

# Primera semana del desarrollo: de la ovulación a la implantación

## EL CICLO OVÁRICO

En la pubertad, la mujer empieza a experimentar ciclos menstruales regulares. Estos **ciclos sexuales** están controlados por el hipotálamo. La **hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)**, producida por el hipotálamo, actúa sobre las células del lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis) que, a su vez, secreta **gonadotropinas**. Estas hormonas, la **hormona estimulante del folículo (FSH)** y la **hormona luteinizante (LH)**, estimulan y controlan cambios cíclicos en el ovario.

Al inicio de cada ciclo ovárico, la FSH estimula entre 15 y 20 folículos en fase primaria (prenatal) para que crezcan. (Esta hormona no es necesaria para que los folículos primordiales se desarrollen en folículos primarios, pero sin ella los folículos primarios mueren y se vuelven atrésicos.) Por lo tanto, la FSH «rescata» entre 15 y 20 de esas células a partir de una reserva de folículos primarios en continua formación (figs. 3-1 y 3-2). En condiciones normales, sólo uno de estos folículos alcanzará la plena madurez, y únicamente se liberará un ovocito; los otros folículos degeneran y se vuelven atrésicos. En el siguiente ciclo, se rescata otro grupo de folículos primarios y, una vez más, sólo uno de ellos alcanza la madurez. Por consiguiente, la mayoría de folículos degeneran sin alcanzar nunca la plena madurez. Cuando un folículo se vuelve atrésico, el ovocito y las células foliculares que le rodean degeneran y son reemplazadas por tejido conjuntivo, de tal manera que forman un **cuerpo atrésico**. La FSH también estimula la maduración de las células **foliculares (granulosa)** que rodean el ovocito. A su vez, la

proliferación de estas células está regulada por el factor 9 de diferenciación del crecimiento, un miembro de la familia del factor de transformación del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Las células de la teca interna y las células granulosas cooperan para producir estrógenos: las primeras producen androstenediona y testosterona, mientras que las segundas convierten estas hormonas en estrona y 17- $\beta$ -estradiol. Debido a la producción de estos estrógenos:

- el endometrio uterino entra en la **fase folicular o proliferativa**,
- el moco cervical se adelgaza para permitir el paso del esperma, y
- se estimula el lóbulo anterior de la hipófisis para que produzca LH.

A la mitad del ciclo se produce una **descarga de LH** que:

- eleva la concentración del factor promotor de la maduración, lo que induce los ovocitos a completar la meiosis I e iniciar la meiosis II,
- estimula la producción de progesterona por parte de las células del estroma foliculares (**luteinización**), y
- provoca la ruptura del folículo y la ovulación.

## Ovulación

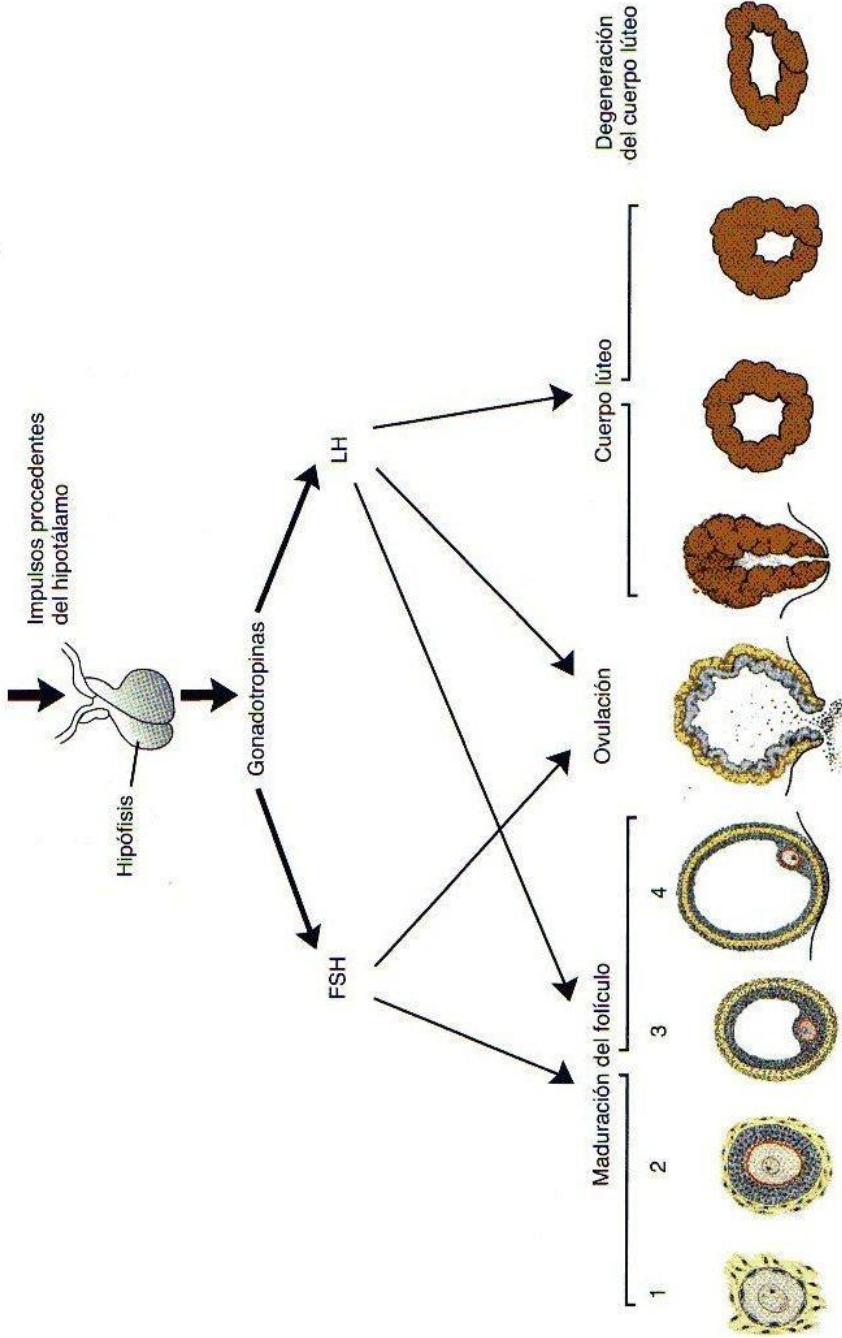
Durante los días inmediatamente anteriores a la ovulación, bajo la influencia de la LH y la FSH, el folículo secundario crece con rapidez hasta alcanzar un diámetro de 25 mm. Coincidiendo con el desarrollo final del folículo secundario, un aumento

## Consideraciones clínicas

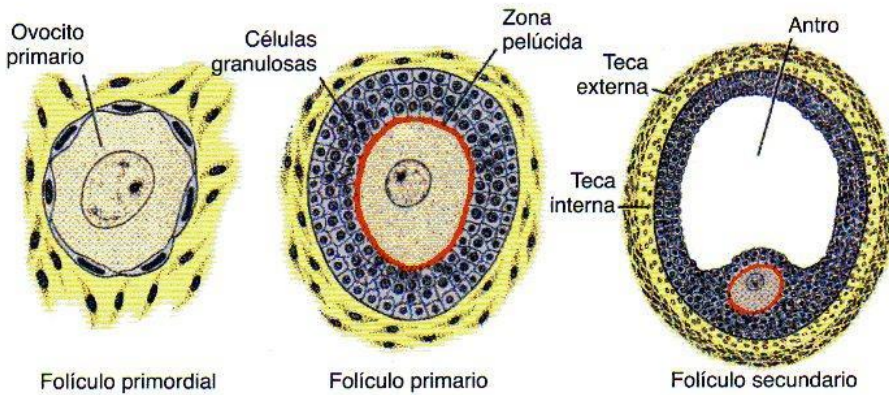
### Ovulación

Durante la ovulación, algunas mujeres notan un dolor ligero que se conoce como **dolor pélvico intermenstrual** (denominación procedente de la palabra alemana *mittelschmerz*) porque suele manifestarse hacia la mitad del ciclo menstrual. Generalmente, la ovulación también se acompaña de un aumento de la **temperatura basal**, que puede controlarse para ayudar a las

parejas a quedar embarazadas o a prevenir el embarazo. Algunas mujeres no ovulan debido a una baja concentración de gonadotropinas. En estos casos, se puede administrar un agente que estimula la liberación de gonadotropinas y, por consiguiente, la ovulación. Aunque estos fármacos son eficaces, a menudo producen ovulaciones múltiples, de manera que la probabilidad de embarazos múltiples es 10 veces más elevada en estas mujeres que en la población general.



**Figura 3-1.** Dibujo que ilustra el papel del hipotálamo y la hipófisis en la regulación del ciclo ovárico. Bajo la influencia de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) del hipotálamo, la hipófisis libera las gonadotropinas, que son la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH). La FSH estimula los folículos para que crezcan y, junto con la LH, los induce a madurar. Cuando la concentración de LH alcanza niveles elevados, tiene lugar la ovulación. La LH también induce el desarrollo del cuerpo lúteo. 1, folículo primordial; 2, folículo primario; 3, folículo secundario; 4, folículo preovulatorio.



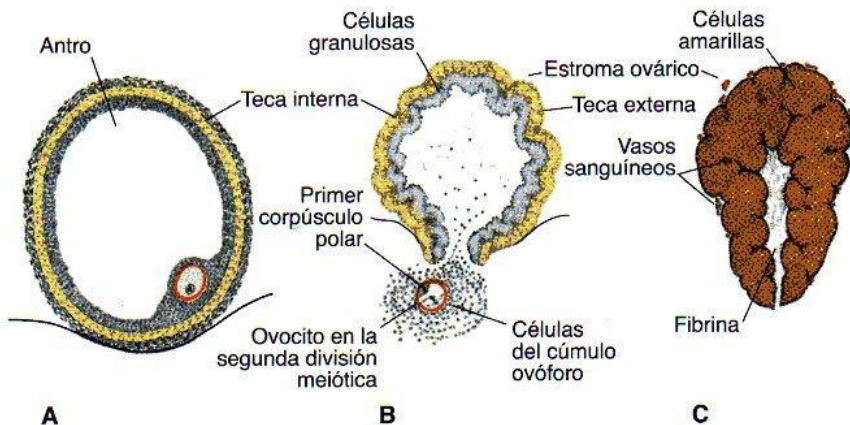
**Figura 3-2.** Todos los días, unos cuantos folículos de la reserva de folículos primordiales empiezan a crecer y se desarrollan en folículos secundarios (preantrales). Este crecimiento no depende de la LH. A continuación, mientras el ciclo progresa, la FSH rescata algunos folículos primarios para que empiecen a desarrollarse en folículos secundarios (antrales, de De Graaf). Durante los últimos días de maduración de los folículos secundarios, los estrógenos producidos por las células de la teca y las células foliculares estimulan la hipófisis para que aumente la producción de LH (fig. 3-13). Esta hormona hace que el folículo entre en la fase preovulatoria, complete la meiosis I e inicie la meiosis II, en la metafase de la cual se detiene aproximadamente 3 h antes de la ovulación.

brusco de la concentración de LH induce el ovocito primario a completar la meiosis I y hace que el folículo entre en la fase preovulatoria. Asimismo, se inicia la meiosis II, pero el ovocito se detiene en la metafase aproximadamente 3 h antes de la ovulación. Entre tanto, en la superficie del ovario empieza crecer un bulto y en su ápice aparece una mancha avascular, el **estigma**. La elevada concentración de LH incrementa la actividad de la colagenasa, que digiere las fibras de colágeno que rodean el folículo. En respuesta a la descarga de LH, los niveles de prostaglandinas también aumentan y provocan contracciones musculares locales en la pared del ovario. Estas contracciones empujan al ovocito que, junto con las células granulosa de la región del cúmulo

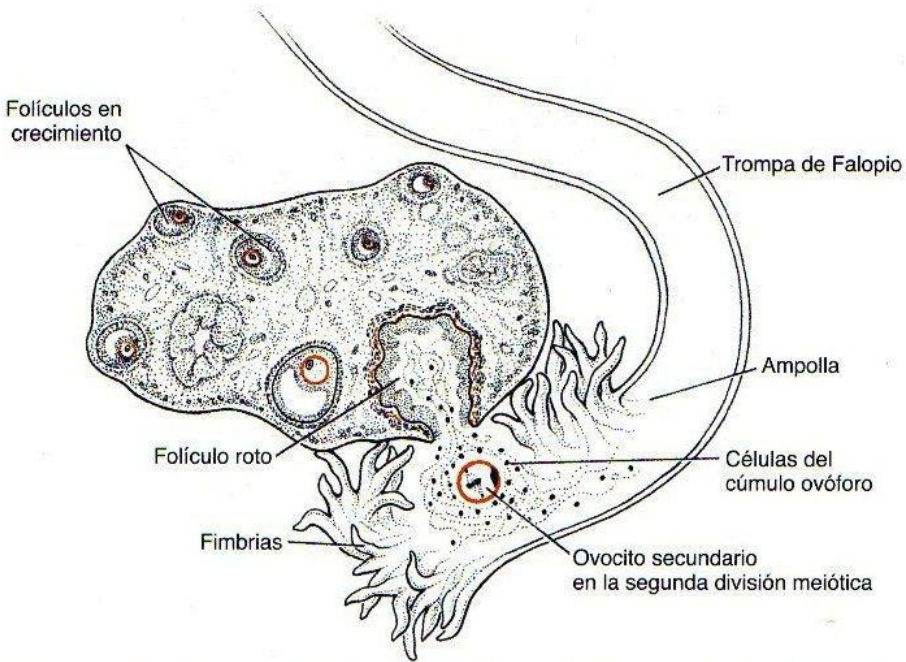
ovóforo que lo rodean, queda libre (**ovulación**) y flota fuera del ovario (fig. 3-3). Entonces, algunas células del cúmulo ovóforo se reorganizan alrededor de la zona pelúcida y forman la **corona radiada** (figs. 3-2B a 3-6).

**Cuerpo lúteo**

Después de la ovulación, las células granulosa que quedan en la pared del folículo roto y las células de la teca interna son vascularizadas por los vasos de su alrededor. Bajo la influencia de la LH, estas células producen un pigmento amarillo y se convierten en **células amarillas o lúteas** que forman el **cuerpo lúteo** y secretan estrógenos y **proges-**



**Figura 3-3.** **A.** Folículo preovulatorio que ha formado un bulto en la superficie del ovario. **B.** Ovulación. El ovocito, en la metafase de la meiosis II, es expulsado del ovario junto con un gran número de células del cúmulo ovóforo. Las células foliculares que quedan en el interior del folículo en colapso se diferencian en células amarillas. **C.** Cuerpo lúteo. Obsérvese el gran tamaño del cuerpo lúteo causado por hipertrofia y acumulación de lípidos en las células de la granulosa y la teca interna. La cavidad del interior del folículo se llena de fibrina.



**Figura 3-4.** Relación entre las fimbrias y el ovario. Las fimbrias recogen el ovocito y lo «barren» hacia la trompa de Falopio.

**terona** (fig. 3-3C). Esta última, junto con parte del estrógeno, hace que la mucosa uterina entre en la **fase progestacional o secretora** y se prepare para la implantación del embrión.

### Transporte del ovocito

Poco antes de la ovulación, las fimbrias de la trompa de Falopio barren la superficie del ovario y dicha trompa empieza a contraerse rítmicamente. Se cree que el ovocito, rodeado de algunas células granulosas (figs. 3-3B y 3-4), cae dentro de la trompa gracias a los movimientos de barrido de las fimbrias y al movimiento de los cilios del revestimiento epitelial. Una vez que están dentro de la trompa, las células del cúmulo retiran sus prolongaciones citoplasmáticas de la zona pelúcida y pierden el contacto con el ovocito.

En la trompa de Falopio, el ovocito es impulsado por las contracciones musculares peristálticas de la misma y por los movimientos de los cilios de la mucosa uterina. La velocidad del transporte está regulada por el estado endocrino durante y después de la ovulación. En los seres humanos, el ovocito fecundado llega a la luz del útero al cabo de aproximadamente 3 o 4 días.

### Cuerpo albicans

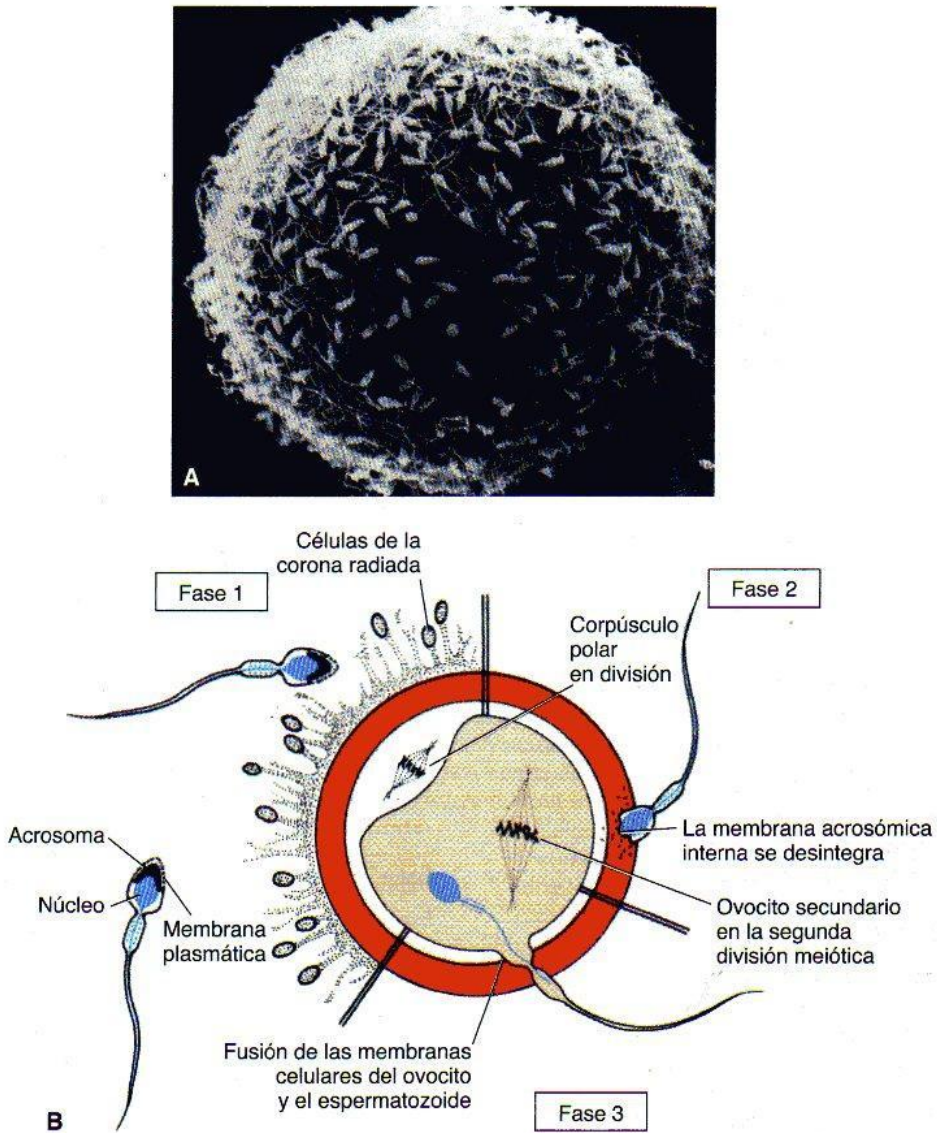
Si la fecundación no tiene lugar, el cuerpo lúteo alcanza su desarrollo máximo aproximadamente 9 días después de la ovulación. Se reconoce fácilmente como una proyección amarillenta en la superficie del ovario. Más tarde, el cuerpo lúteo se contrae de-

bido a la degeneración de las células amarillas (**luteólisis**) y forma una masa de tejido fibroso cicatrizante llamada **cuerpo albicans**. Al mismo tiempo, la producción de progesterona disminuye y precipita el sangrado menstrual. Si el ovocito es fecundado, la **gonadotropina coriónica humana (GCh)**, una hormona secretada por los sincitiotrofoblastos del embrión en desarrollo, evita la degeneración del cuerpo lúteo. Éste continúa creciendo y forma el **cuerpo lúteo del embarazo** (*corpus luteum graviditatis*). Al término del tercer mes, el tamaño de esta estructura equivale a un tercio o una mitad del tamaño del ovario. Las células amarillas continúan secretando progesterona hasta el final del cuarto mes; a partir de entonces, se retiran lentamente a medida que la cantidad de progesterona secretada por el componente trofoblástico de la placenta es la adecuada para el mantenimiento del embarazo. La eliminación del cuerpo lúteo del embarazo antes del cuarto mes suele provocar el aborto.

## FECUNDACIÓN

La fecundación, el proceso mediante el cual los gametos femenino y masculino se fusionan, tiene lugar en la **región ampollar de la trompa de Falopio**, que es la parte más ancha de la trompa, cercana al ovario (fig. 3-4). Los espermatozoides pueden mantenerse viables en el tracto reproductor de la mujer durante varios días.

Sólo el 1% de los espermatozoides depositados en la vagina entran en el cuello del útero, donde

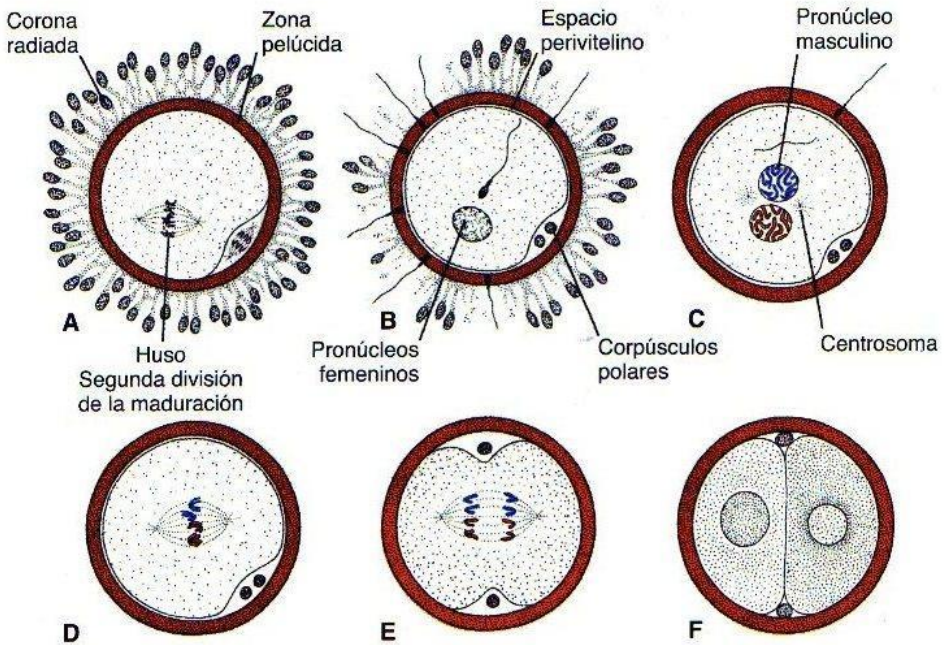


**Figura 3-5. A.** Microfotografía electrónica de barrido de los espermatozoides uniéndose a la zona pelúcida. **B.** Las tres fases de penetración del ovocito. En la fase 1, los espermatozoides atraviesan la barrera formada por la corona radiada; en la fase 2, uno o más espermatozoides penetran la zona pelúcida; en la fase 3, un espermatozoid penetra la membrana del ovocito y pierde su propia membrana plasmática. En el ángulo inferior izquierdo se representa un espermatozoid normal con su acrosoma.

sobreviven unas cuantas horas. Los espermatozoides se desplazan desde el cuello del útero hasta la trompa de Falopio gracias a su propia propulsión y a las contracciones musculares del útero y la citada trompa. El viaje desde el cuello del útero hasta la trompa de Falopio requiere un mínimo de entre 2 h y 7 h y, una vez en el istmo, los espermatozoides pierden movilidad y dejan de migrar. En el momento de la ovulación, los espermatozoides recuperan la movilidad, quizás gracias a los quimioatrayentes producidos por las células del cúmulo que rodean el óvulo, y nadan hacia la ampolla, donde suele tener lugar

la fecundación. Los espermatozoides no son capaces de fecundar el ovocito inmediatamente después de llegar al aparato genital femenino; para adquirir esa capacidad, primero tienen que experimentar un proceso de **capacitación** (1) y **reacción acrosómica** (2).

La **capacitación** es un período de acondicionamiento dentro del tracto reproductor de la hembra que en el ser humano dura aproximadamente 7 h. La mayor parte de este acondicionamiento, que tiene lugar en la trompa de Falopio, consiste en interacciones epiteliales entre los espermatozoides



**Figura 3-6.** A. Ovocito inmediatamente después de la ovulación, en el que puede verse el huso de la segunda división meiótica. B. Un espermatozoide ha penetrado el ovocito, que ha finalizado la segunda división meiótica. Los cromosomas del ovocito se disponen en un núcleo vesicular, el pronúcleo femenino. En la zona pelúcida hay pegadas diversas cabezas de espermatozoides. C. Pronúcleos femenino y masculino. D, E. Los cromosomas se disponen en el huso, se dividen longitudinalmente y se desplazan hacia polos opuestos. F. Fase bicelular.

y la superficie mucosa de la trompa. Durante este período, la capa de glucoproteínas y las proteínas seminales se eliminan de la membrana plasmática que recubre la región acrosómica de los espermatozoides. Sólo los espermatozoides capacitados pueden atravesar las células de la corona y experimentar la reacción acrosómica.

La **reacción acrosómica**, que tiene lugar después de la unión a la zona pelúcida, está inducida por proteínas de zona. La reacción culmina con la liberación de las enzimas necesarias para penetrar la zona pelúcida, incluidas sustancias del tipo de la acrosina y la tripsina (fig. 3-5).

Las fases de la fecundación son la fase 1, penetración de la corona radiada; la fase 2, penetración de la zona pelúcida, y la fase 3, fusión de las membranas celulares del espermatozoide y el ovocito.

### Fase 1: Penetración de la corona radiada

De los 200 o 300 millones de espermatozoides que normalmente se depositan en el aparato genital femenino, solamente unos 300 o 500 llegan al lugar de la fecundación. De ellos, sólo uno fecundará el óvulo. Se cree que los demás le ayudan a penetrar las barreras que protegen el gameto femenino. Los espermatozoides capacitados atraviesan las células de la corona radiada con libertad (fig. 3-5).

### Fase 2: Penetración de la zona pelúcida

Esta zona es una cubierta de glucoproteínas que envuelve el óvulo y facilita y mantiene la unión del espermatozoide, a la vez que induce la reacción acrosómica. Tanto en la unión como en la reacción acrosómica participa el ligando ZP3, que es una proteína de zona. La liberación de las enzimas acrosómicas (acrosina) permite que los espermatozoides penetren la zona pelúcida y entren en contacto con la membrana plasmática del ovocito (fig. 3-5). Cuando la cabeza del espermatozoide establece contacto con la superficie del ovocito, la permeabilidad de la zona pelúcida se modifica. Este contacto provoca la liberación de las enzimas lisosómicas de los **gránulos corticales** que recubren la membrana plasmática del ovocito. A su vez, estas enzimas alteran las propiedades de la zona pelúcida (**reacción de zona**) para evitar la penetración de otros espermatozoides, e inactivan los receptores específicos de espermatozoides de su superficie. Se han encontrado varios espermatozoides sumergidos en la zona pelúcida, pero parece que sólo uno es capaz de penetrar el ovocito (fig. 3-6).

### Fase 3: Fusión de las membranas celulares del ovocito y el espermatozoide

La adhesión inicial del espermatozoide al ovocito está facilitada, en parte, por la interacción de las integrinas del ovocito y sus ligandos, las desintegrinas

del espermatozoide. Después de adherirse, las membranas plasmáticas del óvulo y del espermatozoide se fusionan (fig. 3-5). Como la membrana plasmática que cubre el acrosoma desaparece durante la reacción acrosómica, en realidad la fusión se realiza entre la membrana del ovocito y la membrana que cubre la región posterior de la cabeza del espermatozoide (fig. 3-5). En el ser humano, tanto la cabeza como la cola del espermatozoide entran en el citoplasma del ovocito, pero la membrana plasmática es abandonada en la superficie del ovocito. En cuanto el espermatozoide entra en el ovocito, el óvulo responde de tres maneras:

**1 Reacción de zona y reacción cortical.** La liberación de los gránulos corticales del ovocito, que contienen enzimas lisosómicas, hace que 1) la membrana del ovocito se vuelva impenetrable para otros espermatozoides y 2) la estructura y la composición de la zona pelúcida se modifiquen para prevenir la unión y la penetración de otros espermatozoides. Estas reacciones evitan la **poliespermia** (penetración de más de un espermatozoide dentro del ovocito).

**2 Reanudación de la segunda división meiótica.** El ovocito termina la segunda división meiótica inmediatamente después de la entrada del espermatozoide. Una de las células hijas, que casi no recibe citoplasma, se conoce como **segundo corpúsculo polar**; la otra célula hija es el **ovocito definitivo**. Sus cromosomas (22 más el X) se disponen en un núcleo vesicular conocido como **pronúcleo femenino** (fig. 3-6 y 3-7).

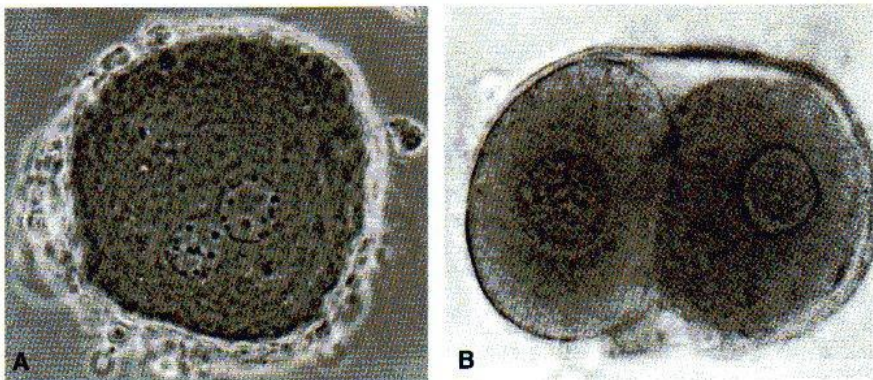
**3 Activación metabólica del óvulo.** El factor activador probablemente lo lleva el espermatozoide. La activación comprende los acontecimientos moleculares y celulares iniciales asociados a las primeras etapas de la embriogénesis.

Mientras, el espermatozoide sigue adelante hasta que se encuentra cerca del pronúcleo femenino.

Su núcleo crece y forma el **pronúcleo masculino** (fig. 3-6), y su cola se desprende y degenera. Morfológicamente, los pronúcleos femenino y masculino son indistinguibles y, finalmente, entran en contacto íntimo y pierden sus membranas nucleares (figura 3-7A). Durante el crecimiento de los pronúcleos masculino y femenino (ambos haploides), cada pronúcleo debe replicar su ADN. Si no lo hacen, cada célula del cigoto bicelular poseerá sólo la mitad de la cantidad normal de ADN. Inmediatamente después de la síntesis de ADN, los cromosomas se disponen en el huso para prepararse para una división mitótica normal. Los 23 cromosomas maternos y los 23 cromosomas paternos (dobles) se dividen longitudinalmente por el centrómero y las cromátidas hermanas se desplazan hacia polos opuestos, lo que proporciona a cada célula del cigoto el número diploide normal de cromosomas y ADN (fig. 3-6D,E). Mientras las cromátidas hermanas se mueven hacia polos opuestos, aparece un surco profundo en la superficie de la célula que divide de forma gradual el citoplasma en dos partes (figs. 3-6F y 3-7B).

Los principales resultados de la fecundación son los siguientes:

- **Restablecimiento del número diploide de cromosomas**, una mitad procedente del padre y la otra de la madre. Por esto, el cigoto contiene una combinación nueva de cromosomas distinta de la de ambos progenitores.
- **Determinación del sexo del nuevo individuo.** El espermatozoide portador de un cromosoma X genera un embrión femenino (XX), mientras que el espermatozoide portador de un cromosoma Y genera un embrión masculino (XY). Por consiguiente, el sexo cromosómico del embrión se determina en el momento de la fecundación.
- **Inicio de la segmentación.** Si no tiene lugar la fecundación, el ovocito generalmente degenera 24 h después de la ovulación.



**Figura 3-7.** A. Imagen tomada mediante contraste de fases del período pronuclear de un ovocito humano fecundado, en el que pueden observarse los pronúcleos femenino y masculino. B. Cigoto humano en la fase bicelular.

## Consideraciones clínicas

### Métodos anticonceptivos

Dos **métodos anticonceptivos de barrera** son el preservativo masculino y el preservativo femenino. El primero, fabricado con látex, a menudo contiene espermicidas químicos, y se coloca recubriendo el pene. El segundo es de poliuretano y reviste la vagina. Otras barreras vaginales son el diafragma, el capuchón cervical y la esponja vaginal.

La **píldora anticonceptiva** es una combinación de estrógeno y progestina, un análogo de la progesterona que inhibe la ovulación pero permite la menstruación. Ambas hormonas actúan a nivel de la FSH y la LH evitando que la hipófisis las libere. Las píldoras se toman durante 21 días y después se hace una pausa para permitir la menstruación antes de volver a empezar el ciclo.

El **acetato de medroxiprogesterona** es un compuesto de progestina que se implanta bajo la piel o se administra mediante una inyección intramuscular para prevenir la ovulación durante 5 años o 23 meses, respectivamente.

Se ha desarrollado y probado en ensayos clínicos una «**píldora**» **masculina**. Contiene un andrógeno sintético que impide la secreción de LH y FSH, detiene la producción de espermatozoides (70% al 90% de los varones) o la reduce a niveles de infertilidad.

El **dispositivo intrauterino (DIU)** se emplace en la cavidad uterina. El mecanismo mediante el cual evita el embarazo no está claro, pero quizás actúe directamente sobre los espermatozoides o los ovocitos, o bien inhiba las fases de preimplantación del desarrollo.

El fármaco **RU 486 (mifepristona)** provoca el aborto cuando se administra durante las 8 semanas posteriores al último menstruó. Desencadena la menstruación, posiblemente al actuar como agente antiprogesterona.

La **vasectomía** y la **ligadura de trompas** son métodos anticonceptivos eficaces. Ambos procedimientos son reversibles, aunque no en todos los casos.

### Infertilidad

La **infertilidad** es un problema que afecta a entre el 15% y el 30% de las parejas. La infertilidad masculina puede deberse a que el número de espermatozoides es insuficiente o a una movilidad reducida de los mismos, o a ambos. Normalmente, el volumen del semen es de 2 ml a 6 ml y contiene hasta 100 millones de espermatozoides por milímetro. Los varones con 20 millones por milímetro o con 50 millones en el volumen total del semen generalmente son infértiles. En la mujer, la infertilidad puede deberse a varias causas, incluida la oclusión de las trompas de Falopio (habitualmente causada por una enfermedad inflamatoria pélvica), un moco cervical hostil, inmunidad a los espermatozoides y ausencia de ovulación, entre otras causas.

En Estados Unidos, el 1% de los embarazos se logran gracias al uso de **técnicas de reproducción asistida (TRA)**. Entre las concepciones conseguidas con estos métodos son más elevados los partos prematuros (< 37 semanas de gestación), el bajo peso al nacer (< 2.500 g) y la mortalidad infantil. La mayoría de estas consecuencias adversas se deben al incremento de la tasa de partos múltiples con estas técnicas. Estudios recientes indican, sin embargo, que incluso en los partos simples el peso al nacer es más bajo y las malformaciones más frecuentes. Algunos de los procedimientos que usan las TRA son los siguientes:

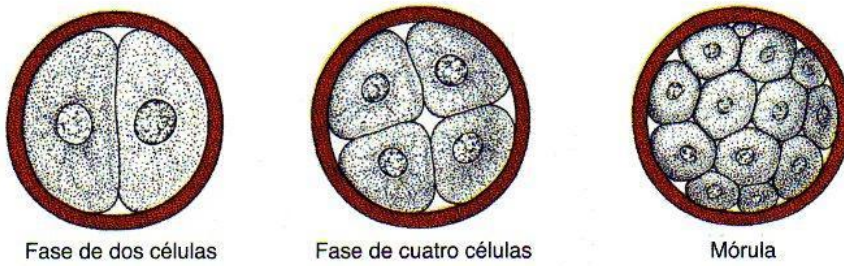
La **fecundación in vitro (FIV)** del óvulo humano y la transferencia del embrión es el procedimiento estándar que usan en los laboratorios de todo el mundo. El crecimiento del folículo en el ovario se estimula con la administración de gonadotropinas. Mediante laparoscopia se sacan los ovocitos de los folículos ováricos aspirándolos justo antes de la ovulación, cuando el ovocito se encuentra en la última fase de la meiosis I. El óvulo se deposita en un medio de cultivo simple al que se añaden los espermatozoides. Se hace el seguimiento de los óvulos fecundados hasta que éstos entran en la fase de ocho células y, entonces, se transfieren al útero para que acaben de desarrollarse.

La tasa de éxito de la FIV depende de la edad de la madre; si no supera los 35 años, el 30% de las mujeres se quedan embarazadas después de un solo intento. Esta tasa desciende hasta el 25% en las mujeres de entre 35 y 37 años, al 17% en las de 38 y 40 años y a menos del 5% en las mayores de 40 años. Además de esta tasa de éxitos relativamente baja, la técnica se asocia con una elevada incidencia de malformaciones congénitas. Para aumentar la probabilidad de embarazo, se recuperan, fecundan y transfieren al útero cuatro o cinco óvulos.

La frecuencia de partos múltiples depende de la edad de la madre (con una incidencia mayor en las mujeres más jóvenes) y del número de embriones transferidos. Para mujeres de entre 20 y 29 años con tres embriones transferidos el riesgo es del 46%. Los partos múltiples presentan tasas de morbimortalidad más elevadas, lo cual es desventajoso.

La infertilidad masculina grave, debida a que el semen contiene muy pocos espermatozoides vivos (**oligozoospermia**) o incluso ningún espermatozoide vivo (**azoospermia**), se supera mediante una **inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)**. Con esta técnica, se inyecta un solo espermatozoide procedente de cualquier parte del tracto reproductor masculino, en el citoplasma del óvulo para que lo fecunde. Este procedimiento es una alternativa al uso de espermatozoides de un donante para la FIV. Esta técnica aumenta el riesgo de fetos con deleciones del cromosoma Y pero no el de otras anomalías cromosómicas.





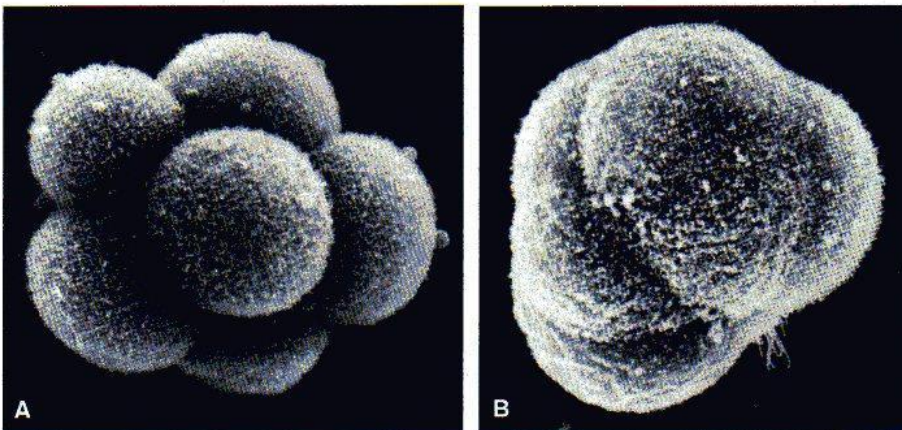
**Figura 3-8.** Desarrollo del cigoto desde la fase de dos células hasta la fase final de mórula. La fase de dos células se alcanza, aproximadamente, 30 h después de la fecundación; la de cuatro células se logra hacia las 40 h; la de 12 a 16 células hacia los 3 días, y la fase final de mórula, aproximadamente, a los 4 días. Durante este período, los blastómeros están rodeados por la zona pelúcida, que desaparece al final del cuarto día.

## SEGMENTACIÓN

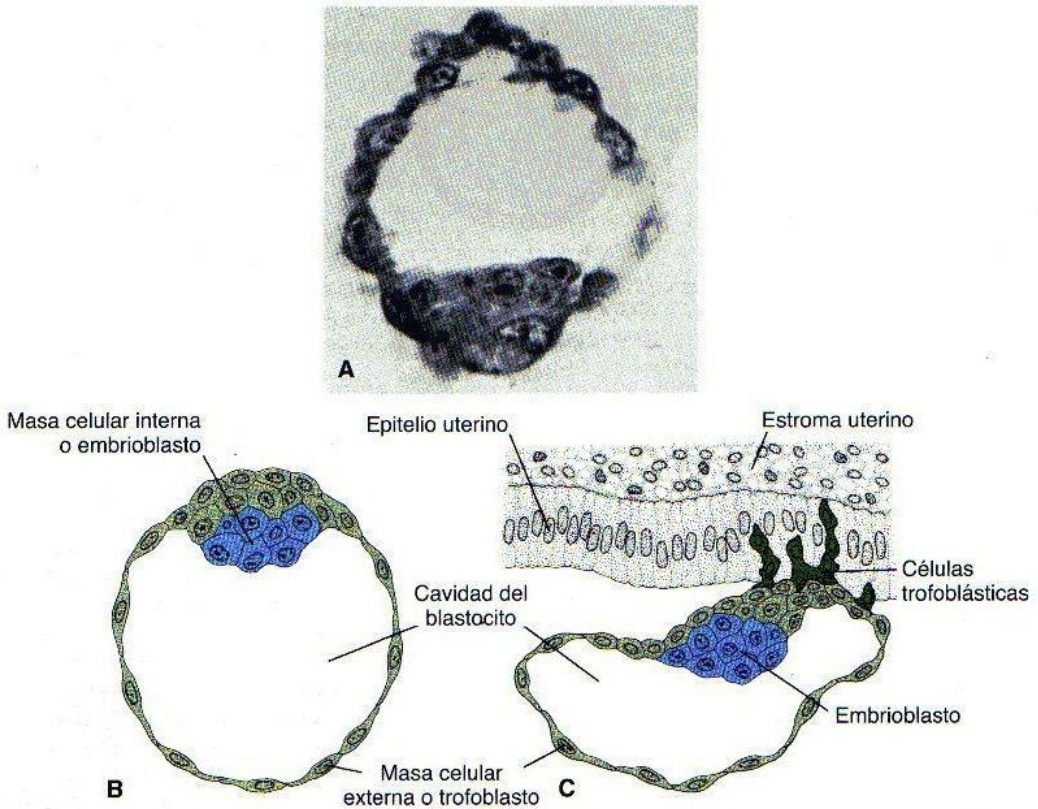
Una vez que el cigoto ha llegado a la fase de dos células, experimenta una serie de divisiones mitóticas que aumentan el número de células. Éstas, cuyo tamaño se reduce con cada división, reciben el nombre de **blastómeros** (fig. 3-8). Hasta la fase de ocho células, forman un grupo laxo (fig. 3-9A). Después de la tercera división, sin embargo, los blastómeros maximizan el contacto entre ellos y forman una pelota compacta de células que se mantienen juntas con uniones herméticas (fig. 3-9B). Este proceso de **compactación** separa las células internas, que están totalmente comunicadas mediante uniones intercelulares comunicantes, de las células externas. Aproximadamente 3 días después de la fecundación, las células del embrión compactado se dividen de nuevo y forman una **mórula** de 16 células (mora). Las células internas de la mórula constituyen la **masa celular interna** y las células que las rodean componen la **masa celular externa**. La masa celular interna origina los tejidos propios del **embrión**, y la masa celular externa forma el **trofoblasto**, que más adelante contribuirá a la formación de la **placenta**.

## FORMACIÓN DE LOS BLASTOCITOS

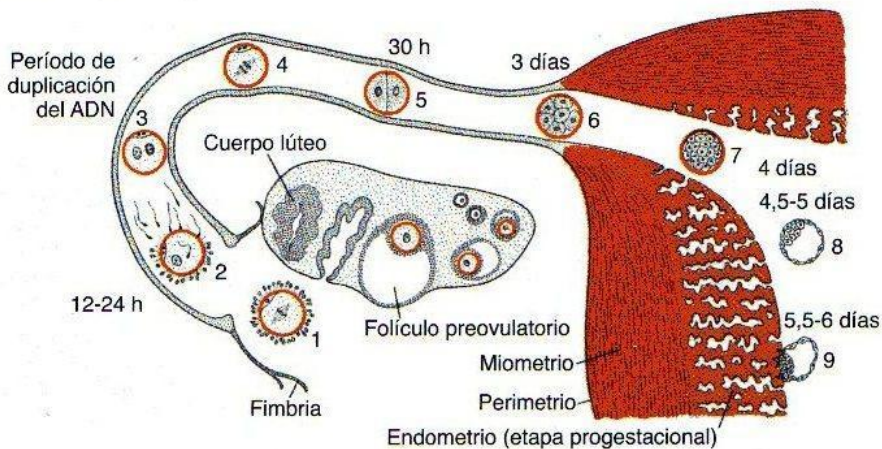
Aproximadamente en el momento que la mórula entra en la cavidad uterina, a través de la zona pelúcida empieza a penetrar líquido dentro de los espacios intercelulares de la masa celular interna. De forma gradual, estos espacios confluyen y acaban formando una cavidad única, el **blastocelo** (fig. 3-10A,B). En este momento, el embrión es un **blastocito**. Las células de la masa celular interna, ahora llamada **embrioblasto**, se encuentran en un polo, mientras que las células de la masa celular externa o **trofoblasto**, se aplanan y forman la pared epitelial del blastocito (fig. 3-10A,B). La zona pelúcida ha desaparecido, lo que permite que se inicie la implantación. En los seres humanos, las células trofoblásticas del polo del embrioblasto empiezan a penetrar entre las células de la mucosa uterina hacia el sexto día (fig. 3-10C). Estudios recientes sugieren que la **L-selectina** de las células trofoblásticas y los **receptores de carbohidratos** del epitelio uterino intervienen en la adhesión inicial de los blastocitos al útero. Las selectinas son proteínas de unión a carbohidratos que participan en las interacciones entre los leucocitos y las células endoteliales que permiten



**Figura 3-9.** Microfotografía electrónica de barrido de un embrión de ratón de ocho células (A) sin compactar y (B) compactado. En el estado no compactado se pueden distinguir las líneas que delimitan cada blastómero, mientras que en el compactado, el contacto entre las células es máximo y las líneas que delimitan las células son difíciles de distinguir.



**Figura 3-10.** A. Sección de un blastocito humano de 107 células en el que pueden verse la masa celular interna y las células trofoblásticas. B. Representación esquemática de un blastocito humano recogido de la cavidad uterina aproximadamente a los 4,5 días. En azul, masa celular interna o embrioblasto; en verde, trofoblasto. C. Representación esquemática de un blastocito en el sexto día del desarrollo que muestra las células trofoblásticas del polo embrionario del blastocito penetrando en la mucosa uterina. El blastocito humano empieza a penetrar en la mucosa uterina hacia el sexto día del desarrollo.



**Figura 3-11.** Acontecimientos que tienen lugar durante la primera semana del desarrollo humano. 1, ovocito inmediatamente después de la ovulación; 2, fecundación, aproximadamente entre 12 h y 24 h después de la ovulación; 3, fases de los pronúcleos femenino y masculino; 4, huso de la primera división mitótica; 5, fase de dos células (aproximadamente a las 30 h de vida); 6, mórula que contiene de 12 a 16 blastómeros (hacia los 3 días de vida); 7, fase de mórula avanzada acercándose a la luz del útero (cerca de 4 días de vida); 8, fase de blastocito incipiente (unos 4,5 días de vida); 9, fase inicial de la implantación (blastocito de unos 6 días de vida). El ovario muestra las fases de transformación entre un folículo primario y un folículo preovulatorio, así como un cuerpo lúteo. El endometrio uterino se representa en la etapa progesteronal.

«capturar» los leucocitos del flujo sanguíneo. Actualmente se ha propuesto que el epitelio uterino utiliza un mecanismo similar para «capturar» los blastocitos de la cavidad uterina. Después de la captura con selectinas, la sujeción y la invasión del trofoblasto pasan a usar las integrinas expresadas por el trofoblasto y las moléculas de la matriz extracelular, la laminina y la fibronectina. Los receptores de integrina para la laminina inducen la sujeción, mientras que los receptores para la fibronectina estimulan la migración. Estas moléculas también interactúan a través de vías de transducción de señales para regular la diferen-

ciación de los trofoblastos, de manera que la implantación es el resultado de una acción trofoblástica y endométrica mutua. Por lo tanto, al final de la primera semana del desarrollo, el cigoto humano ha pasado por los estados de mórula y blastocito y ha empezado a implantarse en la mucosa uterina.

## EL ÚTERO EN EL MOMENTO DE LA IMPLANTACIÓN

La pared del útero está formada por tres capas: 1) el **endometrio** o mucosa que reviste la pared inter-

### Consideraciones clínicas

#### Células precursoras embrionarias (embriocitoblastos)

Los **embriocitoblastos (células ES)** derivan de la masa celular interna del embrión. Como estas células son **pluripotentes** y pueden originar prácticamente cualquier tipo de célula o tejido, tienen la capacidad de curar distintas enfermedades como la diabetes, las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, la anemia, las lesiones de la médula espinal y muchas otras. Las investigaciones con células madre o precursoras llevadas a cabo en modelos animales han sido alentadoras. Por ejemplo, se han inducido embriocitoblastos de ratón en cultivo a formar células secretoras de insulina, células precursoras musculares y nerviosas, y células gliales. En todos los animales se han usado embriocitoblastos para aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson y en las ratas, estas células han servido para mejorar las habilidades motoras en caso de lesión de la médula espinal.

Los embriocitoblastos se pueden extraer de embriones obtenidos mediante **fecundación in vitro**, proceso conocido como **clonación reproductiva**. Este procedimiento tiene la desventaja de que las células pueden causar un rechazo inmunitario, ya que podrían no ser genéticamente idénticas a las de sus huéspedes. Sin embargo, se pueden modificar para solventar este problema. Otra cuestión relativa a este método tiene que ver con consideraciones éticas, ya que las células derivan de embriones viables.

A medida que las investigaciones con células madre o precursoras vayan progresando, los avances científicos proporcionarán más células genéticamente compatibles y los procedimientos no generarán tanta controversia. Recientemente, se han desarrollado técnicas para extraer el núcleo de células adultas (p. ej., de la piel) e introducirlo en ovocitos desnucleados. Este método se llama **clonación terapéutica** o **transferencia nuclear somática**. Se induce los ovocitos a diferenciarse en blastocitos y se recogen los embriocitoblastos. Como las células derivan del huésped, son compatibles genéticamente y, al no haber fecundación, la técnica genera menos controversia.

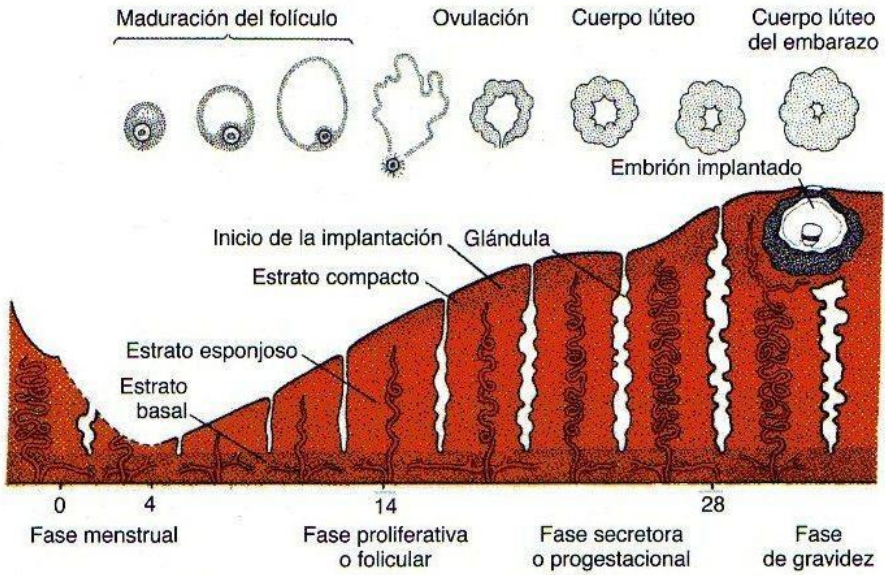
#### Células precursoras adultas

Los tejidos adultos contienen células precursoras que también pueden ser de gran utilidad para tratar enfermedades. La capacidad de estas células para generar diferentes tipos celulares es limitada, por lo que se dice que son **multipotentes** y no pluripotentes; no obstante, los científicos están desarrollando métodos para obviar esta desventaja. Se han usado células precursoras adultas, aisladas a partir de cerebro de rata, para curar la enfermedad de Parkinson en ratas, lo que indica que este procedimiento puede ser muy prometedor. Las desventajas de esta técnica son la baja tasa de división celular que caracteriza las células precursoras adultas y su escasez, que hace difícil aislar un número suficiente para experimentar.

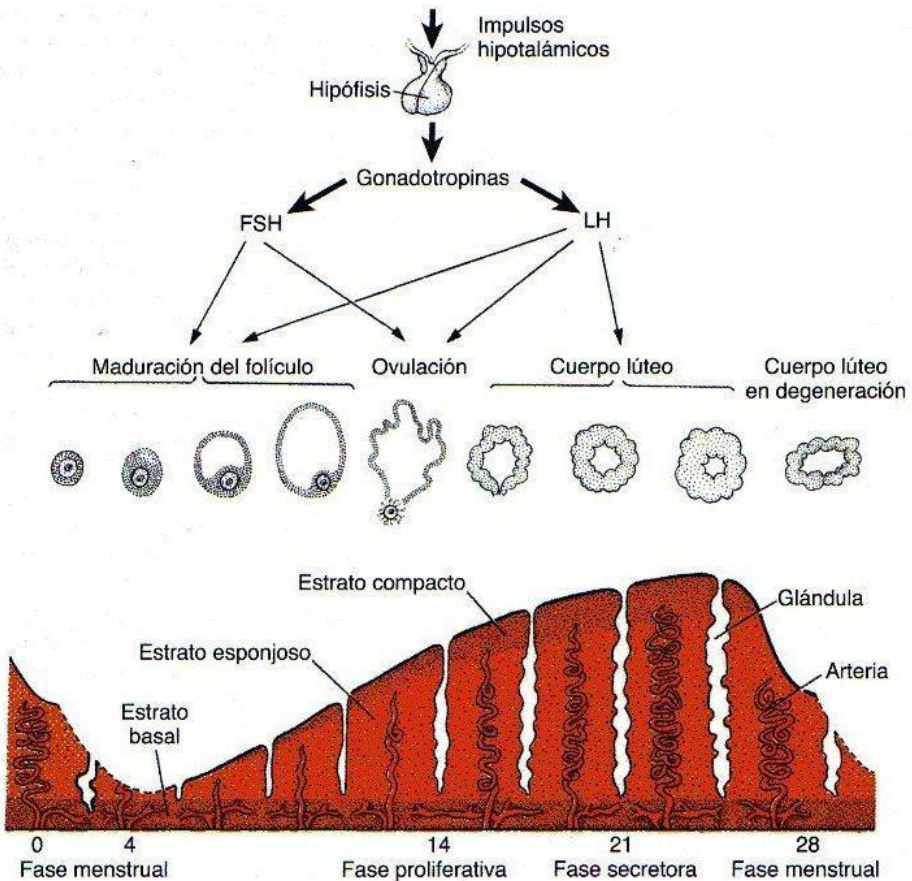
#### Cigotos anómalos

El número exacto de **cigotos anómalos** que se llega a formar se desconoce, ya que generalmente se pierden a las 2 o 3 semanas de la fecundación, antes de que la mujer se dé cuenta de que está embarazada, con lo que estos cigotos no se detectan. Se estima que hasta **el 50% de los embarazos terminan en un aborto espontáneo** y que la mitad de estas pérdidas son debidas a una anomalía cromosómica. Estos abortos son un mecanismo natural para eliminar los embriones defectuosos y reducir la incidencia de malformaciones congénitas. Sin este fenómeno, aproximadamente el 12% de los bebés presentarían anomalías congénitas, en lugar del 2% o 3% real.

Con la combinación de la FIV y la **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** se está realizando una selección molecular de los embriones según sus posibles anomalías genéticas. Se pueden extraer blastómeros individuales de embriones en fases tempranas y amplificar su ADN para analizarlo. A medida que el Proyecto Genoma Humano vaya proporcionando nueva información sobre secuencias y se vayan relacionando genes específicos con síndromes concretos, estos procedimientos se harán más habituales.



**Figura 3-12.** Los cambios en la mucosa uterina y los cambios del ovario son interdependientes. La implantación del blastocito induce el desarrollo de un gran cuerpo lúteo del embarazo. La actividad secretora del endometrio aumenta gradualmente debido a la gran cantidad de progesterona producida por el cuerpo lúteo del embarazo.



**Figura 3-13.** Cambios en la mucosa uterina (endometrio) y cambios correspondientes del ovario durante un ciclo menstrual regular sin fecundación.

na, 2) el **miometrio**, que es una capa gruesa de músculo liso, y 3) el **perimetrio** o revestimiento peritoneal de la pared externa (fig. 3-11). Desde la pubertad (de los 11 a los 13 años) hasta la menopausia (de los 45 a los 50 años), el endometrio experimenta cambios en ciclos de 28 días, cambios que están controlados por las hormonas del ovario. Durante estos ciclos menstruales, el endometrio uterino pasa por tres estados, la **fase folicular** o **proliferativa**, la **fase secretora** o **progestacional** y la **fase menstrual** (figs. 3-12 y 3-13). La fase proliferativa se inicia al finalizar la fase menstrual, está regulada por los estrógenos y se corresponde con el crecimiento de los folículos ováricos. En respuesta a la progesterona producida por el cuerpo lúteo, la fase secretora se inicia aproximadamente 2 o 3 días después de la ovulación. Si no tiene lugar la fecundación, el endometrio (las capas esponjosa y compacta) se desprende, lo que marca el inicio de la fase menstrual. Si hay fecundación, el endometrio ayuda a la implantación y contribuye a la formación de la placenta. Cuando la gestación está más avanzada, la placenta asume el papel de productor de hormonas y el cuerpo lúteo degenera.

En el momento de la implantación, la mucosa del útero se encuentra en la fase secretora (fig. 3-12) y durante este tiempo las arterias y las glándulas uterinas se enrollan y hacen que el tejido se vuelva succulento. Esto permite reconocer tres capas o estratos distintos en el endometrio: un **estrato compacto** superficial, un **estrato esponjoso** intermedio y un **estrato basal** delgado (fig. 3-12). Normalmente, el blastocito humano se implanta en el endometrio de la pared anterior o posterior del cuerpo uterino, donde se incrusta entre las aberturas de las glándulas (fig. 3-12).

Si el ovocito no es fecundado, las vénulas y los espacios sinusoides se van compactando gradualmente con las células sanguíneas y se observa una extensa diapédesis de la sangre dentro del tejido. Cuando se inicia la **fase menstrual**, la sangre escapa de las arterias superficiales y se desprenden pequeños fragmentos de estroma y glándulas. Durante los 3 o 4 días siguientes, los estratos esponjoso y compacto son expulsados del útero, siendo el estrato basal la única parte del endometrio que se conserva (3-13). Durante la **fase proliferativa**, este estrato, que está irrigado por sus propias arterias (**arterias basales**), funciona como capa regeneradora y reconstruye las glándulas y las arterias (fig. 3-13).

## RESUMEN

En cada ciclo ovárico, empiezan a crecer diversos folículos primarios, pero normalmente sólo uno alcanza la plena madurez, y en la **ovulación** sólo se descarga un ovocito. En el momento de la ovulación, el ovocito se encuentra en la metafase de la **segunda división meiótica** y está rodeado por la zona pelúcida y algunas células granulosas (fig. 3-4). La acción de barrido de las fimbrias de las trompas hace caer el ovocito en la trompa de Falopio.

Para que los espermatozoides puedan fecundar el ovocito, deben experimentar un proceso de: 1) **capacitación**, durante la cual pierden la cubierta glucoproteica y las proteínas plasmáticas seminales de su cabeza, y 2) una **reacción acrosómica**, durante la cual se liberan sustancias del tipo de la tripsina y la acrosina para poder penetrar la zona pelúcida. Durante la fecundación, el espermatozoide debe penetrar en: la **corona radiada** (1), la **zona pelúcida** (2) y la **membrana celular del ovocito** (3) (fig. 3-5). En el momento en que el espermatozoide ha penetrado en el ovocito, éste termina su segunda división meiótica y forma el **pronúcleo femenino** (1); la zona pelúcida se vuelve impenetrable para otros espermatozoides (2), y la cabeza del espermatozoide se desprende de la cola, se engruesa y forma el **pronúcleo masculino** (3) (figs. 3-6 y 3-7). Una vez que el ADN de ambos núcleos se ha replicado, los cromosomas materno y paterno se entremezclan, se dividen longitudinalmente y experimentan una división mitótica, lo que resulta en una fase bicelular. La **fecundación da lugar a:** 1) **restablecimiento del número diploide de cromosomas**, 2) **determinación del sexo cromosómico**, y 3) **inicio de la segmentación**.

La **segmentación** consiste en una serie de divisiones mitóticas que aumentan el número de células o **blastómeros**, que en cada división se hacen más pequeños. Después de tres divisiones, los blastómeros experimentan un proceso de **compactación** que los convierte en una pelota de células unidas herméticamente con una capa interna y otra externa. Los blastómeros compactados se dividen y forman una **mórula** de 16 células. Cuando la mórula entra en el útero, 3 o 4 días después de la fecundación, empieza a desarrollar una cavidad y forma el **blastocito**. La **masa celular interna**, que aparece durante la compactación y formará el embrión propiamente dicho, se encuentra en un polo del blastocito. 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 se encuentra en la fase secretora y el blastocito se implanta en el endometrio de la pared anterior o posterior (fig. 3-12). Si no hay fecundación, se inicia la fase menstrual y se desprenden los estratos esponjoso y compacto. El estrato basal se conserva para regenerar los otros estratos durante el siguiente ciclo (fig. 3-13).

En el momento de la implantación, el útero se encuentra en la fase secretora y el blastocito se implanta en el endometrio de la pared anterior o posterior (fig. 3-12). Si no hay fecundación, se inicia la fase menstrual y se desprenden los estratos esponjoso y compacto. El estrato basal se conserva para regenerar los otros estratos durante el siguiente ciclo (fig. 3-13).

## RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

**1** ¿Cómo se origina el cuerpo lúteo y qué función desempeña?