

Endocrinología del Ciclo Ovárico

CICLO 3 · TEMA 1

Resumen completo del **Eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario**: esteroidogénesis, fases del ciclo, reserva ovárica, análogos de GnRH, anticoncepción hormonal y claves de examen.

Eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario (HHO)

La **GnRH** se secreta en pulsos desde el núcleo arcuato hipotalámico. La secreción **pulsátil** estimula FSH y LH; la secreción **continua** produce *down-regulation* y 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

Hormona	Efecto	Cuándo
Estradiol bajo	Retroalimentación NEGATIVA → ↓ FSH y LH	Fase folicular temprana
Estradiol alto (≥ 200 pg/mL \times 50 h)	Retroalimentación POSITIVA → pico de LH → ovulación	Fase folicular tardía (día 12-13)
Progesterona	Retroalimentación NEGATIVA → ↓ frecuencia pulsos de GnRH	Fase lútea
Inhibina B	Inhibe FSH selectivamente	Fase folicular temprana (folículos pequeños)
Inhibina A	Inhibe FSH selectivamente	Fase lútea (cuerpo lúteo)
AMH	Inhibe reclutamiento folicular e inhibe acción de FSH	Todo el ciclo

Esteroidogénesis – Modelo de las Dos Células

Célula TECA

LH → **CYP17A1** (17 α -hidroxilasa)
→ Androstenediona + Testosterona
(andrógenos)

⚠ Las células tecaes **NO tienen aromatasa**.

Célula GRANULOSA

FSH → **CYP19A1** (aromatasa)
→ Estradiol (aromatización de andrógenos tecaes)

⚠ La granulosa **NO tiene CYP17A1**. La cooperación es esencial.

SOP

LH + insulina hiperactivan **CYP17A1** en teca
→ exceso de andrógenos → hiperandrogenismo.

Letrozol

Inhibidor de aromatasa → bloquea **CYP19A1** → ↓ E2 → ↑ FSH endógena → inducción de ovulación.

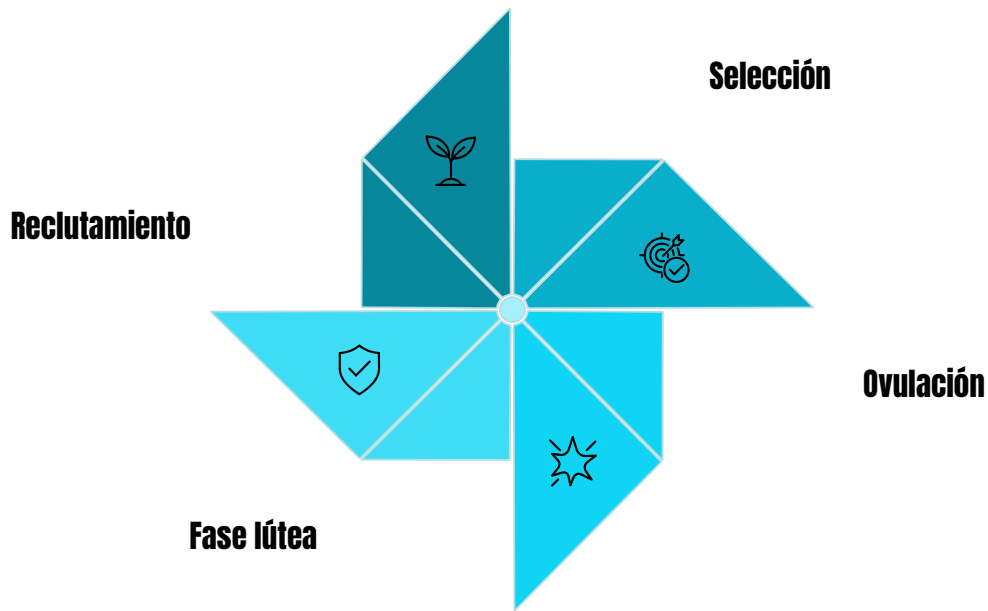
STAR

Proteína de transferencia de colesterol: **paso limitante** de la esteroidogénesis.

DHT

Formada en tejidos periféricos por **5 α -reductasa**. Andrógeno más potente. Causa hirsutismo.

Fases del Ciclo Ovárico (Ciclo de 28 días)



La **fase folicular es VARIABLE** (10-21 días). La **fase lútea es FIJA** (14 ± 2 días). Toda la variación del ciclo reside 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 del folículo dominante	↑ E2 del folículo dominante → retroalimentación negativa → ↓ FSH → atresia del resto
12-13	Pico de LH	$E2 \geq 200 \text{ pg/mL} \times 50 \text{ h}$ → 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 de ovulación	Progesterona sérica $> 3-5 \text{ ng/mL}$ confirma que hubo ovulación

Hormonas Ováricas – Características Clave

Estradiol (E2)

Producido por: granulosa del folículo dominante



- 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)

Producida por: cuerpo lúteo



- 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 impenetrable, ↑ 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

Inhibina A

Producida por: cuerpo lúteo



- Inhibe FSH en fase lútea
- Parte del screen de anomalías cromosómicas (cuádruple screen)

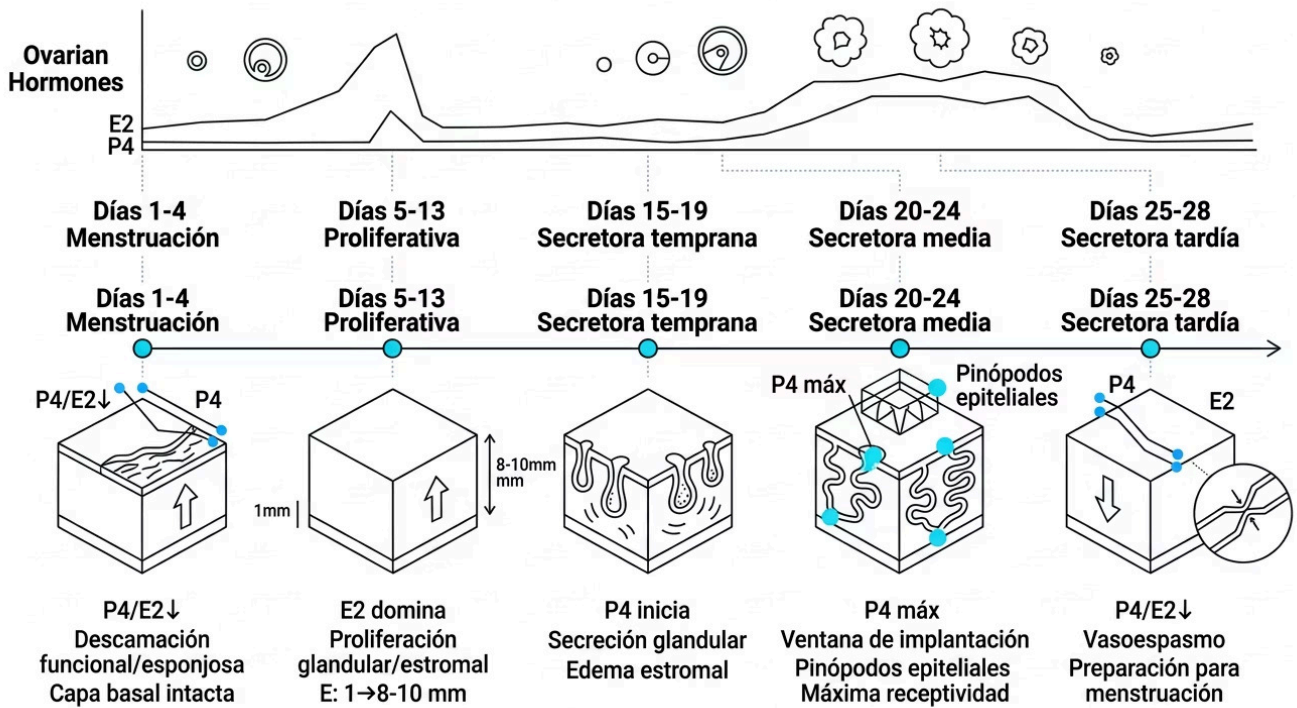
AMH

Producida por: granulosa de folículos preantrales y antrales pequeños



- Estable durante el ciclo
- ELEVADA en SOP. DISMINUIDA en baja reserva / menopausia
- No varía con la fase del ciclo

Ciclo Endometrial – Sincronía Ovárica



- ✔ **Ventana de implantación:** días 20-24 (días 6-10 post-ovulación). La **progesterona** es la hormona clave de la preparación secretora. La capa basal del endometrio **NUNCA** se descama — es la fuente de regeneración.



Reserva Ovárica – Marcadores Clínicos

La evaluación de la reserva ovárica combina marcadores hormonales y ecográficos. Deben interpretarse en conjunto.

< 10

FSH basal normal

UI/L (día 2-3). 10-12 UI/L = baja reserva. > 20 UI/L = muy baja / fallo inminente.

< 1.0

AMH baja reserva

ng/mL. < 0.5 ng/mL = muy baja. > 5 ng/mL = alta reserva (SOP). Medible cualquier día del ciclo.

< 7

CFA baja reserva

Conteo folículos antrales total (día 2-5). > 20 = alta reserva (SOP).

< 45

Inhibina B baja

pg/mL (día 2-3) = baja reserva ovárica.

⚠ Estradiol basal (día 2-3): E2 > 60-80 pg/mL al inicio del ciclo puede falsamente reducir la FSH (folículo persistente). Interpretar con cautela.

Análogos de GnRH y Aplicaciones Clínicas

Agonistas (leuprorelina, nafarelina, goserelina)

Administración CONTINUA

Flare-up inicial (↑ LH/FSH transitoria) → down-regulation → supresión de LH y FSH → estado de menopausia médica.

Usos: endometriosis, miomas, FIV (protocolo largo), pubertad precoz, cánceres hormono-sensibles.

⊗ Máximo 6 meses (pérdida ósea).

Antagonistas (cetorelix, ganirelix, degarelix)

Bloqueo competitivo **INMEDIATO** del receptor de GnRH. Sin flare-up inicial. Supresión rápida.

Usos: protocolo antagonista de FIV (preferido en SOP — menor riesgo de OHSS), cáncer de próstata.

Inducción de ovulación – mecanismos

→ Clomifeno

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

→ Gonadotrofinas (FSH recombinante)

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

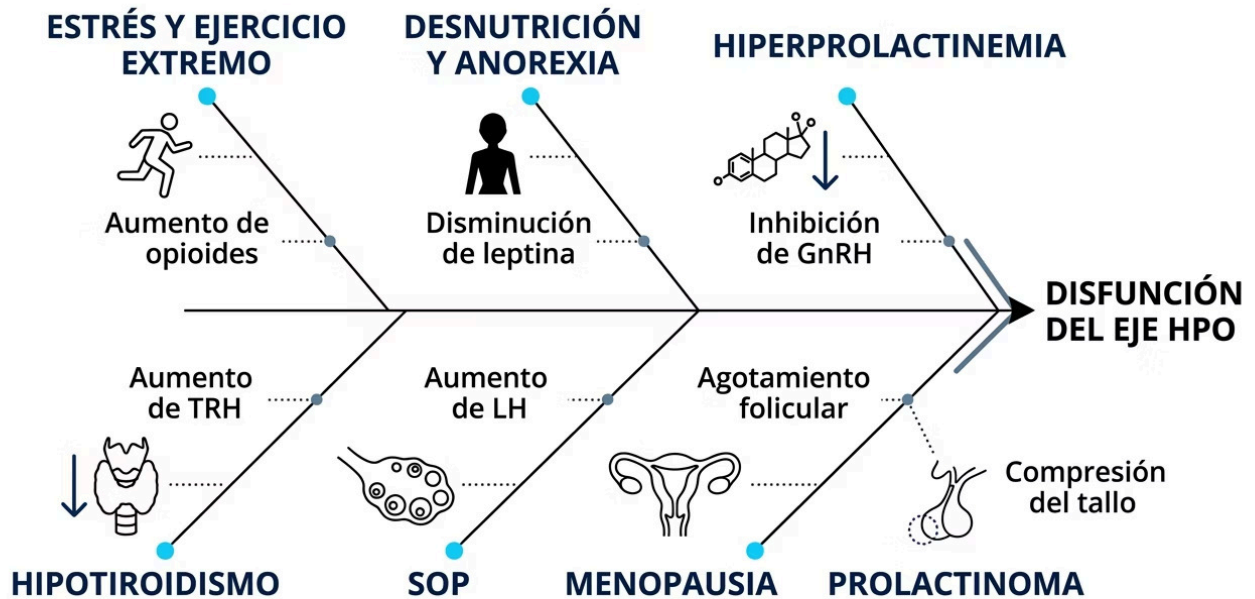
→ Letrozol

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

→ Trigger de ovulación (hCG)

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

Causas de Disfunción del Eje HHO



Causa	Mecanismo	Consecuencia
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
Hipotiroidismo	↑ TRH → estimula prolactina	Disfunción ovulatoria + menorragia
SOP	↑ Frecuencia pulsos GnRH → ↑ LH/FSH → ↑ andrógenos + RI	Anovulación crónica
Menopausia	Agotamiento folicular → sin E2 → pérdida retroalimentación negativa	↑ ↑ FSH (> 40 UI/L) y LH
Prolactinoma / macroadenoma	Hipersecreción o compresión del tallo → supresión FSH/LH	Hipogonadismo hipogonadotrópico

Anticoncepción Hormonal – Mecanismo de Acción



ACO combinados (E + P)

Inhiben el pico de LH → **supresión de ovulación** (mecanismo principal) + moco cervical impenetrable + endometrio atrófico.



Minipíldora (solo progestágeno)

Principalmente efecto sobre **moco cervical**. La ovulación puede ocurrir.



Inyectable DMPA

Supresión de LH → inhibición de ovulación + moco + endometrio atrófico.



Implante (etonogestrel)

Supresión de LH → **inhibición de ovulación** (mecanismo principal).



DIU-LNG

Efecto local (moco cervical, endometrio). Supresión parcial de ovulación en algunos ciclos.



DIU cobre

NO hormonal. Tóxico para el espermatozoide + efecto antiimplantatorio.

Ojo a Esto RUNNER

GnRH: pulsátil vs. continua

Pulsátil → estimula.

Continua → supresión
(base de los análogos agonistas).

Fases del ciclo

Fase folicular = **VARIABLE**.

Fase lútea = **FIJA** (14 ± 2 días). *Siempre*.

Retroalimentación positiva del E2

SOLO cuando E2 ≥ 200 pg/mL sostenido ≥ 50 horas.

Ovulación

34-38 h después del **INICIO** del pico de LH (no del pico máximo).
Progesterona $> 3-5$ ng/mL en día 21 = confirma ovulación.

AMH e Inhibinas

AMH: **ELEVADA** en SOP (pool folicular aumentado). **DISMINUIDA** en baja reserva / menopausia.
Inhibina B: reserva en fase folicular temprana.
Inhibina A: fase lútea + cuádruple marcador prenatal.

Hiperprolactinemia

Inhibe GnRH → anovulación. Tratamiento: **agonistas dopaminérgicos (cabergolina)**.

Clomifeno vs. Letrozol

Clomifeno: SERM que actúa en el **HIPOTÁLAMO** (no en el ovario directamente).

Letrozol: actúa en la **GRANULOSA** (inhibe aromatasas) → \downarrow E2 → \uparrow FSH endógena.

Cuerpo lúteo y endometrio

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

Diagnóstico de menopausia

FSH > 40 UI/L + amenorrea ≥ 12 meses + sin estrógenos.