

Regulación endocrina de la implantación del cigoto de mamífero

JUAN JOSÉ HICKS-GÓMEZ *

Una vez realizada la fertilización del óvulo de mamífero se inician paralelamente una serie de eventos que conducen, por un lado, a la diferenciación del cigoto hasta llegar al estadio de blastocisto¹ y por otro, a las modificaciones morfológicas y funciones del endometrio, el cual adquiere las características necesarias para permitir la adecuada receptividad al cigoto el día de la implantación.² Para que ocurran estos eventos se requieren lapsos variables en cada especie (cuadro 1).

Recibido: 14 de septiembre de 1981.

Aceptado: 16 de octubre de 1981.

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina el 14 de octubre de 1981.

* Académico numerario. Sección de Endocrinología Molecular. División de Endocrinología y Reproducción. Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Los factores extrínsecos al cigoto y que influyen en su diferenciación se originan fundamentalmente en los tejidos tubario y endometrial,^{3,4} por medio tanto de secreciones como del contacto célula epitelial-cigoto. Entre estos factores se encuentran los sustratos necesarios para la diferenciación del huevo, así como moléculas reguladoras de la misma.¹ La producción de estas sustancias está controlada a nivel endocrino, lo cual implica que desde el momento de la fertilización o pocas horas después, el cigoto es capaz de sintetizar o de inducir la producción, en los tejidos vecinos, de una molécula capaz de funcionar como "la señal temprana de embarazo" al ovario, el cual mantendrá las características funcionales acordes con el incipiente embarazo.

En cuanto a la diferenciación del tejido endometrial, es necesario analizarla desde varios puntos de vista. En primer lugar es importante mencionar que la mayor parte de los estudios tendientes a esclarecer, tanto sus características moleculares como su regulación endocrina, han conducido a considerar como las estructuras fundamentales

Cuadro 1. Tiempo requerido después de la fertilización del cigoto en diversas especies de mamífero, para que se lleve al cabo el proceso de implantación.

Especie estudiada		Transporte en el oviducto* (días)	Implantación (días)
PRIMATES		4-5	8-9
HOMBRE		3-4	6-7
ROEDORES	CONEJO	3-4	6-7
	RATON	3-4	5-6
	RATA	4	5-6
	HAMSTER	3-4	4
	CUYO	3-4	6
CARNIVOROS	PERRO	4-5	11-12
	GATO	6-7	13-14
UNGULADOS	CABALLO	?	19-63
	CERDO	2-3	11-20
	OVEJA	2-3	15-17
	VACA	4	40

* Tiempo necesario para que se verifiquen los cambios morfológicos y funcionales del endometrio (fase de pre-implantación).

para la implantación, la presencia de zonas endometriales diferenciadas con gran receptividad para el cigoto, denominadas "sitios de implantación".⁵ Por otro lado, existen evidencias experimentales que demuestran que la diferenciación funcional del endometrio se inicia desde el momento mismo en que el espermatozoide se pone en contacto con las mucosas genitales de la hembra, con lo que ocurre en el tejido uterino un aumento en la actividad de la anhidrasa carbónica⁶ (enzima que contribuye a la regulación del pH en los líquidos uterino y tubario, a la vez que facilita la disolución de la zona pelúcida) y se incrementa la síntesis endometrial de ciertas macromoléculas.⁷ La participación del cigoto en la diferenciación del sitio de implantación será mencionada posteriormente.

En cuanto a la participación de diversas hormonas en la regulación de este proceso, se pudo demostrar en ratas que una vez llevada al cabo la fertilización, es factible realizar una ovariectomía sin que se interrumpa el proceso de la diferenciación endometrial, con tal de administrar progesterona por los dos primeros días de embarazo y posteriormente, 17 β -estradiol durante otros dos días. Así la implantación se lleva al cabo el quinto día, demostrándose que se requiere la secuencia funcional bien conocida entre progesterona y estradiol.⁵ En otras especies, como el hamster (criceto), no se requieren estrógenos (ováricos o suprarrenales) para que ocurra la implantación.

Entre las respuestas endometriales que tienen lugar ante el estímulo hormonal, destaca la diferenciación de la célula estromal a célula decidual,⁵ que se presenta en las zonas denominadas "sitios de implantación". En el ser humano la diferencia-

ción decidual tiene lugar durante la fase progestacional, haya o no embarazo; es decir, el endometrio se halla apto en cada ciclo menstrual para recibir al huevo cuando ha habido fertilización. Tal vez la diferencia importante, en el caso de la mujer, consista en cambios a nivel molecular en las células epiteliales.

Las células deciduales son grandes, redondas o poligonales, con citoplasma basófilo y frecuentemente son binucleadas; poseen núcleo grande, regularmente con varios nucleólos. La basofilia se debe al elevado contenido en ácido ribonucleico (RNA); a menudo, los núcleos son poliploides. Estas células, en etapas tempranas de su formación, contienen gránulos de glucógeno.⁵

Desde el punto de vista metabólico, las células deciduales se caracterizan por ser más activas que sus predecesoras (células estromales), tanto en lo que concierne a la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos como al metabolismo energético. Se ha postulado que esta actividad metabólica capacita a estas células para proporcionar, en caso de embarazo, los nutrimentos que el huevo requiere en los primeros días de la implantación, antes de la formación de la placenta. Se ha considerado también que una función fundamental de las células deciduales es impedir la penetración desordenada del trofoblasto en el tejido endometrial;⁸ es esta la única función que se atribuye a estas células en la mujer.⁹ Apoya esta posibilidad la elevada concentración del colesterol total y del no esterificado en las células deciduales respecto a la célula estromal no diferenciada (cuadro 2).¹⁰ Este fenómeno da lugar a aumento de la rigidez membranal, con lo cual la célula modifica su permeabilidad y como

Cuadro 2. Composición de lípidos en útero de rata en el quinto día de embarazo.
(Promedio de cinco experimentos)

	Células estromales µg/mg proteína		Sitio de implantación	
	Prom.	D.E.	Prom.	D.E.
FOSFOLIPIDOS TOTALES	157.95 ±	40.40	150.60 ±	37.07
COLESTEROL TOTAL	27.21 ±	5.11*	39.39 ±	3.31
COLESTEROL LIBRE	15.73 ±	4.98*	25.17 ±	7.02
COLESTEROL ESTERIFICADO	11.47 ±	1.22	14.22 ±	5.82
TRIACILGLICEROLES	32.90 ±	4.82	36.15 ±	4.95
LIPIDOS TOTALES	201.94 ±	50.92	202.63 ±	36.98

D.E.: Desviación estándar. * $P < 0.01$ cuando se compara con la célula decidual.

consecuencia, su respuesta a los cambios iónicos; asimismo se hace más resistente a la posible ruptura membranal ante diferentes estímulos,¹¹ lo que impedirá, como se ha dicho, la penetración desordenada del trofoblasto.

Las células epiteliales constituyen una sola capa tisular, en contacto directo con la luz uterina (fig. 1-A). Durante la preimplantación no es posible observar cambios morfológicos con el microscopio óptico, pero bajo microscopía electrónica de transmisión o de reflexión de superficie o mediante criofractura se descubren modificaciones características de las células epiteliales que constituyen los futuros sitios de implantación.¹² Así por ejemplo, mediante microscopía electrónica utilizando tinción con rojo de rutenio, que permite constatar las características de polaridad de la membrana, se observa que en las zonas que se han diferencia-

do para aceptar el blastocisto disminuyen las microvellosidades, así como en la carga de superficie. Se modifican además los carbohidratos de superficie, ya que la fijación de moléculas radiactivas que interaccionan selectivamente con estas estructuras es diferente entre el sitio de implantación y las regiones vecinas. La aplicación intraluminal de 30 microgramos de concanavalina A (proteína de origen vegetal que no penetra la membrana celular) da lugar a inhibición de la implantación al enmascarar los sitios de reconocimiento, caracterizados por su contenido en glucosa y manosa.^{13,14}

Para conocer las características lipídicas de las células epiteliales, una técnica desarrollada en nuestro laboratorio permite separar la capa de células epiteliales del estroma de las de la decidua (sitio de implantación), para así realizar un estudio comparativo (fig. 1). Las células epiteliales no

SEPARACION DE CELULAS EPITELIALES Y ESTROMALES* DEL UTERO DE RATA.

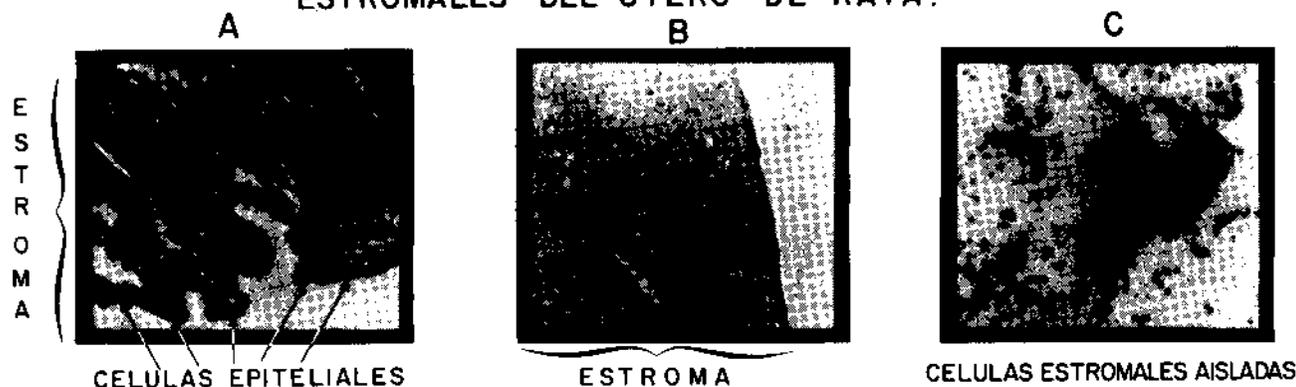


Fig. 1. A) Imagen al microscopio óptico del endometrio de la rata (diestro), señalándose la capa de células epiteliales así como las diversas capas que constituyen el estroma (hematoxilina y eosina).
B) Se presenta el estroma después de haberse separado la capa de células epiteliales utilizando la técnica de Fagg y col.¹⁵
C) Imagen de las células estromales aisladas al microscopio óptico. Tanto las células epiteliales como las estromales preservan sus características metabólicas e incluso la capacidad de responder a estímulos hormonales.¹⁵

Cuadro 3. Composición de lípidos en útero de rata en el quinto día de embarazo.

	Tejido contiguo		Células epiteliales		Sitio de implantación	
	Prom.**	D.E.	Prom.	D.E.	Prom.	D.E.
FOSFOLIPIDOS TOTALES	215.11 ±	42.02	227.99 ±	25.80		
COLESTEROL TOTAL	72.84 ±	9.07	64.66 ±	8.88		
COLESTEROL LIBRE	53.80 ±	10.45	49.53 ±	8.09		
COLESTEROL ESTERIFICADO	19.04 ±	2.69	15.12 ±	5.44		
TRIACILGLICEROL	166.99 ±	39.16*	90.84 ±	10.80		
LIPIDOS TOTALES	404.49 ±	49.00*	312.60 ±	36.31		

* $P < 0.01$ cuando se compara con el sitio de implantación.
 ** Promedio de cinco experimentos.

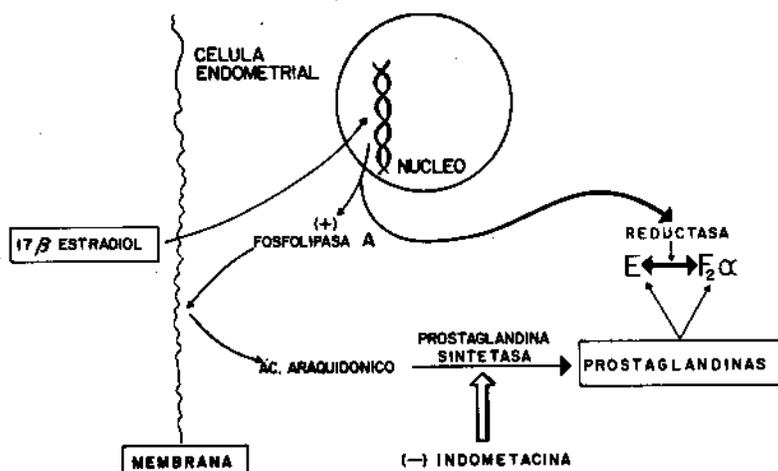


Fig. 2. El 17β -estradiol activa a la enzima fosfolipasa A, la cual al hidrolizar lípidos membranales facilita la producción de ácido araquidónico, precursor de la síntesis de prostaglandinas. De la relación entre las concentraciones de prostaglandina E y $F_2\alpha$ derivan diversas funciones celulares; este equilibrio depende de la actividad de la prostaglandina 9-cetorreductasa estrógeno dependiente.

receptivas al blastocisto difieren de las del sitio de implantación en que en estas últimas es menor el contenido de triacilglicérols y de lípidos totales, moléculas que pudiesen ser utilizadas como sustrato del blastocisto y como precursores de la síntesis de prostaglandinas, como es el caso del ácido araquidónico (cuadro 3, fig. 2). La concentración de prostaglandinas aumenta en el sitio de implantación, lo que hace pensar que tengan participación definitiva en los eventos que allí ocurren.¹⁶

Se ha demostrado que en el reconocimiento de los receptores hormonales o en las interacciones célula a célula es fundamental la participación de los grupos SH de superficie, dado que la implantación se inicia por las fases de contacto y adhesión del blastocisto al epitelio endometrial receptivo.¹⁷ Utilizando las técnicas de separación de células epiteliales se pudo demostrar que las células del sitio de implantación presentan menor concentración, tanto en grupos SH como de puentes disulfuro, que el epitelio no receptivo.¹⁸ Su disminu-

nución en el sitio de implantación facilitaría la adhesión del cigoto, al ser menor el número de determinantes moleculares que podrían constituirse en zonas de repulsión al blastocisto. Por otro lado, en 1980 Hicks y col.¹⁹ propusieron una nueva técnica para detectar sitios de implantación, que se basa en la interacción de la tetraciclina con los lípidos de superficie y que ha permitido demostrar diversas propiedades del espermatozoide humano, incluyendo su capacitación.^{20,21} El antibiótico se administra a la hembra embarazada, por vía endovenosa o intraluminal. Después de la laparotomía se hace incidir un haz de luz ultravioleta sobre la luz uterina, con lo cual aparecen bandas de fluorescencia en las zonas que no son sitios de implantación, en tanto que no fluorescen las zonas de implantación. Este fenómeno se interpreta como una disminución en la carga de superficie de las zonas no fluorescentes. La técnica puede ser aplicada en diferentes especies de mamífero, incluyendo posiblemente al hombre, ya que la tetraci-

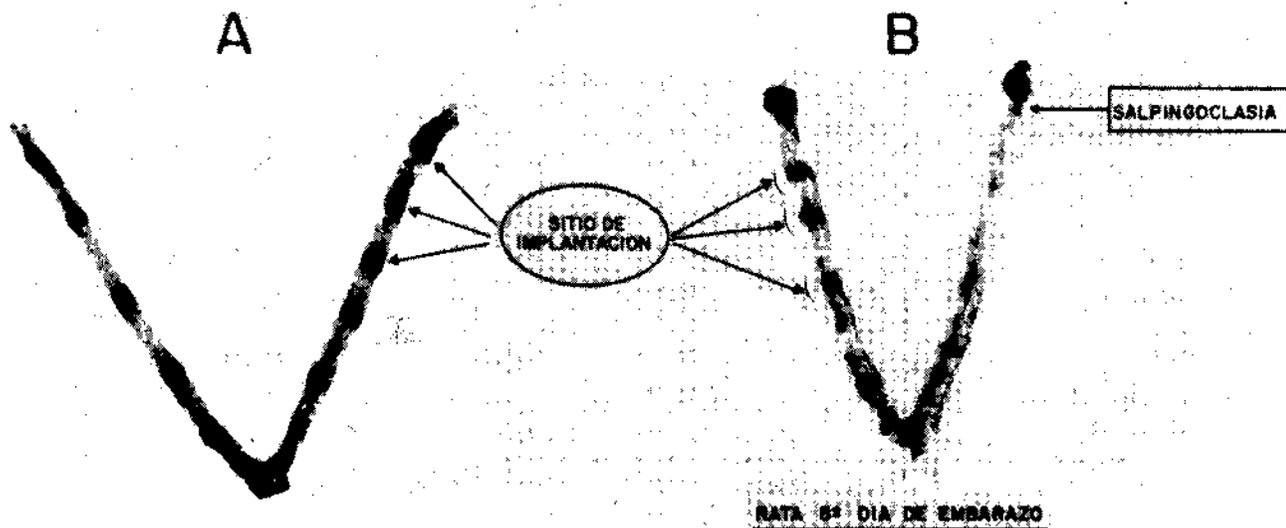


Fig. 3. A) Imagen macroscópica del útero de rata en el quinto día de embarazo después de la administración de azul de tripán.²

- B) La imagen macroscópica del cuerno precedido de salpingooclasia se presenta en el lado derecho. Nótese que no hay sitios de implantación mientras que en el cuerno uterino izquierdo se observan las zonas oscuras características del quinto día de embarazo, después de la administración de azul de tripan.

clina es una molécula utilizada en terapéutica, mientras que la técnica que actualmente se utiliza para detectar sitios de implantación se basa en la administración endovenosa de un colorante (azul de Evans o azul de tripán), el cual se adsorbe a la albúmina sérica, que al extravasarse al endometrio por virtud de que el sitio de implantación presenta, a diferencia de las zonas celulares vecinas, un aumento de permeabilidad vascular, permite ver macroscópicamente las bandas azules que indican el sitio de implantación (fig. 3).

Con base en lo antes expuesto, se acepta que durante la preimplantación² tiene lugar una diferenciación morfológica y funcional de la célula estromal a decidual⁶ y una modificación cuantiable y observable a nivel subcelular y molecular del tejido epitelial, siendo esta última decisiva para la adecuada realización de las primeras etapas de la implantación (adhesión y contacto del blastocisto). Las modificaciones celulares antes mencionadas deben ser reguladas finamente por dos mecanismos fundamentales: a) la regulación endocrina sistémica, que se describirá a continuación y b) la regulación local, que se origina en el cigoto y que será discutida posteriormente; este último evento posee una importancia fundamental.

Como se mencionó anteriormente, entre las características particulares del sitio de implantación destaca el aumento de la permeabilidad vascular endometrial, la cual se presenta en las zonas tisulares donde hará contacto el blastocisto.¹³ Desde el momento en que el cigoto llega a la cavidad uterina, además de realizar movimientos de orien-

tación, contribuye de alguna manera a la completa diferenciación del sitio de implantación, incluyendo la respuesta vascular antes mencionada.

En cuanto a los movimientos de orientación, Hertig²² menciona en su análisis sobre la distribución inadecuada de algunos sitios de implantación en el humano que el disco embrionario se encontró mal colocado en relación con el endometrio, indicando que el huevo fue incorrectamente orientado y como consecuencia, la adhesión se estableció en una zona diferente del cigoto, lo que impidió su adecuado desarrollo.

La mayoría de las implantaciones en el humano se realizan en la línea media de la pared anterior o posterior del útero.²² Cuando el blastocisto penetra en la cavidad uterina es rotado hasta que el polo embrionario se encuentra en contacto con el endometrio. La rotación y la orientación es específica.¹⁷ En la coneja la implantación ocurre en el polo embrionario y en la cobaya en el extremo opuesto a este polo. Un defecto en la rotación o en la orientación puede conducir a una inadecuada implantación o desarrollo embrionario. Uno de los posibles mecanismos de acción de los dispositivos intrauterinos consiste en la posible interferencia con la rotación y orientación del blastocisto.²⁴ Sin embargo, sigue considerándose el efecto sobre el endometrio como el que mejor explica el mecanismo de acción de los diferentes dispositivos intrauterinos.²⁵⁻²⁹

El mecanismo molecular por medio del cual el blastocisto induce la respuesta vascular es aún incierto. Recientemente se ha planteado la hipótesis

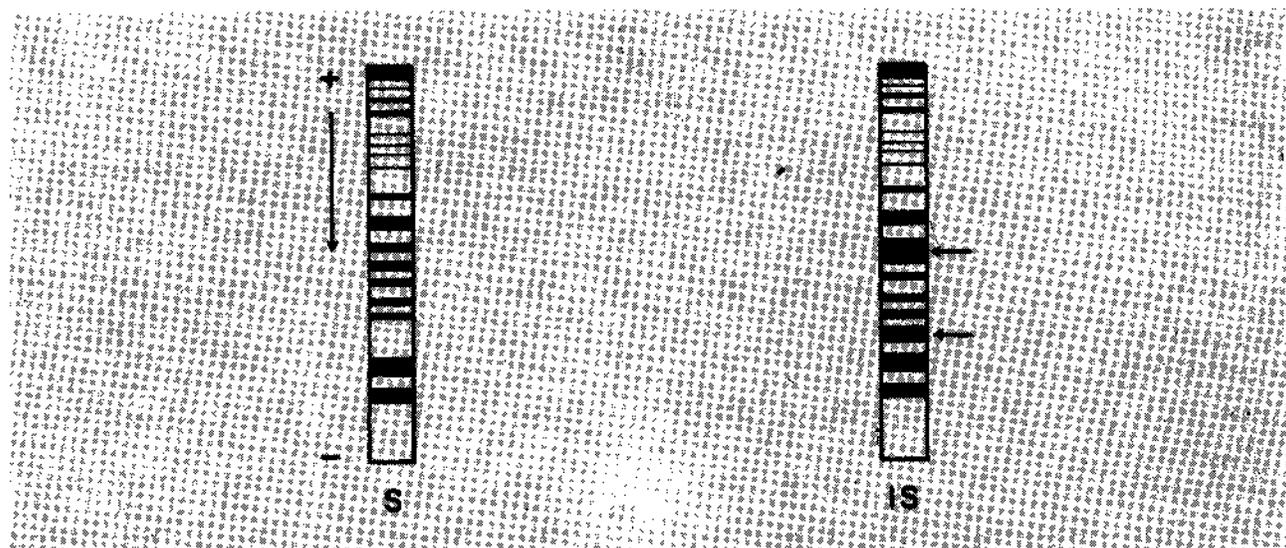


Fig. 4. En el lado izquierdo (S) se presenta el patrón electroforético de histonas obtenidas de núcleos del sitio de implantación de la rata (5º día). En el patrón electroforético del lado derecho (IS) se demuestra la presencia de por lo menos dos bandas de proteínas diferentes en las zonas endometriales contiguas, que no han presentado la diferenciación decidual.

de que esta fase es inducida por estrógenos sintetizados y secretados por el embrión preimplantado.³⁰ En apoyo a esta posibilidad se ha demostrado que la implantación es inhibida en la rata, la coneja y la cobaya por antiestrógenos; también se logra este efecto utilizando inhibidores de la síntesis de estrógenos, como la 4-acetoxi-4-androsteno- β ,17-diona, que previene la implantación en la rata.³¹ Cabe mencionar que inhibiendo tanto la esteroidogénesis como utilizando antiestrógenos, es imposible inhibir la implantación en el criceto, lo cual plantea que la participación de los estrógenos de origen embrionario pudiera no ser indispensable para todas las especies.³⁰ Sin embargo, en la rata los estrógenos de origen embrionario no sólo son capaces de coadyuvar a la respuesta tisular, sino de regular la liberación local (en el endometrio) de estrógenos libres. Loza y col. han demostrado que la estrógeno sulfatasa del sitio de implantación es inhibida por estrógenos, regulándose así la producción del esteroide libre y como consecuencia, su participación en el metabolismo del sitio de implantación.³²

La producción local de estrógenos proveniente del blastocisto induce tres respuestas fundamentales. En primer lugar, tanto los receptores nucleares para estradiol como para progesterona son más abundantes en el sitio de implantación que en las regiones vecinas.³³ Se ha mostrado en el laboratorio del autor una fijación específica del 17β -estradiol, tanto a proteínas ácidas nucleares como a básicas, así como la presencia de dos proteínas nucleares (histonas) en las zonas vecinas al sitio de

implantación (fig. 4);³⁴ esto permite postular que funcionan como represas de la decidualización en este tejido. La ausencia de estas proteínas en el núcleo del sitio de implantación pudiera relacionarse con una facilitación en la diferenciación decidual. Por otro lado, si se induce la decidualización por métodos mecánicos y en ausencia del embrión, se presenta respuesta tisular pero no hay aumento en la concentración de receptores nucleares, lo cual indicaría un efecto directo del blastocisto.⁵ En efecto, el blastocisto induce la incorporación de precursores radiactivos (orotato- ^3H y leucina- ^{14}C) a macromoléculas uterinas (cuadro 4). Para elucidar esta participación, la circunstancia de que la rata posee un útero bicorneo, permitió diseñar un excelente modelo experimental. La salpingoclasia unilateral, 30 días antes de aparear a la hembra, impide la presencia de cigotos en el cuerno uterino correspondiente. Después de permitir el embarazo, al quinto día fueron reintervenidas quirúrgicamente, verificándose los sitios de implantación e incorporación de precursores radiactivos a macromoléculas en ambos cuernos uterinos. El resultado fue una clara disminución en la respuesta azul (sitios de implantación, fig. 3), así como disminución en la incorporación de precursores radiactivos a macromoléculas en el cuerno uterino del lado en que se había practicado la salpingoclasia, lo que apoya la necesaria participación del cigoto en el proceso de diferenciación del sitio de implante (cuadro 4).

Se ha demostrado que en el útero los estrógenos son capaces de inducir la activación de la fosfoli-

Cuadro 4. Incorporación de precursores radiactivos a macromoléculas endometriales.

Adiciones*	dpm/mg DNA 10 ⁻²					
	Cuerno control (salpingoclasia)		Intersitios de implantación		Sitios de implantación	
	Prom.	D.E.	Prom.	D.E.	Prom.	D.E.
Orotato ³ H	540	± 49	330	± 20	1140	± 117**
Orotato ³ H + actinomicina D	110	± 16	108	± 15	150	± 36
Leucina ¹⁴ C	227	± 57***	448	± 23	723	± 53**
Leucina ¹⁴ C + cicloheximida	92	± 56	83	± 24	111	± 40

* En todos los casos se utilizó como vehículo el medio de Eagle, administrándose en el cuerno uterino bajo anestesia general. La incubación *in vivo* fue de tres horas.

** P < 0.001 cuando se compara con los intersitios de implantación.

*** P < 0.005 cuando se compara con el sitio de implantación.

pasa A, la cual hidroliza fosfolípidos de membrana produciendo ácido araquidónico, que es un precursor de la síntesis de prostaglandinas (fig. 2). Estas últimas hormonas se han correlacionado con la respuesta vascular que presenta el sitio de implantación de diferentes especies de mamífero. Si en ratas se inhibe la síntesis de prostaglandinas mediante indometacina, la respuesta vascular y la implantación se ven prácticamente abolidas.⁸⁶ Hemos demostrado que la administración intraluminal de fosfolipasa A es capaz de inhibir la implantación (cuadro 5, fig. 5),⁸⁷ lo cual indica, como ha sido demostrado por otros autores, que las concentraciones de prostaglandinas *in situ* deben ser finamente reguladas, ya que un exceso de las mismas es capaz de inhibir la implantación,⁸⁶ sin interferir con el metabolismo del cigoto.⁸⁸

Un tercer mecanismo de acción de los estrógenos originados en el blastocisto consiste en activación de las adenilil y guanilil ciclasas, las enzimas membranales que catalizan la producción de adenosín y guanósín monofosfato cíclicos (AMPc y GMPc) respectivamente. En lo que concierne a la implantación, ya se había demostrado que la administración intraluminal de AMPc en la ratona ovariectomizada induce interacción endometrio-blastocisto, si bien en estos experimentos los embarazos no llegan a término.⁸⁹ Evidencias obtenidas en el laboratorio del autor han esclarecido la participación de ambos nucleótidos cíclicos en el mantenimiento de los diferentes estadios del proceso de implantación.⁴⁰ El AMPc está relacionado con la respuesta decidual y con la iniciación de la interacción blastocisto-endometrio,^{5,30} en tanto que el GMPc podría mantener el embarazo requi-

riendo la participación y presencia del otro nucleótido. En la rata, tanto AMPc como GMPc se acumulan en los sitios de implantación, sugiriendo que la regulación metabólica del sitio de implantación constituye un proceso monodireccional,⁴¹ en el cual el endometrio normal en estado no funcional (no embarazo) se activa después de recibir un signo adecuado (embarazo), originando la producción de ambos nucleótidos cíclicos, posiblemente debido a su inducción por los estrógenos. Estos mediadores intracelulares actuarían cooperativamente como efectores positivos en las diferentes etapas de regulación de los procesos intracelulares. En apoyo a este enfoque se ha demostrado que la respuesta endometrial a estrógenos consiste de dos fases principales. En la primera ocurre aumento en la hidratación del tejido, atribuible a aumento en la concentración de GMPc;⁴² datos personales que se presentan en el cuadro 6 comprueban que el sitio de implantación manifiesta un incremento acuoso de 12 por ciento respecto a las zonas vecinas y al cuerno control (sometido previamente a salpingoclasia), en el que hay disminución significativa en la hidratación y en el contenido de proteínas. Estas modificaciones se correlacionan con la actividad de los nucleótidos cíclicos, los cuales se encuentran incrementados en el sitio de implantación, como indicadores de la presencia del cigoto. La segunda fase de la respuesta estrogénica del endometrio se caracteriza por aumento en las actividades enzimáticas y en la síntesis de proteínas en el sitio de implantación,^{85,48} como resultado de la participación del AMPc.

Finalmente, quisiera comentar algunos aspectos relacionados con el proceso de implantación en el

Cuadro 5. Efecto de la administración intrauterina de fosfolipasa A y NaCl (0.15M) sobre la implantación en la rata.
Núm. de implantes/Núm. de embarazos.

Día de embarazo	Grupo tratado		Grupo control (NaCl)	
		Por ciento implantación		Por ciento implantación
1	1/7*	14.2	6/7	85.7
2	0/7**	0	2/7	28.5
3	0/9*	0	7/9	77.7
4	5/8	62.5	7/8	87.5
5	6/7	85.7	7/7	100
Total	12/38		29/38	

* $P < 0.001$ cuando se compara con el grupo control.

** $P < 0.005$ cuando se compara con el grupo control.

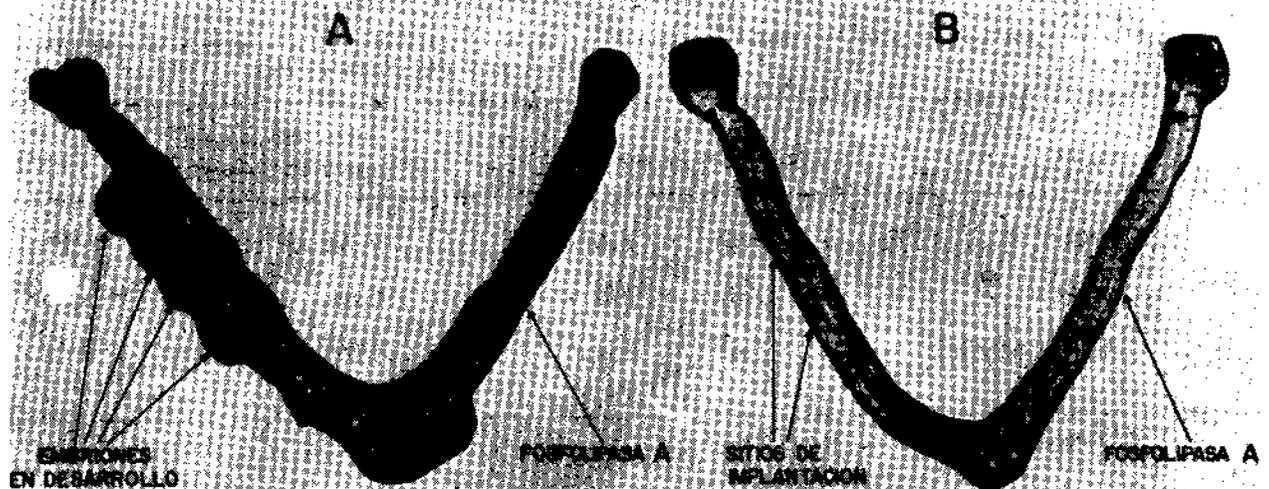


Fig. 5. A) Utero de rata en el noveno día de embarazo. En el cuerno izquierdo se pueden observar cuatro embriones en desarrollo, mientras que en el cuerno derecho (fosfolipasa A), al no haberse llevado a cabo la implantación, no hay embriones.

B) En el cuerno derecho se observan las zonas oscuras características del sitio de implantación, las cuales no se presentaron cuando se administró fosfolipasa A intraluminalmente en el segundo día del embarazo.

Cuadro 6. Promedio \pm desviación estándar de la relación entre los diferentes parámetros medidos.

Indicadores	Cuerno control (salpingoclasia)	Tejido endometrial Intersitios de implantación (ISI)	Sitio de implantación
mg de proteína/mg de DNA	10.05 \pm 2.26 ¹ (12)	13.80 \pm 7.93 (27)	18.59 \pm 12.88 (26)
mg de DNA/mg de peso seco	0.036 \pm 0.015 (8)	0.037 \pm 0.016 ² (22)	0.029 \pm 0.011 (21)
mg de proteína/mg de peso seco	0.375 \pm 0.07 (12)	0.489 \pm 0.197 (26)	0.518 \pm 0.283 (25)
μ g de DNA/mg de peso húmedo	6.74 \pm 1.91 ³ (12)	5.92 \pm 2.14 ³ (27)	4.38 \pm 1.84 (26)
μ g de proteína/mg de peso húmedo	65.4 \pm 8.05 (12)	70.0 \pm 16.44 (27)	70.0 \pm 27.6 (26)
mg de peso húmedo/mg de peso seco	5.32 \pm 0.61 ^{4,5} (12)	6.11 \pm 0.86 ² (26)	7.35 \pm 0.71 (25)

^{1,2} P < 0.05 cuando se compara con el sitio de implantación.

³ P < 0.01 cuando se compara con el sitio de implantación.

⁴ P < 0.025 cuando se compara con el sitio de implantación.

⁵ P < 0.05 cuando se compara con ISI.

() Número de experimentos.

Cuadro 7. Contenido de AMPc y GMPc¹ (pmoles/mg DNA) en el útero de rata (quinto día de embarazo).

(Promedios \pm desviación estándar)

Nucleótido	Sitio de implantación	Tejido endometrial (Intersitios de implantación)
AMPc	3.54 \pm 1.0 (9)	2.70 \pm 0.9** (11)
GMPc	0.57 \pm 0.2 (14)	0.30 \pm 0.1* (14)
AMPc/GMPc.	7.63 \pm 2.4 (9)	9.24 \pm 4.0 (11)

¹ Determinados por radioinmunoanálisis.

() Número de experimentos.

* P < 0.05 cuando se compara con el sitio de implantación.

** P < 0.005 cuando se compara con el sitio de implantación.

humano. El óvulo fertilizado arriba a la cavidad uterina el cuarto día del embarazo, diferenciado hasta el estadio de mórula, o sean 58 células, de las cuales cinco son embrionarias y 53 trofoblásticas o de blastocisto temprano (cuadro 1).¹ Medio día después, ya en estadio de blastocisto (ocho células embrionarias y 99 trofoblásticas) es posible detectar un polo y un disco embrionario. Entre el día 7 y el 8 después de la fertilización se presenta

la implantación. Sin embargo, es importante recordar que si el transporte del huevo hacia la cavidad uterina es muy lento o demasiado rápido, la implantación puede no llevarse al cabo,¹⁰ habiéndose descrito una mórula con cinco blastómeros en la cavidad uterina, como ejemplo de un cigoto que arribó con demasiada anticipación a la cavidad uterina.

El transporte del huevo por las trompas de Fa-

lopio es regulado por estrógenos y progesteronas; los primeros aceleran el transporte y las segundas lo retardan, siendo fundamental para este proceso la relación de concentraciones de ambas hormonas. La asincronía en este proceso pudiese conducir a infertilidad, que frecuentemente sería considerada como de etiología desconocida. Por otro lado, un retardo en el desarrollo del epitelio causado por insuficiencia del cuerpo lúteo pudiese resultar en un estado no receptivo del endometrio. La participación de la prolactina en el mantenimiento del cuerpo lúteo indica que valores elevados de la hormona pueden conducir a una insuficiencia lútea y como consecuencia, a inhibición de la implantación en el humano.¹⁰

La estricta regulación endocrina en el transporte e implantación del cigoto humano, justifica la utilización de estrógenos postcoito como método anticonceptivo, dada la interferencia que ejercen con el transporte del huevo, acelerándolo o retardándolo, además de afectar la diferenciación endometrial.⁴⁴

La adhesión del blastocisto al epitelio uterino receptivo en el humano facilita la rápida formación de contactos intracelulares, los cuales parecen ser canales de intercomunicación celular; posteriormente parece penetrar la célula epitelial, habiendo datos experimentales que demuestran que la membrana basal del epitelio uterino ofrece alguna resistencia a tal penetración. Para el décimo día el sinciotrofoblasto ha penetrado hacia los vasos maternos y la laguna trofoblástica se ha llenado con sangre materna. Es hasta este estadio cuando es posible ver el sitio de implantación en el humano, el cual se manifiesta como un anillo rojo (sangre materna) de aproximadamente un milímetro de diámetro, en cuyo centro se encuentra el cigoto. Investigaciones futuras, recurriendo a moléculas como la tetraciclina para detectar el sitio de implantación antes de que ocurra el proceso, habrán de dar respuesta a las muchas interrogantes que persisten acerca del proceso de implantación del huevo en el humano.

NOTA BIOGRAFICA

El doctor Juan José Hicks Gómez recibió su título en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, en el año 1968. Realizó sus estudios de especialidad en bioquímica, de 1968 a 1970, en el Instituto Mexicano del Seguro Social y los correspondientes al doctorado en ciencias, de 1971 a 1977 en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional. Es profesor titular de bioquímica en la Escuela Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Ejerce actualmente el cargo de director de la Unidad de Investigación Biomédica del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social. Su extraordinariamente vasta producción científica en el campo de la bioquímica endocrina relacionada con la producción ha aparecido en la literatura internacional y nacional.

La Academia Nacional de Medicina lo recibió en el área de Bioquímica de su Departamento de Biología Médica el 21 de mayo de 1981.

REFERENCIAS

- Hicks, J. J. y Gil-Recasens, M. E.: *Características morfológicas y funcionales del cigoto de mamífero durante la preimplantación*. Ginec. Obstet. Méx. 47:275, 1980.
- Collado, M. L.; Gil-Recasens, M. E.; Castro-Osuna, G. y Hicks, J. J.: *Nuevos conceptos relacionados con la implantación. I. Periodo de preimplantación*. Ginec. Obstet. Méx. 44:63, 1978.
- Hicks, J. J. y Collado, M. L.: *Nuevos conceptos relacionados con la implantación. IV. Función del moco cervical y el fluido endometrial*. Ginec. Obstet. Méx. 46: 51, 1979.
- Hicks, J. J.: *Nuevos conceptos relacionados con la implantación. V. Función de los fluidos tubario y folicular*. Ginec. Obstet. Méx. 46:379, 1979.
- Gil-Recasens, M. E.; Collado, M. L. y Hicks, J. J.: *Nuevos conceptos relacionados con la implantación*. Ginec. Obstet. Méx. 44:211, 1978.
- Collado, M. L.; Castro-Osuna, G. y Hicks, J. J.: *Effect of spermatozoa upon carbonic anhydrase activity of rabbit endometrium*. Biol. Reprod. 20:747, 1979.
- Hicks, J. J.; Collado, M. L. y Castro-Osuna, G.: *Effect of rabbit spermatozoa on the incorporation of labelled precursors into endometrial macromolecules*. Arch. Androl. 5:349, 1980.
- Finn, C. A. y Porter, D. G.: *The decidual cell reaction*. En: *The uterus*. Londres, Ed. Elek Science. 1975, p. 74.
- Falck Larsen, J.: *Human implantation and clinical aspects*. Prog. Reprod. Biol. 7:284, 1980.
- Ibáñez, M. A. y Hicks, J. J.: *Composición lipídica del endometrio de rata en el quinto día de preñez*. XVI Congreso Mexicano de Química Pura y Aplicada. 1981.
- Runby, M. G.: *Organization in biological membranes*. En: *Companion to biochemistry*. Bull. A. T. (Ed.). Londres, Longman. 1979, vol. 2, p. 161.
- Salazar-Rubio, M.; Gil-Recasens, M. E. y Hicks, J. J.: *Estudio citoquímico de alta resolución de la mucosa uterina de la rata en sitios previos al contacto entre blastocisto y endometrio*. Arch. Invest. Méd. (Méx.) 11: 117, 1979.
- Hicks, J. J. y Guzmán-González, A. M.: *Inhibition of implantation by intraluminal administration of Concanavalin A in mice*. Contraception 20:129, 1979.
- Hicks, J. J.: *La regulación de la implantación como método anticonceptivo*. GAC. MÉD. MÉX. 116:318, 1980.
- Fagg, B.; Martin, L.; Rogers, B. Clark, E. y Quarumby, V. E.: *A simple method for removing the luminal epithelium of the mouse uterus for biochemical studies*. J. Reprod. Fert. 57:335, 1979.
- Vilar-Rojas, C. y Hicks, J. J.: *Participación de las prostaglandinas en el inicio del embarazo*. Ginec. Obstet. Méx. 1981. (En prensa).
- Gil-Recasens, M. E.; Collado, M. L. y Hicks, J. J.: *Nuevos conceptos relacionados con la implantación. III. Características bioquímicas*. Ginec. Obstet. Méx. 44:491, 1978.
- Baiza-Gutman, L. A. y Hicks, J. J.: *Concentración de grupos SH y puentes S-S en endometrio de rata al 5o. día de preñez*. XVI Congreso Mexicano de Química Pura y Aplicada. 1981.
- Hicks, J. J.; Gil-Recasens, M. E. y González-Zamudio, J.: *Fluorometric detection of implantation sites in rats*. J. Exp. Zool. 214:49, 1980.
- Hicks, J. J.; Martínez-Manatou, J.; Pedrón, N. y Rosado, A.: *Metabolic changes in human spermatozoa related to capacitation*. Fert. Steril. 23:172, 1972.
- Hicks, J. J.; Pedrón, N. y Rosado, A.: *Modifications of human spermatozoa glycolysis by cyclic adenosine monophosphate (cAMP), estrogens and follicular fluid*. Fert. Steril. 23:886, 1972.
- Hertig, T. T.: *Human trophoblast*. Springfield, Charles C. Thomas. 1968.
- Hagenfeldt, K.: *Mechanism of action of medicated intrauterine devices*. Prog. Reprod. Biol. 7:302, 1980.
- Rosado, A.; Hicks, J. J.; Aznar, R. y Martínez-Manatou, J.: *Effect of the intrauterine contraceptive device upon*

- the biochemical composition of human endometrium. Am. J. Obst. Gynecol. 114:88, 1972.
25. Rosado, A.; Hicks, J. J.; Aznar, R. y Mercado, E.: *Intrauterine contraception with the progesterone-T device. Interference with the metabolic activity and capacitation of spermatozoa.* Contraception 9:39, 1973.
 26. Hicks, J. J.; Hernández, O.; Aznar, R. y Méndez, J. D.: *Effect of intrauterine copper on the nucleic acids, polysome pattern and glycoprotein composition of the human endometrium.* Am. J. Obst. Gynecol. 121:981, 1975.
 27. Hicks, J. J. y Rosado, A.: *Molecular distribution of trace metals in the normal and in the copper treated human secretory endometrium.* Int. J. Fert. 21:55, 1976.
 28. Hernández, O.; Aznar, R.; Hicks, J. J.; Ballesteros, L. M. y Rosado, A.: *Subcellular distribution of trace metals in the normal and in the copper treated human secretory endometrium.* Contraception 11:451, 1975.
 29. Rosado, A.; Hernández, O.; Aznar, R. y Hicks, J. J.: *Comparative glycolytic metabolism in the normal and in the copper treated human endometrium.* Contraception 13:17, 1975.
 30. Evans, C. A. y Kennedy, T. G.: *Blastocyst implantation in ovariectomized, adrenalectomized hamsters treated with inhibitors of steroidogenesis during the pre-implantation period.* Steroids 36:41, 1980.
 31. Brodie, A. M.; Jung-Tsung, W.; Marsh, D. A. y Brodie, H. J.: *Aromatase inhibitors. III. Studies on the antifertility effect of 4-acetoxy-4-androstene 3,17-dione 1, 2, 3.* Biol. Reprod. 18:365, 1978.
 32. Loza, M. C. y Hicks, J. J.: *Regulación por estrógenos de la actividad enzimática de la estrógeno sulfatasa.* XXI Reunión Anual de la Soc. Mex. de Nutrición y Endocrinología, 1981.
 33. Logeat, F.; Sartor, P.; Vu Hai, M. T. y Milgrom, E.: *Local effect of the blastocyst on estrogen and progesterone receptors in the rat endometrium.* Science 207:1083, 1980.
 34. Méndez, J. D. y Hicks, J. J.: *Interacción de 17β-estradiol con proteínas nucleares del sitio de implantación de la rata.* XXI Reunión Anual de la Soc. Mex. de Nutrición y Endocrinología, 1981.
 35. Castro-Osuna, G. y Hicks, J. J.: *Efecto del cigoto de rata sobre la incorporación de precursores radiactivos a macromoléculas uterinas.* XX Reunión Anual de la Soc. Mex. de Nutrición y Endocrinología, 1980.
 36. Kennedy, T. G.: *Evidence for a role for prostaglandins in the initiation of blastocyst implantation in the rat.* Biol. Reprod. 16:286, 1977.
 37. Vilar-Rojas, C.; Ruiz de Chávez, I.; González-Angulo, A. y Hicks, J. J.: *Inhibition of implantation by the intrauterine administration of phospholipases in the rat.* Contraception. 1981. (En prensa).
 38. Kirkpatrick, J. F.: *The absence of direct effects of prostaglandin F₂ on preimplantation mouse embryos in vitro.* Prostaglandins 5:107, 1974.
 39. Holmes, P. V. y Bergstrom, S.: *Induction of blastocyst implantation in mice by cyclic AMP.* J. Reprod. Fert. 43:329, 1975.
 40. Vilar-Rojas, C.; Castro-Osuna, G. y Hicks, J. J.: *Cyclic AMP and cyclic GMP in the implantation site of the rat.* Int. J. Fert. 26: 1981. (En prensa).
 41. Goldberg, N. D.; Maddox, M. K.; Nicol, S. E.; Glass, D. G.; Sandford, C. H.; Kuehl, F. A. y Estensen, R.: *Biological regulation through opposing influences of cyclic GMP and cyclic AMP. The Yin-Yang hypothesis.* Adv. Cyclic Nucl. Res. 5:307, 1975.
 42. Flandroy, L. y Galand, P.: *Changes in cGMP and cAMP content of hormonal stimulation.* J. Cyclic Nucl. Res. 4:145, 1978.
 43. Heald, P. J.: *Biochemical aspects of implantation.* J. Reprod. Fert. 25:29, 1976.
 44. Van Santen, M. R. y Haspels, A. A.: *Interfering with implantation by postcoital estrogen administration.* Prog. Reprod. Biol. 7:510, 1980.