. Reacción predecidual en endometrio secretor. Los vasos sanguíneos (v) están rodeados por células deciduales. 400X.

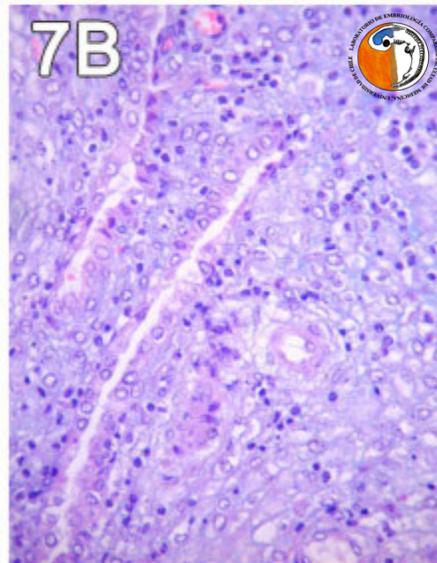


Figura 12. *Reacción decidual en endometrio de período secretor avanzado. Bajo el epitelio se observan las células deciduales formando la capa compacta. 100X.*

Cercano al día 24, se pueden reconocer dos zonas muy diferentes en la capa funcional del endometrio. La más superficial es la zona compacta y la más profunda, la zona esponjosa. Por lo tanto, en esta etapa, el endometrio estará constituido por tres zonas:

- **Zona compacta:** es la capa más superficial y, debido a que experimenta la reacción decidual, adquiere un aspecto de tejido compacto.
- **Zona esponjosa:** es la capa intermedia, que experimenta la reacción predecidual. Su aspecto es esponjoso, porque combina zonas de células grandes, predeciduales, con áreas más laxas, formadas por células estromales.
- **Zona basal:** presenta un estroma indiferenciado.

Si no hay fecundación, el cuerpo lúteo involuciona y sobreviene un descenso brusco de los niveles de estrógenos y de progesterona a nivel sanguíneo. Esta variación hormonal produce la descamación de la capa funcional uterina, en forma de sangre, mucus, y restos de tejidos necróticos.

Sin embargo, si hay fecundación, el cuerpo lúteo no involucionará, prolongando su vida media hasta el momento en que sea reemplazado en sus funciones por la placenta. Esto ocurre así porque muy precozmente se inicia un diálogo embriomaterno, en el cual el embrión elabora un mensajero, la hormona gonadotrofina corionica (hCG). Esta actúa sobre el cuerpo lúteo como un factor luteotrófico, impidiendo su involución. Gracias a esto, se mantienen altos los niveles de progesterona y se mantiene la integridad de la capa funcional uterina. El embrión terminará de implantarse dentro de la capa compacta del endometrio.

vi. Regulación del ciclo ovárico

Las gonadotrofinas hipofisiarias, LH y FSH, son sintetizadas en la hipófisis anterior. Durante la fase folicular, la FSH y la LH regulan el desarrollo, maduración y selección del folículo dominante que contiene al ovocito que será fecundado. La concentración de estas gonadotrofinas en la circulación periférica es variable: la concentración de FSH es elevada al momento que ocurre la selección folicular (día 6 a 8 del ciclo), lo que trae

consigo un aumento gradual de estrógenos, lo que a su vez provoca una inhibición (retroalimentación negativa) de la secreción de FSH. El folículo dominante tiene la capacidad de seguir produciendo estrógenos, estimulado por la FSH concentrada en su fluido folicular, siendo la concentración máxima el día 12 del ciclo.

En cuanto a la LH, se mantiene baja y uniforme durante la fase folicular media. Aun así, estimula a las células de la teca a producir andrógenos, y por lo tanto aumenta el estrógeno sintetizado por las células de granulosa. El gran aumento de la concentración de estrógenos en la sangre periférica estimula la descarga masiva de LH (retroalimentación positiva) por la hipófisis. Esta alza de LH es responsable de numerosos cambios morfológicos y bioquímicos que ocurren en el ovario, y que se han establecido previamente.

Cuando LH alcanza una concentración máxima cerca del día 12, una señal se gatilla en el folículo preovulatorio que resulta en el cese de la producción de estrógenos, lo que se refleja en la disminución de su concentración sanguínea.

En respuesta a la acción de LH y FSH, el proceso de ovulación comienza en el folículo dominante. Un complejo cúmulo-corona-ovocito se libera 36 a 38 horas después. Después de la ovulación, en la fase lútea, las concentraciones de LH y FSH se mantienen bajas. Sin embargo, la LH estimula la secreción de esteroides sexuales, progesterona y estrógenos por las células lúteas.