

Primera semana del desarrollo: de la ovulación a la implantación

■ CICLO OVÁRICO

En la pubertad, la mujer empieza a pasar por ciclos mensuales regulares. Estos **ciclos sexuales** están bajo el control del hipotálamo. La **hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)**, producida por el hipotálamo, actúa sobre las células del lóbulo anterior (adenohipófisis) de la hipófisis, las cuales a su vez segregan **gonadotropinas**. Estas hormonas junto con la **hormona estimuladora de los folículos (FSH)** y la **hormona luteinizante (LH)** estimulan y controlan los cambios cíclicos en el ovario.

Al inicio de cada ciclo ovárico entre 15 y 20 folículos de la fase primaria (preantral) son estimulados para que crezcan bajo el influjo de la hormona FSH. (Ésta no es necesaria para promover el desarrollo de los folículos primordiales en la fase de los folículos primarios. Pero sin ella estos últimos mueren y se vuelven atrésicos.) Por tanto, la hormona FSH rescata de 15 a 20 de esas células en la reserva de folículos primarios que se forman constantemente (Figs. 3.1 y 3.2). En condiciones normales sólo uno de los folículos alcanza plena madurez y sólo un ovocito se libera; el resto degenera y se vuelve atrésico. En el siguiente ciclo se recluta otro grupo de folículos primarios y de nuevo sólo un folículo llega a la madurez. En consecuencia, la mayoría de los folículos degeneran sin haber alcanzado su plena madurez. Cuando un folículo se vuelve atrésico, el ovocito y las células foliculares circundantes degeneran y son reemplazadas por tejido conectivo, lo que da origen a un **cuerpo atrésico**. La hormona FSH también estimula la maduración de las células **foliculares (granulosas)** que rodean al ovocito. A su vez la proliferación de estas células está medida por el factor 9 de diferenciación del crecimiento, miembro de la familia del factor de transformación del crecimiento β (TGF- β). Juntas, la teca interna y las células granulosas, producen estrógenos: las células de la teca interna producen androstenediona y testosterona; las células granulosas convierten ambas en estrona y estradiol 17 β . A raíz de esta producción de estrógenos:

- El endometrio uterino entra en la fase folicular o proliferativa.
- El moco cervical se adelgaza para que pase el espermatozoide.
- El lóbulo anterior de la hipófisis recibe estimulación para que segregue la hormona LH.

A mitad de ciclo ocurre una descarga de LH que:

- Eleva las concentraciones del factor promotor de la maduración, lo que hace que los ovocitos completen la meiosis I y empiecen la meiosis II.
- Estimula la producción de progesterona por las células foliculares del estroma (luteinización).
- Provoca la rotura folicular y la ovulación.

Ovulación

En los días inmediatamente anteriores a la ovulación y con el influjo de las hormonas estimuladora de los folículos (FSH) y luteinizante (LH), los folículos vesiculares crecen rápido y alcanzan un diámetro de 25 mm para volverse un folículo vesicular maduro (de De Graaf). Junto con el desarrollo final de este folículo, se registra un aumento abrupto de LH que hace que el ovocito primario complete la meiosis I y que el folículo entre en la fase preovulatorio del folículo vesicular maduro. También comienza la meiosis II, sólo que el ovocito se detiene en la metafase, unas 3 horas antes de la ovulación. Mientras tanto, en la superficie del ovario comienza a crecer un bulto, y aparece en el ápice una mancha avascular: el **estigma**. Con la alta concentración de LH, aumenta la actividad de la colagenasa que culmina en la digestión de las fibras de colágeno que rodean al folículo. Los niveles de prostaglandina también se elevan en respuesta a la descarga de LH, lo que provoca contracciones musculares en la pared del ovario. Las contracciones empujan el ovocito, que queda libre (**ovulación**), junto con las células granulosas de la región del cúmulo ovóforo, y sale flotando del ovario (Fig.

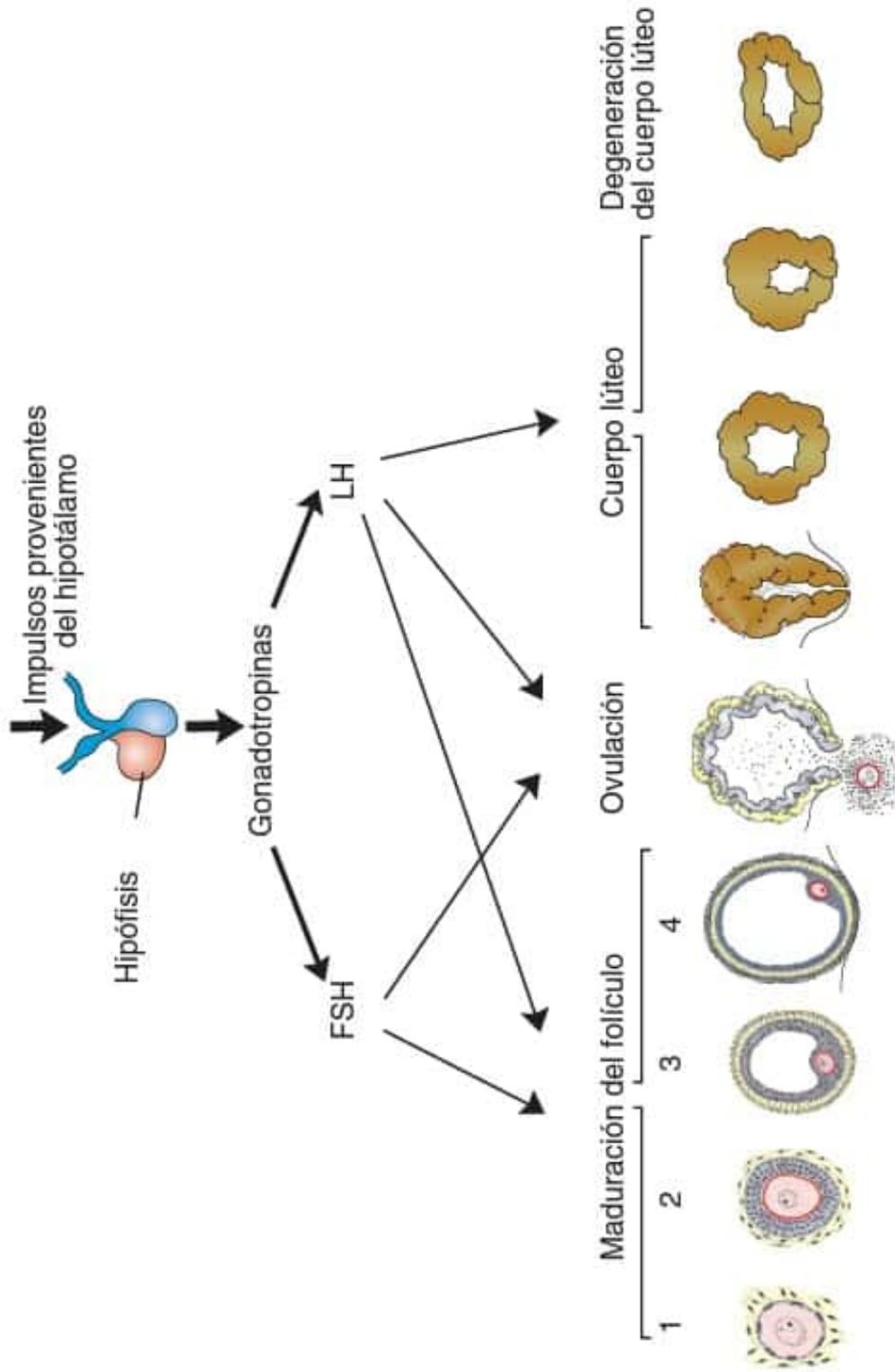


FIGURA 3.1 Dibujo que muestra el papel del hipotálamo y de la hipófisis en la regulación del ciclo ovárico. Bajo el influjo de la hormona GnRH proveniente del hipotálamo, la hipófisis libera las gonadotropinas FSH y LH. La hormona FSH estimula los folículos para que crezcan; las hormonas FSH y LH lo hacen para que maduren. Se realiza la ovulación cuando las concentraciones de LH alcanzan altos niveles. También esta hormona induce el desarrollo del cuerpo lúteo. 1, folículo primordial; 2, folículo en crecimiento; 3 folículo vesicular; 4, folículo vesicular maduro (de De Graaf).

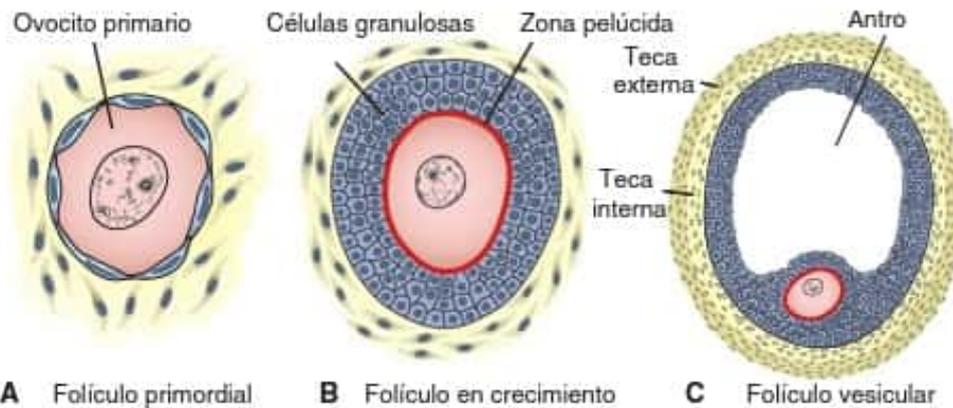


FIGURA 3.2 **A.** Folículo primordial. **B.** Folículo en crecimiento. **C.** Folículo vesicular. Todos los días, a partir de la reserva de folículos primordiales (**A**), algunos empiezan a transformarse en folículos en crecimiento (**B**), crecimiento que no depende de la hormona estimuladora del folículo. Después, conforme avanza el ciclo, la secreción de ésta recluta folículos en crecimiento que comienzan a convertirse en folículos vesiculares (antrales) (**C**). Durante los últimos días de maduración de los folículos vesiculares, los estrógenos producidos por las células foliculares y de la teca estimulan mayor producción de la hormona luteinizante por la hipófisis (Fig. 3.1); esta hormona hace que el folículo entre en la fase vesicular madura [de De Graaf] para completar la meiosis I y que entre en la meiosis II donde se detiene en metafase unas 3 horas antes de la ovulación.

3.3). Una parte de las células del cúmulo se reorganizan después alrededor de la zona pelúcida para constituir la **corona radiada** (Figs. 3.2B a 3.6).

Cuerpo lúteo

Tras la ovulación, los vasos circundantes vascularizan las células granulosas que permanecen en la pared del folículo roto, junto con las procedentes de

la teca interna. Bajo el influjo de la LH, las células producen un pigmento amarillento, y se transforman en **células lúteas**, que constituyen el **cuerpo lúteo** y segregan tanto estrógenos como **progesterona** (Fig. 3.3C). La progesterona y parte del estrógeno hacen que la mucosa uterina entre en la **fase prostestacional** o **secretoria** en preparación para la implantación del embrión.

Transporte de ovocitos

Poco después de la ovulación, las fimbrias de la trompa de Falopio barren la superficie del ovario; entonces la trompa empieza a contraerse de manera rítmica. Se piensa que estos movimientos de barrido y el de los cilios sobre el revestimiento epitelial llevan al interior de la trompa el ovocito rodeado por algunas células granulosas (Figs. 3.3B y 3.4). Una vez dentro de la trompa, las células del cúmulo retiran sus procesos citoplasmáticos de la zona pelúcida y pierden contacto con el ovocito.

Cuando el ovocito se halla dentro de la trompa de Falopio, es impulsado por las contracciones musculares peristálticas de la trompa y de los cilios en la mucosa uterina: la velocidad del transporte la controla el estado endocrino durante la ovulación y después de ella. En el ser humano el ovocito fecundado tarda en llegar a la luz uterina entre 3 y 4 días.

Cuerpo albicans

Si la fecundación no se realiza, el cuerpo lúteo alcanza su desarrollo máximo unos 9 días después de la ovulación. Se reconoce con facilidad como una proyección amarillenta sobre la superficie del ovario.

Consideraciones clínicas

Ovulación

Durante la ovulación algunas mujeres sienten un ligero dolor, llamado **dolor pélvico intermenstrual** (del alemán **mittelschmerz**, dolor intermedio), porque normalmente sobreviene cerca de la mitad del ciclo menstrual. La ovulación suele acompañarse de un aumento de la **temperatura basal**, la cual puede monitorearse para ayudar a las parejas a embarazarse o evitar el embarazo. Algunas mujeres no ovulan a causa de una baja concentración de gonadotropinas. En tales casos puede administrarse un agente que estimule la liberación de gonadotropinas y por tanto la ovulación. Aunque esos fármacos son eficaces, a menudo ocasionan ovulaciones múltiples. Por tanto, la probabilidad de varios embarazos es 10 veces más alta en estas mujeres que en la población general.

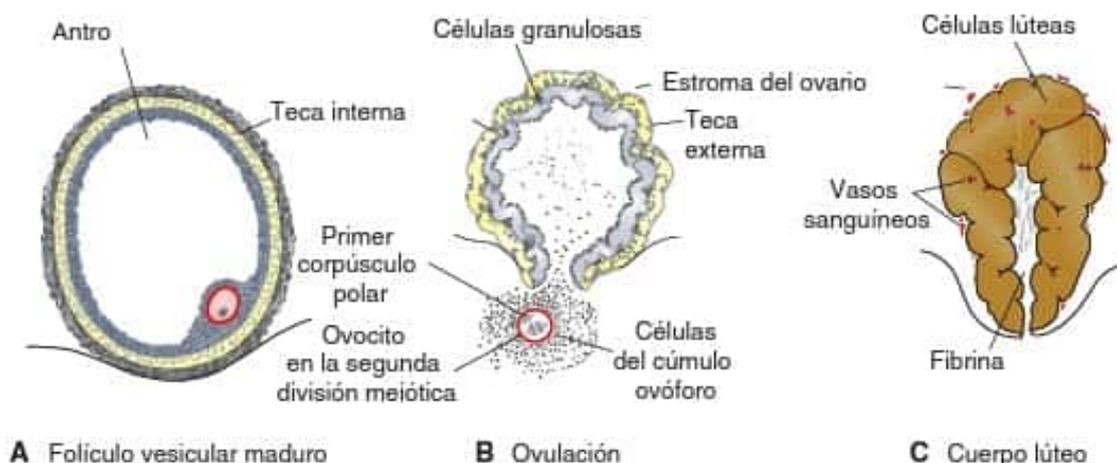


FIGURA 3.3 **A.** Folículo vesicular maduro que ha formado un bulto en la superficie del ovario. **B.** Ovulación. El ovocito en metafase de la meiosis II es expulsado del ovario junto con muchas células del cúmulo ovóforo. Las células que quedan en el interior del folículo colapsado se diferencian transformándose en células lúteas. **C.** Cuerpo lúteo. Advértase su tamaño grande atribuible a la hipertrofia y acumulación de lípidos en las células internas granulosas y de la teca. El resto de la cavidad del folículo está lleno de fibrina.

Más tarde se contrae a causa de la degeneración de las células lúteas (**luteólisis**). Al mismo tiempo, disminuye la producción de progesterona, lo cual provoca el sangrado menstrual. Si se fecunda el ovocito, la degeneración del cuerpo lúteo es impedida por la **gonadotropina coriónica humana**, hormona segregada por el sincitiotrofoblasto del embrión en desarrollo. El cuerpo lúteo continúa creciendo y forma el llamado **cuerpo lúteo del embarazo** (*corpus lúteum*

graviditatis). Al final del tercer mes, esta estructura puede constituir entre un tercio y una mitad del tamaño total del ovario. Las células lúteas amarillentas siguen secretando progesterona hasta el final del cuarto mes; después regresan con lentitud conforme la secreción de progesterona por el componente trofoblástico de la placenta va siendo adecuado para mantener el embarazo. La eliminación del cuerpo lúteo antes del cuarto mes suele provocar el aborto.

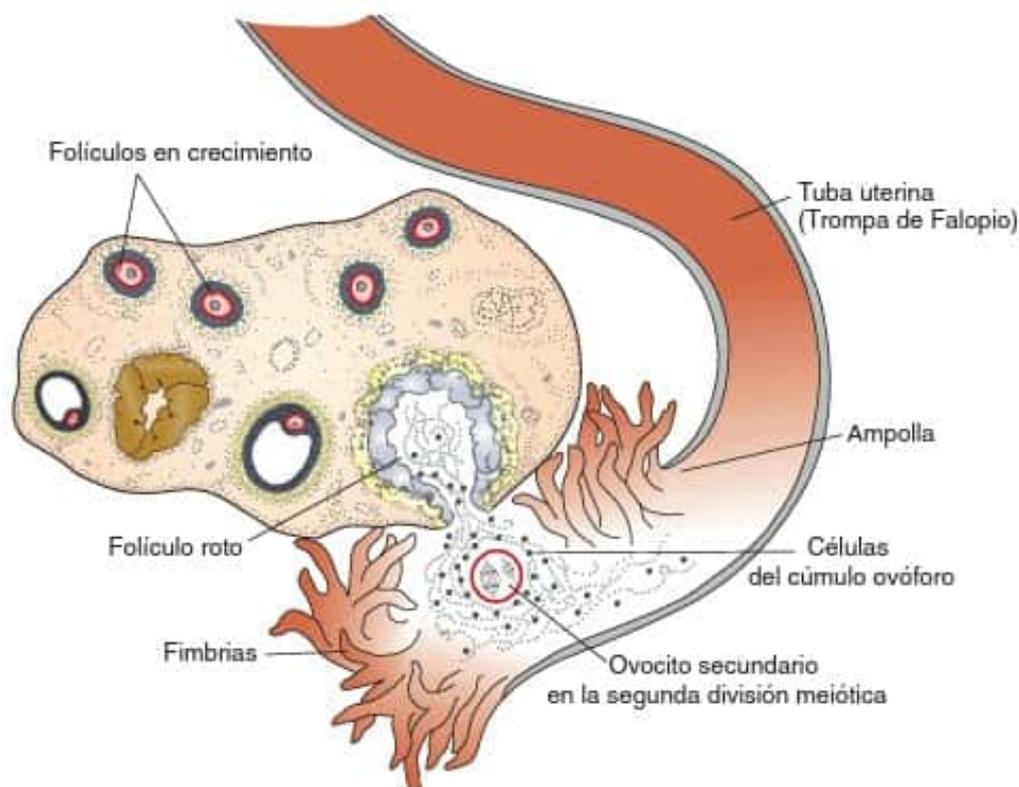


FIGURA 3.4 Relación de las fimbrias con el ovario. Las fimbrias recogen el ovocito "barriéndolo" hacia la tuba uterina [trompa de Falopio].

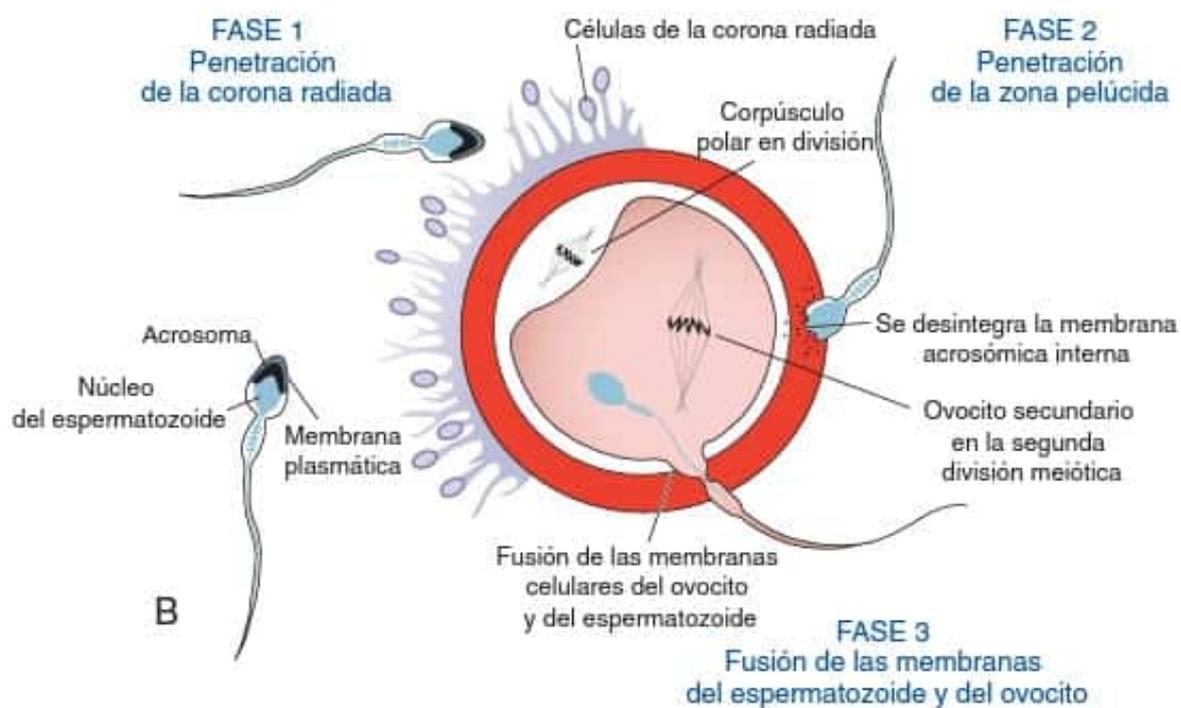


FIGURA 3.5 **A.** Microfotografía electrónica de barrido de los espermatozoides que se unen a la zona pelúcida. **B.** Las tres fases de penetración del ovocito. En la fase 1 los espermatozoides atraviesan la barrera radiada; en la fase 2 uno o varios espermatozoides penetran en la zona pelúcida; en la fase 3 un espermatozoide penetra en la membrana del ovocito y al hacerlo pierde su propia membrana plasmática. En el ángulo inferior izquierdo se muestra un espermatozoide normal con su acrosoma.

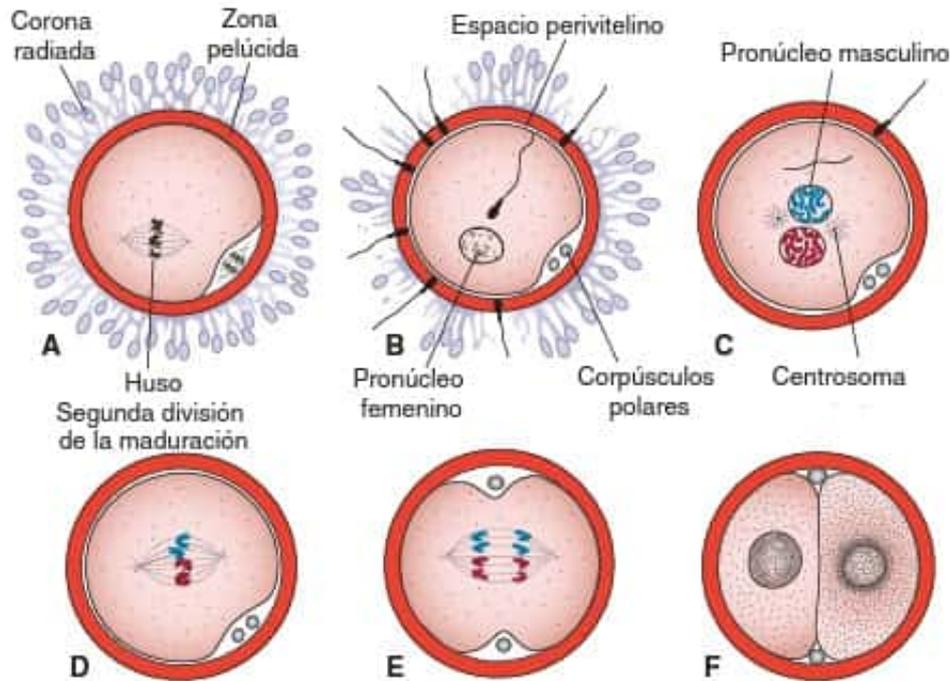


FIGURA 3.6 **A.** Ovocito inmediatamente después de la ovulación, que muestra el huso de la segunda división meiótica. **B.** Un espermatozoide penetró en el ovocito que ya terminó su segunda división meiótica. Los cromosomas del ovocito se disponen en un núcleo vesicular: el pronúcleo femenino. Las cabezas de varios espermatozoides quedan atrapadas en la zona pelúcida. **C.** Pronúcleo masculino y femenino. **D, E.** Los cromosomas se disponen en el huso, se dividen en forma longitudinal y migran a los polos opuestos. **F.** Fase bicelular.

■ FECUNDACIÓN

La fecundación, proceso a través del cual se fusionan los gametos masculino y femenino, se lleva a cabo en la **región ampular de la trompa de Falopio**. Es la parte más ancha de la trompa y está cerca del ovario (Fig. 3.4). Los espermatozoides pueden permanecer viables por varios días en el aparato reproductor de la mujer.

Apenas 1% de los espermatozoides depositados en la vagina entra en el cuello uterino, donde pueden sobrevivir muchas horas. El movimiento de los espermatozoides del cuello a la trompa de Falopio se efectúa principalmente mediante las contracciones musculares del útero y de la trompa, muy poco mediante su propulsión. El viaje desde el cuello uterino hasta el oviducto puede realizarse en 30 minutos o durar hasta 6 días. Los espermatozoides al llegar al istmo pierden motilidad y terminan su migración. Durante la ovulación los espermatozoides recobran su motilidad —quizá por la acción de quimioatrayentes producidos por las células del cúmulo que rodean al óvulo— y nadan hacia la ampolla donde suele ocurrir la fecundación. Los espermatozoides no pueden fecundar al ovocito inmediatamente después de llegar al aparato genital femenino donde experimentan 1) un proceso de **capacitación** y 2) de **reacción acrosómica**.

La **capacitación** es un periodo de acondicionamiento del tracto reproductor de la mujer que en el ser humano dura cerca de 7 horas. Por ello acortar el tiempo en la ampolla no ofrece ventaja alguna, porque todavía no se efectúa la capacitación y los espermatozoides no pueden fecundar al huevo. Gran parte del acondicionamiento durante la capacitación se lleva a cabo en la trompa de Falopio; en ella se dan interacciones epiteliales entre los espermatozoides y la superficie mucosa de la trompa. Durante este lapso una capa de glucoproteínas y de proteínas plasmáticas seminales se elimina de la membrana plasmática que recubre la región acrosómica de los espermatozoides. Únicamente los espermatozoides capacitados pueden cruzar la células de la corona y experimentar la reacción acrosómica.

La **reacción acrosómica**, que tiene lugar tras la unión con la zona pelúcida, está inducida por las proteínas de zona. La reacción culmina en la liberación de las enzimas necesarias para penetrar la zona pelúcida, entre ellas sustancias de tipo de la acrosina y tripsina (Fig. 3.5).

Las fases de la fecundación son:

- Fase 1, penetración de la corona radiada
- Fase 2, penetración de la zona pelúcida
- Fase 3, fusión entre las membranas celulares del ovocito y del espermatozoide.

Fase 1: penetración de la corona radiada

De los 200 a 300 millones de espermatozoides que normalmente se depositan en el aparato genital femenino, apenas entre 300 y 500 llegan al lugar de la fecundación. Sólo uno de ellos fecunda al óvulo. Se piensa que el resto ayuda al espermatozoide fecundador a penetrar la barrera que protege al gameto femenino. Los espermatozoides acondicionados cruzan con libertad las células de la corona (Fig. 3.5).

Fase 2: penetración de la zona pelúcida

La zona es una cubierta de glucoproteínas que rodean al ovocito para facilitar y mantener la unión del espermatozoide e inducir la reacción acrosómica. En ambos procesos interviene el ligando ZP3, una proteína de zona. La liberación de las enzimas acrosómicas (acrosina) permite a los espermatozoides penetrar en la zona; así entran en contacto con la membrana plasmática del ovocito (Fig. 3.5). La permeabilidad de la zona pelúcida cambia cuando la cabeza del espermatozoide hace contacto con la superficie del ovocito. Con el contacto se liberan enzimas lisosómicas en los **gránulos corticales** que revisten la membrana plasmática del ovocito. A su vez estas enzimas modifican las propiedades de la zona pelúcida (**reacción de zona**) para evitar la penetración de otros espermatozoides en la superficie de la zona. Se han descubierto otros espermatozoides sumergidos en la zona pelúcida, pero al parecer únicamente uno parece capaz de penetrar el ovocito (Fig. 3.6).

Fase 3: fusión entre las membranas de ovocito y del espermatozoide

En parte la adherencia inicial del espermatozoide al ovocito se ve facilitada por la interacción de integrinas en el ovocito y sus ligandos y de desintegrinas en el espermatozoide. Tras la adherencia se fusionan las

membranas plasmáticas del espermatozoide y del ovocito (Fig. 3.5). Puesto que la membrana plasmática que cubre el acrosoma desaparece durante la reacción acrosómica, la fusión propiamente dicha se efectúa entre la membrana del ovocito y la que recubre la región posterior de la cabeza del espermatozoide (Fig. 3.5). En el ser humano la cabeza y la cola del espermatozoide entran en el citoplasma del ovocito, pero la membrana plasmática queda atrás en la superficie del ovocito. Cuando el espermatozoide entra en el ovocito, éste responde al instante en tres formas:

1. **Reacciones corticales y de zona.** Tras la liberación de los gránulos corticales del ovocito que contienen enzimas lisosómicas, 1) la membrana del ovocito se vuelve impenetrable a otros espermatozoides y 2) la zona pelúcida modifica su estructura y su composición para evitar la unión y penetración de otros espermatozoides. Estas reacciones impiden la poliespermia (penetración de más de un espermatozoide en el ovocito).
2. **Reanudación de la segunda división meiótica.** El ovocito termina su segunda división meiótica inmediatamente después que entra el espermatozoide. Se da el nombre de **segundo corpúsculo polar** a una de las células hijas, que recibe muy poco citoplasma; la otra es el **ovocito definitivo**. Sus cromosomas (22 más el X) se disponen en un núcleo vesicular llamado **pronúcleo femenino** (Figs. 3.6 y 3.7).
3. **Activación metabólica del ovocito.** El factor activador probablemente esté en el espermatozoide. La activación incluye los procesos moleculares y celulares iniciales que acompañan a la embriogénesis temprana.

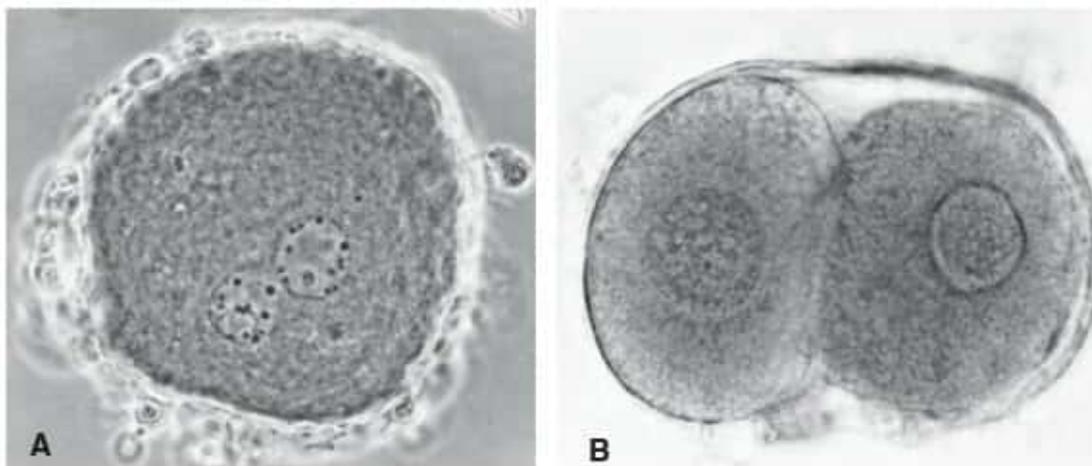


FIGURA 3.7 **A.** Imagen por contraste del período pronuclear de un ovocito humano fecundado, que muestra los pronúcleos masculino y femenino. **B.** Fase bicelular del cigoto humano.

Mientras tanto, el espermatozoide avanza hacia delante hasta que se halla cerca del pronúcleo femenino. Su núcleo se dilata y da origen al **pronúcleo masculino** (Fig. 3.6); la cola se separa y degenera. Desde el punto de vista morfológico, los pronúcleos masculino y femenino son indistinguibles; con el tiempo entran en contacto estrecho y pierden sus envoltorios nucleares (Fig. 3.7A). Durante el crecimiento de los dos pronúcleos (ambos haploides), cada uno debe replicar su ADN. De lo contrario, cada célula del cigoto bicelular tendrá sólo la mitad de la cantidad normal de ADN. Inmediatamente

después de sintetizar el ADN, los cromosomas se organizan en el huso preparándose para una división mitótica normal. Los 23 cromosomas maternos y los 23 paternos (dobles) se dividen en forma longitudinal en el centrómero; las cromátidas hermanas se dirigen a polos opuestos proporcionando a cada célula del cigoto un número diploide normal de cromosomas y de ADN (Fig. 3.6D,E). Al irse desplazando las cromátidas hermanas hacia los polos opuestos, un surco profundo aparece sobre la superficie de la célula, dividiendo de manera gradual el citoplasma en dos partes (Figs. 3.6F y 3.7B).

Consideraciones clínicas

Métodos anticonceptivos

Los **métodos de barrera** incluyen el condón para hombres, que está hecho de látex y que a menudo contiene espermicidas químicos. Se coloca sobre el pene. El condón para mujeres está hecho de políuretano y recubre la vagina. Entre otras barreras que se colocan en la vagina se encuentran el diafragma, el capuchón cervical y la esponja vaginal.

Los **métodos hormonales** son otra opción común. Proporcionan dos hormonas femeninas: estrógeno y progesterina. El efecto de ambas consiste en inhibir la ovulación (impidiendo la liberación de las hormonas FSH y LH en la hipófisis), en cambiar el revestimiento del útero y engrosar el moco cervical, con lo cual dificultan la entrada de los espermatozoides en el útero. La anticoncepción hormonal se logra con lo siguiente: píldoras, un parche cutáneo, anillo vaginal, inyección o implante. Hay dos tipos de píldoras: la primera es una combinación de estrógeno y de progesterina parecida a la progesterina; la segunda está compuesta por progesterina solamente. Ambas píldoras son eficaces, sólo que una puede ser más adecuada para ciertas mujeres por varios problemas de salud.

Una **"píldora" para varones** se ha desarrollado y ensayado en pruebas clínicas. Contiene un andrógeno sintético que impide la secreción de las hormonas LH y FSH, además de que suspende la producción de espermatozoides (entre 70 y 90% en varones) o lo reduce a un nivel de infertilidad.

El **dispositivo intrauterino (DIU)** es una unidad pequeña de dos tipos: hormonal y de cobre. El dispositivo hormonal libera progesterina que engrosa el moco cervical para evitar que los espermatozoides entren en el útero. También disminuye la activi-

dad de los espermatozoides y hace menos viables tanto los ovocitos como los espermatozoides.

Las **píldoras anticonceptivas de emergencia (PAE)** se emplean como medida de control natal que evitan el embarazo si se ingieren 20 horas después del coito. Pueden administrarse en altas dosis de progesterina sola o en combinación con estrógeno (plan B). Otros tipos de estas píldoras [mifepristona [RU-486] y acetato de ulipristal [Ella]] actúan como agentes antihormonales. La mifepristona es un eficaz abortivo si se toma después del momento de la implantación.

La **esterilización** es otro método de control natal. En los varones se usa la vasectomía, procedimiento con el cual se impide liberar los espermatozoides al bloquear el conducto deferente que los transporta de los testículos al pene. En el caso de las mujeres, el método consiste en la esterilización o en el bloqueo de las trompas de Falopio. Ambos procedimientos son reversibles en algunos casos.

Infertilidad

La **infertilidad** es un problema que afecta de 15 a 30% de las parejas. La infertilidad del varón puede deberse a un número insuficiente de espermatozoides y a poca movilidad. En condiciones normales, el volumen del semen fluctúa entre 2 y 6 mL, alcanzando hasta 100 millones de espermatozoides por mL. Los varones con 20 o 50 millones de espermatozoides por mL del volumen total suelen ser fértiles. En las mujeres, la infertilidad puede deberse a muchas causas: oclusión de las trompas de Falopio (casi siempre provocada por enfermedad inflamatoria pélvica), moco cervical hostil, inmunidad a los espermatozoides, ausencia de ovulación.

[continúa]

El **citrato de clomifeno (Clomid)** es un fármaco que aumenta las concentraciones de la FSH para estimular la ovulación. Se administra al inicio del ciclo menstrual en mujeres que no ovulan o lo hacen en forma irregular. También sirve para estimular el desarrollo del ovocito en los procedimientos de fertilización *in vitro*.

En Estados Unidos, entre 1 y 2% de los embarazos ocurre aplicando la **tecnología de reproducción asistida (TRA)**. En estas condiciones se observa un aumento de los partos prematuros (< 37 semanas de gestación), bajo peso al nacer (< 2 500 g), muy bajo peso al nacer (<1 500 g) y algunos tipos de defectos congénitos. La mayoría de estos resultados adversos se debe a una mayor tasa de partos múltiples (gemelos, trillizos, etc.) que se registran más frecuentemente entre los embarazos con tecnología de la reproducción asistida. Los estudios recientes indican que aun entre los partos simples, al aplicar esta tecnología, hay un incremento en el número de los partos pretérmino y malformaciones. A continuación describimos algunos métodos en donde se aplica esta tecnología.

La **fecundación *in vitro* (FIV)** del óvulo humano y la transferencia del embrión constituye el procedimiento estándar en los laboratorios alrededor del mundo. Administrando gonadotropinas se estimula el crecimiento de los folículos en el ovario. Por medio de laparoscopia, los ovocitos se extraen de los folículos con una aspiradora poco antes de la ovulación, cuando se hallan en las últimas fases de la primera división meiótica. El óvulo se coloca en un medio de cultivo simple y de inmediato se agregan espermatozoides. Otra opción consiste en inyectar un solo espermatozoide en el citoplasma del óvulo para lograr la fecundación. Esta técnica se conoce como **inyección intracitoplasmática de espermatozoides (IICE)** y sirve para evitar la infertilidad del

varón [véase la explicación siguiente]. En ambas técnicas se da seguimiento a los óvulos fecundados hasta la fase de ocho células y luego se depositan en el útero donde se desarrollarán a término.

La tasa de éxito de la fertilización *in vitro* depende de la edad de la madre. Cerca de 30% de las parejas concebirán tras el primer intento si es menor de 35 años. La tasa cae a 25% en las mujeres de 35 a 37 años, a 17% en las de 38 a 40 y a < 5% en las de más de 40 años. Además de esas tasas bastante bajas, la técnica arroja un porcentaje más elevado de defectos congénitos. Con el fin de aumentar las probabilidades de éxito, se obtienen de cuatro a cinco óvulos, se fecundan y se introducen en el útero. A veces se producen partos múltiples.

La frecuencia de los partos múltiples depende de la edad de la madre [frecuencia más alta entre las más jóvenes] y de la cantidad de embriones transferidos. Para mujeres de entre 20 y 29 años con tres embriones transferidos el riesgo es de 46%. Los partos múltiples representan una desventaja debido a la alta tasa de morbimortalidad.

La **infertilidad masculina severa**, en que el volumen de semen contiene muy pocos espermatozoides vivos (**oligozoospermia**) o incluso ningún espermatozoide vivo (**azoospermia**) se supera aplicando la técnica de **inyección intracitoplasmática de espermatozoides**. Con ella un solo espermatozoide, que se obtiene en cualquier punto del tracto reproductor masculino se inyecta en el citoplasma del óvulo para lograr la fecundación. Esta técnica ofrece a las parejas la opción de utilizar espermatozoides de un donador para la fertilización *in vitro*. Esta técnica entraña mayor riesgo de que los fetos tengan deleciones en el cromosoma Y, además de que al parecer se relaciona con mayor frecuencia de defectos congénitos que otras del mismo tipo.

He aquí los resultados principales de la fecundación:

- **Restablecimiento del número diploide de cromosomas**, la mitad proveniente del padre y la otra mitad proveniente de la madre. Por tanto, el cigoto contiene una combinación de cromosomas distinta a la de los progenitores.
- **Determinación del sexo del nuevo individuo**. Un espermatozoide portador del cromosoma X produce un embrión femenino (XX) y un espermatozoide portador del cromosoma Y, un embrión

masculino(XY). Por tanto, el sexo cromosómico del individuo se decide en la fecundación.

- **Inicio de la segmentación**. El ovocito suele degenerar 24 horas después de la ovulación cuando no se fecunda.

■ SEGMENTACIÓN

Una vez que el cigoto alcanza la fase bicelular, pasa por una serie de divisiones mitóticas que aumentan el número de células. Éstas se vuelven más pequeñas con cada segmentación y se conocen con el nombre



FIGURA 3.8 Desarrollo del cigoto desde la fase bicelular hasta la fase final de la mórula. Se alcanza la fase bicelular aproximadamente 30 horas después de la fecundación; la fase de cuatro células 40 horas después, la fase de 12 a 16 células a los 3 días; la fase final de la mórula a los cuatro días. Durante este periodo los blastómeros están rodeados por la zona pelúcida que desaparece al final del cuarto día.

de **blastómeros** (Fig. 3.8). Antes de la fase de ocho células forman un grupo laxo (Fig. 3.9A). Pero después de la tercera segmentación maximizan su contacto entre sí, formando una bola compacta de células mantenidas juntas por uniones herméticas (Fig. 3.9B). Este proceso de **compactación** separa las células internas de las células externas, las cuales se comunican ampliamente por uniones gap. Alrededor de 3 días después de la fecundación las células del embrión compactado vuelven a dividirse para producir una **mórula** (morita) de 16 células. Las células internas de esta estructura constituyen la **masa celular interna** y las células circundantes, la **masa celular externa**. La masa interna da origen a los tejidos propios del **embrión** y la masa externa al **trofoblasto** que más tarde contribuirá a formar la **placenta**.

■ FORMACIÓN DEL BLASTOCITO

Más o menos cuando la mórula entra en la cavidad uterina, a través de la zona pelúcida empieza a penetrar líquido en los espacios intercelulares de la masa celular interna. Poco a poco los espacios intercelulares llegan a confluir y por último aparece una cavidad: el **blastocelo** (Fig. 3.10A,B). En ese momento el embrión es un **blastocito**. Las células de la masa interna, ahora llamadas **embrioblasto**, están situadas en un polo, mientras que las de la masa externa (**trofoblasto**) se aplanan para formar la **pared epitelial del blastocito** (Fig. 3.10A,B). Ya desapareció la zona pelúcida, lo cual permite que comience la implantación. En el ser humano, cerca del sexto día las células trofoblásticas sobre el polo embrionario empiezan a penetrar entre las células epiteliales de la mucosa uterina (Fig. 3.10C). Estudios recientes

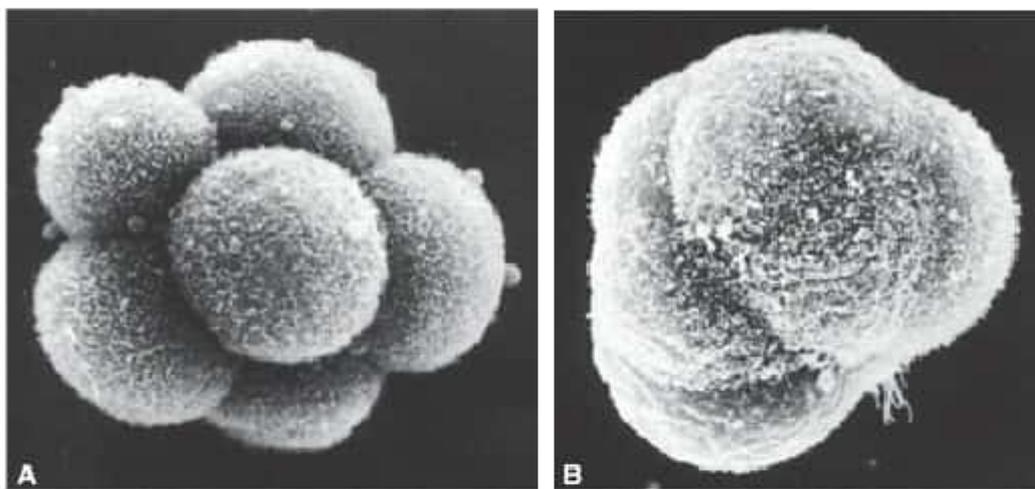


FIGURA 3.9 Microfotografías electrónicas de barrido de un embrión de ratón de ocho células sin compactar [A] y compactado [B]. En el primer estado se distinguen las líneas que delimitan cada blastómero, mientras que después de la compactación los contactos entre células aumentan al máximo y es difícil distinguir las líneas que delimitan las células.

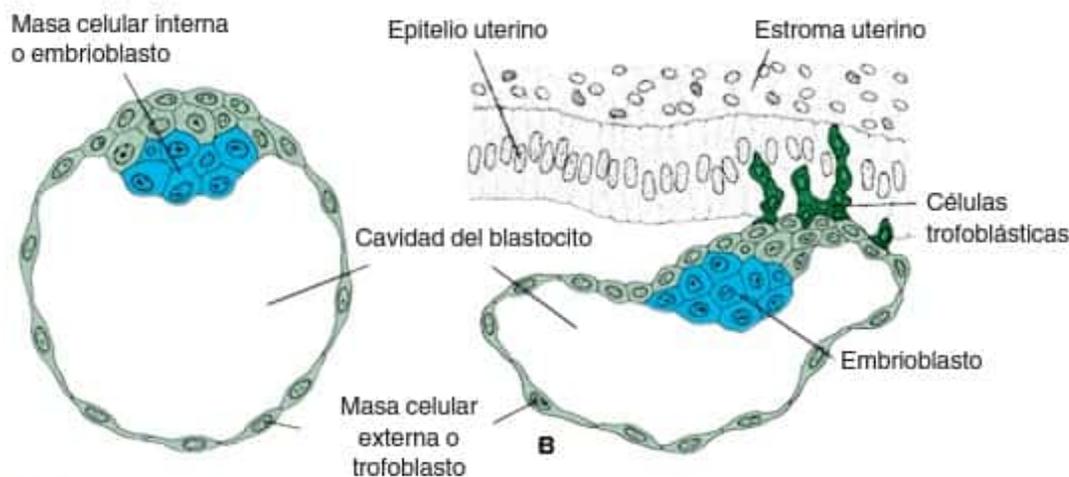


FIGURA 3.10 **A.** Sección de un blastocito humano de 107 células, que muestra la masa celular interna y las células trofoblásticas. **B.** Representación esquemática de un blastocito humano obtenido de la cavidad uterina a los 4,5 días aproximadamente. En azul, masa celular interna o embrioblasto; en verde, trofoblasto. **C.** Representación esquemática de un blastocito en el sexto día de desarrollo que muestra las células trofoblásticas en el polo embrionario del blastocito que penetra en la mucosa uterina. El blastocito humano empieza la penetración en el sexto día de desarrollo.

indican que la **L-selectina** de las células trofoblásticas y sus **receptores de carbohidratos** del epitelio uterino participan en la adherencia inicial del blastocito al útero. Las selectinas son proteínas que se unen a los carbohidratos que intervienen en las interacciones entre leucocitos y células endoteliales que permiten "capturar" los leucocitos del flujo sanguíneo. Hoy se propone un mecanismo similar en la "captura" del blastocito en la cavidad uterina por el epitelio del útero. Tras la captura mediante las selectinas, la adherencia e invasión del trofoblasto empiezan a usar las integrinas, expresadas por el trofo-

blasto y las moléculas de la matriz extracelular: la laminina y la fibronectina. Los receptores de integrina para laminina inducen la adherencia, en tanto que la fibronectina estimula la migración. Estas moléculas también interactúan en las vías de transducción de señales para regular la diferenciación del trofoblasto, de manera que la implantación es resultado de la acción conjunta del trofoblasto y el endometrio. Así pues, al final de la primera semana de desarrollo el cigoto humano pasó ya por las fases de mórula y de blastocito e inició la implantación en la mucosa uterina.

Consideraciones clínicas

Células precursoras embrionarias

Las **células precursoras embrionarias (células ES)** derivan de la masa celular interna del embrión. Como son **pluripotentes** y capaces de formar prácticamente cualquier célula o tipo de tejido, pueden curar varias enfermedades: diabetes, enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, anemias, lesiones de la médula espinal y muchas otras. Arroja resultados alentadores la investigación de células madre o precursoras por medio de modelos animales. Por ejemplo, con células precursoras embrionarias (embriocitoblastos) de ratón en cultivo se logró formar células secretoras de insulina, células precursoras musculares y nerviosas, así como células gliales. En animales se han usado células precursoras embrionarias para aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson y mejorar la capacidad motora en ratas con lesiones de médula espinal.

Las células precursoras embrionarias pueden obtenerse de embriones después de la **fecundación in vitro**, proceso llamado **clonación reproductiva**. Este proceso tiene la desventaja de que las células pueden provocar un rechazo inmunitario por no ser genéticamente idénticas al huésped. Es posible modificarlas para evitar el problema. Otro problema se basa en consideraciones éticas, puesto que las células se obtienen de embriones viables.

Conforme avance la investigación de las células precursoras, los adelantos científicos descubrirán células genéticamente compatibles, de modo que los procedimientos no causen tanta controversia. En los últimos años se han inventado técnicas para conseguir núcleos de células adultas (de la piel por ejemplo) e introducirlos en los ovocitos enucleados. Esta técnica se llama **clonación terapéutica** o **transferencia nuclear somática**. Se estimulan los ovocitos para que se diferencien en blastocitos y se recogen las células precursoras. Como provienen del huésped, son genéticamente compatibles y como no ocurre fecundación la técnica es menos controversial.

Células precursoras adultas

Los tejidos adultos contienen células precursoras que también son de gran utilidad para tratar enfermedades. Estas células poseen poca capacidad para producir varios tipos de células. No son, pues, **muy potentes** aunque los investigadores han venido descubriendo métodos para evitar esa desventaja. Las células precursoras adultas aisladas en el cerebro de ratas se han usado para curar la enfermedad de Parkinson en dichos roedores, lo cual resulta sumamente prometedor. Las desventajas consisten en una tasa lenta típica de la división de estas células y su escasez; de ahí la dificultad de aislarlas en cantidad suficiente para efectuar los experimentos.

Cigotos anómalos

Se desconoce el número exacto de **cigotos anómalos** porque por lo normal se pierden entre 2 y 3 semanas después de la fecundación, antes que la mujer descubra que está embarazada. De ahí que pasen inadvertidos. Según las estimaciones, hasta **50% de los embarazos termina en aborto espontáneo** y la mitad de ellos provienen de anomalías cromosómicas. El aborto es un mecanismo natural para eliminar los embriones defectuosos, lo cual reduce la incidencia de malformaciones congénitas. Sin ese mecanismo, aproximadamente 12% en vez de 2 a 3% de los bebés tendría defectos congénitos.

La selección molecular de los embriones para detectar los defectos se basa en una combinación de la fecundación *in vitro* y de la **reacción en cadena de polimerasa**. Se extraen blastómeros individuales de los embriones en una fase temprana, ampliándose su ADN para analizarlo. Ambos procedimientos irán volviéndose más comunes a medida que el Proyecto del Genoma Humano proporcione más información sobre las secuencias y que determinados genes sean vinculados a diversos síndromes.

■ EL ÚTERO EN EL MOMENTO DE LA IMPLANTACIÓN

La pared de útero consta de tres capas:

1. **Endometrio** o mucosa que reviste la pared interna
2. **Miometrio**, una capa gruesa de músculo liso
3. **Perimetrio**, la capa peritoneal que recubre la pared externa (Fig. 3.11)

Desde la pubertad (de 11 a 13 años de edad) hasta la menopausia (de 45 a 50 años de edad) el endometrio experimenta cambios en un ciclo aproximado de 28 días bajo el control hormonal de los ovarios. Durante este ciclo menstrual el endometrio pasa por tres etapas:

1. **Fase proliferativa**
2. **Fase secretora** o **progestacional**
3. **Fase menstrual** (Figs. 3.12 y 3.13)

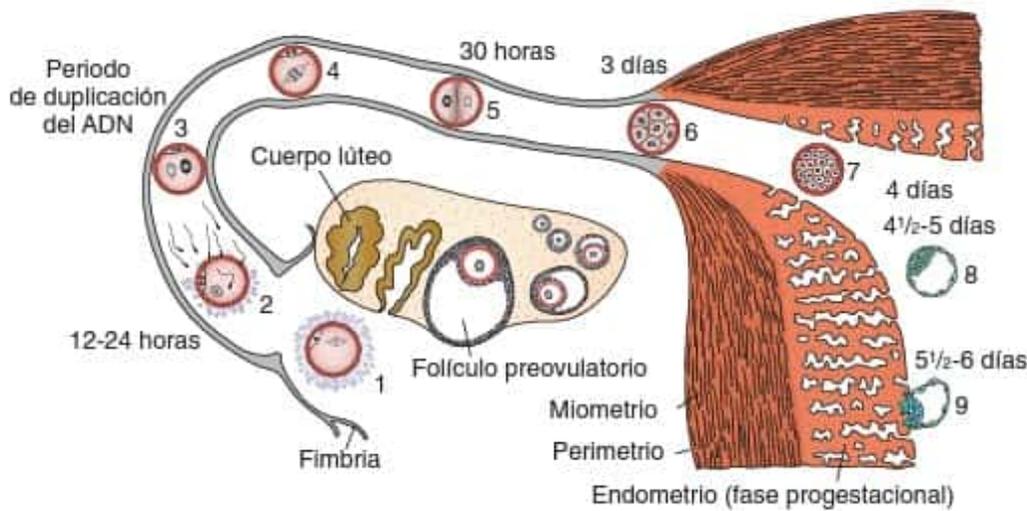


FIGURA 3.11 Procesos durante la primera semana de desarrollo humano. 1: ovocito inmediatamente después de la ovulación, 2: fecundación, de unas 12 a 24 horas después de la ovulación, 3: etapa de los pronúcleos masculino y femenino, 4: huso de la primera división mitótica, 5: fase bicelular [alrededor de 30 horas de edad], 6: mórula que contiene de 12 a 16 blastómeros [aproximadamente 3 días de edad], 7: fase avanzada de la mórula que llega a la luz uterina [cerca de 4 días de edad], 8: etapa temprana blastocística [aproximadamente 4.5 días de edad, desaparición de la zona pelúcida], 9: fase temprana de implantación [blastocito de más o menos 6 días de edad]. El ovario muestra fases de transformación entre un folículo primario y un folículo preovulatorio, además de un cuerpo lúteo. Se muestra el endometrio en la fase progestacional.

La fase proliferativa empieza al final del ciclo menstrual, está bajo la influencia del estrógeno y coincide con el crecimiento de los folículos ováricos. La fase secretoria comienza unos 2 a 3 días después de la ovulación en respuesta a la progesterona producida por el cuerpo lúteo. Si la fecundación no tiene lugar, el

desprendimiento del endometrio (capas compactas y esponjosas) marca el inicio de la fase menstrual. Si tiene lugar, el endometrio participa en la implantación y en la formación de la placenta. Más tarde durante la gestación la placenta produce hormonas y el cuerpo lúteo degenera.

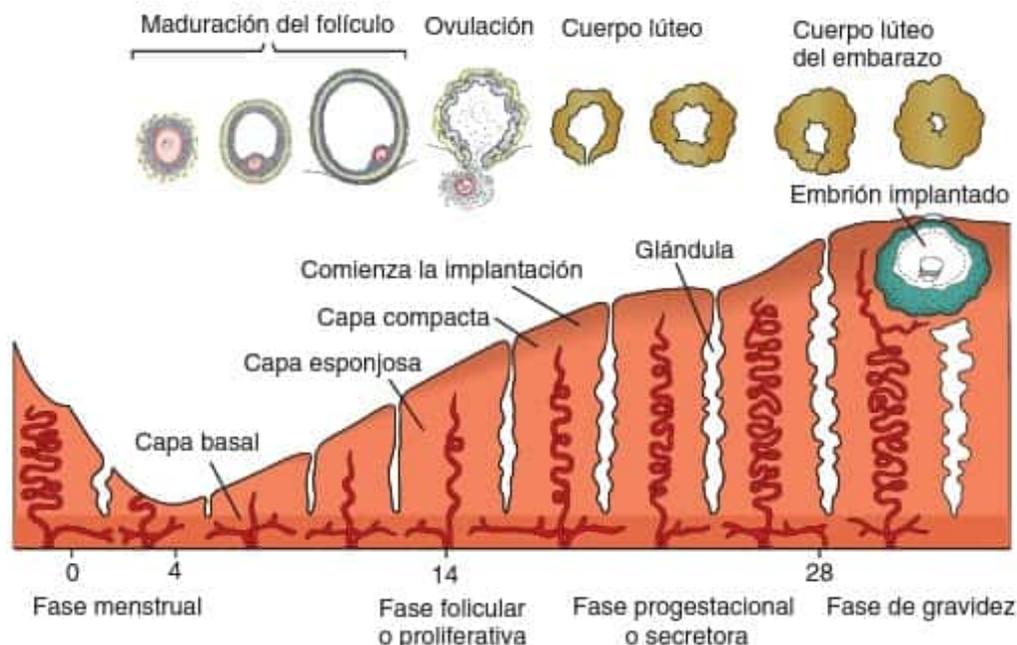


FIGURA 3.12 Cambios en la mucosa uterina correlacionados con los del ovario. La implantación del blastocito provocó el desarrollo de un cuerpo lúteo grande del embarazo. La actividad secretora del endometrio aumenta de manera gradual ante el alto volumen de progesterona segregada por el cuerpo lúteo del embarazo.

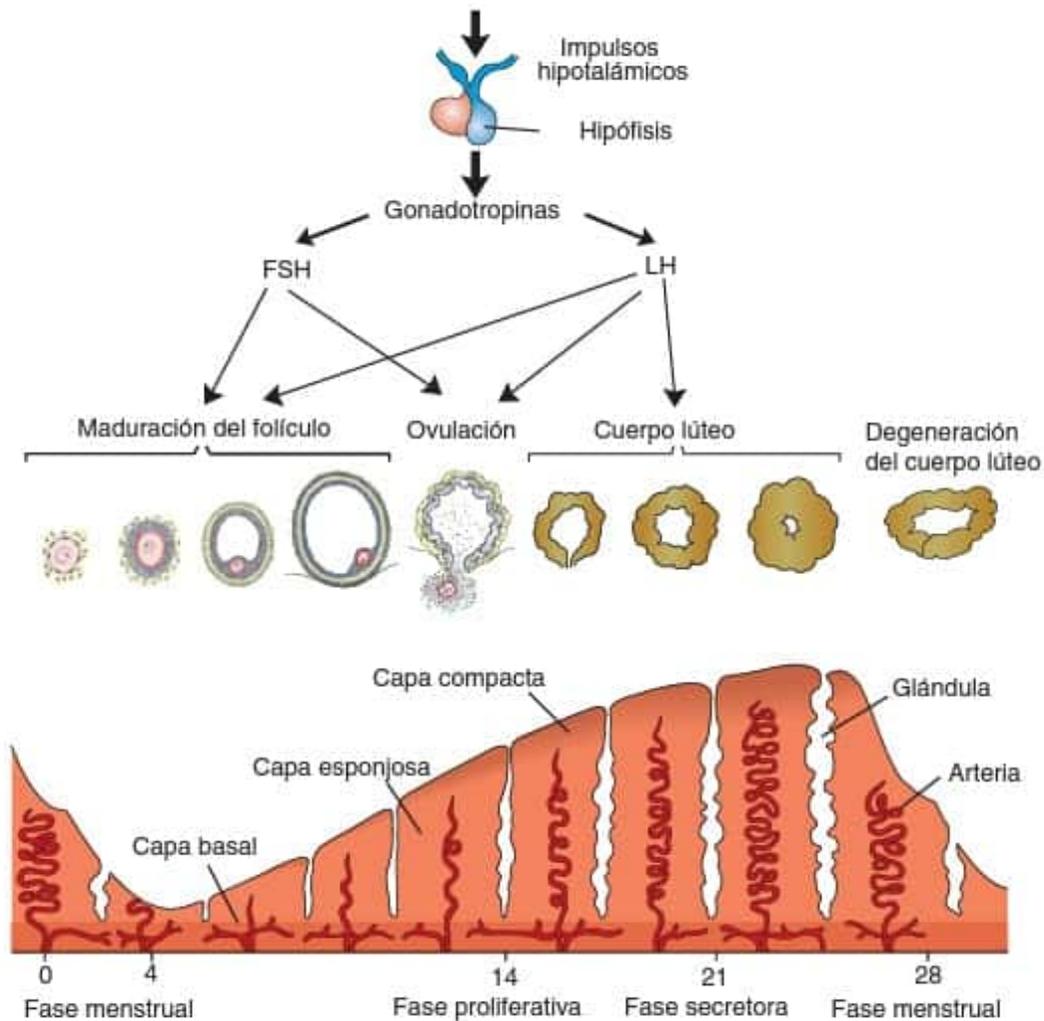


FIGURA 3.13 Cambios en la mucosa uterina [endometrio] y cambios correspondientes en el ovario durante un ciclo menstrual regular sin fecundación.

En el momento de la implantación la mucosa del útero está en la fase secretora (Fig. 3.12), durante la cual las glándulas y arterias del útero se enrollan y el tejido aparece muy nutrido. En consecuencia, se distinguen tres capas en el endometrio: una **capa compacta** superficial, una **capa esponjosa** intermedia y una **capa basal** delgada (Fig. 3.12). En condiciones normales, el blastocito humano se implanta en el endometrio a lo largo de la pared anterior o posterior del cuerpo del útero, donde se incrusta entre las aberturas de las glándulas (Fig. 3.12).

Si no se fecunda el ovocito, las vénulas y los espacios sinusoidales van compactándose gradualmente con las células sanguíneas, observándose una diapedesis extensa de la sangre en el tejido. Al empezar la **fase menstrual**, la sangre escapa de las arterias, rompiéndose fragmentos del estroma y de las glándulas. En los 3 o 4 días siguientes, las capas compacta y esponjosa se expulsan del útero; la capa basal es la única parte del endometrio que se conserva (Fig. 3.13). Esta capa, que está irrigada por sus propias

arterias –las **arterias basales**– funciona como capa regenerativa en la reconstrucción de las glándulas y arterias durante la **fase proliferativa** (Fig. 3.13).

RESUMEN

En cada ciclo ovárico varios folículos primarios empiezan a crecer, pero en general solamente uno alcanza la madurez plena y sólo un ovocito se libera durante la **ovulación**. En ésta el ovocito está en **metafase** de la **segunda división meiótica**; lo rodean la zona pelúcida y algunas células granulosas (Fig. 3.4). La acción de barrido de las fimbrias de las trompas de Falopio lo introducen en ellas.

Para que los espermatozoides fecunden al ovocito, es necesario que experimente varios procesos:

1. **Capacitación**, periodo en que una capa de glucoproteínas y de plasma seminal se eliminan en la cabeza del espermatozoide

2. **Reacción acrosómica**, durante la cual se liberan sustancias del tipo acrosina y tripsina para penetrar en la zona pelúcida.

Durante la fecundación el espermatozoide deberá penetrar:

1. La **corona radiada**
2. La **zona pelúcida**
3. La **membrana celular del ovocito** (Fig. 3.5)

Tan pronto como el espermatozoide haya entrado en el ovocito:

1. El ovocito termina su segunda división meiótica y forma el **pronúcleo femenino**.
2. La zona pelúcida se vuelve impenetrable a otros espermatozoides.
3. La cabeza del espermatozoide se separa de la cola, dando origen al **pronúcleo masculino** (Figs. 3.6 y 3.7).

Una vez replicado el ADN de los pronúcleos, tanto los cromosomas paternos como maternos se entremezclan, se dividen longitudinalmente y pasan por una división mitótica dando origen a la fase bicelular. Los **resultados de la fecundación** son los siguientes:

1. **Restablecimiento del número diploide de los cromosomas**
2. **Determinación del sexo cromosómico**
3. **Iniciación de la segmentación**

La **infertilidad** constituye un problema para 15 a 30% de las parejas y puede superarse aplicando la **tecnología de reproducción asistida (TRA)**. En la **fecundación *in vitro*** se emplean óvulos fecundados en un medio de cultivo y se depositan en el útero durante la fase de ocho células. En algunos casos los óvulos se fecundan por **inyección intracitoplasmática de espermatozoides (IICE)**, que consiste en inyectar un espermatozoide en el citoplasma del óvulo. En estas técnicas *in vitro* aumenta el riesgo de defectos congénitos, prematuridad, bajo peso al nacer y partos múltiples. En Estados Unidos

aproximadamente entre 1 y 2% de los nacidos vivos se logra aplicando técnicas de reproducción asistida.

La **segmentación** es una serie de divisiones mitóticas que aumentan el número de células, los **blastómeros**, cuyo tamaño disminuye en cada división. Al cabo de tres divisiones experimentan **compactación** para transformarse en una pelota de células unidas en forma hermética, con capas internas y externas. Los blastómeros compactados se dividen para producir una **mórula** de 16 células. Cuando ésta entra en el útero en el tercer o cuarto día después de la fecundación, empieza a aparecer una cavidad; entonces se forma el **blastocito**. En un polo de él se observa la **masa celular interna** que se origina en el momento de la compactación y se convertirá en el embrión propiamente dicho. La **masa celular externa** que rodea las células internas y la cavidad del blastocito formará el trofoblasto.

En el momento de la implantación el útero está en la fase secretora, y el blastocito se implanta en el endometrio a lo largo de la pared anterior o posterior (Fig. 3.12). Si no se realiza la fecundación, empieza la fase menstrual: se desprenden las capas esponjosas y compactas del endometrio. La capa basal no se desprende para regenerar las restantes durante el siguiente ciclo (Fig. 3.13).

■ Resolución de problemas

1. ¿Qué función cumple el cuerpo lúteo y dónde se origina?
2. ¿Cuáles son las tres fases de la fecundación y qué reacciones ocurren una vez concluida la fusión de las membranas del espermatozoide y del ovocito?
3. ¿Cuáles son las causas principales de la infertilidad en varones y mujeres?
4. Una mujer ha sufrido varias crisis de enfermedad inflamatoria pélvica y ahora quiere procrear, pero le ha sido difícil quedar embarazada. ¿En qué consiste probablemente su problema y qué le aconsejaría?