



Falla de implantación: madre o embrión

Raphael Obiala E

Resumen

El éxito de las tecnologías de reproducción asistida ha ido en aumento desde el nacimiento de la primera bebé de probeta; hoy día, sin embargo, hay un número de factores que quedan por aclararse, como: la influencia de la integridad de los gametos masculinos y femeninos en la fecundación, el desarrollo del embrión, así como la influencia de la hiperestimulación ovárica controlada, marcadores de la receptividad endometrial, anomalías uterinas y factores inmunológicos que afectan la expresión genética y molecular. La mejor comprensión de estos mecanismos permitirá aumentar la tasa de implantación, de embarazos clínicos y de nacimientos de bebés sanos en pacientes sometidos a técnicas de reproducción asistida. Este artículo describe los factores implicados de la madre o del embrión en la falla de implantación y cuál de éstos se ve con mayor frecuencia. Existen diferentes factores que favorecen que ocurra una falla en la implantación, algunos artículos mencionan que puede deberse a causas embrionarias, uterinas o sistémicas.

PALABRAS CLAVE: falla de implantación.

Reproducción 2018 January;9(1):5-16.

Implantation failure: mother or embryo.

Raphael Obiala E

Abstract

The success of assisted reproductive technologies has been increasing since the birth of the first test-tube baby. Nowadays, however, there are a number of factors that remain to be clarified, such as: the influence of the integrity of male gametes and females in fertilization, the development of the embryo, as well as the influence of controlled ovarian hyperstimulation, markers of endometrial receptivity, uterine abnormalities and immunological factors that affect genetic and molecular expression. A better understanding of these mechanisms will allow us to increase the rate of implantation, clinical pregnancies and births of healthy babies, in patients subjected to assisted reproduction techniques. This paper describes the factors involved of the mother or the embryo in the implantation failure and which of these are seen more frequently. There are different factors that favor the occurrence of a failure in the implantation, some articles mention that it may be due to embryonic, uterine or systemic causes.

KEYWORDS: implantation failure

Hospital Santa Rosa de Lima. Clínica de la Fertilidad de Ensenada, Ensenada, Baja California, México.

Recibido: mayo 2017

Aceptado: noviembre 2017

Correspondencia

Dr. Raphael Obiala E
obialaivf@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Obiala ER. Falla de implantación: madre o embrión. Reproducción (México). 2018 enero;9(1):5-16.

ANTECEDENTES

La implantación es el proceso por el que el embrión, en etapa de blastocisto, se introduce en el endometrio. Después de la fecundación, el embrión es transportado a través de las trompas de Falopio y llega a la cavidad del útero donde hace contacto con el revestimiento epitelial del endometrio, que expresa integrinas, que favorecen la adhesión del blastocisto a los seis o siete días posfertilización. Enseguida el producto se introduce en el estroma endometrial y el sitio inicial de penetración es recubierto por epitelio.

Es muy importante la sincronización entre el endometrio secretor, que proporciona un ambiente celular y nutricional adecuado a través de la producción de glucógeno, lípidos y la maduración del blastocisto, que consiste en la pérdida de la zona pelúcida, la diferenciación del trofoblasto en sincitio y citotrofoblasto, y la expresión de complejos de histocompatibilidad.¹

Años atrás se creía que el factor femenino era causa de la falla de implantación, hoy día, gracias a los estudios y a la tecnología, se sabe que existen diferentes factores que influyen en la infertilidad y que se ven afectados varones y mujeres.

A continuación se describen las diferentes características de los factores que influyen en la implantación.

Factores que influyen en la implantación

Factor masculino

Un estudio realizado en Francia reportó que el factor masculino, como único factor, es responsable de 20% de los casos de infertilidad, y contribuye a la infertilidad de pareja hasta en 50% de las ocasiones. Cuando se está frente a

un factor masculino, casi siempre se observará una alteración cuantitativa o cualitativa de uno o más parámetros seminales.¹

Las estadísticas realizadas en México reportan que el factor masculino como causa individual participa en 30 a 40% de la infertilidad de la pareja.²

Existen múltiples causas de infertilidad masculina (**Cuadro 1**), que pueden ser congénitas, adquiridas o secundarias a una enfermedad pretesticular (eje hipotálamo-hipófisis-gónadas), testicular o posttesticular (desde el testículo hasta los conductos eyaculadores).³

En 30 a 40% de los casos no se identifica ningún factor asociado con infertilidad masculina (infertilidad masculina idiopática). Estos varones consultan sin antecedentes de problemas

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial de la infertilidad masculina

Causas pretesticulares

Hipogonadismo hipogonadotrófico congénito
Afección hipofisaria: tumores, enfermedades infiltrativas e infartos
Enfermedad suprarrenal: tumores e hiperplasia suprarrenal congénita
Infecciones sistémicas, incluidas enfermedades virales y tuberculosis
Neoplasias sistémicas
Abuso de esteroides anabólicos

Causas testiculares

Varicocele
Síndrome de Klinefelter
Microdeleciones del cromosoma Y
Tumores de células germinales
Tumores de células de Leydig o de células de Sertoli
Insuficiencia testicular idiopática
Daño vascular o traumático
Orquitis previa
Exposición a gonadotoxinas: quimioterapia, radiación, fármacos, calor

Causas posttesticulares

Obstrucción epididimaria congénita, iatrogénica o posinflamatoria
Obstrucción de conductos deferentes congénita, iatrogénica o posinflamatoria
Obstrucción de conductos eyaculadores
Disfunción sexual o eyaculatoria



de fertilidad y tienen resultados normales en la exploración física y las pruebas analíticas endocrinológicas.

Mediante el análisis de espermatobioscopia directa, puede evaluarse la capacidad reproductiva del varón, esta prueba es una herramienta básica, sencilla y rápida que da información para determinar la calidad reproductiva del varón y permite identificar la severidad del factor masculino en la infertilidad y establecer las posibles estrategias terapéuticas para la pareja.

Los valores de referencia de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicados en el manual *"WHO Laboratory Manual for the examination and processing of human semen"* (5ª edición) 2010, determinan los criterios actuales para el análisis de espermatobioscopia directa (**Cuadro 2**).

Cuando los resultados de la espermatobioscopia directa son anormales según los criterios de la OMS en al menos dos pruebas, está indicada

una investigación andrológica más profunda. Es importante distinguir entre las siguientes situaciones:

Oligozoospermia: < 15 millones de espermatozoides/mL. Puede ser resultado de la recolección incompleta de la muestra, baja testosterona, eyaculación retrógrada u obstrucción de los conductos eyaculadores. Esta última se sospecha cuando el semen tiene pH < 7.2 con baja fructosa (ausencia del aporte alcalino, rico en fructosa, de las vesículas seminales).³

Astenozoospermia: movilidad progresiva < 32% de espermatozoides móviles o movilidad total menor a 40%.⁴ Las causas más comunes son el hipogonadismo, varicocele, defectos espermáticos ultraestructurales, anticuerpos antiespermáticos, o puede ser idiopática. Los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico adquirido deberán ser investigados en busca de tumores hipofisarios, funcionales o no, con determinaciones hormonales de prolactina y evaluación imagenológica de esta glándula.⁵

Cuadro 2. Valores de referencia (1999) y los nuevos (2010) del límite de referencia inferior (LRI) en espermatobioscopias; entre paréntesis se muestra el intervalo de confianza de 95%

	1999, 4ª edición Valor de referencia	2010, 5ª edición Límite inferior de referencia (LRI)
Licuefacción	Total a 60 min	Total a 60 min
pH	7.2-7.8	≥ 7.2
Volumen	2 mL	1.5 mL (1.4-1.7)
Concentración espermática	20 x 10 ⁶ /mL	15 x 10 ⁶ /mL (12-15)
Concentración total	40 x 10 ⁶	39 x 10 ⁶ (33-46)
Movilidad total (progresivos + no progresivos)	No detallada	40% (38-42)
Motilidad progresiva	50%	32% (31-34)
Viabilidad	75%	58% (55-63)
Formas normales	15%	4% (3-4)
Leucocitos	< 1 x 10 ⁶ /mL	< 1 x 10 ⁶ /mL
Mar test*	< 50% espermatozoides unidos a partículas	< 50% espermatozoides unidos a partículas
Immunobeads	< 50% espermatozoides unidos a partículas	< 50% espermatozoides unidos a partículas

* Prueba de anticuerpos.

Teratozoospermia: < 4% de formas normales. Se ha relacionado con fracaso en técnicas de reproducción asistida como fertilización *in vitro* (FIV) o inseminación intrauterina (IUI). No se ha descrito una clara influencia en el éxito en embarazos producto de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) o embarazos espontáneos.⁶

A menudo, las tres situaciones se dan simultáneamente en forma de síndrome de oligoastenoteratospermia (OAT). En los casos extremos de este síndrome (< 1 millón de espermatozoides/mL), como en la criptozoospermia, ausencia total o ambos, como la azoospermia, existe mayor incidencia de obstrucción del aparato genital masculino y anomalías genéticas.⁴

La infertilidad masculina idopática quizá pueda explicarse por varios factores, entre ellos, trastornos endocrinos como consecuencia de la contaminación ambiental, radicales reactivos del oxígeno o anomalías genéticas.

Factores genéticos masculinos

La frecuencia de anomalías cromosómicas es inversamente proporcional a la concentración espermática; es decir, mientras que las anomalías cromosómicas pueden encontrarse incluso en 1% en la población general, 5% corresponde a varones oligozoospermicos y aumenta hasta 10-15% en varones azoospermicos.⁵

Entre las anomalías genéticas masculinas vinculadas con la falla de implantación podemos destacar mosaicismo, translocaciones y deleciones; la mayor incidencia de estas anomalías son translocaciones recíprocas (en las que ocurre el intercambio de material entre dos cromosomas no homólogos) o robertsonianas (cuando hay fusión de la región centromérica de dos cromosomas acrocéntricos) y están influidas por el tamaño y el contenido de segmentos cro-

mosómicos reorganizados, son responsables de incluso un tercio de las fallas de implantación y pérdida gestacional. Su incidencia es de 3 a 6% en las parejas en las que sólo uno es afectado.⁷

El síndrome de Klinefelter es la anomalía más frecuente de los cromosomas sexuales. Los varones adultos con síndrome de Klinefelter tienen testículos pequeños y firmes, carentes de células germinales. El fenotipo puede variar entre un varón normalmente virilizado y otro con signos de carencia de andrógenos, como distribución femenina del cabello, vello corporal escaso y brazos y piernas largos debido a un cierre tardío de las epífisis. En los varones con síndrome de Klinefelter la función de las células de Leydig con frecuencia está alterada.⁸

Factores genéticos femeninos

Las anomalías müllerianas son un grupo de enfermedades congénitas que puede definirse como la falta de uno o más pasos que forman parte del desarrollo de los conductos de Müller o alteraciones en su fusión,⁹ que puede afectar la fertilidad; algunos de estos malos resultados obstétricos y ginecológicos se relacionan con aborto espontáneo recurrente, parto prematuro y muerte fetal intrauterina, entre otros.^{10,11}

Sin embargo, este tipo de anomalías a menudo no tienen signos durante la niñez o adolescencia, hasta que se producen pérdidas de embarazo recurrentes o hay irregularidades menstruales. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que muchas mujeres con anomalías congénitas de Müller logran el éxito reproductivo sin ser diagnosticadas previamente.¹⁰

El diagnóstico y la clasificación de estas anomalías son difíciles debido a los métodos diagnósticos. Algunos autores mencionan que la incidencia en la población general es de 1 a 3%, pero muestran resultados adversos y no se ob-



servan mediante los datos clínicos.^{9,10} Hay otros autores que refieren que la prevalencia puede alcanzar 7% al tener en cuenta una revisión de los datos ya existentes y encontrando cambios en los métodos de diagnóstico por imagen.⁹

Existe discrepancia entre las anomalías congénitas más frecuentes, algunos autores refieren que el útero septo, unicorno, bicorne y didelfo son los defectos más comunes; sin embargo, otros mencionan que el útero septo es el más citado como anomalía encontrada.^{10,11}

Las anomalías uterinas están más asociadas con abortos espontáneos, desprendimiento de la placenta, restricción del crecimiento intrauterino, prematuridad, parto instrumental, retención de placenta y muerte intrauterina. Para explicar estos efectos se han propuesto diversas teorías que intentan explicar el peligro asociado con anomalías de Müller, los tres principales son disminución de masa muscular, alteración del flujo sanguíneo en el útero e incompetencia cervical.¹⁰

La alteración del flujo de sangre podría obstaculizar la receptividad endometrial normal y, por tanto, provocar abortos, como es el caso de los pacientes con trombofilia,¹² así como el tejido del septo, que muestra disminución en el suministro de sangre y endometrio anormal, como consecuencia de pérdidas de embarazo y complicaciones obstétricas.¹⁰ Este tipo de anomalías podría afectar la implantación en caso de mujeres que se someten a tratamientos de infertilidad.

Se realizó un estudio en el que los autores trataron de determinar si el sitio de colocación del embrión afecta el resultado del embarazo en pacientes con anomalías cavitarias de útero bicorne, arqueado y septado. El útero se dividió en tres regiones: superior, inferior y media, se organizaron dos grupos de estudio;

el grupo 1 (o control) con cavidad uterina normal y los grupos 2 y 3, con anomalías uterinas. Los autores concluyeron que las mujeres con anomalías uterinas en las que se colocaron los embriones en la región media tuvieron la tasa de embarazo clínico más alta así como de implantación y de embarazos en curso, lo que se atribuyó a la menor interacción del catéter con el fondo uterino que, a su vez, implica mayor reducción en la contractilidad uterina. Además de que los embriones pueden preferir los sitios de endometrio que suponen un flujo más abundante de sangre, por lo que la región media puede ser la región ideal, que es más receptiva a la implantación del embrión y la parte inferior no es la ideal. En contraste, en las mujeres que tenían un útero normal la colocación del embrión no variaba la tasa de implantación y de embarazo.^{13,14}

Anomalías uterinas adquiridas

Hidrosalpinx

Se define como una enfermedad inflamatoria con obstrucción distal de la trompa de Falopio y la acumulación de líquido que está estrechamente asociado con tasas bajas de implantación y riesgo de aborto espontáneo.¹⁵

Se ha mencionado como probable mecanismo etiopatogénico la alteración de la receptividad por anomalías en el desarrollo, diferenciación endometrial y el barrido mecánico del blastocisto. También se han mencionado alteraciones espermáticas secundarias al fluido de hidrosalpinx, como disminución de la movilidad y probables alteraciones acrosómicas, que como consecuencia impiden el desarrollo embrionario adecuado *in vitro*, probablemente secundario a sus deficiencias en nutrientes.¹⁶

En un estudio retrospectivo observacional, cuyo objetivo fue comparar la expresión de

pinopodos, factor inhibidor de leucemia (LIF), integrina- β 3 y mucina 1 (MUC1), que intervienen en la activación plaquetaria y la trombosis en el endometrio antes de la implantación en mujeres con y sin hidrosalpinx, se concluyó que la proporción y la densidad de los pinopodos no fueron afectadas por la existencia de líquido del hidrosalpinx; sin embargo, en las pacientes con esta anomalía se redujo significativamente la presencia de factor inhibidor de leucemia, integrina- β 3 y la expresión de mucina 1, que son factores importantes en la ventana de implantación.¹⁵

Asimismo, está la endometriosis, caracterizada por ser una enfermedad compleja por la existencia de glándulas y estroma endometrial en lugares ectópicos.¹⁶ Su prevalencia es difícil de estimar en la población, se encuentran discrepancias en su incidencia en mujeres en edad reproductiva, que varía entre 2 y 10% y que puede alcanzar 40 a 48% en pacientes con síntomas.¹⁷

Aun así, las mujeres con endometriosis pueden ser totalmente asintomáticas o mostrar síntomas, como dolor pélvico e infertilidad, una de las teorías aceptadas que explican la patogenicidad de la menstruación retrógrada es la relacionada con el transporte de células endometriales a la cavidad pélvica; sin embargo, es una teoría incompleta, porque se han encontrado casos raros de endometriosis en los pulmones, cerebro y en otros tejidos blandos.^{17,18}

Según el sistema de clasificación de la actual Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) 1997, la endometriosis se divide en estadio I (mínima), II (leve), III (moderada) y IV (severa); se describen ciertos rasgos para encontrar la enfermedad, propagación de la misma, descripción morfológica, etc.; sin embargo, esta organización no tiene correlación con los síntomas de dolor, entre otros aspectos.¹⁹

No obstante la influencia de la endometriosis mínima y leve en la fertilidad todavía sigue siendo polémica, un estudio examinó si el tratamiento de estos dos tipos de endometriosis con la erradicación quirúrgica mejora los resultados de la FIV en pacientes infértiles; encontró que las lesiones de la extirpación completa de la endometriosis mínima y leve generan menos tiempo para la aparición del primer embarazo y mayor tasa de embarazo acumulada.²⁰ Hay estudios que mencionan que no hay evidencias para apoyar que el tratamiento de la endometriosis antes de la FIV mejore las tasas de éxito.

Se han sugerido varios mecanismos que justifican la subfertilidad inexplicada en pacientes con endometriosis, como la foliculogénesis alterada, la reducción de la fecundación, la distorsión de la anatomía pélvica y los defectos en la implantación. Un ejemplo de las alteraciones es la expresión génica en el endometrio de mujeres con endometriosis, en comparación con aquellas sin esta anomalía.¹⁸

Se cree que la endometriosis también puede participar en el desarrollo y la calidad de los embriones, y los investigadores han intentado determinar si el ambiente es diferente en las mujeres con endometriosis.¹⁹ Se realizó un estudio para examinar el efecto del líquido peritoneal en pacientes con esta anomalía en el citoesqueleto de los ovocitos de metafase II; los autores concluyeron que no existe alteración del citoesqueleto del ovocito que podría ser una de las causas de la mala calidad de estos embriones, ya que el huso mitótico, que es esencial para asegurar la segregación del cromosoma adecuado de MI a MII podría ser la causa de la infertilidad.²¹

En esta última parte, se ha descrito, principalmente en los trabajos de IVI, la influencia del microambiente que genera la endometriosis en los ovocitos, donde se discute si está afectada la calidad ovocitaria más que la endometrial. Por



ello, las pacientes con endometriosis pueden lograr embarazos con ovocitos donados.²²

Fibromas uterinos

Los leiomiomas uterinos, también conocidos como miomas o fibromas, son los tumores benignos del músculo liso más comunes en el aparato genital femenino y se asocian con subfertilidad y pérdida temprana del embarazo.²³ Los leiomiomas tienden a ser múltiples y se clasifican según su localización anatómica en intramurales, subserosos, submucosos, cervicales y ectópicos.²⁴ La mayor parte de ellos son asintomáticos; sin embargo, pueden causar dolor, complicaciones en el embarazo e infertilidad.²³⁻²⁵

Existen consideraciones teóricas que explican cómo los fibromas pueden perjudicar la fertilidad y la más común es la distorsión de la cavidad endometrial con lo que se reducen las tasas de implantación. Otra teoría es la alteración del útero y la alteración en la migración de espermatozoides debido a contractilidad uterina y a los cambios en el medio de la cavidad endometrial que pueden ser desagradables también para el embrión, como el deterioro de la irrigación sanguínea del endometrio.²⁶ Sin embargo, la mayoría de las mujeres con fibromas son fértiles y generalmente asintomáticas, por lo que se piensa que la existencia de estos tumores no afecta su reproducción.

Se realizó un estudio retrospectivo para investigar el efecto de los miomas intramurales, subserosos y submucosos en el resultado de técnicas de reproducción asistida; los autores observaron que las tasas de embarazo e implantación fueron significativamente menores en los grupos de pacientes que tenían miomas intramurales y submucosos, incluso cuando no había ninguna deformación de la cavidad uterina;²⁶ Sin embargo, los estudios señalan que los pacientes pueden mejorar su fertilidad

después de la extirpación de estos tumores y otros indican que todavía es cuestionable pensar que la intervención de los miomas aportaría algún beneficio, donde los síntomas sólo son pérdida recurrente de embarazo y subfertilidad.^{26,27}

Factores inmunológicos

El sistema inmunológico tiene la función de proteger al cuerpo a través de la prevención de enfermedades infecciosas, la aparición de cáncer y contaminación del genoma.²⁸ Durante el embarazo el sistema inmunológico materno tiene el reto de tolerar la persistencia de células fetales no autónomas semi-allogénicas en tejido materno porque el proceso de implantación es una invasión del endometrio por el trofoblasto, similar a la invasión de un tumor a un tejido, causa inflamación y liberación de moléculas activas.²⁹ Estas moléculas son liberadas por las poblaciones de linfocitos T, que son activadas por la existencia de antígenos que se expresan en las células del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).

Este complejo da lugar a una expresión alta de proteínas que inhiben la activación de los linfocitos y matan los linfocitos activados; así como la expresión de proteínas que protegen contra anticuerpos citotóxicos. El MHC clásico contiene genes altamente polimórficos que determinan la capacidad para tolerar los injertos de tejidos entre individuos. Los dos tipos principales de MHC son de clase I y II (HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ y -DP); en los seres humanos toman el nombre de antígeno de leucocito humano (HLA) [**Cuadro 3**]. Éstos limitan los linfocitos T CD8+ y CD4+, respectivamente.²⁸

Durante la implantación se produce una gran producción de citocinas proinflamatorias producidas por los linfocitos Th1, lo que es perjudicial para el embarazo. Se ha observado que en la

Cuadro 3. Genes del antígeno leucocitario humano; HLA expresada por el trofoblasto y los receptores específicos expresados en leucocitos deciduales³⁰

Gen	Función	Receptor HLA
HLA-C	Presentación de Ag a las células T CD8+ Inhibición de citotoxicidad de células NK	TRC KIR2DL1/2/3 KIR2DS1/2
HLA-E	Expresión de péptidos HLA-A, -B, -C Inhibición de citotoxicidad de células NK Presentación de Ag a las células T CD8+	TCR NKG2A NKG2C
HLA-F	Desconocido	LILRB1 (ILT-2) LILRB2 (ILT-4)
HLA-G	HLA-G participa en la inhibición de la toxicidad e inducción de tolerancia inmunitaria en las células NK	KIR2DL4 LILRB1 (ILT-2) LILRB2 (ILT-4)

decidua las citocinas tipo 1 inhiben la invasión del trofoblasto (**Figura 1**); estudios recientes demostraron que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) estimula la apoptosis en células de trofoblasto humano junto con el IFN- γ , y así restringen la profundidad de la infiltración trofoblástica.²⁸

El trofoblasto no es rechazado por el endometrio porque no hay expresión de los antígenos HLA del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Asimismo, al principio del embarazo una relación entre IFN- γ /IL-6 tiene efecto autocrino porque toma lugar la producción de citocinas, factores de crecimiento y de la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG). Esta hormona es una de las primeras moléculas que produce el embrión, es el marcador más específico que indica su presencia.

La HCG actúa como inmunosupresor, como factor de crecimiento que promueve la proliferación del citotrofoblasto y diferenciación en el sincitiotrofoblasto, también puede participar en la adhesión de trofoblastos al endometrio

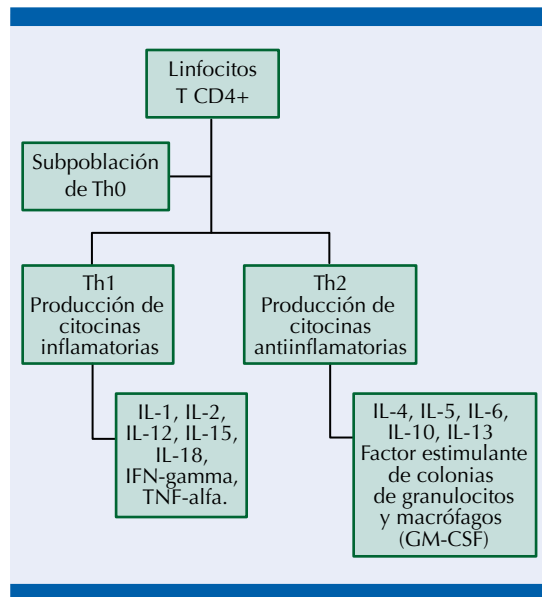


Figura 1. Citocinas inflamatorias y antiinflamatorias producidas a partir de los linfocitos Th. Las citocinas Th2 inhiben las citocinas Th1.

materno, así como también en la actividad de proteasa. Las concentraciones más altas de hCG se encuentran en la zona en donde el trofoblasto hizo contacto con el endometrio.³⁰⁻³²

Los estudios que usaron como modelos primates babuinos demostraron que la hCG es el signo principal de la existencia del trofoblasto, rescata al cuerpo lúteo y modula el ambiente uterino en preparación para la implantación.³³

El desarrollo trofoblástico depende de los genes expresados sólo por los alelos derivados del padre y la proliferación trofoblástica normal se mantiene por el contacto con la célula interna sólida. La diferenciación del trofoblasto a citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto se produce en pocos días.³²

Durante el embarazo hay aumento en los linfocitos Th2 y Th1 debido a la alta concentración de progesterona y estrógeno durante el embarazo,



que produce el desvío de la diferenciación de las células Th, lo que resulta en la inhibición de la actividad citotóxica de las células T.³¹

Otras células antiinflamatorias importantes son las células Treg, inhibidores potentes de la respuesta inflamatoria inmunitaria, interactúan con células dendríticas, células asesinas naturales (NK), macrófagos y otras células de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa para suprimir la inflamación. Las células NK uterinas tienen la función de promover cambios estructurales en el sistema vascular decidual para la invasión y desarrollo de la placenta.²⁸

Algunos trastornos, como la adenomiosis, pueden alterar el número de macrófagos y células NK, lo que puede interferir con la implantación exitosa. Un estudio realizado en el que se tomó una biopsia endometrial a 64 mujeres con fallo de implantación recurrente al someterse a fecundación *in vitro* con adenomiosis confirmada por resonancia magnética pélvica, encontró aumento en la densidad de las células CD56+, CD163+, NK y macrófagos de las células del estroma endometriales. Este estudio concluye que es posible que estas células contribuyan a un ambiente inmunológico hostil para la implantación del embrión.³⁴

Endometrio

Para que la implantación embrionaria tenga éxito es decisivo tener buena calidad embrionaria y un endometrio receptivo. El endometrio sufre cambios morfológicos y biológicos durante el ciclo menstrual que lo preparan para interactuar con el embrión. La implantación sólo puede darse en un corto periodo, éste se conoce como “la ventana de implantación” y dura 5 a 10 días tras el aumento de la hormona luteinizante (LH). Hasta hoy la única evidencia de un endometrio receptivo es el examen de ultrasonido, para ver el espesor y apariencia del endometrio y así

poder predecir una implantación exitosa, un buen endometrio receptivo varía de 6 a 8 mm de espesor. La implantación conlleva tres pasos importantes que implican: la aposición, que es la adhesión del embrión en el epitelio luminal uterino, la proliferación, que es la trans migración a través de este epitelio, y la invasión final en el estroma.^{33,35}

Existe sincronía entre el embrión en desarrollo y el endometrio en la que interceden muchas moléculas y sustancias como citocinas, integrinas, moléculas de adhesión, factores de crecimiento, prostaglandinas y hormonas (**Cuadro 4**), todas necesarias en los tres pasos de la implantación.³³

La diferenciación del útero para soportar la implantación está coordinada por la progesterona y el estrógeno. Los estrógenos son sintetizados en las células foliculares del ovario y la progesterona por el cuerpo lúteo. La mayor parte del conocimiento acerca de estas hormonas esteroideas para la preparación del útero se fundamenta en estudios con ratas y ratones.^{36,37} En el ratón adulto los estrógenos estimulan la proliferación de las células epiteliales uterinas y la progesterona estimula la proliferación de células del estroma. La secreción de estrógenos por los ovarios preovulatorios induce la proliferación de las células del epitelio luminal y glandular durante los dos primeros días de embarazo. En el día 3, recién formados los cuerpos lúteos, la progesterona induce la proliferación de células del estroma que es impulsada por la secreción de estrógenos de preimplantación en el día 4 del embarazo (el día de la implantación).³⁶

Las concentraciones fisiológicas de progesterona durante un ciclo natural son mantenidas por el cuerpo lúteo, pero en ciclos donde se utilizan ovocitos de donante para FIV el tratamiento de estrógeno y progesterona consiste en una dosis que evita la formación de este cuerpo, preparando un endometrio suficientemente receptivo.³⁸

Cuadro 4. Marcadores moleculares de la receptividad endometrial³⁵

Molécula	Familia	Ubicación	Función
$\alpha V\beta 3$	Integrina, familia de glucoproteínas de transmembrana	Superficie del epitelio luminal endometrial	Primera interacción con el trofoblasto. Propuesta como un receptor potencial para la fijación del embrión. Biomarcador para la receptividad endometrial durante la ventana de implantación. Se ha asociado con la infertilidad inexplicada, endometriosis, deficiencia en la fase lútea y con el síndrome de ovario poliquístico
L-selectina	Glucoproteína, molécula de adhesión celular (CAM)	Expresada en la células del trofoblasto y también por los leucocitos	Se ha observado una fuerte interacción en toda la superficie del embrión y la expresión de sus ligandos en el endometrio es regulada durante la ventana de implantación
E-cadherina	Glucoproteína de transmembrana	Expresada en una gran variedad de tejidos	Función desconocida. El calcio intracelular suprime la expresión de la E-cadherina en el sitio de contacto celular. La calcitonina es inducida por la progesterona en la fase media secretora del ciclo menstrual y es un potente regulador de la implantación
Mucina 1	Glucoproteína de alto peso molecular	En el endometrio, la mucina 1 se extiende más allá del glucocáliz	Repele al blastocisto hasta que encuentra el tiempo y lugar correcto para su implantación. La mucina 1 se pierde en el sitio de la implantación
LIF	Citocinas	Se encuentra en el epitelio luminal y glandular y en las células del estroma	Contribuye en el proceso de implantación. Ligando de superficie celular. Traducción de señales con la unión del receptor LIFR

Las dosis elevadas de progesterona administradas no han demostrado efectos adversos en la receptividad; sin embargo, una baja producción de progesterona puede causar infertilidad, aunque algunos estudios son controvertidos.

Un estudio realizado con mujeres sanas expuestas a concentraciones fisiológicas (15-25 ng/mL) y concentraciones subfisiológicas (4-6 ng/mL) de progesterona, en el que se evaluó la datación histológica del endometrio, inmunohistoquímica para integrinas endometriales y análisis de PCR cuantitativo en tiempo real para nueve marcadores funcionales, no encontró una diferencia significativa entre los dos grupos a pesar de una diferencia de cuatro veces la dosis.³⁷

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los eventos implicados en la falla de implantación son multifactoriales; sin embargo, el

endometrio es la piedra angular para poder llevar a cabo la implantación.

El avance de la tecnología hoy día nos permite conocer la calidad de los ovocitos, madurez, integridad de ADN espermático y las anomalías genéticas del embrión que comprometen, pero no limitan, el potencial latente de la implantación del embrión humano, es decir, si un cigoto se convierte en un blastocito tiene alto potencial de implantación.

Debido a que la implantación no es un proceso unilateral, en el endometrio es necesario y debe poseer ciertas características, como encontrarse en la fase proliferativa del ciclo menstrual. Debido a esto, el factor de la madre con la expresión génica endometrial y los cambios morfológicos y biológicos que se efectúan desde la estimulación hormonal influyen alterando la expresión de genes y los marcadores de las moléculas



secretadas de la receptividad endometrial, así, el factor materno es el aporte decisivo para que pueda ocurrir la implantación embrionaria.

El desarrollo de la ciencia y la tecnología de *arrays*, junto con el análisis de PCR, han permitido conocer los genes que se expresan y suprimen durante la estimulación hormonal, esto permite una mejor sincronización para realizar las transferencias embrionarias y disminuir los fallos de implantación.

Se necesita más investigación científica para la caracterización del endometrio humano, esto nos permitirá aumentar más la tasa de implantación, de embarazos clínicos y de nacimientos de niños sanos de pacientes sometidos a técnicas de reproducción asistida.

REFERENCIAS

- Palma C, Ignacio VB. Infertilidad masculina, *Rev Med Clin Condes* 2014;25(1):122-128, Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90360739&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=202&ty=64&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=202v25n01a90360739pdf001.pdf
- Vázquez ML. Infertilidad, Manual para el consultorio. FES-GO. 1ª ed. México: Nieto editores, 2011;1- 6.
- Stahl P, Stember D, Goldstein M. *Annu Rev Med* 2012;63:525-540.
- World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the examination and processing of human semen. Cambridge: Cambridge University. 5th ed. 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf
- Colegio de ginecología de México, Evaluación, diagnóstico y tratamiento del varón infértil. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(11):746-753.
- French DB, Sabanegh ES Jr, Goldfarb J, et al. Does severe teratozoospermia affect blastocyst formation, live birth rate, and other clinical outcome parameters in ICSI cycles? *Fertil Steril* 2010;93:1097-103.
- Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC medicine* 2013;11(1):154.
- Dohle GR, Diemer T, Giwercman A, Jungwirth A, et al. Guía clínica sobre la infertilidad masculina, European Association of Urology 2010;902-978, disponible en: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/13-GUIA-CLINICA-SOBRE-INFERTILIDAD-MASCULINA.pdf>
- Robbins J, Broadwell C, Chow L, Parry J, Sadowski E. Alterations of the Mullerian ducts: embryology development, classification and evaluation of MRI. 2014.
- Reichman DE, Laufer MR. Congenital uterine anomalies affecting reproduction. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2010;24(2):93-208.
- Hua M, Odibo AO, Longman RE, Macones GA, et al. Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(6):558-e1.
- Simon A, Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF). *J Assisted Reprod Gen* 2012;29(11):1227-1239.
- Sun Y, Fang L, Su Y, Guo Y. Uterine cavity shape and the best site for embryo transfer. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105(2):140-144.
- Szmelskyj I, Aquilina L, Szmelskyj. Acupuncture for IVF and assisted reproduction. An integrated approach to treatment and management. 2015;301-338. [Versión de Elsevier]. doi: 10.1016 / B978-0-7020-5010-7.00012-6
- Xu B, Sun X, Li L, Wu L, Zhang A, Feng Y. Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin-β3, and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2012;98(2):389-395.
- Ginecología y Obstetricia de México, Diagnóstico y tratamiento del factor tuboperitoneal. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(11):725-731. Disponible en: <http://www.medicgraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2011/gom1111h.pdf>
- Senapati S, Barnhart K. Managing endometriosis associated infertility. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54(4):720.
- DeCherney AH, Nathan L, Laufer N, Roman AS. Current Diagnosis & Treatment Obstetrics & Gynecology. 11th ed. 2012.
- Szczepańska M, Wirstlein P, Łuczak M, Jagodziński PP, Skrzypczak J. Reduced expression of HOXA10 in the midluteal endometrium from infertile women with minimal endometriosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2010;64(10):697-705.
- Mansour G, Sharma RK, Agarwal A, Falcone T. Endometriosis-induced alterations in mouse metaphase II oocyte microtubules and chromosomal alignment: a possible cause of infertility. *Fertil Steril* 2010;94(5):1894-1899.
- Cunningham F, Leveno K, Bloom S, et al. Williams Obstetrics. McGraw-Hill Professional, 2014.
- Gutiérrez A, Vidal A. HYPERLINK MJ de los Santos JJ, Tarín J, Remohí A, Pellicer. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Human Reproduction* 1994;9(4):725-729.
- Brunicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, et al. Principios de Schwartz de Cirugía. McGraw-Hill Education, 2014.

24. Ben-Nagi J, Miell J, Mavrelos D, Naftalin J, et al. Endometrial implantation factors in women with submucous uterine fibroids. *Reproductive biomedicine online* 2010;21(5):610-615.
25. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, et al. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 1998;70(4):687-691.
26. Kitaya K, Yasuo T. Leukocyte density and composition in human cycling endometrium with uterine fibroids. *Human Immunology* 2010;71(2):158-163.
27. Pérez-López FR, Ornat L, Ceausu I, Depypere H, et al. EMAS position statement: Management of uterine fibroids. *Maturnitas* 2014;79(1):106-116.
28. Robertson SA, Petroff MG, Hunt JS. Immunology of pregnancy. Australia. USA. 2015;Volume 2:1835-1874.
29. Tilburgs T, Scherjon SA, Claas FH. Major histocompatibility complex (MHC)-mediated immune regulation of decidual leukocytes at the fetal-maternal interface. *J Reprod Immunol* 2010;85(1):58-62.
30. Fettke F, Schumacher A, Costa SD, Zenclussen AC. B cells: the old new players in reproductive immunology. *Frontiers in Immunology* 2014;5:285.
31. Vázquez-Rodríguez S, Bouchan-Valencia P, González-Jiménez MA, Paredes-Vivas LY, Calixto-González R, Cérbulovázquez A. Mecanismos de tolerancia inmunológica en el embarazo. *Perinatol Reprod Hum* 2011;25(1):39-45.
32. Valdés A, Pérez Núñez HM, García Rodríguez RE, López Gutiérrez A. *Embriología humana*. Cuba. Editorial Ciencias Médicas. 2010.
33. Simon A, Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF). *J Assisted Reprod Gen* 2012;29(11):1227-1239.
34. Tremellen KP, Russell P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: adenomyosis and macrophages. *J Reprod Immunol* 2012;93(1):58-63.
35. Xiao Y, Li T, Xia E, Yang X, et al. Expression of integrin $\beta 3$ and osteopontin in the eutopic endometrium of adenomyosis during the implantation window. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170(2):419-422.
36. Gonella Á, Grajales H, Hernández A. Receptive uterine environment: maternal control, control embryo, embryonic death. *Revista MVZ Córdoba* 2010;15(1):1976-1984.
37. Paria BC, Song H, Dey SK. Implantation: molecular basis of embryo-uterine dialogue. *Int J Develop Biol* 2001;45(3):597-606.
38. Young SL. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online* 2013;27(5):497-505.