

Endocrinología del Ciclo Ovárico

ENDOCRINOLOGÍA

GINECOLOGÍA

Eje Hipotálamo - Hipófisis - Ovario

Regulación hormonal pulsátil, retroalimentaciones positivas y negativas, esteroidogénesis en dos células, fases folicular y lútea, marcadores de reserva ovárica, análogos de GnRH e inducción de ovulación.

Redactor

Gonzalo Duré

- Médico Cirujano — Universidad Del Pacífico, 2019
- Especialización en Ginecología y Obstetricia — Universidad Nacional Del Este, 2025
- Especialización en Didáctica Superior Universitaria — Universidad Autónoma de Encarnación, 2023
- Pasantía de Salud Fetal — Hospital Regional Universitario de Málaga, España, 2023
- Especialización en Ecografía General, Obstétrica y Ginecológica — Universidad Nacional Del Este, 2025
- Tutor de la Residencia Médica en Ginecología y Obstetricia — Hospital Regional de Ciudad del Este / Universidad Nacional Del Este, 2025
- Facilitador del Equipo Técnico Regional de Programas de Salud, 2025

Bibliografía

Cunningham FG, Leveno KJ, Dashe JS, et al. Williams Obstetricia. 26.ª ed. McGraw-Hill; 2022.

Eje Hipotálamo - Hipófisis - Ovario (HHO)

GnRH: secretada en pulsos desde el núcleo arcuato hipotalámico. Pulsátil → estimula FSH y LH.
Continua → down-regulation → supresión (base de los análogos agonistas).

GnRH (Hipotálamo)

Pulsos → estimula LH y FSH.

Continua → supresión.
Frecuencia:

~1/h en fase folicular,
~1/2-3h en fase lútea.

FSH (Hipófisis)

Reclutamiento y crecimiento folicular.

Actúa en **granulosa** →
aromatasa → **estradiol**.

LH (Hipófisis)

Actúa en **teca** → **CYP17A1**
→ **andrógenos**.

Pico → ovulación.
Luteinización → cuerpo lúteo → progesterona.

Kisspeptina (Neuronas KNDy)

Estimulador principal de los pulsos de GnRH. Inhibe dinorfina (opioide) → **mantiene la pulsatilidad**.

Retroalimentaciones sobre el Eje HHO

El eje HHO está regulado por retroalimentaciones negativas y positivas que varían según la fase del ciclo y los niveles hormonales. Comprender estas retroalimentaciones es clave para entender la fisiología ovulatoria y los mecanismos de los anticonceptivos.

Estradiol bajo → Retroalimentación NEGATIVA

↓ FSH y LH. Ocurre durante la **fase folicular temprana**.

Estradiol alto (≥ 200 pg/mL * 50 h) → Retroalimentación POSITIVA

Pico de LH → ovulación. Ocurre en la **fase folicular tardía (día 12-13)**.

Progesterona → Retroalimentación NEGATIVA

↓ Frecuencia de pulsos de GnRH. Domina la **fase lútea**.

Inhibina B → Inhibe FSH selectivamente



Producida por folículos pequeños. Actúa en **fase folicular temprana**.

Inhibina A → Inhibe FSH selectivamente

Producida por el cuerpo lúteo. Actúa en **fase lútea**.

AMH → Inhibe reclutamiento folicular

Inhibe acción de FSH. Actúa durante **todo el ciclo** (estable, no varía con la fase).

  **Concepto central:** La retroalimentación positiva del E2 es el único mecanismo en el eje HHO que produce un efecto estimulador neto — y es la base fisiológica del pico de LH y la ovulación.

Esteroidogénesis – Modelo de las Dos Células

La síntesis de estradiol requiere la cooperación obligatoria entre las células de la **teca** y las células de la **granulosa**, ya que cada una posee enzimas que la otra no tiene.

Célula Teca

- **LH** → **CYP17A1** (17 α -hidroxilasa) → Androstenediona + Testosterona
- NO posee aromatasa (CYP19A1)
- Provee los andrógenos que difunden hacia la granulosa

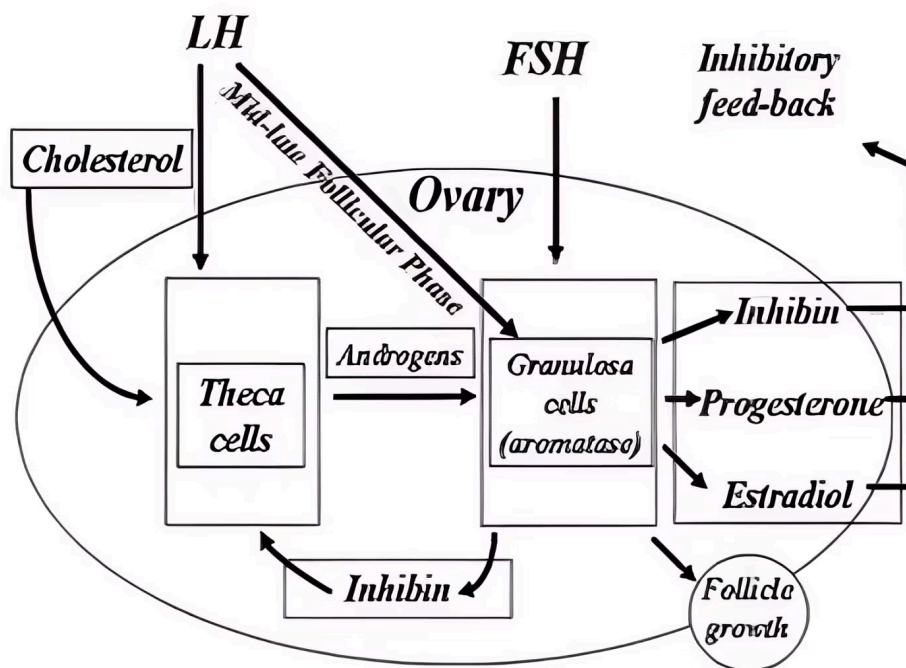
Célula Granulosa

- **FSH** → **CYP19A1** (aromatasa) → Estradiol
- Aromatiza los andrógenos tecaes en estradiol
- NO posee CYP17A1 → depende de la teca para el sustrato

Puntos Clave Clínicos

- **StAR**: proteína de transferencia de colesterol, paso limitante de la esteroidogénesis
- **SOP**: LH + insulina hiperactivan CYP17A1 en teca → exceso de andrógenos → hiperandrogenismo
- **Letrozol**: inhibe CYP19A1 → ↓ E2 → ↑ FSH endógena → inducción de ovulación monofolicular
- **DHT**: formada en tejidos periféricos por 5 α -reductasa. Andrógeno más potente. Causa hirsutismo

⚠️ **Regla esencial:** Las tecaes NO tienen aromatasa. Las granulosa NO tienen CYP17A1. La cooperación entre ambas células es absolutamente esencial para producir estradiol.

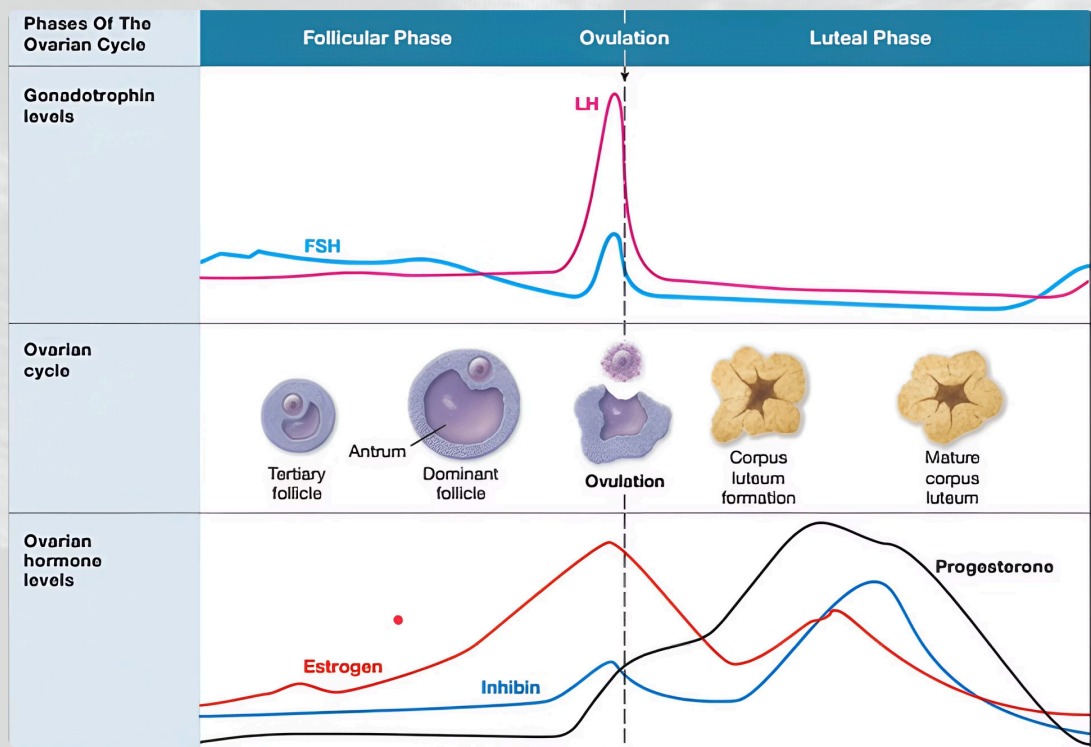


Fases del Ciclo Ovárico (Ciclo de 28 días)

El ciclo ovárico se divide en fases folicular (variable) y lútea (fija). La variación del ciclo entre mujeres se debe exclusivamente a diferencias en la **fase folicular**.

Días	Evento	Mecanismo / Detalle
1-4	Menstruación	Caída de P4 y E2 → vasoconstricción arterias espirales → descamación endometrial
1-5	Reclutamiento folicular	↑ FSH (por ↓ inhibina A e ↓ P4 al final de la fase lútea anterior) → cohorte de folículos antrales
5-7	Selección folículo dominante	↑ E2 del folículo dominante → retroalimentación negativa → ↓ FSH → atresia del resto
12-13	Pico de LH	E2 ≥ 200 pg/mL × 50 h → retroalimentación POSITIVA → pico de LH (dura ~48 h)
14	Ovulación	34-38 h después del inicio del pico de LH. Oocito expulsado en metafase II.
15-28	Fase lútea (FIJA: 14 ± 2 días)	Cuerpo lúteo → progesterona + E2 + inhibina A. Sin fertilización → luteólisis → menstruación.
Día 21	Confirmación ovulación	Progesterona sérica > 3-5 ng/mL confirma que hubo ovulación

Regla de oro: La fase folicular es **VARIABLE** (10-21 días). La fase lútea es **FIJA** (14 ± 2 días). Toda la variación del ciclo está en la fase folicular.



Hormonas Ováricas – Características Clave

Cada hormona ovárica tiene un perfil de secreción definido por fase del ciclo y efectos fisiológicos precisos. Conocerlos permite interpretar pruebas hormonales y comprender las manifestaciones clínicas.

Estradiol (E2)

- Folicular temprana: 20–150 pg/mL
- Pico preovulatorio: 200–500 pg/mL
- Fase lútea: 100–300 pg/mL

Efectos: proliferación endometrial, moco cervical filante, retroalimentación (-) baja dosis / (+) alta dosis, densidad ósea.

Progesterona (P4)

- Folicular: < 1 ng/mL
- Lútea media (día 21): > **3–5 ng/mL** (confirma ovulación)
- Lútea máxima: 10–20 ng/mL

Efectos: endometrio secretor, moco espeso, ↑ T° basal 0.2–0.5°C, retroalimentación (-) sobre GnRH.

Inhibina B

Producida por granulosa de folículos pequeños.

Marcador de reserva ovárica. Inhibe FSH en fase folicular temprana.

Inhibina B < 45 pg/mL = baja reserva ovárica.

Inhibina A

Producida por el cuerpo lúteo. Inhibe FSH en fase lútea. Forma parte del **cuádruple screen** de anomalías cromosómicas prenatales.

AMH

Producida por granulosa de folículos preantrales y antrales pequeños. **Estable durante todo el ciclo.**

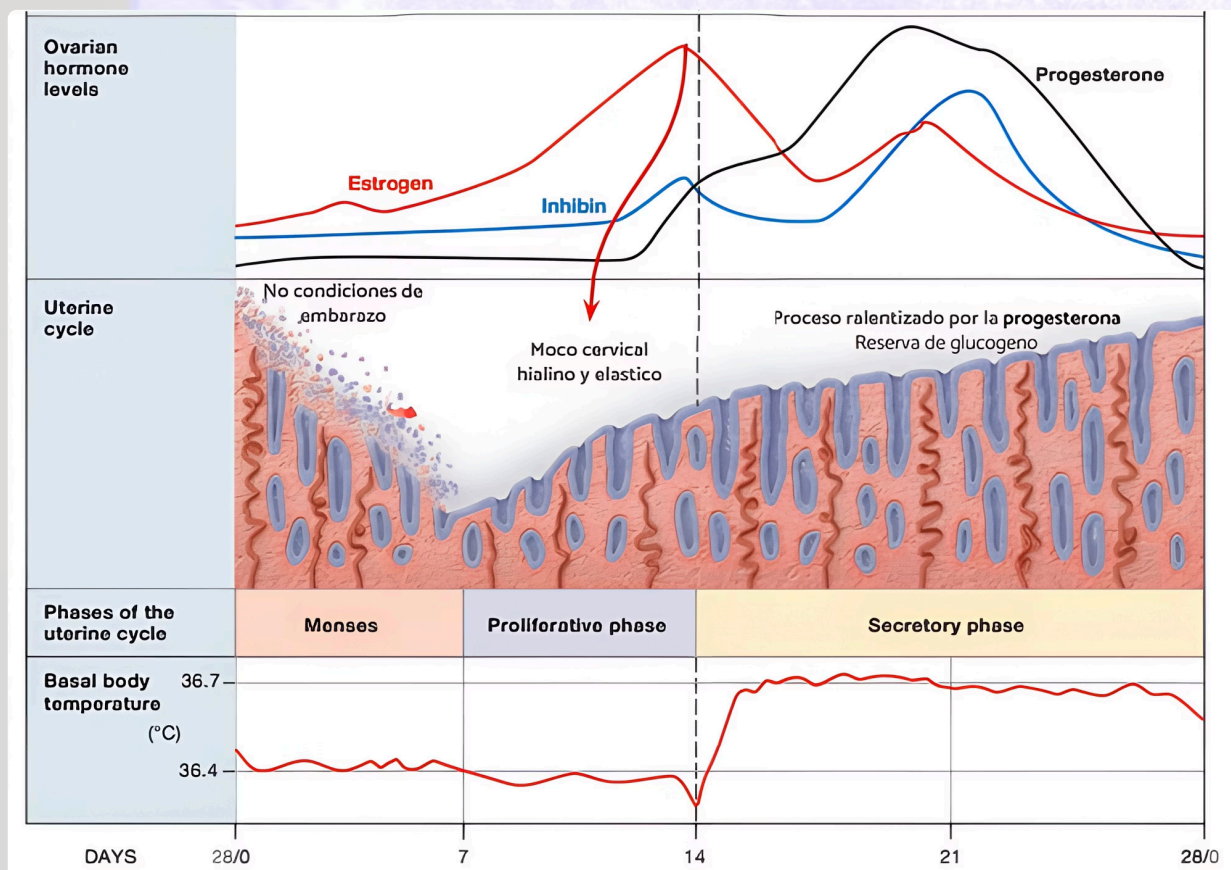
- ELEVADA en SOP (pool folicular aumentado)
- DISMINUIDA en baja reserva / menopausia

Ciclo Endometrial – Sincronía Ovárica

El endometrio responde de forma sincrónica a las hormonas ováricas a lo largo del ciclo. La **progesterona** es la hormona clave de la preparación secretora y de la ventana de implantación.

Fase (días)	Hormona dominante	Cambios endometriales
Menstruación (1–4)	↓ P4 y E2	Vasoconstricción arterias espirales → descamación funcional y esponjosa. Capa basal NO se descama.
Proliferativa (5–13)	E2	Proliferación de glándulas, estroma y arterias espirales. Endometrio crece de 1 a 8–10 mm.
Secretora temprana (15–19)	P4 creciente	Secreción glandular, edema estromal, arterias espiraladas.
Secretora media (20–24)	P4 máxima	VENTANA DE IMPLANTACIÓN (días 20–24). Pinópodos epiteliales. Máxima receptividad.
Secretora tardía (25–28)	↓ P4 y E2	Vasoespasmos → preparación para la menstruación.

📌 Ventana de implantación: Días 20–24 del ciclo (días 6–10 post-ovulación). La progesterona es la hormona clave de la preparación secretora y la receptividad endometrial.



Reserva Ovárica – Marcadores Clínicos

La evaluación de la reserva ovárica es fundamental en el estudio de la fertilidad. Los marcadores deben interpretarse en conjunto y según el momento del ciclo en que se miden.

FSH Basal (día 2-3)

- < 10 UI/L = normal
- 10–12 UI/L = baja reserva
- > 20 UI/L = muy baja reserva / fallo ovárico inminente

AMH (cualquier día del ciclo)

- < 1.0 ng/mL = baja reserva
- < 0.5 ng/mL = muy baja reserva
- > 5 ng/mL = alta reserva (sugestivo de SOP)

Conteo de Folículos Antrales – CFA (día 2-5)

- CFA total < 5–7 = baja reserva
- CFA total > 20 = alta reserva (sugestivo de SOP)

Inhibina B Basal (día 2-3)

< 45 pg/mL = baja reserva ovárica.

⚠️ **Trampa del estradiol basal elevado:** E2 > 60–80 pg/mL al inicio del ciclo puede falsamente suprimir la FSH (folículo persistente) → interpretar FSH con cautela si el E2 basal está elevado.

📄 **Diagnóstico de menopausia:** FSH > 40 UI/L + amenorrea ≥ 12 meses + sin estrógenos endógenos.

Análogos de GnRH e Inducción de Ovulación

1

Agonistas (leuprorelina, nafarelina, goserelina) – Administración CONTINUA

Flare-up inicial → down-regulation → supresión de LH y FSH → menopausia médica. Usos: endometriosis, miomas, FIV (protocolo largo), pubertad precoz, cánceres hormono-sensibles. **Límite: 6 meses** (pérdida ósea).

Clomifeno (SERM)

Bloquea receptores de E2 en **hipotálamo** → hipotálamo "cree" que hay hipoestrogenismo → ↑ GnRH → ↑ FSH → estimulación folicular.

Letrozol (Inhibidor Aromatasa)

Inhibe CYP19A1 → ↓ E2 → pérdida retroalimentación negativa → ↑ FSH endógena → estimulación **monofolicular** (menor riesgo de embarazo múltiple).

2

Antagonistas (cetorelix, ganirelix, degarelix)

Bloqueo competitivo INMEDIATO del receptor de GnRH. Sin flare-up. Supresión rápida. Usos: protocolo antagonista de FIV (**preferido en SOP** — menor riesgo de OHSS), cáncer de próstata.

Gonadotropinas (FSH recombinante)

Estimulación directa de granulosa → múltiples folículos. **Riesgo de OHSS.**

Trigger de Ovulación (hCG)

Mimetiza el pico de LH → maduración final del oocito → ovulación **34-38 h después.**

Causas de Disfunción del Eje HHO

La alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario puede ocurrir a distintos niveles y por mecanismos muy diferentes. Reconocer el nivel de la lesión orienta el diagnóstico y el tratamiento.

Estrés / Ejercicio Extremo

↑ Opioides endógenos → ↓ pulsos de GnRH → **amenorrea hipotalámica funcional**.

Desnutrición / Anorexia

↓ Leptina + ↑ NPY → ↓ GnRH → **amenorrea por bajo peso**.

Hiperprolactinemia

↑ Prolactina → inhibe GnRH + suprime LH → **anovulación + galactorrea + amenorrea**. Tratamiento: agonistas dopaminérgicos (cabergolina).

Hipotiroidismo



↑ TRH → estimula prolactina → **disfunción ovulatoria + menorragia**.

SOP

↑ Frecuencia de pulsos de GnRH → ↑ LH/FSH → ↑ andrógenos + resistencia insulínica → **anovulación crónica**.

Menopausia

Agotamiento folicular → sin E2 → pérdida retroalimentación negativa → ↑ ↑ **FSH (> 40 UI/L) y LH**.

  **Anticoncepción hormonal:** Los ACO combinados (E + P) inhiben el pico de LH → supresión de ovulación (mecanismo principal) + moco cervical impenetrable + endometrio atrófico. El DIU de cobre NO es hormonal: es tóxico para el espermatozoide y tiene efecto antiimplantatorio.

⚡ Ojo a Esto – Puntos Críticos de Examen

Los conceptos más frecuentemente confundidos en evaluaciones y casos clínicos sobre el ciclo ovárico y el eje HHO.

GnRH: Pulsátil = Continua

GnRH pulsátil → estimula.
GnRH continua → supresión (base de los análogos agonistas).

Fase Folicular vs. Lútea

Fase folicular = **VARIABLE**.
Fase lútea = **FIJA** (14 ± 2 días). SIEMPRE.

Retroalimentación Positiva del E2

SOLO cuando E2 ≥ 200 pg/mL sostenido ≥ 50 horas. No antes.

Ovulación: 34-38 h post-inicio del pico

Contar desde el INICIO del pico de LH, no desde el pico máximo.

AMH: Elevada en SOP / Disminuida en baja reserva

No varía con la fase del ciclo. Inhibina B = reserva en fase folicular temprana. Inhibina A = fase lútea (cuerpo lúteo) + cuádruple marcador prenatal.

Clomifeno actúa en hipotálamo. Letrozol actúa en granulosa.

El cuerpo lúteo produce: progesterona + estradiol + inhibina A (no solo progesterona). La capa basal NO se descama durante la menstruación (fuente de regeneración).

⚠️ **Hiperprolactinemia:** Inhibe GnRH → anovulación. Tratamiento: agonistas dopaminérgicos (cabergolina). Buscar siempre prolactinoma o macroadenoma si los niveles son muy elevados.