

TEMA 18

OVARIO

INTRODUCCIÓN AL APARATO GENITAL FEMENINO

OVARIO

Organización histológica

 Corteza ovárica

 Médula ovárica

Folículos ováricos

 Folículo primordial

 Folículo primario

 Folículo secundario o antral

 Folículo maduro de de Graaf

Ovulación

Ovogénesis

Cuerpo lúteo

Cuerpo albicans

Folículos atrésicos

Células intersticiales e hiliares

Histofisiología del ciclo ovárico

INTRODUCCIÓN AL APARATO GENITAL FEMENINO

El aparato genital femenino está formado por:

- **órganos genitales internos** (localizados en la pelvis)
 - ovario
 - trompas uterinas
 - útero
 - vagina

- **órganos genitales externos** (localizados en el periné)
 - monte de Venus
 - labios mayores
 - labios menores
 - clítoris
 - glándulas vestibulares

En esta parte dedicada al aparato genital femenino se incluye la **glándula mamaria** porque su desarrollo y estado funcional están muy relacionados con la actividad endocrina del aparato genital femenino.

El desarrollo de estos órganos no se completa hasta que las hormonas gonadotrópicas hipofisarias inician la pubertad. La ***pubertad*** conlleva, entre otros cambios, el desarrollo de las mamas, el crecimiento del vello púbico, y el crecimiento y diferenciación de los ovarios y del útero que culmina con la primera menstruación. Después, y durante la vida fértil de la mujer, los ovarios y el útero presentan ***cambios cíclicos (ciclo menstrual)*** controlados hormonalmente que se repiten cada 28 días y que se acompañan de cambios histológicos. Alrededor de los 50 años de edad, los ciclos se hacen irregulares hasta que se interrumpen (***menopausia***)

OVARIO

El ovario es un órgano intraperitoneal ovalado y algo aplanado (4 x 2 x 1 cm). Presenta una superficie lisa antes de la pubertad pero, durante la vida fértil, va adquiriendo una serie de cicatrices superficiales debidas a las ovulaciones que hacen que la superficie sea irregular. Al finalizar la vida fértil, en la menopausia, el ovario se ha reducido a un cuarto de su volumen inicial.

El ovario cumple con dos funciones:

- **ovogénesis**: la proliferación y diferenciación de las células germinales femeninas, los óvulos
- síntesis y **liberación de hormonas sexuales femeninas** (estrógenos y progestágenos)
 - los *estrógenos producen*, entre otros efectos, el crecimiento y maduración de los genitales internos y externos y de las glándulas mamarias
 - los *progestágenos producen* cambios en el útero para prepararlo para el embarazo y en la glándula mamaria para prepararla para la lactancia

1.- ORGANIZACIÓN HISTOLÓGICA

El ovario está envuelto por un **epitelio cúbico simple** superficial. Aunque el epitelio es denominado “epitelio germinativo” no tiene ninguna relación con las células germinales del ovario: es continuación del mesotelio que recubre el mesoovario.

Por debajo de esta envoltura superficial, el ovario presenta dos zonas, aunque sin un límite bien definido entre ellas: la **corteza** y la **médula**.

a. Corteza ovárica

Es la zona periférica del ovario y está formada por:

- **el estroma cortical:**
 - una capa superficial de tejido conectivo denso (la **túnica albugínea**) subyacente al epitelio superficial, que se continúa con...
 - un tejido conectivo laxo muy celular: tiene un predominio de los fibroblastos sobre las fibras y rodea a los folículos ováricos del parénquima cortical
- **folículos ováricos:** los folículos constituyen el **parénquima cortical** y cada uno está rodeado por haces de fibroblastos del estroma dispuestos helicoidalmente. Según su estado de desarrollo, se distinguen varios tipos de folículos:
 - folículos primordiales
 - folículos primarios
 - folículos secundarios
 - folículos maduros (de de Graaf)
 - folículos atrésicos

Después de la ovulación se producen cambios que hacen que aparezca el **cuerpo lúteo** y, finalmente, el **cuerpo albicans** que también se localizan en la corteza ovárica.

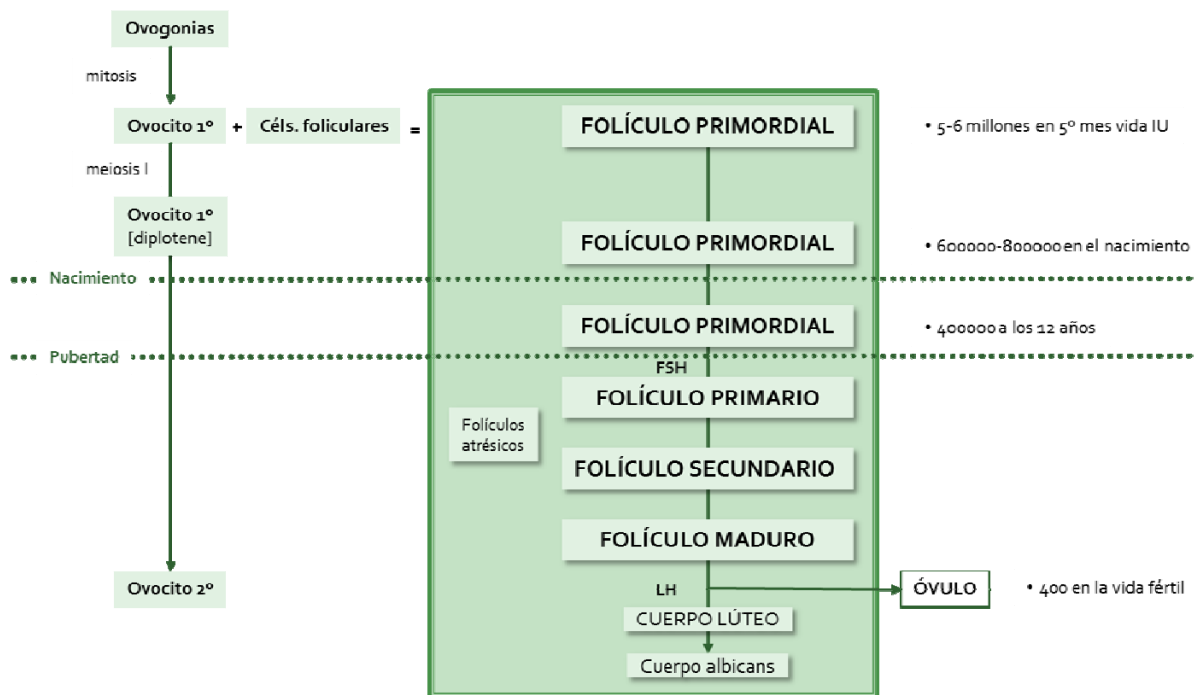
a. Médula ovárica

Se localiza en el centro del ovario y está formada por un **tej. conectivo laxo** (continuación del de la corteza) con una gran cantidad de vasos sanguíneos tortuosos, vasos linfáticos y fibras nerviosas que entran por el hilio del ovario (que se continúa con el mesoovario)

2.- FOLÍCULOS OVÁRICOS

Un folículo ovárico es una estructura formada por **una célula germinal femenina** (en la fase de ovocito primario) rodeada por **una capa de células foliculares**.

- los folículos primordiales aparecen en los ovarios en el tercer mes del desarrollo fetal: las ovogonias se dividen por mitosis para generar ovocitos primarios que son rodeados por una capa de células foliculares aplanadas (al final de la vida fetal los ovocitos primarios entran en la primera división meiótica y ésta se detiene en la fase final de la profase: los ovocitos primarios se mantienen “en reposo” en esta fase de la meiosis hasta que el folículo inicia su maduración, si es que la inicia, después de la pubertad)
- se llegan a formar más de 5 millones de folículos primordiales
- a lo largo de la vida fetal (desde el 5º mes) disminuye el número de folículos primordiales por atresia (muerte espontánea y reabsorción posterior) hasta alcanzar una cifra de 600.000-800.000 en el momento del nacimiento
- desde el nacimiento hasta la pubertad los folículos primordiales no crecen de tamaño, aunque sí que sigue reduciéndose su número: quedan 400.000 folículos (200.000 en cada ovario)
- en la pubertad se inicia un proceso cíclico de maduración de los folículos primordiales. En cada ciclo menstrual se inicia la maduración de varios folículos, aunque habitualmente uno solo de los folículos completa su maduración produciendo un óvulo maduro (a lo largo de su vida fértil una mujer produce alrededor de 400 óvulos maduros). Los folículos que no acaban produciendo un óvulo maduro sufren un proceso de atresia.



En cada uno de los ovarios de una mujer fértil se ven folículos en todas las etapas del desarrollo que vamos a detallar a continuación, pero siempre predominan los folículos primordiales.

a. Folículo primordial

Los folículos primordiales **se localizan en la superficie de la corteza ovárica**, justo debajo de la túnica albugínea y están formados por:

- un **ovocito primario** en el centro
 - tiene $\approx 30 \mu\text{m}$ de diámetro
 - núcleo grande ($\approx 15 \mu\text{m}$) excéntrico con cromatina dispersa y uno o más nucléolos grandes
 - el citoplasma contiene aparato de Golgi, retículo endoplasmático con pocos ribosomas, lisosomas, mitocondrias (todos estos orgánulos están acumulados en una pequeña zona de citoplasma y forman el llamado cuerpo de Balbiani) y laminillas anulares
- una **capa de células foliculares aplanadas** que rodean al ovocito
- una **lámina basal** por fuera de la capa de células foliculares

b. Folículo primario

La transición de un folículo primordial a un folículo primario supone una serie de cambios simultáneos en el ovocito, en las células foliculares y en las células vecinas del estroma cortical. En conjunto, el folículo va profundizando en la corteza y crece hasta alcanzar $200 \mu\text{m}$

- **cambios en el ovocito primario**
 - el ovocito primario aumenta de tamaño hasta alcanzar más de $100 \mu\text{m}$ (hasta $150 \mu\text{m}$)
 - cuando el ovocito tiene $\approx 50 \mu\text{m}$ sintetiza y secreta la **zona pelúcida**: un material extracelular eosinófilo y PAS + (glicosaminoglicanos y glicoproteínas) que separa el ovocito de las células foliculares (es posible que éstos contribuyan algo a su síntesis)
 - al mismo tiempo que crece el *ovocito primario madura*:
 - los orgánulos se dispersan por todo el citoplasma y aumentan en cantidad

- aparecen inclusiones lipídicas y cúmulos de pigmento lipocromo
- se ven gránulos corticales (justo debajo de membrana celular) que contienen proteasas que se liberarán si se llega a producir la fecundación
- la membrana celular presenta microvellosidades irregulares que se introducen en la zona pelúcida y llegan a contactar y establecer uniones gap con microvellosidades de las células foliculares (que luego serán las células más profundas de la capa granulosa)

- **cambios en las células foliculares**

- las células aplanadas proliferan (al crecer el ovocito) y aumentan de tamaño: forman **una capa de células foliculares cúbicas-cilíndricas**
- las células foliculares siguen proliferando y acaban formando varios estratos (2-3 al principio, 6-8 al final) que reciben el nombre de **capa granulosa** y, por tanto, a las células que la forman se les llama ahora **células de la granulosa**. Estas células tienen uniones gap entre ellas (aunque no uniones estrechas). Estas células *secretan estrógenos* e inhibina A [inhibe la liberación hipofisaria de FSH]
- el estrato más interno de células granulosas tienen microvellosidades y prolongaciones citoplasmáticas que contactan, en la zona pelúcida, con las microvellosidades del ovocito
- el estrato más externo de células granulosas cilíndricas sigue separado del estroma por una *lámina basal especialmente gruesa* (membrana limitante externa o membrana vítrea)

- **cambios en las células del estroma circundante**

- las células del estroma perifolicular se aprietan entre sí para formar, justo por fuera de la lámina basal, una envoltura de células estromales (4-6 capas de células) que recibe el nombre de *teca folicular*
- la **teca folicular** tiene dos partes, aunque sus límites no están muy bien definidos
 - **teca interna**: está formada por *células secretoras de esteroides* [secretora androstenediona que atraviesa la membrana basal, es captada por las células de la granulosa y allí se transforma en estrógenos], fibroblastos, fibras de colágena y capilares abundantes (como es propio de las “glándulas” endocrinas).
 - **teca externa**: es la capa más periférica y está formada por miofibroblastos (o f. m. lisas) y fibras de colágena
- los límites entre la teca externa y el resto del estroma están mal definidos

c. **Folículo secundario (folículo antral)**

Cuando el folículo primario alcanza un tamaño $\approx 200 \mu\text{m}$ y la capa granulosa adquiere 8-10 estratos se empieza a acumular un líquido rico en ác. hialurónico (**líquido folicular**: también contiene esteroides, factores de crecimiento...) entre las células de la granulosa. Conforme se acumula el líquido folicular en los espacios intercelulares (*cuerpos de Call-Exner*), los espacios se amplían, confluyen y acaban conformando una cavidad semilunar llena de líquido que se llama **antro folicular**: entonces se habla de folículo secundario o antral.

- el ovocito ya no crece más (tiene $\approx 125 \mu\text{m}$) y se sitúa en una posición excéntrica en el folículo
- el folículo en conjunto sigue creciendo por la proliferación de las células de la granulosa y al ir acumulándose líquido en el antro: llega a alcanzar un diámetro $\geq 10 \text{ mm}$
- la capa granulosa tiene un grosor uniforme alrededor del antro, excepto en la zona en la que se sitúa el ovocito donde forma un montículo llamado **disco prolífero** o **cúmulo oóforo**
- las células granulosas (2-3 capas) del disco prolífero que rodean al ovocito forman la **corona radiante** (las células de la capa más interna siguen teniendo microvellosidades, aunque en mayor número, que contactan a través de la zona pelúcida con microvellosidades del ovocito con las que establecen uniones gap)

d. Folículo maduro (folículo de de Graaf)

El folículo maduro se extiende por todo el espesor de la corteza ovárica (su diámetro es ≥ 10 mm) y **llega a hacer proyección en la superficie ovárica**.

- el antrum ocupa buena parte del volumen del folículo
- las células de la granulosa dejan de proliferar y quedan en la zona periférica del antrum y en el disco prolífico (incluida la corona radiante alrededor del ovocito)
- la teca se hace más prominente y en las células de la teca interna se ven inclusiones lipídicas producto de su mayor actividad secretora de estrógenos
- un aumento brusco en los niveles de LH hipofisaria hace que, 12-24 h después, se reanude la primera división meiótica del ovocito primario y que se produzca un **ovocito secundario** y un cuerpo polar. Inmediatamente el ovocito secundario inicia la segunda división meiótica pero se detiene en la metafase.

Los cambios que conlleva la transformación de un folículo primordial en un folículo maduro tienen lugar en la primera mitad del ciclo menstrual. En el punto medio del ciclo menstrual (el día 14 de los 28 días que dura el ciclo) se produce la ovulación.

3.- OVULACIÓN

La ovulación es el proceso de liberación del ovocito secundario hacia la luz de la trompa uterina.

En la ovulación **el ovocito atraviesa la pared folicular y el epitelio superficial del ovario** gracias a una serie de factores combinados:

- aumento del volumen y de la presión del líquido folicular en el antrum
- separación de la capa granulosa y el disco prolífico por acumulación de glicosaminoglicanos entre ellos
- lisis enzimática de la pared folicular por el plasminógeno activado
- contracción de las f. m. lisas de la teca externa por acción de las prostaglandinas
- cese del flujo sanguíneo en la zona de la superficie ovárica con la que contacta al folículo maduro, lo que facilita que se rompa el epitelio superficial. El epitelio superficial, la túnica albugínea subyacente, la teca folicular y la capa granulosa del folículo también se adelgazan y se debilitan en una zona limitada que se denomina **estigma**, que se eleva y luego se rompe.

El ovocito secundario (en la metafase de la meiosis ecuacional), junto con las células de la corona radiata y del disco prolífico son expulsados del folículo abierto con la fuerza necesaria para alcanzar la trompa uterina. El ovocito secundario solo finaliza su segunda división meiótica si es fecundado por un espermatozoide.

4.- OVOGÉNESIS

La ovogénesis es el proceso de desarrollo y maduración de óvulos a partir de las ovogonias, las células germinales femeninas primordiales. En la ovogénesis se distinguen varias fases:

Fase de proliferación

- las **ovogonias** proliferan por división mitótica hasta el 5-6 mes de vida intrauterina produciendo **ovocitos primarios**
- hacia el tercer mes de vida intrauterina los ovocitos primarios se rodean de unas células aplanadas (células foliculares) para formar **folículos primordiales** (al final del 5-6 mes del desarrollo fetal puede haber 5-6 millones de ovocitos primarios formando parte de otros tantos folículos primordiales). A lo largo de la vida fetal (desde el 5-6 mes) disminuye el número de folículos primordiales por atresia (muerte espontánea y reabsorción posterior) hasta reducir su número a los 600.000-800.000 en el momento del nacimiento.

- al final de la vida fetal los **ovocitos primarios inician la primera división meiótica** pero la meiosis se detiene en el diplotene de la profase. Desde el nacimiento hasta la pubertad sigue reduciéndose el número de ovocitos primarios: quedan 400.000 folículos (200.000 en cada ovario)

Fase de diplotene de la meiosis

- los ovocitos primarios pueden mantenerse en esta situación “de reposo” en la profase de la meiosis durante toda la vida fértil de la mujer. Solo unos pocos entran en la fase siguiente, y de ellos apenas 400 acabarán el proceso de maduración y serán expulsados en la ovulación.

Fase de crecimiento

- al alcanzar la madurez sexual, en cada ciclo menstrual varios ovocitos primarios inician un proceso que solo uno de ellos llevará a buen fin. El ovocito primario crece durante esta fase hasta alcanzar 100-150 μm de diámetro y convertirse en una de las células más grandes de nuestro organismo.

Fase de maduración

- en la mitad del ciclo, justo antes de la ovulación, el ovocito primario reanuda la primera división meiótica y se forma un **ovocito secundario** y el primer cuerpo polar (una célula más pequeña que el ovocito)
- inmediatamente después de su formación, **el ovocito secundario inicia la segunda división meiótica** pero ésta se detiene en la metafase.
- en la ovulación se expulsa hacia la trompa uterina un ovocito secundario en la metafase de la segunda meiosis
 - **solo si el ovocito secundario es fecundado finaliza la división meiótica** y se forma un **óvulo maduro** (con una dotación cromosómica 22X) y el segundo cuerpo polar. El pronúcleo femenino y el masculino se fusionan para formar el cigoto con una dotación cromosómica 44XX o 44XY
 - si el ovocito secundario no es fecundado degenera en pocas horas (6-24 h)

5.- CUERPO LÚTEO

Después de la ovulación el folículo se colapsa y se transforma, **gracias a la acción de la LH**, en el cuerpo lúteo (cuerpo amarillo), el elemento dominante en la segunda fase del ciclo menstrual. El cuerpo lúteo sintetiza estrógenos y, sobre todo, la progesterona que prepara la mucosa uterina para la implantación del óvulo fecundado.

- al principio, los capilares de la teca interna producen una pequeña hemorragia que hace que se llene de sangre la luz folicular formando el **cuerpo rojo** o **cuerpo hemorrágico** con un coágulo central. El coágulo central es sustituido pronto por el tejido conectivo del estroma que lo invade poco a poco
- las células de la granulosa se convierten, tras 3-4 días, en las **células granulosoluteínicas**
 - son células poligonales que aumentan de tamaño hasta alcanzar 30 μm
 - adquieren un pigmento lipocromo que es responsable del color amarillo del cuerpo lúteo en fresco
 - son **células secretoras de esteroides** (progesterona y una pequeña cantidad de estrógenos) y de inhibina A
 - REL abundante
 - mitocondrias con crestas tubulares
 - gotitas lipídicas
- las células de la teca interna se convierten en las **células tecoluteínicas**
 - forman una capa fina irregular en la periferia del cuerpo lúteo
 - son células redondeadas de 15-20 μm
 - acumulan también pigmento lipocromo

- son también células secretoras de esteroides (progesterona y androstenodiona)
 - REL abundante
 - mitocondrias con crestas tubulares
 - gotitas lipídicas
- la membrana basal que existía entre la teca interna y la capa granulosa se degrada
- el tejido conectivo de la teca externa, con vasos sanguíneos y linfáticos, se introduce en el cuerpo lúteo formando pequeños **tabiques de tej. conectivo**

El cuerpo lúteo alcanza 2 cm de diámetro y presenta pliegues en su pared y un color amarillento debido al pigmento lipocromo que acumulan las células luteínicas.

Hay dos formas de cuerpo lúteo

a. Cuerpo lúteo de la menstruación (cuerpo lúteo cíclico)

- si **no se produce la fecundación** del óvulo el cuerpo lúteo perdura solo los 14 días finales del ciclo menstrual y luego involuciona para producir un cuerpo albicans.

b. Cuerpo lúteo del embarazo

- si **se produce la fecundación y el blastocisto se implanta en el útero**, el cuerpo lúteo, gracias fundamentalmente a la acción de la HCG, se hace más grande (2-3 cm) y permanece activo hasta el 4º mes del embarazo. Después involuciona paulatinamente hasta formar un cuerpo albicans.

6.- CUERPO ALBICANS

El resultado de la involución del cuerpo lúteo (tanto el de la menstruación como el del embarazo) lleva a la formación de un cuerpo albicans

- las células luteínicas (las granulosoluteínicas y las tecoluteínicas) se llenan de lípidos, se retraen, sufren un proceso de autólisis (luteolisis) y son fagocitadas por macrófagos
- los fibroblastos invaden la zona, producen fibras de colágeno y forman una estructura fibrosa que es el cuerpo albicans

El cuerpo albicans se hace cada vez más profundo, hasta alcanzar la médula ovárica, y después de varios meses desaparece.

7.- FOLÍCULOS ATRÉSICOS

Los folículos ováricos pueden degenerar en cualquier momento y en cualquier fase de su desarrollo (folículo primordial, folículo primario...) mediante un proceso que se denomina **atresia folicular** que supone la *apoptosis de las células foliculares/granulosas y del ovocito*.

- la **atresia de los folículos primordiales y primarios** no deja rastro porque sus restos son fagocitados totalmente por los macrófagos
- la **atresia de los folículos secundarios y maduros** produce un encogimiento, una ruptura y un colapso del folículo.
 - la capa granulosa es invadida por tejido conectivo con neutrófilos y macrófagos y vasos sanguíneos
 - exfoliación de las células granulosas en la cavidad folicular
 - hipertrofia de la teca interna

- engrosamiento de la lámina basal (membrana vítrea)
- colapso del folículo
- invasión de la cavidad folicular por tejido conjuntivo
- al final se forma una pequeña cicatriz irregular que recibe el nombre de **FOLÍCULO ATRÉSICO**

8.- CÉLULAS INTERSTICIALES E HILIARES

a. Células intersticiales

Son células que derivan de la teca interna de los folículos atrésicos

- son más abundantes cuando más abundan los folículos atrésicos (en el primer año de vida y en las fases iniciales de la pubertad). En la menarquia se produce la involución de estas células y prácticamente no existen durante la vida fértil
- sintetizan estrógenos

b. Células hiliares

Son células localizadas en el hilio ovárico, en la vecindad de vasos sanguíneos y nervios

- aparecen en la pubertad
- son similares a las células de Leydig del testículo: contienen cristales de Reinke
- secretan andrógenos

9.- HISTOFISIOLOGÍA DEL CICLO OVÁRICO

Durante el ciclo menstrual el ovario sufre una serie de cambios (ciclo ovárico) que se resumen en dos fases: fase folicular y fase luteínica

a. Fase folicular

Esta fase abarca la primera mitad de ciclo ovárico (los primeros 14 días) y en ella se produce la transformación de un folículo primordial en un folículo maduro de Graaf bajo la influencia de hormonas hipofisarias

- la **FSH produce** los siguientes efectos
 - estimula la maduración de varios folículos primordiales (aunque solo uno llegue a término)
 - estimula la proliferación de las células foliculares/granulosas y la *producción de estrógenos*
 - estimula la síntesis de receptores para LH en las células de la teca interna
- La **LH produce** los siguientes efectos
 - estimula a las células de la teca interna a producir androstenodiona (el andrógeno que utilizan las células de la granulosa como precursor para sintetizar los estrógenos)
 - un ascenso brusco en los niveles de LH precede a la **ovulación** que tiene lugar en la mitad del ciclo

b. Fase luteínica

Se inicia inmediatamente después de la ovulación y abarca la segunda mitad del ciclo: los restos del folículo se transforman en el cuerpo lúteo.

- la LH induce la transformación de las células de la granulosa en **células granulosoluteínicas** y la transformación de las células de la teca interna en **células tecoluteínicas**
- la LH estimula a las células tecoluteínicas a sintetizar androstenodiona y *progesterona*
- la LH y la FSH inducen a las células granulosoluteínicas a sintetizar *progesterona* y *estrógenos*

Si no se produce la fecundación, los niveles de progesterona y estrógenos decaen y ascienden gradualmente los niveles de FSH (que descendieron con el aumento del nivel de estrógenos) con lo que se inicia la menstruación y un nuevo ciclo

TEMA 19

VÍAS GENITALES FEMENINAS

TROMPA UTERINA

- Capa mucosa
- Capa muscular
- Capa subserosa
- Capa serosa

ÚTERO

- Cuerpo uterino
 - Endometrio – Cambios durante el ciclo menstrual
 - Miometrio
 - Perimetrio
- Cérvix uterino
 - Endocérvix
 - Ectocérvix

VAGINA

- Capa mucosa
- Capa muscular
- Capa adventicia

GENITALES EXTERNOS

- Monte de Venus
- Labios mayores
- Labios menores
- Clítoris
- Vestíbulo vaginal

TROMPA UTERINA

Las trompas uterinas (oviductos, trompas de Falopio) son dos estructuras tubulares de 10-12 cm de longitud que tienen un extremo abierto a la cavidad peritoneal, junto al ovario, y el otro extremo se continúa con la cavidad uterina.

La trompa uterina tiene varias **funciones**

- La trompa uterina **recoge el ovocito** producto de la ovulación
- la trompa uterina es el lugar donde generalmente **se produce la fecundación** del ovocito y el desarrollo inicial del cigoto
- la trompa uterina **transporta el cigoto y la mórula hasta la cavidad uterina**

La trompa uterina se divide en **cuatro segmentos**:

- el **infundíbulo o pabellón**: es la zona próxima al ovario y tiene forma de embudo. Su extremo distal está abierto en la cavidad peritoneal y el borde libre tiene una prolongaciones móviles finas y largas, las **fimbrias**, que se extienden hacia la zona del ovario donde se encuentra el folículo maduro
- la **ampolla**: es la zona más larga (2/3 del total) y es en ella en la que produce la fecundación
- el **istmo**: es un fragmento estrecho contiguo al útero
- la **porción intramural o uterina**: tiene 1 cm de longitud y está ya dentro de la pared del útero y su luz se abre a la cavidad uterina

Estructura de la pared de la trompa uterina

La pared de la trompa uterina tiene una estructura similar a la de otros órganos huecos

a. Capa mucosa

La mucosa tiene **pliegues longitudinales**, finos y muy ramificados que se proyectan en la luz de la trompa: los pliegues son más abundantes y ramificados en la ampolla y se hacen más pequeños en el istmo hasta casi desaparecer en la porción intramural.

- **Epitelio cilíndrico simple**

Es más alto en la ampolla y su altura decrece hacia la porción intramural. Está formado por dos tipos celulares, aunque se piensa que son dos estados funcionales de un mismo tipo celular:

- **células ciliadas**

- son más abundantes en el infundíbulo y la ampolla
 - su superficie apical tiene cilios abundantes que baten hacia el útero
 - el citoplasma contiene pocos orgánulos
 - en la fase folicular del ciclo, por la acción de los estrógenos, estas células aumentan su número y altura (hasta 30 μm)
 - en la fase luteínica del ciclo disminuye el número y la altura (hasta 15 μm) de estas células

- **células no ciliadas (cél. secretoras)**

- la superficie apical tiene algunas microvellosidades cortas e irregulares
 - el citoplasma presenta REG, ap. de Golgi y gránulos secretorios
 - secretan un líquido rico en glicoproteínas que nutren al óvulo
 - en la fase luteínica del ciclo aumenta el número de estas células

Después de la menopausia el epitelio tiene muy pocas células ciliadas

- **Lámina propia**: tej. conectivo laxo muy bien vascularizado e innervado

b. Capa muscular

Las f. m. lisas se organizan en dos capas no bien delimitadas y son responsables de los movimientos peristálticos que permiten el desplazamiento del óvulo hacia el útero:

- **capa circular interna**
- **capa longitudinal externa**

c. Capa subserosa

- es una capa de espesor variable de tej. conectivo laxo con abundantes vasos sanguíneos, linfáticos y nervios
- por fuera, justo debajo de la capa serosa, hay ***haces de f. m. lisas helicoidales*** que llegan a penetrar en las fimbrias del infundíbulo

d. Capa serosa (peritoneo visceral)

Es continuación del mesosalpinx y está formada por una capa fina de tej. conectivo que subyace al mesotelio del peritoneo visceral

ÚTERO

El útero es un órgano hueco con forma de pera que tiene un tamaño de 7,5 cm x 4 cm 2,5 cm en la mujer nulípara. En el útero **se implanta el óvulo fecundado** (el blastocisto) y la pared uterina se encarga de su nutrición durante el desarrollo embrionario. En el momento del parto la contracción de la capa muscular del útero **se encarga de la expulsión del feto**.

El útero se divide en dos regiones

- el **cuerpo uterino**: es la parte superior expandida del útero. En la parte más alta desembocan las trompas uterinas (la zona del cuerpo uterino situada entre las dos trompas se llama ***fondo uterino***). La parte inferior se estrecha hasta formar un ***istmo*** que se continúa con el cérvix uterino
- el **cérvix uterino**: es la parte inferior más estrecha del útero. Tiene un ***orificio cervical interno***, que comunica con la cavidad del cuerpo uterino, y un ***orificio cervical externo***, que comunica con la luz vaginal. La parte inferior del cérvix uterino sobresale dentro de la vagina y se conoce como ***porción vaginal*** u hocico de tenca

1.- CUERPO UTERINO

La pared del cuerpo uterino tiene tres capas: endometrio (la mucosa), miometrio (la capa muscular) y perimetrio (la capa serosa)

b. Endometrio

El endometrio es la mucosa del útero y su superficie tiene surcos en cuyo fondo desembocan las glándulas endometriales. El endometrio está formada por:

- **epitelio cilíndrico simple** con células secretoras (más abundantes) y células ciliadas [parecidas a las descritas en la trompa uterina]
- **lámina propia (estroma endometrial)**
 - **glándulas endometriales** (gl. simples tubulares ramificadas) que llegan hasta el límite con el miometrio (incluso llegan a penetrar en él) y en las que las células ciliadas son más escasas que en el epitelio superficial.
 - **tej. conectivo laxo muy celular**, con muy pocas fibras y mucha sustancia fundamental amorfa que recibe el nombre de ***estroma***. En el estroma se encuentran abundantes vasos sanguíneos: hay

arterias radiales en la base del endometrio que dan **arterias rectas** que irrigan esta zona del endometrio; luego, las mismas arterias radiales siguen hasta la superficie del endometrio enrollándose en espiral y de ahí que se les denomine **arterias espiraladas**. De estas arterias salen arteriolas que forman los abundantes **capilares** que se encuentran en el endometrio, algunos de los cuales se dilatan y forman **lagunas**

El endometrio se divide, teniendo en cuenta los cambios que sufre durante el ciclo menstrual, en dos capas:

- **capa o estrato funcional**

Es la parte gruesa superficial del endometrio que se modifica a lo largo del ciclo menstrual y que se desprende durante la menstruación.

- **capa o estrato basal**

Es la parte profunda del endometrio que no se modifica a lo largo del ciclo ni se desprende en la menstruación y que sirve para regenerar la capa funcional. En esta capa (de 1 mm de espesor) se encuentran la base de las glándulas endometriales rodeadas por células del estroma, las arterias rectas y el comienzo de las arterias espiraladas.

Cambios del endometrio durante el ciclo menstrual

Durante el ciclo menstrual el endometrio sufre una serie de cambios que se resumen en tres fases: fase menstrual, fase proliferativa y fase secretora.

- **Fase menstrual**

Si después de la ovulación no se ha producido la fecundación, el cuerpo lúteo deja de producir progesterona. La caída de los niveles de progesterona hace que aparezcan **contracciones periódicas de las paredes de las arterias espiraladas** del endometrio. El mantenimiento de las contracciones arteriales produce:

- la isquemia de la capa funcional del endometrio y el cese de la secreción de las glándulas endometriales
- la destrucción del epitelio de revestimiento y la rotura de los vasos sanguíneos
- el desprendimiento de fragmentos del endometrio que hace que se desgarren los extremos de los vasos sanguíneos y las glándulas endometriales (el **flujo menstrual** está constituido por sangre, líquido uterino y células epiteliales y del estroma del endometrio.)
- el desprendimiento del endometrio continúa hasta que llega a la capa basal
- esta fase dura 4-5 días, los primeros del ciclo menstrual

- **Fase proliferativa**

Esta fase se inicia gracias a la *acción de los estrógenos*

- las **células epiteliales de la base de las glándulas** endometriales proliferan y reconstituyen las glándulas. Algunas células migran para reponer el epitelio superficial.
- las **células del estroma** proliferan y secretan colágeno y sustancia fundamental amorfa
- las **arterias espiraladas se alargan**, apenas están contorneadas, y no llegan a alcanzar el tercio superficial del endometrio
- esta fase dura hasta el día 15 del ciclo, un días después de la ovulación, y el endometrio que resulta entonces se caracteriza por lo siguiente:
 - tiene un espesor de unos 3 mm
 - las gl. endometriales son casi rectas, apenas un poco onduladas, y tienen una luz estrecha
 - la parte basal de las células del epitelio superficial contiene abundante glucógeno

- **Fase secretora**

Esta fase se inicia un día después de la ovulación gracias a la *acción de la progesterona*, que produce los siguientes cambios en la capa funcional del endometrio

- el endometrio se edematiza y alcanza 5-6 mm de espesor
- las gl. endometriales crecen, su luz se ensancha y acumula producto de secreción (un líquido rico en glucógeno y nutrientes): en conjunto, las glándulas tienen un aspecto “en serrucho” (o “en destornillador”), aunque el cuello y la base de la glándula se mantienen rectas.
- las arterias espiraladas se alargan y se enrollan hasta llegar a la superficie del endometrio

- si se produce la **fecundación del óvulo**, el blastocisto alcanza el útero 7 días después de la ovulación y se implanta en el endometrio. En ese momento el trofoblasto empieza a sintetizar hCG, una hormona que mantiene activo el cuerpo lúteo los primeros meses del embarazo. El cuerpo lúteo sigue liberando progesterona y el endometrio sigue desarrollándose por lo que la fase secretora es seguida de una **fase grávida**, no por una nueva fase menstrual. El ciclo menstrual normal se restablecerá después del parto, al finalizar el periodo de lactancia.

c. **Miometrio**

La capa muscular es la más gruesa de la pared uterina (hasta 2 cm) y está formada por haces de f. m. lisas separadas entre sí por un tej. conectivo laxo muy escaso con fibras elásticas. Los haces de f. m. lisas se disponen en tres capas:

- **capa longitudinal interna:** los haces de f. m. lisas se orientan en paralelo al eje longitudinal del útero
- **capa circular media**
 - es la capa más gruesa del miometrio
 - los haces de f. m. lisas se disponen circular o helicoidalmente
 - contiene una gran cantidad de vasos sanguíneos grandes y tortuosos (por eso se le llama **estrato vascular**), vasos linfáticos y nervios
- **capa longitudinal externa:** los haces de f. m. lisas se disponen como en la capa interna

En los cortes histológicos no se distingue esta disposición de los haces de f. m. lisas, se ven haces de f. m. lisas orientados al azar.

Las **fibras musculares lisas** del útero tienen $\approx 50 \mu\text{m}$ de longitud, pero en el útero gestante llegan a alcanzar $500 \mu\text{m}$. Este aumento de tamaño, junto con un aumento en el número de células (las f. m. lisas, además de algunas células indiferenciadas del tej. conectivo, proliferan durante la gestación) hace que el miometrio (y consecuentemente el útero) aumente de tamaño.

d. **Perimetrio**

Es la capa serosa (peritoneo visceral) que tapiza por fuera la pared posterior uterina y parte de la pared anterior. El perimetrio está formado por:

- **capa de tej. conectivo laxo**, con fibras elástica bajo el epitelio
- **mesotelio**

Parte de la pared anterior está cubierta por una **adventicia** (tej. conectivo)

2.- **CERVIX UTERINO**

El cérvix uterino tiene dos zonas diferentes: el **conducto endocervical o endocérvix** (delimitado por el orificio cervical interno y el externo) y la **porción vaginal o ectocérvix** (que se proyecta dentro de la vagina). Las paredes del cérvix uterino apenas sufren cambios notables a lo largo del ciclo menstrual y nunca se desprenden.

a. **Endocérvix (conducto endocervical)**

La pared del conducto endocervical está formada por una capa mucosa, una capa muscular (miometrio), y una capa adventicia/serosa

• **capa mucosa**

Tiene 3-5 mm de grosor y presenta una superficie irregular con pliegues ramificados y hendiduras

- **epitelio cilíndrico simple** formado por células mucosas y algunas células ciliadas
- **lámina propia**
 - tejido conectivo bastante denso
 - no hay arterias espiraladas
 - **glándulas cervicales** (gl. tubulares ramificadas grandes) que alcanzan el miometrio
 - tienen células secretoras de moco y alguna célula ciliada
 - en la mitad del ciclo producen un moco poco viscoso y abundante que facilita la migración de los espermatozoides; en el resto del ciclo el moco es más escaso y viscoso y dificulta la progresión de los espermatozoides
 - en ocasiones el moco viscoso puede obstruir la salida de la glándula y producirse una acumulación de secreciones y la dilatación del conjunto de la glándula formando lo que se llama un *quistes de Naboth*
 - en la menopausia las glándulas se atrofian y cesa la secreción de moco

• **capa muscular (miometrio)**

Se continúa con el miometrio del cuerpo uterino y entre las capas hay una cantidad mayor de tej. conectivo. El miometrio finaliza en el límite entre el endocérvix y el ectocérvix.

• **capa adventicia – serosa**

- la **capa adventicia** es un tej. conectivo denso muy vascularizado que se continúa, lateralmente, con el ligamento ancho del útero.
- la **capa serosa** tapiza solo la parte posterior del endocérvix

b. **Ectocérvix (porción vaginal, hocico de tenca)**

La pared del ectocérvix está formada solo por la **mucosa**, no hay ni miometrio ni perimetrio

• **epitelio plano estratificado no queratinizado**

- por fuera del orificio cervical externo hay una transición brusca entre el epitelio cilíndrico simple endocervical y el epitelio plano estratificado del ectocérvix (después de la menopausia esta transición se sitúa por dentro del orificio cervical externo). Esta zona se llama *zona de transformación* y es la zona donde se originan la mayoría de las neoplasias del cérvix uterino.
- el epitelio del ectocérvix se continúa con el de la vagina

• **lámina propia**

- tej. conectivo denso bien vascularizado
- no hay glándulas

VAGINA

La vagina es una estructura tubular de 8-9 cm de longitud que se extiende desde el ectocérvix hasta el vestíbulo vaginal. La vagina tiene una pared fibromuscular gruesa y su luz está colapsada en condiciones de reposo. Además de formar parte del tracto genital, la vagina es el órgano copulador femenino.

La pared vaginal está formada por tres capas: capa mucosa, capa muscular y capa adventicia (en la parte superior de la pared posterior hay capa serosa)

a. Capa mucosa

La mucosa vaginal tiene numerosos pliegues transversales

• epitelio plano estratificado no queratinizado

- es un epitelio bastante grueso
- aunque las células superficiales pueden tener granos de queratohialina, el epitelio no llega a queratinizarse
- la lubricación del epitelio depende del moco de las glándulas cervicales o del que producen las glándulas vestibulares (no hay glándulas en la lámina propia)
- el epitelio sufre algunos *cambios durante el ciclo* menstrual
 - en la fase folicular, los estrógenos estimulan la síntesis de glucógeno en las células epiteliales (por eso las células, si no se hace una tinción para teñir el glucógeno, tienen aspecto vacuolado)
 - a lo largo del ciclo se produce exfoliación de las células superficiales, pero, en la fase menstrual, puede desprenderse por completo la capa superficial del epitelio

• lámina propia

- la parte más superficial es un tej. conectivo laxo muy celular que forma papilas conectivas interdigitadas con crestas epiteliales. Por debajo hay una capa de fibras elásticas.
- la mayor parte es un tej. conectivo bastante denso que contiene:
 - abundantes venas de pared fina que forman un plexo venoso que semeja a un tejido eréctil
 - abundantes leucocitos granulocitos, macrófagos y linfocitos (pueden formar algún nódulo linfoide)
 - pocas terminaciones nerviosas, más abundantes en el 1/3 inferior de la vagina
- no hay glándulas

b. Capa muscular

La capa muscular está formada por dos capas de f. m. lisas no bien delimitadas

• capa circular interna

• capa longitudinal externa

- es más gruesa que la capa interna
- se continúa con la capa externa del útero

c. Capa adventicia

La capa adventicia está formada por un tej. conectivo

- la capa más interna está formada por un tej. conectivo denso con abundantes fibras elásticas
- la capa más externa está formada por un tej. conectivo laxo con gran cantidad de vasos sanguíneos, linfáticos y nervios

La zona superior de la pared posterior no tiene adventicia, está cubierta por serosa (peritoneo del fondo de saco de Douglas)

GENITALES EXTERNOS

Los genitales externos femeninos forman, en conjunto, la **vulva**. Los diversos componentes son el monte de Venus, los labios mayores, los labios menores, el clítoris y el vestíbulo vaginal con sus glándulas. Los genitales

externos tienen una *gran cantidad de terminaciones sensoriales* (corpúsculos de Meissner, corpúsculos de Pacini y terminaciones libres)

1. Monte de Venus

Es una prominencia cutánea en la cara anterior de la sínfisis del pubis formada por:

- epidermis
- folículos pilosos
- un cúmulo de tej. adiposo subcutáneo

2. Labios mayores

Los labios mayores son dos prominencias cutáneas, continuación del monte de Venus, que delimitan lateralmente la hendidura urogenital. Están formados por:

- epidermis pigmentada
- la superficie externa está cubierta por folículos pilosos, pero la superficie interna carece de ellos
- glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas y gl. sebáceas en ambas superficies
- una almohadilla de tejido adiposo cubierta por una fina capa de f. m. lisas

3. Labios menores

Los labios menores son dos pliegues cutáneos, internos a los labios mayores, que delimitan el vestíbulo vaginal. Están formados por:

- epidermis pigmentada
- glándulas sebáceas, más abundantes en la superficie interna
- el tejido conectivo está muy bien vascularizada y tiene abundantes fibras elásticas
- carecen de folículos pilosos y de tej. adiposo

4. Clítoris

Es una estructura formada por un tejido eréctil similar al del pene. Está formado por:

- el cuerpo está formado por un par de cuerpos cavernosos adosados entre sí, separados por un septum y rodeados por una túnica albugínea
- los cuerpos cavernosos finalizan en una pequeña protuberancia redonda, el glante del clítoris
- el glante del clítoris está recubierto por una piel muy fina que carece de glándulas y folículos pilosos pero que tiene una gran cantidad de terminaciones sensoriales

5. Vestíbulo vaginal

Es el espacio que delimitan los labios menores y al que desembocan la uretra, la vagina y los conductos excretores de las glándulas vestibulares.

- **gl. vestibulares menores o gl. de Skene:** desembocan a ambos lados de la uretra [ver gl. parauretrales de Skene, Histología II, Tema 15]
- **gl. vestibulares mayores o gl. de Bartholin**
 - son dos glándulas (1 mm de diámetro) que se localizan lateralmente en la parte más posterior del vestíbulo vaginal (detrás del bulbo vestibular)
 - son glándulas tubuloalveolares que secretan un producto mucoso lubricante
 - el conducto excretor desemboca en el vestíbulo vaginal, muy cerca del orificio vaginal

TEMA 20

GLÁNDULA MAMARIA

INTRODUCCIÓN

ORGANIZACIÓN HISTOLÓGICA

Glándula mamaria inactiva

Estroma

Parénquima

Unidad secretora – tubuloalveolo ramificado

Lobulillos

Lóbulos

Conductos galactóforos

Estructura del pezón y laaréola mamaria

Glándula mamaria lactante

Cambios en el parénquima

Cambios en el estroma

Glándula mamaria senil

REGULACIÓN HORMONAL DE LA GLÁNDULA MAMARIA

INTRODUCCIÓN

Las glándulas mamarias o mamas tienen un desarrollo similar en ambos sexos durante la vida intrauterina. Después del nacimiento el desarrollo de las glándulas mamarias es muy escaso en los hombres mientras que, en las mujeres, las mamas siguen desarrollándose a partir de la pubertad gracias a la acción de diversas hormonas. Como **las glándulas mamarias masculinas son rudimentarias**, en este tema se trata de las glándulas mamarias femeninas.

Las **glándulas mamarias femeninas** sufren cambios a lo largo de la vida:

- se desarrollan a partir de la pubertad gracias a la acción de las hormonas sexuales
- se ven afectadas por los cambios de concentración de las hormonas ováricas a lo largo del ciclo menstrual
- durante el embarazo las hormonas (estrógenos, progesterona, prolactina y lactógeno placentario) hacen que aumente el parénquima glandular
- después del parto la prolactina hipofisaria activa la **secreción de leche** y la oxitocina hipotalámica estimula la eyección de la leche
- involucionan al llegar a la menopausia

ORGANIZACIÓN HISTOLÓGICA

La glándula mamaria es una **glándula compuesta tubuloalveolar ramificada** (es una *glándula sudorípara apocrina modificada*) que tiene una morfología diferente cuando está inactiva, cuando está activa produciendo leche o después de involucionar tras la menopausia.

1.- DE LA GLÁNDULA MAMARIA INACTIVA

La glándula mamaria, como el resto de las glándulas, está compuesta por estroma y parénquima.

a. **Estroma**

- está formado por un **tej. conectivo denso** y una cantidad variable de **tej. adiposo blanco**
- forman **tabiques muy grandes** que delimitan los lóbulos y lobulillos del parénquima, escaso en la glándula inactiva (los tabiques que delimitan los lobulillos son los que tienen más tej. adiposo)

b. **Parénquima**

El parénquima de la mama inactiva es escaso y está formado por unidades secretoras (tubuloalveolos ramificados) que forman lobulillos y lóbulos.

- **unidad secretora - adenómero** (tubuloalveolo ramificado)
 - en la glándula inactiva los tubuloalveolos ramificados son realmente **túbulos ramificados**
 - los túbulos están formados por **células secretoras**
 - son células cúbico-cilíndricas
 - tienen pocos orgánulos: escaso REG y ap. de Golgi y algunas mitocondrias
 - la superficie presenta algunas microvellosidades
 - el núcleo está en el centro de la célula
 - alrededor de los túbulos secretores hay **células mioepiteliales** (entre la lámina basal y las células secretoras)
 - la morfología de los túbulos secretores sufre pequeñas *modificaciones a lo largo del ciclo menstrual*:
 - al principio del ciclo los túbulos tienen una luz muy pequeña

- los estrógenos hacen que, al acercarse la ovulación, la luz de los túbulos sea más ancha y las células secretoras se hagan más cilíndricas; el tej. conectivo del entorno acumula líquido

• **lobulillo**

- varios túbulos ramificados forman un lobulillo
- entre los túbulos secretores del lobulillo hay *tej. conectivo laxo* con linfocitos y céls. plasmáticas y sin apenas adipocitos
- los túbulos de un lobulillo drenan a un **conducto intralobulillar** (*conducto galactóforo terminal*): este conducto está tapizado por un ep. de revestimiento simple cúbico-cilíndrico y es difícil de distinguir de los túbulos secretores. Los conductos intralobulillares están rodeados de *céls. mioepiteliales*, aunque en la glándula lactante son mucho más evidentes que en la inactiva (todos los conductos excretorios están rodeados por céls. mioepiteliales, más cuanto más gruesos son)

• **lóbulo**

- varios lobulillos forman un lóbulo: los lobulillos son pequeños y están separados por tabiques gruesos de tej. conectivo denso y tej. adiposo
- los conductos intralobulillares confluyen y forman **conductos interlobulillares** (*conductos galactóforos pequeños*): están tapizados por un ep. cúbico-cilíndrico simple.
- los conductos interlobulillares acaban confluyendo en un único **conducto galactóforo**
- el conducto galactóforo, cerca de la areola mamaria, se dilata un poco y forma el **seno galactóforo**: está tapizado por un epitelio con dos capas de células cúbico-cilíndricas
- el seno galactóforo se estrecha y forma el **conducto papilar**: está tapizado, cerca de la desembocadura, por un epitelio plano estratificado. El conducto papilar desemboca en el pezón (o papila mamaria)
- la **glándula mamaria está formada por 15-25 lóbulos** pero en la superficie del pezón solo desembocan 5-10 conductos: el conducto papilar de cada lóbulo puede desembocar aislado o bien pueden fusionarse 2-3 conductos justo antes de desembocar en la superficie cutánea.
- los **lóbulos se disponen radialmente desde el pezón** y están separados tabiques o bandas de tej. conectivo muy denso (algunas de estas bandas conectivas se unen a la dermis y forman los ligamentos suspensorios de Cooper)

La mama en su conjunto tiene una envoltura externa de piel, pero **la piel del pezón y la aréola** tiene unas características especiales:

- la epidermis está **muy pigmentada**
- la epidermis está algo arrugada y en la cara profunda hay grandes papilas dérmicas
- son zonas que **carecen de folículos pilosos**
- la capa reticular de la dermis tiene abundantes fibras elásticas y una **red de haces de f. m. lisas** dispuestas radial y circularmente que forman el llamado *músculo mamar*: al contraerse (por el frío, por el contacto con la boca del lactante...) producen la erección del pezón
- en la zona periférica de la aréola hay varias (10-12) **glándulas areolares de Montgomery** (*gl. sudoríparas apocrinas*) que secretan un producto que permite que la piel del pezón y los labios del lactante se adosen herméticamente durante la succión
- hay **glándulas sebáceas** aunque no se asocian a folículos pilosos
- tienen abundantes terminaciones nerviosas sensoriales, sobre todo el pezón

2.- DE LA GLÁNDULA MAMARIA LACTANTE

Durante el embarazo, diversas *hormonas* (prolactina, lactógeno placentario [somatotropina coriónica, hSC], estrógenos, progesterona...) y *factores de crecimiento* producen en las mamas modificaciones que preparan a la glándula para la lactación. El resultado es que **LA GLÁNDULA MAMARIA LACTANTE PRESENTA UNA SERIE DE CAMBIOS** con respecto a la glándula inactiva:

• **cambios en el parénquima glandular**

- los **lobulillos aumentan su número y su tamaño**
- las células de los túbulos secretores proliferan con lo que **los túbulos secretores aumentan su número, su tamaño y sus ramificaciones**. La proliferación de las células no es uniforme y por eso el desarrollo no es uniforme, ni en la mama en conjunto ni siquiera dentro de un mismo lobulillo.
- los túbulos secretores presentan *numerosas dilataciones alveolares* en su trayecto: ahora las unidades secretoras de la glándula mamaria sí que tienen forma de **tubuloalveolos ramificados**. Las dilataciones alveolares hacen que el lobulillo tenga un aspecto esponjoso.
- las **células secretoras** tienen diversas alturas (desde cúbicas bajas a cilíndricas bajas)
 - tienen un *abundante REG y REL y ap. de Golgi*
 - el citoplasma contiene *gran cantidad de vesículas de secreción* (contienen caseína, lactoferrina, lactoalbúmina, lactosa, calcio...) que liberan su contenido por un mecanismo de exocitosis
 - el citoplasma contiene *gotitas lipídicas grandes* (de hasta 4-5 μm) que liberan las grasas que contienen por un mecanismo apocrino: las gotitas de grasa de la leche están envueltas en membrana celular
- las *células plasmáticas* del tej. conectivo laxo que hay entre los tubuloalveolos *sintetizan inmunoglobulinas* que se secretan, a través de las células secretoras, y se incorporan a la leche
- los **conductos galactóforos** (tanto intra como interlobulillares) **se ensanchan** para facilitar el flujo de la leche
- las **células mioepiteliales aumentan en número y en tamaño**. Las células que rodean los tubuloalveolos secretores tienen forma estrellada
- como consecuencia de todos estos cambios, aumenta algo el tamaño y, al aumentar la vascularización y el aporte sanguíneo, la turgencia de la mama.

• **cambios en el estroma glandular**

- **disminuye de forma considerable el estroma**
 - disminuye la cantidad de tej. conjuntivo
 - disminuye la cantidad de tej. adiposo blanco
- como consecuencia de lo anterior, **los tabiques del estroma se estrechan mucho** y quedan reducidos a pequeñas ramas interlobulillares
- **disminuye el tej. conjuntivo laxo** que hay dentro de los lobulillos entre los tubuloalveolos secretores
- aumenta la vascularización de la glándula

Cuando cesa la lactancia cesa la producción de prolactina hipofisaria. Esto conlleva una rápida reducción en el número de los tubuloalveolos ramificados secretores y un estrechamiento simultáneo de su luz (vuelve a adquirir la forma de túbulos ramificados) de tal manera que el parénquima glandular vuelve a ser el propio de la glándula mamaria inactiva, aunque con lobulillos algo más grandes. Los macrófagos fagocitan los detritus celulares.

3.- DE LA GLÁNDULA MAMARIA SENIL

La abolición de la función ovárica que conlleva el climaterio hace que se produzca la **involución senil** de la glándula mamaria:

- los **lobulillos glandulares se atrofian** cada vez más y las células secretoras acaban degenerando
- se **conserva un resto del sistema de conductos excretores**: algunos de los conductos que quedan se dilatan formando pequeños quistes y otros conductos se obstruyen por completo
- el **tejido conectivo degenera**: disminuye la cantidad de fibroblastos y fibras de colágena del estroma y desaparecen las fibras elásticas

- aumenta algo el tej. adiposo
- la posición de la mama desciende

REGULACIÓN HORMONAL DE LA GLÁNDULA MAMARIA

La glándula mamaria está sujeta a la influencia de diversas hormonas que producen cambios en la glándula a lo largo de la vida de la mujer. Los cambios que producen las diversas hormonas en los diferentes períodos de la vida se resumen en este cuadro.

	HORMONAS	EFFECTOS EN LA GLÁNDULA MAMARIA
NIÑEZ	-	
PUBERTAD	Estrógenos Progesterona	<ul style="list-style-type: none"> • crecen y se ramifican los túbulos secretores • crecen los conductos galactóforos
CICLOS MENSTRUALES	Estrógenos Progesterona	MAMA INACTIVA <ul style="list-style-type: none"> • cambios cíclicos mínimos
EMBARAZO	Estrógenos Progesterona Prolactina Lactógeno placentario (hSC)	<ul style="list-style-type: none"> • crecen y se ramifican los tubuloalveolos secretores • los conductos galactóforos se dilatan • aumentan las células mioepiteliales • el estroma disminuye y los tabiques son muy estrechos
LACTANCIA	Prolactina	MAMA LACTANTE <ul style="list-style-type: none"> • estimula a las células secretoras a sintetizar los componentes de la leche
	Oxitocina	<ul style="list-style-type: none"> • estimula la contracción de las céls. mioepiteliales y se produce la eyección de la leche de los tubuloalveolos y los conductos galactóforos
CESE DE LA LACTANCIA	↓Prolactina Estrógenos	<ul style="list-style-type: none"> • reducción del parénquima glandular MAMA INACTIVA
MENOPAUSIA	↓Estrógenos ↓Progesterona	<ul style="list-style-type: none"> • atrofia del parénquima glandular • degeneración del tej. conectivo del estroma MAMA SENIL