



Fisiología de la reproducción humana

Gerardo Velázquez Cornejo*

RESUMEN

El proceso reproductivo es uno de los eventos más complejos, pero al mismo tiempo más fascinantes de la naturaleza, pues representa para cada individuo la posibilidad de perpetuarse a través de sus descendientes. El proceso requiere, también, la participación del ovocito, el gameto femenino que procede del evento de maduración folicular efectuado en el ovario, además de la participación de otras estructuras del sistema nervioso central, que constituyen el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Por su parte, el semen depositado en el fondo de saco vaginal y en el conducto endocervical durante el coito, contiene como elemento principal al espermatozoide, el gameto masculino que deberá iniciar una difícil jornada a partir de este momento, que incluye un largo recorrido a través del aparato genital femenino hasta la porción ampular de la salpinge, sitio donde normalmente ocurre la fertilización en el humano y donde en una fase periovulatoria podrá unirse con el óvulo y completará su jornada al fusionarse con él, dando lugar a la fertilización, que representa el trofeo para el espermatozoide más capacitado de entre 200 y 500 millones que han participado en esa difícil travesía.

Palabras clave: reproducción humana, fisiología.

ABSTRACT

Reproductive process is one of the most complex events, but at the same time, one of the most fascinating of nature, because it represents for each individual the possibility of perpetuating by descendants. Process also requires participation of ovocyte, female gamete that proceeds from the event of follicular maturity performed at ovarian, as well as the participation of other structures of the central nervous system, that constitute the hypothalamus-pituitary-ovarian axis. By the other hand, semen placed in the vaginal sac fundus and in the endocervical duct during intercourse contents as main element spermatozoid, male gamete that must initiate a difficult journey from that moment, that includes a long route by female genital tract till salpinx ampullary portion, site where usually fertilization in human occurs and where in a periovulatory phase will be able to join to the ovum and will complete its journey when merging with it, giving place to fertilization, which represents the trophy for the most capacitated spermatozoid among 200-500 million which have participated in that difficult journey.

Key words: human reproduction, physiology.

El proceso reproductivo es, sin duda, uno de los eventos más complejos, pero al mismo tiempo más fascinantes de la naturaleza, pues representa para cada individuo la posibilidad de perpetuarse a través de sus descendientes. Por ello, la reproducción surge para el hombre como una necesidad y nace, por supuesto, con el hombre mismo.

Durante milenios el complejo código genético, innato en todos nosotros, ha evolucionado y pasado de genera-

ción en generación, y resulta evidente que ésta es nuestra responsabilidad desde el punto de vista biológico.

De manera resumida, el proceso contempla el acercamiento físico entre una mujer y un hombre como punto de partida; el amor tiene un lenguaje olfativo propio en el reino animal, incluido el hombre, y aunque en general nuestro sentido del olfato es inferior al de la mayor parte de los animales, se sabe que los seres humanos secretamos sustancias químicas que participan en la atracción entre sexos opuestos denominadas "feromonas", las cuales incrementan su concentración en situaciones de acercamiento físico (por ejemplo, durante el beso).¹ El proceso requiere, también, la participación del ovocito, el gameto femenino que procede del evento de maduración folicular efectuado en el ovario, además de la participación de otras estructuras del sistema nervioso central, que constituyen el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Por su parte, el semen depositado en el fondo de saco vaginal y en el conducto endocervical durante el

* Presidente de la AMMR 2008-2009. Director de Enseñanza, Clínica de Reproducción Asistida, Hospital Español.

Correspondencia: Dr. Gerardo Velázquez Cornejo. Correo electrónico: ammr@wcmc.mx Recibido: marzo, 2009. Aceptado: abril, 2009.

Este artículo debe citarse como: Velázquez CG. Fisiología de la reproducción humana. Rev Mex Reprod 2009;1(4):115-30. La versión completa de este artículo también está disponible en:

coito, contiene como elemento principal al espermatozoide, el gameto masculino que deberá iniciar una difícil jornada a partir de este momento, que incluye un largo recorrido a través del aparato genital femenino hasta la porción ampular de la salpinge, sitio donde normalmente ocurre la fertilización en el humano y donde en una fase periovulatoria podrá unirse con el óvulo y completará su jornada al fusionarse con él, dando lugar a la fertilización, que representa el “trofeo” para el espermatozoide más capacitado de entre 200 y 500 millones que han participado en esa difícil travesía.

Cuando ocurre la fertilización del ovocito, se forma un precigoto que iniciará un recorrido desde el ámpula de la salpinge hasta la cavidad uterina, donde en un momento muy específico del ciclo será recibido por el endometrio; bajo el efecto de las hormonas esteroideas ováricas se prepara para establecer comunicación bioquímica con el embrión, con la finalidad de permitir la implantación del embrión y la subsiguiente placentación, que le proporcionará sostén hormonal y nutrición durante el resto de su desarrollo. Todos estos eventos están rodeados de una gran cantidad de fenómenos sorprendentes, no todos aclarados aún. Sin embargo, en este documento se revisarán los principales conceptos de estos fenómenos, a la luz de los conocimientos actuales.

LOS GAMETOS

La reproducción sexual, como ocurre en humanos, tiene dos procesos que maximizan el desarrollo de la diversidad en una especie. Un primer proceso decisivo es que células diploides dan origen a células haploides únicas, debido a la recombinación genética entre cromosomas homólogos, un proceso que ocurre durante la meiosis.²

El intercambio de material genético entre cromosomas de origen materno y paterno aumenta marcadamente la diversidad genética de las células haploides resultantes.

Durante la meiosis, la duplicación del ADN en las células progenitoras es seguida de dos divisiones celulares sucesivas, que resultan en paquetes de ADN haploide.

Una ventaja teórica de la reproducción sexual es que el proceso de la meiosis permite la recombinación al azar del material genético. La recombinación de mate-

rial genético aumenta los caracteres mostrados por los miembros de una especie. La diversidad generada por la recombinación genética aumenta el éxito de la especie para adaptarse a un ambiente en constante cambio.

Un segundo proceso único de la reproducción sexual es cuando las células haploides se fusionan durante la fertilización para formar una nueva célula diploide única. El cigoto diploide resultante tiene toda la información genética necesaria para crecer y desarrollarse en un organismo adulto.

En la mayor parte de las especies que se reproducen por reproducción sexual se originan dos tipos de gametos: el huevo u óvulo que es grande e inmóvil, también conocido como ovocito después de un proceso de maduración, y el espermatozoide que es pequeño y móvil. En la mayor parte de las especies el ovocito es totipotencial y cuando es estimulado puede originar un organismo adulto completo. El estímulo, en condiciones normales, ocurre a través del proceso de fertilización por un espermatozoide, o por otros mecanismos, como la activación mecánica (partenogénesis).

El proceso de formación del gameto femenino, conocido como “ovogénesis”, se inicia cuando las células germinales primordiales migran a la gónada embrionaria y se convierten en ovogonias. Las ovogonias que proliferan por división mitótica son recubiertas por una capa única de células de la granulosa y se diferencian en ovocitos primarios. El ovocito primario entra en el proceso meiótico, duplica su complemento de ADN, alcanza la profase de la primera división meiótica y entra en un estado de hibernación prolongado. El ovocito primario permanece detenido en este estado hasta la pubertad, cuando es reclutado dentro de una cohorte de folículos en desarrollo. Bajo la influencia del pico de secreción de la hormona luteinizante (LH), el ovocito completa la meiosis I, expulsa un cuerpo polar y se convierte en ovocito secundario. El ovocito secundario continúa hasta la metafase de la segunda división meiótica, donde vuelve a detenerse en espera de la fertilización y completar la meiosis II.

FISIOLOGÍA OVÁRICA

El ovario es una glándula que anteriormente se pensaba funcionaba en forma pasiva, a expensas de la estimula-

ción hormonal hipofisiaria. Sin embargo, cada vez es más convincente el hecho de que pueda ser el componente directivo del sistema hipotálamo-hipófisis-ovario y que tanto el hipotálamo como la hipófisis juegan un papel que facilita su funcionamiento.³

Los ovarios tienen una estructura pseudoquística y están formados por una corteza, en la que se encuentran las unidades funcionales: folículos en diferentes estadios de desarrollo que contienen al óvulo, un cuerpo lúteo por ciclo en el ovario adulto humano y múltiples cuerpos blancos, que corresponden a cicatrices de cuerpos lúteos antiguos. La médula es la porción interna del ovario y en ella se encuentran células heterogéneas y el hilio que contiene el paquete vasculonervioso.⁴

La recién nacida tiene de uno a dos millones de ovocitos dentro de sus respectivos folículos, llamados inicialmente primordiales, que al llegar a la pubertad serán solamente 300 a 500 mil.^{5,6}

Gougeon^{3,7,8} propuso una dinámica de crecimiento folicular en el humano que comprende tres fases (figura 1).

Fase de crecimiento preantral

Comprende la transformación del folículo primordial en secundario. El folículo primordial evoluciona a folículo primario por crecimiento y transformación cuboide de sus células pregranulosas. El ovocito primario entra en el proceso meiótico, duplica su complemento de ADN,

alcanza la profase I de la meiosis y entra en un estado de hibernación prolongado. Los mecanismos utilizados por el ovocito para convertirse en una de las células más grandes del cuerpo no están completamente caracterizados. Sin embargo, un posible mecanismo es que las copias adicionales de genes presentes en la profase I (complemento cromosómico diploide en duplicado) permite al ovocito incrementar su tasa de síntesis de ARN y proteínas. Las células de la granulosa del folículo primario secretan glucoproteínas que rodean al ovocito, dando lugar a la zona pelúcida y a través de ésta, las células de la granulosa envían prolongaciones citoplasmáticas hacia el ovocito para establecer, probablemente, la información microambiental hacia este último: primero, para que se detenga en la profase de la primera división meiótica y después, para que complete su maduración y crecimiento en el momento adecuado para cada ovocito particular. Además, las células de la granulosa establecen más adelante comunicación intercelular entre ellas mismas (autocrina) y con las células de la teca interna (paracrina).

Al proliferar las células de la granulosa de cada folículo se van diferenciando, de tal manera que las más próximas al ovocito (*cumulus*) funcionan como alimentadoras de éste y tienen un proceso de multiplicación más activo que las distantes (murales), en cambio, éstas poseen mayores concentraciones de enzimas implicadas en la esteroidogénesis y el desarrollo posterior de receptores para hormona luteinizante (LH).⁹⁻¹²

El ovocito primario permanece detenido en este estado hasta después de la pubertad, cuando es reclutado en una cohorte de folículos en desarrollo. Por la influencia del pico de la hormona luteinizante (LH), el ovocito completa la meiosis I y expulsa un cuerpo polar, entonces se convierte en ovocito secundario, el cual continúa a la metafase II de la meiosis en espera de ser fertilizado.

Al proliferar las células granulosas del folículo primario, se forma el folículo secundario, se diferencia la teca interna a partir de células del estroma próximas a la membrana basal y ocurre la migración del folículo hacia la médula, en donde completa la teca externa al crecer y comprimir el estroma circundante, adquiriendo simultáneamente su aporte sanguíneo. Las células de la teca interna adquieren su capacidad para la biosíntesis de esteroides mediante sus receptores a LH.¹³

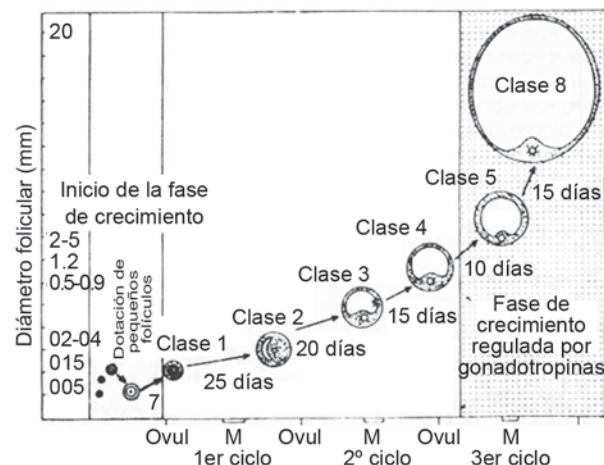


Figura 1. Conceptos de Gougeon sobre la fisiología ovárica. Transformación folicular durante las fases preantral, periantral (fase de crecimiento tónico) y exponencial (regulada por gonadotropinas). (Ver texto).⁸

Fase de crecimiento periantral

Comprende el crecimiento del folículo secundario hasta su etapa de madurez (0.2 a 2 mm), que abarca desde la clase I preantral (600 células de la granulosa) hasta la fase IV antral, previa al reclutamiento. Esta fase es independiente o depende de mínima cantidad de gonadotropinas, pero requiere tres ciclos ovulatorios para completarse (70 días). (Figura 1). Las células de la granulosa adquieren receptores para hormona foliculoestimulante (FSH), andrógenos y estradiol (E_2), y se va formando el antro folicular al confluir diferentes espacios intergranulosos llenos de líquido (¿cuerpos de Call-Exner?).

El folículo debe alcanzar su estadio de folículo secundario maduro (clase V, antral o terciario) para ser reclutado en la siguiente fase de crecimiento.

Fase de crecimiento exponencial

Esta fase depende de gonadotropinas y consta de cuatro eventos (reclutamiento, selección, dominancia y ovulación) que se llevan a cabo entre 15 y 19 días. Esta fase de crecimiento rápido comprende la evolución de los folículos de la clase V a la VIII; se realiza durante la primera fase del ciclo ovárico, en la cual ocurre la selección y dominancia, en la mayor parte de los ciclos, de un solo folículo entre varios disponibles y el resto se elimina por el proceso de atresia (figura 2).

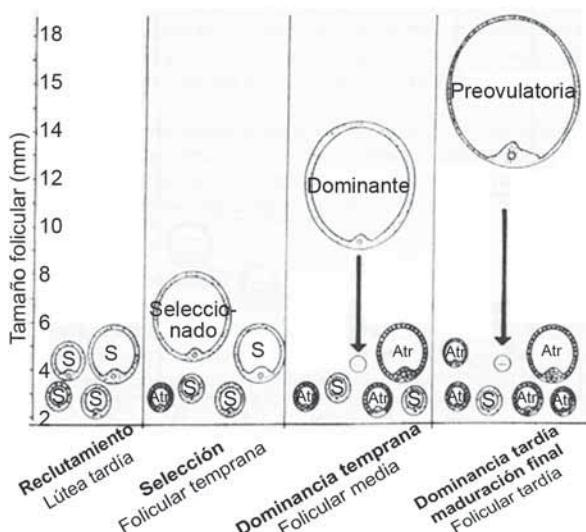


Figura 2. Fase de crecimiento exponencial (ver texto). S: sano, Atr: atrésico.⁸

Reclutamiento

Los folículos que alcanzan la fase lútea tardía de un ciclo (días 25 a 28) siendo clase V son los que formarán la cohorte, de la cual el folículo destinado a ovular en el ciclo siguiente va a ser seleccionado. En la fase folicular temprana (días 1 a 4) todos los folículos reclutados son estimulados por el ligero incremento de FSH, que se inicia al final del ciclo previo y persiste los primeros días del siguiente.¹⁴ Dicha hormona induce la activación del sistema enzimático aromatasa para la síntesis progresiva de estradiol en las células de la granulosa, a partir de androstenediona (A_2) y testosterona (T) procedentes de las células de la teca interna, estimuladas por la LH para su formación, y cuya función más importante dentro del ovario es servir de precursores de estrógenos.^{15,16}

El incremento de la concentración intrafolicular de estradiol aumenta la captación y sensibilidad del folículo para la FSH.

Selección

En la fase folicular media (días 5-7), uno de los folículos reclutados, quizás al azar, adquiere una circulación perifolicular más eficiente; sus células tecales captan mayor cantidad de LH circundante y en forma preferencial, y sus células de la granulosa captan las cantidades decrecientes de FSH, que disminuyen a medida que aumentan las concentraciones de estradiol (e inhibina) producidas por todos los folículos reclutados y especialmente el seleccionado.¹⁷

Dominancia

El folículo seleccionado, al captar mayor cantidad de FSH circulante que el resto, produce la mayor cantidad de estradiol al final de la fase folicular (días 8-12), porque el resto queda desprovisto de la cantidad suficiente de FSH para continuar aromatizando sus andrógenos y se atresia por su propio ambiente androgénico. El folículo dominante desencadena una ordenada secuencia de eventos, en los que la FSH y el E_2 estimulan en forma sinérgica su crecimiento a través de mitosis acelerada de las células de la granulosa, aumento del líquido folicular en el antro y aparición de los receptores a LH.^{18,19}

Ovulación

Cuando se acelera la parte media del ciclo, el incremento rápido de E_2 desencadena la secreción aguda de

LH y, en menor proporción, de FSH, conocidos como picos hormonales (retroalimentación positiva de los estrógenos); específicamente, la de LH parece disparar la ovulación a través de la biosíntesis de diferentes sustancias intrafoliculares, como las prostaglandinas, proteoglucanos y enzimas proteolíticas (activador de plasminógeno) que a su vez activan otras sustancias que participan en la digestión de la pared folicular, previa a la rotura.²⁰ Finalmente, se restablece la meiosis y la rotura posterior del folículo resulta en la expulsión del complejo ovocito-cumulus, con lo que termina la fase folicular del ciclo (figura 3).

Formación del cuerpo lúteo

Después de la rotura folicular, los capilares y fibroblastos que circundan el folículo proliferan y penetran la lámina basal.²¹ Las células de la granulosa se luteinizan y convierten en la mayor fuente de producción de progesterona durante la fase postovulatoria del ciclo,

utilizando como principal precursor el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que se enlazan a los receptores específicos de la membrana de estas células. Las células tecales son la principal fuente de E₂ en esta fase, es decir, adquieren capacidad para aromatizar andrógenos. La vida media funcional del cuerpo lúteo es de 14 días; después, quizás por la influencia de estrógenos y prostaglandinas, ocurre la luteólisis a menos que haya embarazo, en tal caso la hormona gonadotropina coriónica (hCG), producida por el trofoblasto, rescata la funcionalidad del cuerpo lúteo. El complejo LDL-receptor entra a la célula por endocitosis.²² Las vesículas endocíticas se fusionan a los lisosomas, en donde los ésteres de colesterol de las LDL se hidrolizan para formar colesterol libre, el cual es reesterificado y almacenado en gotas lipídicas dentro del citoplasma. Dichos ésteres nuevamente son hidrolizados debido a las demandas de esteroidogénesis, y el colesterol libre resultante es transportado a las mitocondrias para tal proceso.

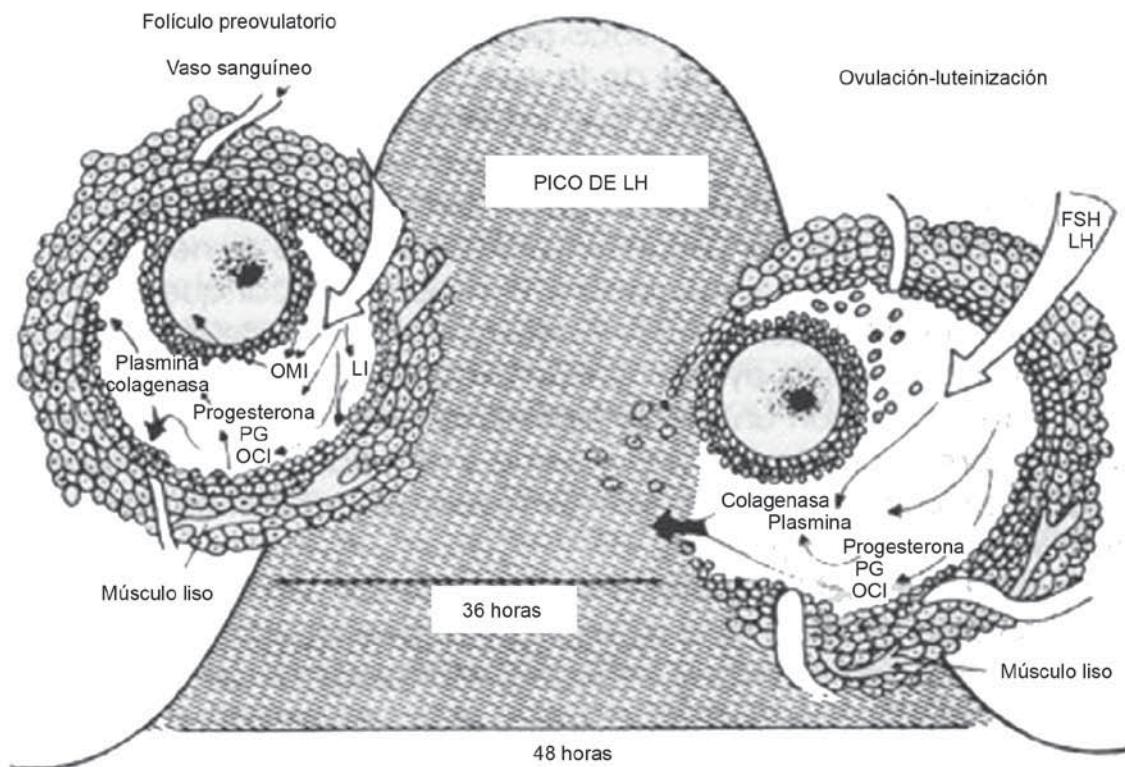


Figura 3. Eventos de la rotura folicular mediados por LH (ver texto). PG: prostaglandinas; OMI: factor inhibidor de la maduración del ovocito; OCI: factor inhibidor de la captura del ovocito; LI: factor inhibidor de la luteinización.

EL ESPERMATOZOIDE

En contraste con el óvulo, los espermatozoides se encuentran entre las células más pequeñas en los mamíferos y son células altamente especializadas cuyo único propósito es transportar ADN a un ovocito.

Durante el coito, 200 a 500 millones de espermatozoides son depositados en el cuello uterino y el fondo del saco posterior. El semen humano se coagula inmediatamente después de la eyaculación y atrapa a la mayor parte de las células espermáticas, hasta que las enzimas proteolíticas del semen producen la licuefacción. La primera porción del eyaculado contiene la concentración más alta de espermatozoides (3/4 partes en el hombre) y en condiciones favorables penetran rápidamente el moco cervical. La mezcla del eyaculado y el moco cervical, causada por los movimientos del pene y el desplazamiento de la columna de moco cervical, puede ayudar a este proceso. El contenido vaginal es sumamente ácido, con un pH de entre 3 y 4. La secreción cervical cubre el orificio cervical externo y el fondo del saco posterior de la vagina, lo que proporciona un medio favorable para el espermatozoide y estimula su longevidad.

El espermatozoide es una célula de 45 a 50 μ de longitud, que se desplaza con una velocidad promedio de 75 μ /seg. Morfológicamente, se divide en cuatro partes principales: 1) el acrosoma o vesícula acrosomal, 2) la cabeza, donde se encuentra el núcleo que contiene ADN altamente compactado, 3) la pieza intermedia, con gran cantidad de mitocondrias, y 4) la cola, que contiene el axonema y las proteínas motoras (dineina). Para maximizar su eficiencia transportadora, los espermatozoides no tienen ribosomas, retículo endoplásmico ni aparato de Golgi. Los espermatozoides se producen en los túbulos seminíferos de los testículos. En promedio, un hombre produce 4.4 millones de espermatozoides por gramo de testículo por día, o 125 millones de espermatozoides por ambos testículos (asumiendo un peso promedio de 34 g para ambos testículos).²³

La espermatogénesis difiere significantemente de la ovogénesis. En el embrión masculino, las células germinales primordiales migran al testículo y entran en un estado de hibernación hasta la pubertad. Debido a la influencia de la testosterona y otras hormonas, la espermatogonia se divide mitóticamente y genera dos cohortes

de células hijas. Las células de una cohorte continúan dividiéndose por mitosis y sirven de espermatogonias tronco. La segunda cohorte de células entra en la división meiótica y se convierte en espermatocto primario (46 cromosomas duplicados). El espermatocto primario procede a través de la primera división meiótica y se convierte en espermatocto secundario (22 pares de cromosomas autosómicos más un par de cromosomas X o un par de cromosomas Y). Después de la segunda división meiótica, los espermatoцитos secundarios se convierten en espermátides (número haploide de cromosomas), los cuales se diferencian en espermatozoides maduros.

El proceso de maduración meiótica de la espermatogonia ocurre dentro de los túbulos seminíferos, con las células precursoras localizadas en el borde externo del túbulo y el espermatozoide maduro en la luz del túbulo. Las células espermáticas en desarrollo experimentan división nuclear, pero no completan la división citoplásrica hasta cerca del final de la diferenciación espermática. Consecuentemente, las células germinales en desarrollo están conectadas por puentes citoplásmicos en un sincitio. Este arreglo sincitial permite a la espermatogonia diploide producir proteínas y materiales celulares para el espermatozoide haploide.

Entonces, el espermatozoide entra en el epidídimo, donde su superficie es reorganizada por secreciones absorbentes del epidídimo y por procesos internos.

La producción diaria es máxima para hombres de entre 21 y 30 años de edad, quienes tienen también las reservas más grandes de espermatozoides en el epidídimo (209 ± 20 millones en promedio).²³

El número de espermatozoides por eyaculación está influenciado por la edad, temporada, grado de excitación sexual, tamaño testicular y frecuencia de eyaculación.

El espermatozoide tiene marcada habilidad para penetrar el moco cervical, atravesar la cavidad uterina, entrar al oviducto y alcanzar el sitio de fertilización en la porción distal de la salpinge en menos de 15 minutos. Al final de esta arriesgada jornada, la célula espermática debe preservar su actividad y capacidad fertilizante, la cual mantiene por al menos 48 horas y quizás 72.

Los espermatozoides son células altamente activas que contienen las enzimas requeridas para efectuar las reacciones bioquímicas de la vía de Embden-Meyerhof, del ciclo del ácido tricarboxílico, de la oxidación de

ácidos grasos, del transporte de electrones y, quizás, de los cortocircuitos con la vía hexosa monofosfato.

Se piensa que las enzimas metabólicas y glucolíticas están localizadas en la cola, y las enzimas respiratorias permanecen confinadas a la mitocondria.

A pesar de la ayuda al espermatozoide, derivada de las contracciones uterinas, durante su ascenso en el aparato reproductor femenino, es esencial su motilidad innata para lograr la reproducción. También es importante su integridad morfológica para lograr este objetivo, así como su capacidad fertilizante.²³

LA TRAVESÍA

Transporte a través del cuello uterino

La migración espermática dentro del cuello uterino incluye tres factores: *a)* capacidad del espermatozoide para penetrar el moco; *b)* estructura y composición única del moco cervical que guía, alimenta y protege al espermatozoide; *c)* configuración morfológica de las criptas cervicales, que contribuyen al almacenamiento y preservación de espermatozoides en el canal cervical y su liberación sostenida y prolongada dentro del aparato genital superior.²⁴

El cuello uterino humano es una estructura cilíndrica, de paredes gruesas que se localiza en la extremidad inferior del útero. La estructura epitelial básica de la mucosa cervical es un intrincado sistema de ranuras, que agrupadas dan la impresión de glándulas. Estas ranuras pueden disponerse de manera oblicua, transversa o longitudinal, pero nunca se cruzan, aunque pueden bifurcarse. Se piensa que las criptas cervicales actúan como reservorio de espermatozoides. Los espermatozoides guiados por la línea del moco cervical son transportados a las criptas cervicales, donde se almacenan y alimentan por muchas horas después del coito.²⁴

La secreción cervical

El moco cervical es una secreción compleja producida continuamente por las células secretoras del endocér-vix. Una pequeña cantidad de fluidos endometriales, tubarios y quizás foliculares pueden contribuir con el moco cervical. Además, están presentes detritus celulares de los epitelios uterino y cervical, y leucocitos.

El constituyente más importante del moco cervical es un hidrogel, con gran cantidad de carbohidratos y constituido por glucoproteínas del tipo de la mucina. La mayor parte de las propiedades físicas del moco cervical se debe a estas mucinas. Estudios bioquímicos y biofísicos han demostrado que el moco cervical es un sistema fibrilar constituido por subunidades formadas por un núcleo peptídico y cadenas laterales de oligosacáridos (figura 4).

Se ha encontrado que las enzimas proteolíticas, como tripsina, quimotripsina y pronasa, hidrolizan el moco cervical humano y las mucinas, para producir ciertos cambios físicos y químicos que aceleran la migración del espermatozoide *in vitro*.

Las hormonas ováricas regulan la secreción de moco cervical, los estrógenos estimulan la producción de cantidades abundantes de moco acuoso y la progesterona inhibe la actividad secretora de las células epiteliales cervicales. Las propiedades físicas y ciertos constituyentes químicos del moco cervical muestran variaciones

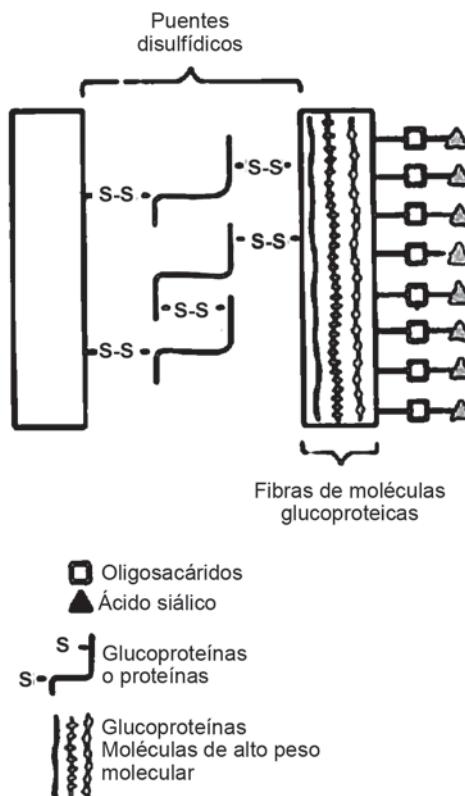


Figura 4. Composición química del moco cervical.

cíclicas, que pueden influenciar la penetrabilidad, nutrición y supervivencia de los espermatozoides. Se sabe que los cambios óptimos en las características del moco consisten en: aumento en la cantidad, filancia, cristalización y en el pH, así como disminución en la viscosidad y el contenido celular.

Se ha sugerido que la proporción de sales en la secreción cervical determina directamente la consistencia del moco y la tasa de penetración espermática. La capacidad de penetración del espermatozoide en el moco cervical humano inicia en el noveno día de un ciclo, aumenta gradualmente hasta el máximo durante la ovulación, y es inhibida dentro de las siguientes 24 a 48 horas.²⁵

Odeblad y su grupo demostraron que la distribución del moco tipo E (estrogénico) es muy característica en el moco ovulatorio. Tiene dos subtipos: uno “viscoso” y otro “acuoso”. El moco ovulatorio contiene 75% de moco estrogénico viscoso, 20% de moco estrogénico acuoso y 5% de moco tipo G (progesteracional). El moco acuoso es más abundante en la parte superior del canal, mientras que es más viscoso en la parte inferior. Al penetrar en el moco, la mayor parte de los espermatozoides son guiados por el moco estrogénico viscoso hacia las criptas cervicales y una menor cantidad cruza el canal de manera asombrosamente rápida, por el eje medio del canal donde se encuentra la ruta formada por el mayor contenido de moco estrogénico acuoso. Un aspecto importante es que pueden encontrarse espermatozoides móviles y fecundantes en el canal cervical y el ámpula de la salpinge hasta seis o siete días después de una inseminación única, lo cual se explica solamente a través del mecanismo de reservorio espermático cervical; esto significa que los espermatozoides ingresan en las criptas, donde detienen sus movimientos y después de cierto tiempo vuelven a salir de ellas, reactivan sus movimientos y emprenden su travesía hacia el sitio de la fecundación. Esto es uno de los detalles más importantes de la interacción moco-semen, en especial si se considera que, raramente, el coito ocurre al tiempo de la ovulación. No se conoce claramente el mecanismo íntimo de la inactivación de los espermatozoides en las criptas cervicales, pero se piensa que se trata de una interferencia con los mecanismos enzimáticos, especialmente del circuito ATP-ATPasa; las nuevas cantidades de moco producidas van empujando a los espermatozoides para

expulsarlos del interior de las criptas. Por supuesto, este mecanismo de producción cesa después de la ovulación, cuando de todas maneras el moco ya se hace intransitable a los espermatozoides. Además, los espermatozoides tienen protección inmunitaria en el interior de las criptas porque se sabe que las concentraciones de IgG e IgA son muy inferiores en ellas, cuando se comparan con las del moco intracervical.²⁵

Se ha descubierto una sustancia coloide de bajo peso molecular, producida por las glándulas del istmo cervical, que ejerce un efecto activador *in vitro* en los espermatozoides. Producida en el istmo, fluye hacia abajo por el centro del canal cervical, ayudada probablemente por las contracciones uterinas y el moco acuoso. Este mecanismo se ha denominado el fenómeno del “arro-yuelo” y explica la alta velocidad de la primera falange de moco acuoso y la reactivación de los gametos que se liberan de las criptas.²⁵

Transporte a través del útero

La cavidad uterina tiene diferentes funciones complejas en la reproducción: interviene en el transporte de espermatozoides, brinda un medio adecuado para la implantación del blastocisto, funciona como incubadora para el feto, y se contrae durante el parto y la expulsión.

Cuando los espermatozoides se encuentran en el interior de la cavidad uterina, se considera que se han sometido a una importante selección, de modo que se trata de células activas y con capacidad fertilizante. Para su transporte dependen, básicamente, de las contracciones uterinas y de su propia motilidad.

Transporte a través de las trompas de Falopio

Las trompas de Falopio facilitan el transporte de gametos y sirven de vías para la fertilización y el transporte del embrión temprano. Estas funciones son completadas por el epitelio tubario y la capa de músculo liso subyacente. El oviducto tiene cuatro regiones anatómicas, desde su extremo distal hasta el proximal: la fimbria e infundíbulo, el ámpula, el istmo y el segmento intramural.

Las estructuras del endosalpinx y miosalpinx son diferentes en estos segmentos y se correlacionan con sus funciones en el transporte de gametos y el proceso de fertilización.²⁶ Además, las uniones entre el ámpula y el

istmo, y el útero y la trompa son esfínteres fisiológicamente importantes que regulan el tiempo de permanencia de los ovocitos y embriones tempranos en el oviducto.

Transporte a través del istmo

El aspecto más importante en el traslado a través del istmo lo constituye la paradoja del transporte espermático en una dirección y el transporte del cigoto en otra. La luz de istmo es considerablemente más pequeña que la del ámpula, con cuatro pliegues característicos de la superficie epitelial en aposición de uno con otro. El miosalpinx es prominente y el epitelio está compuesto por 75 a 80% de células secretoras, en contraste con el ámpula. La observación con microscopio electrónico del istmo humano demuestra cambios cíclicos en la morfología relacionados con el ciclo ovárico. En las fases foliculares temprana y media, las células secretoras tienen forma de cúpula, con secreciones que rodean las microvellosidades.

En el periodo periovulatorio el lumen se llena con una secreción espesa y los pliegues de la mucosa ístmica se aproximan importantemente. Esta condición persiste durante el periodo posovulatorio inmediato. Las espesas secreciones del istmo pueden bloquear los cilios para que los espermatozoides asciendan al ámpula. En el periodo postovulatorio hay un marcado cambio en la luz del istmo, con dilatación relativa y aclaramiento del moco, tal vez para permitir el movimiento prouterino de los cilios, para efectuar el movimiento del embrión.

Estudios en animales de laboratorio y domésticos demuestran que el esperma que alcanza el oviducto se almacena en la parte caudal de la región ístmica, a través de leptinas espermáticas asociadas con la superficie que se enlanzan a glucoconjungados de las células epiteliales del oviducto.²⁷ Al parecer, estas interacciones incrementan la viabilidad del esperma, además de suprimir su capacitación y motilidad, evidentemente con la modificación de sus concentraciones de calcio intracelular. Cerca del momento en el que el ovocito entra en el ámpula de la salpinge, el esperma inicia el proceso de capacitación y es liberado desde el epitelio del oviducto en un estado de hiperactivación. Aunque existe gran cantidad de bibliografía que demuestra la unión del esperma con el oviducto en animales, no hay evidencia concluyente de que esto ocurra en humanos.

Sin embargo, la viabilidad del esperma humano *in vitro* es influenciada por co-cultivo con células epiteliales del oviducto, sin importar la falta de unión firme.

La gran carrera del espermatozoide termina cuando cruza el istmo, se introduce en el ámpula y alcanza al óvulo que deberá penetrar para conseguir su “trofeo”. Para ello se calcula que habrá efectuado, al menos, 20 mil “latigazos de su cola”.

Captura ovular

En el concepto clásico, la fimbria se desliza sobre la superficie ovárica y recoge al ovocito con su envoltura de células de la granulosa.

En el humano, el *mesotubarium* ovárico (fimbria ovárica) está formado por un puente de colágeno y células musculares lisas del estroma ovárico, hacia la pared de la fimbria y la salpinge. Los estudios *in vitro* sugieren variación cíclica en la actividad muscular, con actividad máxima al tiempo de la ovulación, quizás para facilitar el contacto entre la fimbria y la gónada.

Al momento de la ovulación, la fimbria se vuelve tumescente y congestiva, y muestra movimientos pulsátiles y en barrido.²⁸

Puede sobrevenir la captura ovular en el fondo de saco, pero la importancia de este mecanismo en el humano se desconoce.

Con el contacto inicial, la masa oocito-cumulus se adhiere a la mucosa de la fimbria y es arrastrada dentro de la salpinge por los cilios, con su motilidad en dirección a la cavidad uterina (prouterina). La succión creada por los líquidos tubarios no parece relacionarse con la captura ovular. En el humano, la eficiencia general de la captura ovular es de 44%.

La fimbria y el infundíbulo tienen la cantidad más alta de células ciliadas en el oviducto (65% en humanos), que se mueven en dirección centrípeta (prouterina) en el periodo periovulatorio. En la mujer, los cilios de la fimbria se mueven siete veces por minuto, con un ritmo metacrónico (no al unísono) y tanto el porcentaje de células ciliadas como el área del oviducto distal son factores importantes en la captura ovular. Los intensos movimientos de la fimbria y los cilios facilitan la captura del ovocito ovulado y su entrada al interior del ámpula, la cual tiene una delgada capa muscular y una mucosa constituida por numerosos pliegues, que pro-

porcionan gran superficie para transporte e intercambio. El transporte se detiene cuando el ovocito alcanza la unión istmo-ampular, que es el sitio donde ocurre la fertilización.

Los hallazgos de especímenes de salpingectomía sugieren que los ovocitos permanecen en el ámpula humana durante 72 horas. La pausa en el transporte del ovocito, en la unión ístmico-ampular, ocurre en diversas especies animales y quizás en humanos. Aunque existe un efecto de esfínter, no hay bases anatómicas para un esfínter en la unión ístmico-ampular. Dicha unión puede no ser fisiológicamente única, sino más bien representa la unión de dos regiones de diferente actividad y función.²⁹

El segmento intramural de la salpinge, rodeado por abundante músculo liso, sirve de esfínter fisiológico secundario. La actividad del esfínter es regulada por inervación adrenérgica, hormonas esteroideas y prostanoides. El proceso de transporte de los gametos y el embrión se facilita por la contracción y relajación del miosalpinx. Estudios de microscopía de luz distinguen capas de músculo liso longitudinales y circulares en la salpinge, pero el ámpula parece tener una organización diferente, que consiste en una red continua de fibras de músculo liso, anastomosadas al azar, retorcidas repetidamente, y originan ramificaciones en diferentes orientaciones.³⁰ Se ha propuesto que esta simple red de fibras musculares genera ondas contráctiles al azar, que causan la “mezcla” de los contenidos tubarios, un proceso que puede facilitar la fertilización y el desarrollo del embrión temprano y mejorar el acceso de factores de crecimiento, nutrientes e intercambio de metabolitos. La producción local de prostaglandinas F_{2α}, E₂ (que estimulan la contracción) y prostaciclina (que inhibe la contracción) quizás tiene función importante en la regulación del patrón de contracción y relajación de las capas musculares longitudinal y circular de las salpinges.³¹

LA FERTILIZACIÓN

Cuando los espermatozoides entran en el aparato reproductor femenino, experimentan el proceso de capacitación. Durante la capacitación, las proteínas y lípidos de la membrana espermática cambian, incluida la liberación significativa de colesterol de membrana, en preparación para la interacción con el ovocito.³² El es-

permatozoide penetra la capa de células del *cumulus* que rodea al ovocito mediante su motilidad hiperactivada, como consecuencia de la capacitación y de hialuronidasa enlazada a la superficie del espermatozoide por un ancla de glucosilfosfatidil-inositol. La movilidad espermática y la actividad hialuronidasa permiten al espermatozoide moverse a través de la matriz extracelular del *cumulus* para alcanzar la zona pelúcida. Al alcanzar esta zona, el espermatozoide capacitado efectúa la “reacción acrosomal”, un proceso esencial para la fertilización. El acrosoma es un gran gránulo secretorio que contiene proteasas y hialuronidases. En la reacción acrosomal, la membrana externa del acrosoma se fusiona con la membrana plasmática del espermatozoide y los contenidos del primero se vacían.

La fertilización incluye, al menos, dos pasos claves iniciales: la interacción y penetración de la zona pelúcida por el espermatozoide, y la fusión de las membranas del espermatozoide y del ovocito.

La zona pelúcida es una capa gelatinosa, no celular, que rodea al ovocito y al embrión preimplantación, compuesta por glucoproteínas y cuyas funciones principales son el reconocimiento espermático especie-específico (evita la fertilización por espermatozoides no humanos) y la prevención de la polispermia (sólo un espermatozoide podrá fertilizar).

Aunque los mecanismos que permiten interactuar al espermatozoide humano y a la zona pelúcida del ovocito no están totalmente caracterizados, la mayor parte de los estudios sugieren que una glucoproteína compleja en la zona pelúcida interactúa con otra proteína enlazada al carbohidrato de la superficie espermática. La zona pelúcida contiene tres glucoproteínas: ZP1, ZP2 y ZP3. La ZP2 y ZP3 tienen estructura filamentosa, y ZP1 parece unirse a ZP2 y ZP3 en un arreglo tridimensional complejo (figura 5).

La ZP3 purificada bloquea de forma dosis-dependiente la capacidad del espermatozoide para unirse a la zona pelúcida. Esto implica que ZP3 es el receptor espermático de la zona. La interacción del espermatozoide con ZP3 induce la reacción acrosomal.³³

Después de completarse la reacción acrosomal, el espermatozoide pierde su afinidad a ZP3 y la continuación de la unión del espermatozoide al ovocito parece ser dependiente de ZP2.

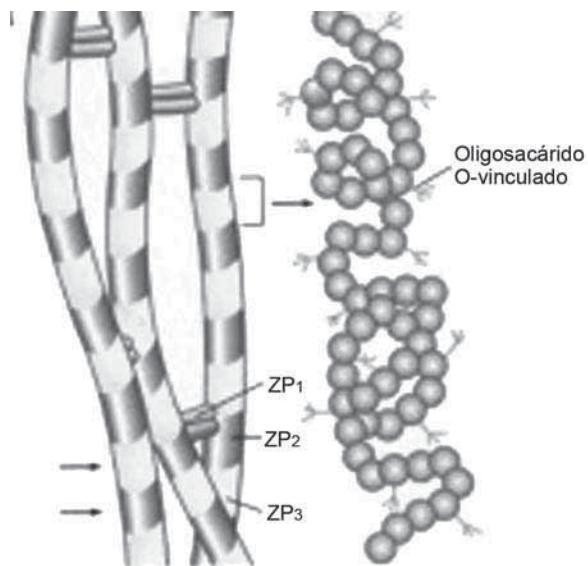


Figura 5. Composición bioquímica de la zona pelúcida.

El espermatozoide penetra la zona pelúcida, en parte, por el impulso mecánico proporcionado por el flagelo y las enzimas hidrolíticas secretadas por el acrosoma, que causan interrupción de la continuidad de la zona pelúcida.

Una pequeña cantidad de proteínas en la superficie del espermatozoide parecen ser responsables de la interacción con ZP3. Éstas incluyen fertilina, galactosil transferasa y ciristestina. B1, 4-galactosiltransferasa en la superficie del espermatozoide son importantes para la reacción acrosomal inducida por ZP3. Fertilina y ciristestina son miembros de la familia ADAM (*A disintegrin and metalloprotease*), proteínas que se enlanzan a integrinas y también tienen actividad proteolítica.

Otra proteína ovocitaria esencial para la fertilización exitosa es la CD9, un miembro de la familia tetraspanina.

Cuando las membranas del espermatozoide y el ovocito se fusionan, ocurre la despolarización de la membrana plasmática del ovocito, que actúa como el bloqueo primario para la polispermia. Posteriormente, se activa la vía de señalamiento celular inositol fosfolípido, que incrementa la concentración de calcio citosólico e induce a los gránulos corticales submembrana para liberar sus contenidos. Los contenidos cambian la cubierta glucoproteica de la zona pelúcida, con la finalidad de

prevenir la unión de espermatozoides mediante la hidrólisis de oligosacáridos de ZP3 y por la división proteolítica de ZP2. Este proceso provoca el bloqueo secundario para la polispermia.

EL EPITELIO TUBARIO Y FLUIDO TUBARIO

El epitelio tubario humano está compuesto por células ciliadas y secretoras que sufren alteraciones cíclicas, debido a cambios en la concentración de hormonas esteroides ováricas.³⁴ En ambas, fimbria y ampolla, las células epiteliales alcanzan su máxima altura, grado de ciliación y frecuencia de latido en la fase folicular tardía. Al final de la fase lútea se observa un poco de atrofia celular y pérdida de cilios, particularmente en la fimbria, con hipertrofia y reciliación que ocurre durante la fase folicular subsiguiente. En contraste, si se logra un embarazo hay mayor atrofia y pérdida de cilios. Estas observaciones indican que la dominancia estrogénica estimula la ciliogénesis, mientras que la dominancia progestacional lleva a la atrofia y desciliación. La infertilidad femenina, presumiblemente por factor tubario, es una característica variable de la discinesia ciliar primaria y del síndrome de Kartagener, que indican la importante función ciliar en el aparato reproductor femenino, pero no absolutamente fundamental para la fertilización *in vivo*.^{35,36}

El transporte de gametos, la fertilización y el desarrollo temprano del embrión ocurren en un ambiente líquido creado por el epitelio tubario. La producción de líquido tubario por trasudación selectiva y secreción cambia durante el ciclo en primates.^{37,38} El líquido tubario se acumula de 1 a 3 mL cada 24 horas, con incremento significativo en la acumulación durante la ovulación. Se piensa que las células primarias responsables de la secreción del líquido en el oviducto son no-ciliadas, que mantienen un potencial eléctrico transmural mediante el flujo de iones de cloro. Los mecanismos de secreción de líquido tubario y su regulación por hormonas esteroides, neurotransmisores y mediadores inflamatorios no están completamente entendidos. El conocimiento de la composición del líquido tubario ha proporcionado información para el desarrollo de medios de cultivo, fertilización *in vitro* y desarrollo embrionario temprano.³⁸⁻⁴⁰ El líquido tubario está enriquecido con bicarbonato, en comparación del plasma, para facilitar la capacitación

del esperma mediante la activación de adenilciclasa espermática soluble; el bicarbonato también estimula la separación de la corona radiada del huevo. El alto contenido de bicarbonato del líquido tubario se mantiene por la actividad de la anhidrasa carbónica en las células del epitelio tubario.

Hay variaciones cíclicas en el contenido de nutrientes del líquido tubario, que puede influenciar el desarrollo del embrión humano *in vitro*.⁴⁰ Tal variación está ejemplificada por la disminución de seis veces en glucosa, de 3.1 a 0.5 mM, de la fase folicular al momento de la ovulación e incremento en lactato de 4.9 nM a 10.5 mM durante el mismo periodo. La concentración de piruvato en el líquido tubario (0.14 a 0.17 mM), un importante sustrato de energía para el embrión inicial, no cambia durante el ciclo. La arginina, alanina y glutamina son los aminoácidos más abundantes en el líquido tubario; estos y muchos otros aminoácidos, excepto la aspargina, suelen encontrarse en concentraciones más altas durante la fase secretoria. La taurina e hipotaurina son constituyentes principales implicados en el mejoramiento de la viabilidad de gametos y embriones preimplantación.

La albúmina es la proteína más frecuente en el líquido tubario, que también contiene proteínas secretorias del epitelio. La oviductina (también conocida como glucoproteína específica del oviducto) es una glucoproteína semejante a la mucina, de alto peso molecular, que se expresa, exclusivamente, en el epitelio del oviducto por la regulación de los estrógenos.⁴¹ La oviductina tiene actividad similar a la citinasa, que puede facilitar su enlace con oligosacáridos en la zona pelúcida. La cubierta de oviductina puede prevenir el embarazo ectópico, formando una barrera entre el embrión y el epitelio tubario. Los oviductos también expresan diversos factores de crecimiento y citocinas que estimulan el crecimiento y desarrollo del embrión.⁴²

La actividad metabólica y secretoria de las células epiteliales tubarias de animales y humanos se ha utilizado en las técnicas de reproducción asistida humana. Diversos protocolos de co-cultivo han aumentado las tasas de implantación y embarazo, lo que indica un efecto benéfico de un ambiente “similar al tubario”. Sin embargo, no se sabe si algunos efectos benéficos del co-cultivo son específicos del epitelio tubario o

se trata de un efecto de salud general de una capa de células somáticas.

EMBRIÓN TEMPRANO E IMPLANTACIÓN

El precigoto se forma cuando el espermatozoide penetra al ovocito. Está compuesto de dos pronúcleos y dos cuerpos polares. El cigoto se forma cuando ocurre la rotura de la membrana pronuclear. Durante este proceso, los cromosomas maternos y paternos se reorganizan y aparecen en la primera división (figura 6). En los pre-embiones de mamíferos, hasta el estadio de ocho células, las blastómeras son totipotenciales y la remoción de blastómeras no necesariamente altera el desarrollo embrionario. Después de ese estadio, las células se diferencian claramente en el pre-embrión; las células superficiales se convierten en el trofoectodermo y darán origen a las estructuras extraembrionarias, como la placenta, y las células internas forman la masa celular interna que dará origen al embrión. El blastocisto es el estadio del pre-embrión, cuando desarrolla una cavidad interna llena de líquido: el blastocoel. Algunas moléculas de adhesión celular, como la E-caderina, son importantes para los procesos de compactación y cavitación.⁴³

Con el uso de terminología estricta, el estadio embrionario abarca desde el desarrollo de la línea primitiva hasta los pasos iniciales en el desarrollo de todos los órganos principales. En el humano, el estado embrionario inicia 14 días después de la fertilización. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el término embrión se utiliza para describir al producto de la concepción, desde la primera división celular hasta los estadios iniciales del desarrollo de órganos.

Después de ser fertilizado en el ámpula, cerca de la unión ístmico-ampular, el cigoto permanece por 72 horas.⁴⁴ Durante este periodo experimenta los procesos de división celular y compactación para formar la mórula. Debido a la influencia de los esteroides ováricos, del sistema nervioso autónomo y del embrión mismo, la mórula es transportada a través del istmo y la porción intersticial de la salpinge a la cavidad uterina.²⁶

La teoría de “descargas en espigas” señala que los cigotos se mueven a lo largo del istmo por contracciones

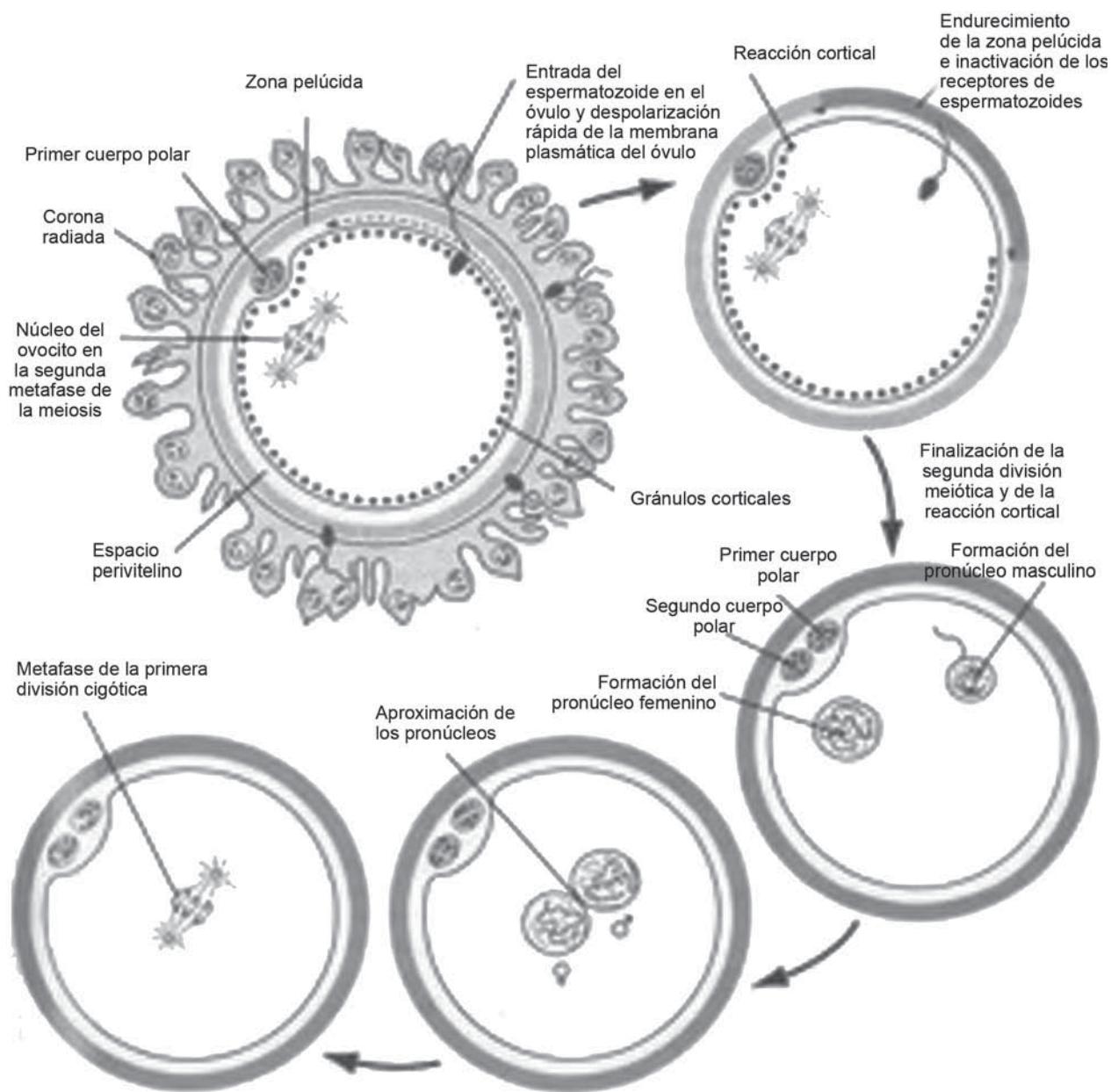


Figura 6. Secuencia de eventos después de la fertilización.

tubarias, en el sentido que se mueven lejos de una región activa y dentro de áreas inactivas. La progesterona puede acortar la región proximal inactiva del istmo e incrementar la frecuencia de las contracciones musculares. Esto alteraría el movimiento al azar del embrión y causaría, también, una tendencia prouterina. Los ovocitos humanos pueden recuperarse de la región ístmica 96 horas

después del pico de LH y, aparentemente, permanecen ahí por un tiempo relativamente breve.

La gonadotropina coriónica humana (hCG) liberada por el embrión temprano puede inducir la expresión de ARNm ciclooxygenasa (COX)-2 en el epitelio tubario, lo cual puede elevar la concentración de prostaciclina, que favorecería la apertura de los esfínteres tubarios.

Después de la entrada de la mórlula en la cavidad uterina (cuatro días después de la fertilización), se establece la polaridad celular y con ello ocurre la diferenciación del linaje celular para formar un blastocisto. El blastocisto empieza a expresar y transcribir más de 500 genes previamente inactivos, y es “activado” para liberarse de la zona pelúcida, 72 horas después de entrar a la cavidad uterina. La salida de la zona pelúcida o eclosión (*hatching*), según los estudios en modelos animales, se debe a la presión hidrostática producida por el blastocisto en expansión, y a la acción de las enzimas proteolíticas liberadas por el blastocisto (estripsina) y el endometrio (triptasa) que destruyen la zona pelúcida.⁴⁵⁻⁴⁷ Ocurre la formación de un pequeño orificio en el polo abembrionario de la zona pelúcida, por donde el blastocisto escapa e inicia el proceso de implantación.⁴⁸

La comunicación bioquímica entre el blastocisto y el endometrio ocurre antes, durante y después de la eclosión. La gonadotropina coriónica liberada por el blastocisto y las citocinas liberadas por el blastocisto y el endometrio inician el proceso de señalamiento esencial para la implantación. Coincidientemente, los esteroides ováricos preparan al útero para la implantación. El incremento preovulatorio en la secreción de 17 β -estradiol estimula la proliferación y diferenciación de las células epiteliales endometriales. El marcado incremento en la producción de progesterona, después de la ovulación, causa edema del estroma endometrial, lo que produce el cierre efectivo de la luz de la cavidad uterina y permite que el blastocisto se mantenga en íntimo contacto con el epitelio endometrial.

La implantación se inicia seis a siete días después de la fertilización.⁴⁹ El blastocisto sólo puede unirse al endometrio durante una “ventana crítica de implantación”, que corresponde al periodo de los días 19 a 24 del ciclo menstrual. La implantación se divide en tres estadios: aposición, adhesión e invasión.⁵⁰ El útero juega un papel crítico para el éxito de cada estadio.

Al momento de la aposición, el polo embrionario del blastocisto se orienta hacia el endometrio. El endometrio, por la influencia de la progesterona, forma proyecciones epiteliales apicales en su membrana llamadas pinopodos. Los pinopodos interdigitán con microvellosidades que se forman en la superficie del sincitiotrofoblasto apical. Los pinopodos se adhieren a las células del trofoectodermo,

cercano a la masa celular interna del blastocisto, mediante moléculas de adhesión celular, como la E-caderina presente en la membrana del pinopodo.⁵¹ La localización de la aposición y adhesión se determina por la expresión del blastocisto, de moléculas de aposición y adhesión, como integrinas, laminina, fibronectina, y MUC-I por la influencia de citocinas locales y derivadas del blastocisto (factor de crecimiento epidérmico unido a heparina, factor inhibidor de leucemia e IL-11).^{52,53}

Cuando se completa la adhesión del blastocisto al endometrio, empieza la invasión y el trofoblasto penetra el epitelio uterino. En el día 12, después de la fertilización, el blastocisto se encuentra completamente incluido en el estroma subepitelial, y el epitelio uterino crece para cubrir el sitio de implantación.⁵⁴

La penetración del trofoblasto es seguida por la decidualización del endometrio. Este último implica un proceso de diferenciación morfológica y bioquímica del endometrio.

El estroma decidualizado representa una capa de tejido permisivo y simultáneamente restrictivo de la invasión del trofoblasto y la placentación; su reestructuración es decisiva para la morfogénesis de la placenta y el establecimiento de la circulación uteroplacentaria. Además, el estroma decidualizado representa la “arena” donde el semialoinjerto fetal es expuesto a las células maternas inmunológicamente competentes. Mientras crea un ambiente hospitalario para la invasión del trofoblasto, la decidua también establece límites en este proceso para prevenir la penetración excesiva y la destrucción tisular más allá de sus límites.

Fuera del escudo trofoblástico penetrante del blastocisto, el citotrofoblasto mononuclear fluye para invadir el endometrio decidualizado completo y el tercio interno del miometrio, así como la vasculatura materna.⁵⁵ Esto inicia el proceso de placentación y coloca al trofoblasto fetal en contacto directo con la sangre materna. Cuando dicho contacto se establece, la gonadotropina coriónica humana (hCG) puede mediarse en la circulación materna. Aunque los mecanismos moleculares y celulares responsables de la invasión no son bien comprendidos, queda claro que se necesitan múltiples señales para sincronizar la maduración del blastocisto y la receptividad uterina, incluidos los esteroides sexuales y las hormonas

peptídicas, los factores de crecimiento, las citocinas, los factores inmunológicos y angiogénicos.^{49,56}

REFERENCIAS

1. Nilsson L, Hamberger L. Nacer. La gran aventura. 1^a ed. México: Salvat Editores, 1990;pp:1-213.
2. Barbieri RL. Assisted reproduction. In: Yen SS, Jaffe RB, editors. Reproductive endocrinology. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003;pp:839.
3. Adashi EY. The ovarian life cycle. In: Yen SSC, Jaffe RB editors. Reproductive endocrinology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991;pp:181-237.
4. Ross GT, Schreiber JR. The ovary. In: Yen SSC, Jaffe RB editors. Reproductive endocrinology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986;pp:115-39.
5. Gougeon A, Chayny GBN. Morphometric studies of small follicles in ovaries of women at different age. *J Reprod Fertil* 1987;81:433-41.
6. Pelers H. Intrauterine gonadal development. *Fertil Steril* 1976;27:493-504.
7. Himelstein-Braw A, Byskov AG, Peters H, Faber M. Follicular atresia in the infant human ovary. *J Reprod Fertil* 1976;46:55-63.
8. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Human Reprod* 1986;1:81-96.
9. Zoller LC, Weiss J. Identification of cytochrome P-450 and its distribution in the membrana granulosa of the preovulatory follicle using quantitative citochemistry. *Endocrinology* 1979;103:310-7.
10. Hillensjo T, Magnusson C, Svensson U, Thelander H. Effects of LH and FSH on progesterone synthesis in cultures rat cumulus cells. *Endocrinology* 1981;108:1920-9.
11. Lawrence TS, Dekel M, Beers WH. Binding of human chorionic gonado-tropin by rat cumuli, oophori and granulosa cells: A comparative study. *Endocrinology* 1980;106:1114-22.
12. Magnusson C, Billing H, Aneroth P, Ross P, Hillensjo T. Comparison between the progestin secretions responsiveness to gonadotropins of rat cumulus and mural granulosa cells *in vitro*. *Acta Endocrinol* 1982;101:611-9.
13. Erickson GB, Macgoffin DA, Hofeditz C. The ovarian androgen producing cells: a review of structure/function relationships. *Endocr Rev* 1985;6:371-84.
14. Goodman AL, Hodgen GD. The ovarian triad of the primate menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 1983;39:1-14.
15. Ryan KJ, Petro Z. Steroid biosynthesis by human ovarian granulosa and thecal cells. *J. Clin Endocrinol Metab* 1966;20:46-57.
16. Bjersing L. On the morphology and endocrine function of granulosa cells of ovarian follicles and corpora lutea. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1967;125:5-24.
17. Fritz MA, Speroff L. The endocrinology of the menstrual cycle. The interaction of folliculogenesis and neuroendocrine mechanisms. *Fertil Steril* 1982;38:509-22.
18. Terranova PF, Greenwald GS. Increased ovulation rate in the cyclic guinea pig after a single injection of an antiserum to LH. *J Reprod Fertil* 1981;61:37-49.
19. Hodgen GD. The dominant follicle. *Fertil Steril* 1982;38:281-97.
20. Gebauer H, Linder HR, Amsterdam A. Synthesis of heparin like glyco saminoglycans in rat ovarian slices. *Biol Reprod* 1978;18:350-8.
21. Espey LL. Ovarian proteolytic enzymes and ovulation. *Biol Reprod* 1974;10:216-21.
22. Frederick JL, Shimanuki T, diZerega GS. Initiation of angiogenesis by human follicular fluid. *Science* 1984;224:389-94.
23. Moghissi KS, Wallach EE. Unexplained infertility. *Fertil Steril* 1983;39:5-21.
24. Moghissi KS. Postcoital test: physiologic basis, technique and interpretation. *Fertil Steril* 1975;21:213-25.
25. Asch R, Acosta A. Avances en reproducción humana. 1^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1988;pp:98-130.
26. Croxatto HB. Physiology of gamete and embryo transport through the fallopian tube. *Reprod Biomed Online* 2002;4:160-9.
27. Pacey AA, Hill CJ, Scudamore IW, Warren MA, et al. The interaction *in vitro* of human spermatozoa with epithelial cells from the human uterine (fallopian) tube. *Human Reprod* 1995;10:360-6.
28. Gordts S, Campo R, Rombauts L, Brosens I. Endoscopic visualization of the process of fimbrial ovum retrieval in the human. *Hum Reprod* 1998;13:1425-8.
29. Bateman BG. Surgical management of distal tubal obstruction, are we making progress? *Fertil Steril* 1987;48:523-41.
30. Vizza E, Correr S, Muglia U, Marchioli F, Motta PM. The three-dimensional organization of the smooth musculature in the ampulla of the human fallopian tube: a new morpho-functional model. *Hum Reprod* 1995;10:2400-5.
31. Huang JC, Arbab F, Tumbusch KJ, Goldsby JS, et al. Human fallopian tubes express prostacyclin (PGI) synthase and cyclooxygenases and synthesize abundant PGI. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4361-8.
32. Langlais J, Zollinger M, Plante L, Chapdelaine A, et al. Localization of cholestrylo sulfate in human spermatozoa in support of a hypothesis for the mechanism of capacitation. *Proc Natl Acad USA* 1981;78:7266-70.
33. Florman HM, Wassarman PM. O-linked oligosaccharides on mouse egg ZP3 account for its sperm receptor activity. *Cell* 1985;41:313-24.
34. Verhage HG, Bareither ML, Jaffe RC, Akbar M. Cyclic changes in ciliation, secretion and cell height of the oviductal epithelium in women. *Am J Anat* 1979;156:505-521.
35. Greenstone M, Rutman A, Dewar A, et al. Primary ciliary dyskinesia: Cytological and clinical features. *Q J Med* 1988;67:405-23.
36. Afzelius BA, Camner P, Mossberg B. On the function of cilia in the female reproductive tract. *Fertil Steril* 1978;29:72-74.
37. Leese HJ, Tay JI, Reischl J, Downinig SJ. Formation of Fallopian tubal fluid: Role of a neglected epithelium. *Reproduction* 2001;121:339-46.

38. Tay JI, Rutherford AJ, Killick SR, Maguiness SD, et al. Human tubal fluid: production, nutrient composition and response to adrenergic agents. *Hum Reprod* 1997;12:2451-6.
39. Gardner DK, Lane M, Calderon I, Leeton J. Environment of the preimplantation human embryo *in vivo*: metabolite analysis of oviduct and uterine fluids and metabolism of cumulus cells. *Fertil Steril* 1996;65:349-53.
40. Devreker F, Englert Y. *In vitro* development and metabolism of embryo up to the blastocyst stage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:51-56.
41. Buhi WC. Characterization and biological roles of oviduct-specific, oestrogen-dependent glycoprotein. *Reproduction* 2002;123:355-62.
42. Yeung WSB, Lee CKF, Xu JS. The oviduct and development of the preimplantation embryo. *Reprod Med Rev* 2002;10:21.
43. Reithmacher D, Brinkman V, Birchmeier C. A targeted mutation in the mouse E-cadherin gene results in defective pre-implantation development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(3):855-9.
44. Croxatto HB, Ortiz ME, Diaz S, Hess R, et al. Studies on the duration of egg transport by the human oviduct. II. Ovum location at various intervals following luteinizing hormone peak. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:629-34.
45. Perona RM, Wassarman PM. Mouse blastocysts hatch *in vitro* by using a trypsin-like proteinase associated with cells of mural trophectoderm. *Dev Biol* 1986;114:42-52.
46. Lee DR, Lee JE, Yoon HS, Lee HJ, et al. The supplementation of culture medium with protease improves the hatching rate of mouse embryos. *Hum Reprod* 1997;12:2493-8.
47. O'Sullivan CM, Ungarian JL, Singh K, Liu S, et al. Uterine secretion of ISP1 & 2 tryptases is regulated by progesterone and estrogen during pregnancy and the endometrial cycle. *Mol Reprod Dev* 2004;69:252-9.
48. Sawada H, Yamazaki K, Hoshi M. Trypsin-like hatching protease from mouse embryos: evidence for the presence in culture media and its enzymatic properties. *J Exp Zool* 1990;254:83-87.
49. Vigano P, Mangioni S, Pompei F, Chiodo I. Maternal-conceptus cross talk-a review. *Placenta* 2003;24:S56-61.
50. Enders AC, Schlaefke S. A morphological analysis of the early implantation stages in the rat. *Am J Anat* 1967;120:185-226.
51. Lopata A, Bentin-Ley U, Enders A. "Pinopodes" and implantation. *Rev Endocr Metab Disord* 2002;3:77-86.
52. Giudice LC. Potential biochemical markers of uterine receptivity. *Hum Reprod* 1999;14(Suppl. 2):3-16.
53. Thatthiah A, Carson DD. MT1-MMP mediates MUC1 shedding independent of TACE/ADAM17. *Biochem J* 2004;382:363-73.
54. Benirschke K, Kaufmann P. Early development of the human placenta. In: Benirschke K, Kaufmann P, eds. *Pathology of the human placenta*. 1st ed. New York: Springer-Verlag, 1991;pp:13-21.
55. Pijnenborg R, Robertson WB, Brosens I, Dixon G. Review article: trophoblast invasion and the establishment of haemochorionic placentation in man and laboratory animals. *Placenta* 1981;2:71-91.
56. Norwitz ER. Defective implantation and placentation: laying the blueprint for pregnancy complications. *Reprod Biomed Online* 2006;13:591-9.