



comunicación humana y la calidad de la atención médica. En: *Bioética desde una perspectiva cubana*. La Habana pp: 112-123.

-Calvo Torras, M. A. 2012. *Farmacología y Sociedad*. En: *La transformación del mundo después de la crisis. Un análisis poliédrico transversal*. Real Academia de Doctores. Barcelona pp: 124-137.

-Estrassen J. 1994. La ética de la comunicación en el campo de la salud. *Forum Mundial de la Salud*. 15(2):190-192

-Fábregas S, Rodríguez del Pozo P, Ferrer J. 2000. Contribución de la comunidad de salud a la adopción del consentimiento informado. En: *Cuadernos de Bioética. Revista trimestral de cuestiones de actualidad*. VIX (36): 731-744.

-González Menéndez R. 1998. La nueva dimensión de la RMP en nuestros días. En: *Bioética desde una perspectiva cubana*. La Habana. pp: 105-111.

- Lemus Lago E, Sansó Soverat F, Castellanos JC, De la Torre G. 1998. Retos de la ética médica en la atención primaria de salud. En: *Bioética desde una perspectiva cubana*. La Habana pp: 133-139.

- Nuñez de Villavicencio F. 1998. *Bioética: El médico, un educador*. En: *Bioética desde una perspectiva cubana*. La Habana pp: 128-132.

- Pastor García L M. 1999. Algunas consideraciones sobre la docencia bioética para posgraduados. *Cuadernos de bioética* 10(37): 17-24.

- Prados Castillejos JA. 1998. Aspectos éticos de la entrevista clínica. En: *Ética y Salud*. Granada, pp: 253-263.

- Reyes Castillo, A., Núñez Ramírez, M. y Núñez Ramírez, L. 2004. *Comunicaciones en Salud*. Monografía, núm.16. 14pp.

- Rodríguez Yunta E. 2000. Fe y razón en la práctica médica y los modelos de RMP. *Revista Internacional de Bioética, Deontología y Ética Médica* XI (1): 481-495.

COMUNICACIONES Y RELACIONES

Dr. D. Emilio ESPINOSA VELÁZQUEZ.

Académico de Número de la Sección de Veterinaria de la Real Academia de Doctores de España.

Cuando desde la Secretaría General de la RADE, se solicitó la presentación de trabajos para una nueva publicación de Newsletter, sobre **Comunicaciones y Relaciones**, analizando el tema de forma multidisciplinar, considero que, como académico de la Sección de Veterinaria, mi aportación podría ser sobre las: **“Comunicaciones y relaciones que se establecen entre la madre y el embrión, en el inicio de la gestación”**.

La madre y el embrión, se comunican de múltiples formas, principalmente desde el inicio del desarrollo embrionario hasta el momento de la implantación y, posteriormente, durante toda la gestación. Numerosas hormonas, factores de crecimiento, enzimas, etc., producidas de forma endocrina, paracrina o autocrina, participan, y es a través de sus interacciones, como el organismo sabe que se está iniciando una gestación antes de que la madre sea consciente. La naturaleza de las señales implicadas varía según la especie y el desarrollo del embrión.

Diversos acontecimientos fisiológicos tienen lugar a lo largo de la gestación, siendo numerosos los cambios que entre el embrión y la madre se producen, desde la fecundación hasta el momento de su implantación en el útero. Muchas cuestiones se plantean sobre el diálogo que se establece entre ambos, siendo los intercambios numerosos y complejos.

Aunque es evidente que el organismo materno enseguida sabe que un embrión, en estado de división, está dentro de su tracto reproductivo, y reacciona a su presencia, sus precoces respuestas no parecen ser esenciales para la continuidad de la gestación. La transferencia de embriones a hembras no cubiertas puede lograrse satisfactoriamente varios días después de la concepción, siempre que la receptora esté adecuadamente sincronizada con la donante. Existe un momento, en todas las especies,

en el que la presencia del concepto es precisa para mantener el útero en un continuo estado receptivo.

El útero y el embrión son muy dinámicos, siendo necesaria una sincronía entre ambos, ya que la demanda embrionaria, en cada momento, es esencialmente cualitativa. El éxito de una gestación dependerá de los acontecimientos que ocurran en la "interfase" embrión-madre.

El **diálogo madre-embrión** corresponde a las interacciones inmunoendocrinas entre ambos. La endocrinología comparada de diversas estrategias en los mecanismos de reconocimiento maternal de la gestación, tanto en la especie humana como en numerosas especies animales, pone de manifiesto una asombrosa complejidad de los mecanismos de adaptación a la gestación.

Numerosas hormonas están implicadas: primero, la progesterona, que es indispensable en la gestación, después el balance entre las prostaglandinas luteolítica ($F2\alpha$) y luteotrófica ($E2$), las hormonas hipofisarias LH y PRL; las hormonas placentarias CG y PL, las hormonas ováricas, estradiol y oxitocina (luteal o endometrial, según las especies); los factores embrionarios, como los estrógenos, y las prostaglandinas y los interferones, principalmente el $IFN\tau$, como señal de reconocimiento de gestación.

La evolución de los mamíferos es el resultado de una múltiple selección de hechos, que favorecen a las especies que retienen los embriones en el interior de la madre, durante periodos que dependen de la duración de la gestación. La capacidad de retención embrionaria proporciona a los mamíferos ventajas, frente a la predación y a los cambios extremos en el medio, en comparación con sus homólogos ovíparos.

Las especies vivíparas han desarrollado varios mecanismos: de control en el transporte de los huevos (oviposición inhibida); de intercambio de productos (gases, nutrientes y residuos); de relación entre la madre y el embrión-feto (placenta funcional), y de protección para el desarrollo del embrión, frente a los mecanismos maternos de inmunorreconocimiento.

Los diferentes seres vivos, en su origen, son unicelulares. La vida, tanto en el hombre como en los animales, comienza en una célula indiferenciada. Las primeras divisiones de esa célula (ovocito fecundado) tienen como finalidad aumentar en número, por lo que cada generación celular es de menor tamaño que la precedente. Estas primeras células se denominan totipotentes, ya que cada una, aún indiferenciada, es capaz de proporcionar la información genética necesaria para desarrollar un animal completo. Aproximadamente, a la cuarta generación celular se produce la compactación y se inicia la especialización, con células que originarán el nuevo ser, y células que formarán la placenta. Cuando se alcanza la fase de blastocisto, las células están claramente distribuidas, y el embrión empieza a tener necesidades que no pueden ser satisfechas fuera del útero. El número de células aumenta rápidamente y la masa total también, iniciándose una interacción entre la madre y el embrión mucho más compleja. La madre suministra estimulantes y nutrientes esenciales, y las señales embrionarias hacen que se mantenga el suministro para la supervivencia y el desarrollo del embrión.

La naturaleza ha utilizado múltiples estrategias, cuyos mecanismos son difícilmente comprensibles y, en los mamíferos, resulta esencial el medio maternal, siendo el ambiente hormonal uterino fundamental para un buen desarrollo de la gestación. El establecimiento y mantenimiento de una gestación es la consecuencia de una serie de comunicaciones precisas y controladas, entre la madre (oviductos, útero, ovarios, sistema hipotálamo-hipofisario, sistema inmunológico, estado psicológico y nutricional, etc.) y el concepto (embrión y sus anejos, en los que el trofoblasto resulta esencial como precursor de la placenta), en momentos críticos de la gestación.

El establecimiento de la gestación implica interacciones entre dos sistemas interdependientes, definidos como el concepto (embrión y sus membranas) y el útero. La naturaleza crítica del periodo de unión, y la necesidad de sincronía entre el embrión y el útero, enfatiza la importancia entre el medio uterino y las señales del embrión, en el reconocimiento de la gestación.



Las interacciones entre el embrión y el útero, revelan que el blastocisto es capaz de modificar la secreción proteica endometrial desde la segunda semana de la gestación hasta la implantación. En los animales domésticos el intervalo entre la fecundación y la implantación varía de 16 días en la oveja, a 36-40 días en la yegua.

Son necesarias señales embrionarias y cambios hormonales para las transformaciones uterinas, que conducen a la implantación. La naturaleza de las señales y como actúan es algo muy complejo, ya que algunas señales lo hacen durante poco tiempo, determinando respuestas uterinas locales, características de la fase de aposición-implantación, mientras otras son efectivas a largo plazo, induciendo cambios sistémicos asociados a la gestación, tales como el mantenimiento del cuerpo lúteo o la respuesta inmune. Todo ello implica la necesidad de más de una señal embrionaria.

El desarrollo embrionario preimplantatorio se caracteriza por tres diferentes etapas morfológicas: compactación, cavitación y expansión blastocitaria, que requieren una muy bien orquestada expresión de los genes derivados del genoma maternal y embrionario.

Rápidamente, después de la fecundación (6-24 horas), aparece el factor precoz de gestación (EPF) como respuesta maternal precoz y específica de la gestación. Además de disminuir la actividad de los linfocitos, la función del EPF podría ser la regulación del sistema inmune maternal, representando la más precoz interacción entre el huevo, el oviducto y el ovario, estando activada esta función incluso antes de comenzar la transcripción embrionaria. Cientos de proteínas son sintetizadas por el citoplasma del huevo, aunque solo unas pocas han sido identificadas. Las proteínas HSP68 y HSP70, serían expresadas desde la activación del genoma embrionario.

Después de la fecundación, se inicia la segmentación del huevo, alcanzando hacia el día 5, en los rumiantes, el estadio de blastocisto. A partir del estadio de 16-32 células, se establecen las relaciones entre los blastómeros, adquiriendo el estadio de mórula a las 32 células, empezando a continuación a acumularse líquido en el interior e iniciándose

la formación del blastocisto. La eclosión se lleva a cabo cuando el embrión tiene unas 200 células (días 8-9, en la oveja), iniciando su elongación alrededor de las 1.000 células. Una importante diferenciación celular tiene lugar, principalmente, en la masa celular intensiva (interna y externa) y en el trofoblasto (que formará la placenta).

Aunque la progresión de un cigoto desde una célula hasta un blastocisto multicelular, y el desarrollo de la masa celular interna en feto, son procesos en los que se pueden hacer comparaciones entre las especies, los caminos para formar una placenta madura son desconcertantemente diversos. Esta variabilidad en la estructura placentaria ha sido siempre una fuente de confusión en la evolución biológica. ¿Por qué un órgano aparentemente no expuesto a la presión externa y tan esencial para el éxito reproductivo, presenta tal diversidad? Parece como si la evolución de la placenta de los mamíferos haya sido el resultado de importantes conflictos genéticos entre la madre y el desarrollo de la camada.

El embrión, después de salir de la zona pelúcida, segrega numerosas señales proteicas. La mayoría de los factores embrionarios, encontrados en la circulación maternal son producidos por las células binucleadas del trofoblasto. La luteolisis sería prevenida por proteínas tipo interferón, producidas unos pocos días antes de la implantación, actuando vía endometrial.

El papel del trofoblasto durante la gestación es fundamental para asegurar el crecimiento fetal pero, ante todo, su funcionamiento es crítico para asegurar un correcto desarrollo de las primeras etapas del desarrollo embrionario. El trofoblasto asegura muy precozmente la síntesis de enzimas, de activadores e inhibidores enzimáticos, de esteroides y de prostaglandinas. Se sabe, hoy día, que el mantenimiento del cuerpo lúteo y la secreción de algunas moléculas inmunosupresoras, procesos indispensables para la supervivencia del embrión en el organismo materno, están bajo control trofoblastico.

Los dos constituyentes celulares (trofoblasto y masa celular interna) son indispensables para el desarrollo del embrión. El trofoblasto es

COMUNICACIONES Y RELACIONES

responsable de la implantación, siendo la masa celular interna origen de las capas embrionarias, cuya interacción, asociación y desarrollo conduce a la diferenciación de tejidos, órganos y anejos embrionarios. El estado en el que el blastocisto se implanta sobre el endometrio es muy variable de una especie a otra, y no guarda relación con la duración de las fases de contacto celular y de invasión del endometrio. En todas las especies hay aposición entre el trofoblasto y el epitelio uterino.

Los contactos entre trofoblasto y útero son cada vez más intensos, y un sistema de interpenetración de microvellosidades se origina, esta adhesión representa la fase de implantación epitelio-corial (suidos, équidos). El trofoblasto tiene una gran actividad invasiva en el momento de la implantación, según las especies: corroe el epitelio uterino, atraviesa la membrana, se insinúa en el estroma hasta la pared de los vasos (endotelio corial en los carnívoros) o los penetra (placenta hemo-corial de los roedores). En los rumiantes, la actividad está limitada a un reducido número de células (binucleadas) del trofoblasto que se fusionan con las del epitelio uterino, originando una placenta sindesmo-corial parcial. La actividad de las células trofoblásticas binucleadas es calcio-dependiente, nucleótido-independiente y no es estimulada por las lipoproteínas séricas.

La **implantación** del embrión en la pared uterina es un perfeccionamiento lógico de la viviparidad. Esta estrategia reproductiva asegura la nutrición y protección de los embriones y permite una economía de éstos. Por cuestiones evolutivas, la implantación presenta aspectos taxonómicos muy diversos: las diferencias son tanto de orden citomorfológico como endocrino y molecular, siendo difícil extrapolar de una especie a otra. La implantación implica una sincronización precisa entre el estado de desarrollo del blastocisto y la receptividad uterina al comienzo del proceso.

La implantación diferida es un fenómeno que se da en muchas especies de mamíferos: marsupiales, edentados, artiodáctilos, insectívoros, roedores, quirópteros, mustélidos, úridos y pinnípedos. Constituye una adaptación cronobiológica que sitúa la cubrición y el parto en las estaciones en las que la alimentación permite un máximo rendimiento reproductivo.

El útero, receptáculo normal de la gestación, es paradójicamente el único órgano capaz de impedir la implantación.

Desde el punto de vista inmunológico, el embrión es un extraño al organismo materno, debido a que la mitad del patrimonio genético es paterno. En transferencia de embriones se obtienen porcentajes normales de gestación con embriones totalmente extraños para la madre, tanto de la misma especie (alógenicos) como de distinta (xenogénicos), como ocurre con la gestación en yegua de un embrión de cebra. En cambio, después del parto, no aceptará ningún injerto tisular del recién nacido (el sistema inmunitario lo considera extraño), aunque lo haya aceptado durante toda la gestación.

La barrera "especie" puede suprimirse, si la placenta es de la misma especie que la madre, y así, asociando un trofoblasto ovino a un botón embrionario caprino, la gestación puede llegar a término, si tiene lugar en la oveja.

La hipótesis inmunitaria se basa en supuestos inmunológicos. En los équidos, si se transfiere un blastocisto de asno por asno a una yegua, hay siempre rechazo del embrión, pero si la yegua ha sido inmunizada contra un asno, hay crecimiento de vellosidades coriales, unión del útero y la gestación se produce normalmente. En el cruce de una yegua con un asno, que da un mulo, e igualmente en la gestación de una burra con un caballo, que da el burdégano, en ambos la placenta es pequeña e infiltrada, y en los dos casos el producto sobrevive.

Todos los embriones o, de forma más general, todos los productos de la concepción (embrión y anejos), son portadores de antígenos paternos y deberían ser rechazados por la madre, ya que el útero no es un lugar desprovisto de actividad inmunitaria. La forma en que estos antígenos se expresan y las modalidades de respuesta materna, condicionan el mantenimiento del embrión en el útero, rápidamente aparece, en el suero de las hembras gestantes el factor precoz de gestación con actividad inmunosupresora, que será el resultado de la interacción del huevo, el oviducto y el ovario.

El **objetivo de la gestación** es, para el concepto, desarrollarse hasta un nivel en



el que la supervivencia fuera del útero sea posible, pero al ser la unidad feto-placentaria un producto tanto de los genes paternos como maternos, existe potencialmente un riesgo, desde la concepción al parto, de ser un objetivo del sistema inmune. Cómo sobrevive el concepto en un útero inmunocompetente es un enigma de histocompatibilidad (CMH). El concepto no es un parásito, multicelular, pero, como un parásito, ha sido obligado a perfeccionar mecanismos que minimicen las confrontaciones con un potencial sistema inmune hostil. Estos mecanismos deben ser locales y no comprometer los mecanismos de defensa del huésped.

La **paradoja inmunológica** del no rechazo del concepto, debido a su naturaleza de injerto semi-alógrafa, se aborda a través de las diferentes teorías inmunológicas, sucesivas pero no exclusivas: la barrera neutra, el equilibrio Th₁/Th₂, las NK, los linfocitos T (CD4 y CD8), las citoquinas de origen endometrial y trofoblástico; etc. El control de la tolerancia materno-fetal se basa en numerosos mecanismos celulares y moleculares, que parecen conjuntados para reforzar la inmunosupresión en la interfase trofoblasto-endometrio.

El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase I y II, las sustancias placentarias inhibitoras de complemento: DAF, MCP, l'HLA-G, el CCR5, los receptores KIR y KAR, el PIBF y el TJ6, las citoquinas IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-18, el LIF, el TGF- β ₂, el GM-CSF, el CSFI, el IFN- τ , el IFN- γ , el TNF- α , están implicados así como las hormonas PGE₂ y la P₄.

En suma: una especie de retahíla de moléculas que conducen al éxito o al fracaso de la supervivencia del embrión o del feto. La naturaleza, la localización y el equilibrio de estos factores varían según las especies. Forman verdaderas redes de regulación. Lo que parece más asombroso es que funcionan a pesar de tal complejidad.

Labioevolución del desarrollo del embrión supone una aproximación transdisciplinar entre la genética, la embriología, la sistemática y la biología evolutiva. Sobre la base de la filogenia molecular, los árboles filogenéticos deben ser sensiblemente revisados. La extraordinaria

conservación de los genes del desarrollo, como son los genes HOX, se extiende a los Bilateria: moluscos, vermes, artrópodos, vertebrados (tales como el hombre), todos poseen conjuntos de genes HOX extremadamente similares entre sí en el número y en la disposición. Resulta impensable que los genes que originan el cuerpo de un ser humano sean los mismos que los que producen el cuerpo de una mosca; impensable, que procesos tan diferentes como los que intervienen en el desarrollo de estos dos organismos, estén controlados por una misma estructura genética.

Dos grandes categorías de genes del desarrollo han sido identificados por cribado genético en diversas especies. La primera categoría corresponde a reguladores de transcripción (proteínas, receptores nucleares, esteroides, etc.); la segunda, a las señales intercelulares, tales como los factores de crecimiento (como los de la familia de los TGF- β), los factores de transducción o los receptores de membrana. La forma no está codificada, pero existen redes muy antiguas en el plano evolutivo. Nos encontramos ante un conjunto de interacciones génicas y de sistemas de información que conducen a la puesta en marcha de programas celulares específicos, en el lugar y momento adecuados.