TEMA 2. FECUNDACIÓN Y DESARROLLO FETAL

Objetivos de aprendizaje:

Adquirir conocimientos sobre el **proceso biológico de la reproducción** y **comprender la sucesión de las transformaciones que desarrolla el huevo fecundado para dar lugar a la formación de un nuevo ser.**

Contenidos:

1 GAMETOGÉNESIS.
2 FECUNDACIÓN.
3 DESARROLLO EMBRIONARIO.
4 DESARROLLO FETAL.
5 REPRODUCCIÓN ASISTIDA (Esterilidad/ infertilidad).

1. GAMETOGÉNESIS

Es el proceso de formación de las células germinales o gametos, que contienen la mitad de la dotación cromosómica (número haploide) respecto a las células somáticas.

La gametogénesis masculina se denomina **espermatogénesis** y da lugar a los ***espermatozoides*** y la femenina se denomina **ovogénesis** y da lugar a la formación de ***ovocitos.***

La ovogénesis da lugar finalmente a un solo gameto mientras que la espermatogénesis da lugar a 4 células idénticas. Por otra parte, mientras que el espermatozoide es una célula madura, el ovocito **solo completará su maduración si llega a ser fecundado**.

Gracias a los procesos de mitosis y de meiosis se produce la gametogénesis.

Mitosis

La mitosis es el proceso por el cual una célula se divide y origina dos células hijas **genéticamente idénticas** a la célula madre, habiendo, por tanto, un **reparto equitativo del material genético.** A partir de una célula diploide (2n), se originan dos células idénticas diploide (2n).

Es el fundamento de la regeneración del tejido, crecimiento y de la reproducción **asexual**.

Tiene una serie de fases:

- Interfase.
- Profase.
- Metafase.
- Anafase.
- Telofase.

EUE Huesca

Meiosis

La meiosis es el proceso de **división celular que tiene lugar en las células germinales para generar los gametos femeninos y masculinos**, es decir, **EL ÓVULO Y EL ESPERMATOZOIDE** respectivamente.

En este proceso de las células germinales a partir de una célula diploide (2n) se generan 4 células haploides (n). En ella se divide a la mitad el número de cromosomas y se establecen reestructuraciones en los cromosomas homólogos mediante intercambio de material genético.

La meiosis requiere de dos divisiones celulares, la meiosis I (reduccional) y la meiosis II (no reduccional), para que **la cantidad de cromosomas se reduzca al número haploide, que es de 23.**

La meiosis se lleva a cabo en 2 divisiones:

- Meiosis I o Reduccional

  En ella los cromosomas homólogos se aparean e intercambian material genético entre ellos y después se **separan reduciendo el número de cromosomas a la mitad (de la célula diploide se obtienen 2 células haploides).**

  Su duración representa el 90% de toda la meiosis.

  Fases:

  - Profase I (Leptotene, Zigotene, Paquitene, Diplotene, Diacenesis).
  - Metafase I.
  - Anafase I.
  - Telofase I.

- Meiosis II o división ecuacional

  Es similar a una división mitótica con la diferencia de que **se parte de células haploides** en lugar de células diploides. Fases:

  - Profase II.
  - Metafase II.
  - Anafase II.
  - Telofase II.

EUE Huesca

1.1. Espermatogénesis y capacitación, almacenamiento y transporte de los espermatozoides

1.1.1. Espermatogénesis

La espermatogénesis es el conjunto de fenómenos que transforman las espermatogonias indiferenciadas (46 cromosomas) en espermatozoides (23 cromosomas).

En la 6ª semana de vida se produce la migración de células germinales primordiales desde el saco vitelino hasta el testículo en desarrollo donde se dividen en numerosas ocasiones produciendo un gran número de espermatogonias. La diferenciación de la gónada es más precoz que la femenina, de manera que el testículo está constituido a las 8 semanas. Además, las espermatogonias no desaparecen nunca del testículo, formando un grupo de células madre con capacidad para la formación de espermatocitos primarios.

La espermatogénesis **se produce en los túbulos seminíferos de los testículos**, **se inicia en la pubertad y continua a lo largo de toda la vida del varón,** pero comienza a descender a partir de los 45 años. En el hombre, la espermatogénesis **dura aproximadamente 74-100 días.**

En ella, a partir de cada espermatogonia se obtienen por división simétrica **4 espermatozoides** móviles.

Las células que participan en este proceso son:

a) En el epitelio que recubre los túbulos seminíferos se encuentran 2 tipos fundamentales de células:

   1) **Células de Sertoli** protegen y alimentan a las células germinales.

   2) **Células germinales** en diferentes estadios que constituyen la base para la formación de los espermatozoides. Entre ellas encontramos:

      - **Espermatogonias tipo A**: es la variedad más primitiva. Por división mitótica origina nuevas espermatogonias iguales a la célula madre.
      - **Espermatogonias tipo B:** se forma a partir de la espermatogonia tipo A, al separarse de la membrana basal de los túbulos seminíferos.
      - **Espermatocitos primarios o de primer orden:** las espermatogonias tipo B por mitosis dan lugar a los espermatocitos primarios sobre los que se inicia la primera división meiótica, que da lugar a los espermatocitos secundarios, que tras la segunda división meiótica da lugar a las espermátides (cada espermatocito secundario da lugar a dos espermátides).

b) En testículo además encontramos células de Leyding: cuya función es la esteroidogénesis (síntesis y secreción de hormonas sexuales, especialmente

EUE Huesca

testosterona, previa estimulación de LH) encargada de promover la diferenciación sexual y la producción de gametos. La LH producida por la glándula pituitaria es necesaria para mantener la función de las células de Leydig.

Fases de la espermatogénesis

1) *Fase proliferativa*: las espermatogonias tipo A proliferan por **mitosis** dando lugar a las espermatogonias tipo B que son el origen de los espermatocitos primarios con los que comienza la siguiente fase.
2) *Fase de crecimiento*: las espermatogonias crecen, y dan lugar a los espermatocitos primarios.
3) *Meiosis*:
    - El espermatocito primario (procedente de la división de la espermatogonia B) inicia la **1ª división meiótica reduccional** y se produce el intercambio genético. Al final de esta primera fase el espermatocito primario 46XY da lugar a 2 espermatocitos secundarios cada uno de ellos con un número haploide de cromosomas (23X y 23Y) pero con un contenido aun diploide de ADN.
    - Los espermatocitos secundarios tienen una vida muy breve e inmediatamente después tiene lugar la 2ª división meiótica o ecuacional en la que los cromosomas se dividen en 2 cromatidas y cada una de ellas pasan a las células resultantes que son espermátides. Por tanto, cada espermatide tiene un número haploide de cromosomas y un contenido haploide de ADN. Hay que decir además que todas las células derivadas de una espermatogonia se mantienen unidas hasta que las espermátides pierden sus conexiones citoplasmáticas y se diferencian a espermatozoides. La duración de la meiosis depende de la profase de la primera división meiótica que dura de 10 a 20 días mientras que todo el resto del proceso (la transformación en espermatide) tarda solo 1-2 días.
4) *Espermiogénesis o diferenciación*, es el proceso de transformación de espermatide a espermatozoide en el que se producen una serie de cambios:
    - Formación del acrosoma a partir del Aparato de Golgi que contiene abundantes glucoproteínas y enzimas necesarios para que el espermatozoide penetre en la zona pelúcida del ovocito.
    - Formación del flagelo o cola a partir de los centriolos (función energética).
    - Reorganización de organelas y citoplasma.
    - Cambios en la forma, contenido y posición del núcleo celular que migra de localización central a periférica.

FJE Huesca

- Liberación de los espermatozoides desde el epitelio de los túbulos seminíferos pasando a la "rete testis", que drena en los conductos eferentes y de allí al epidídimo, (lugar donde alcanzará su maduración definitiva hasta adquirir su capacidad fecundante) para finalmente alcanzar los conductos deferentes.

1.1.2. Final del proceso

Al final del proceso el espermatozoide queda constituido por:

- Cabeza: tiene forma oval. Contiene el núcleo y una delgada capa de citoplasma revestida parcialmente por el acrosoma.
- Cola o flagelo:
  - Cuello de la cola: regula la movilidad y contiene los centriolos y la pieza de conexión.
  - Porción intermedia: incluye la parte proximal del flagelo. Contiene mitocondrias y filamento axial.
  - Porción principal: es la más larga y forma el filamento axial.
  - Pieza terminal: zona última del filamento axial.

La movilidad se adquiere gradualmente conforme el espermatozoide llega al epidídimo.

Los testículos pueden producir 100 millones de espermatozoides cada día que tras eyaculación recorren 30-40 cm del tracto masculino y femenino antes de llegar a las trompas.

1.1.3. Capacitación

Son los cambios que deben experimentar los espermatozoides para poder fecundar y que **se produce en el aparato genital femenino, sobre todo en la trompa**. Se inicia al paso de los espermatozoides por el cuello uterino. Esta capacitación dura unas 7 horas dentro del tracto reproductor femenino.

Con la capacitación el espermatozoide adquiere 3 características:

- Capacidad de penetrar en la zona pelúcida.
- Aumento de la velocidad y amplitud del movimiento de la cola favoreciendo esta penetración.
- Capacidad de reacción acrosómica: solo los espermatozoides capacitados pueden atravesar las células de la corona y experimentar la reacción acrosómica, que son cambios morfológicos y bioquímicos en la cabeza del espermatozoide que consisten en la fusión del acrosoma con la superficie interna de la membrana celular, lo que permite la liberación de su contenido enzimático y las

EUE Huesca

modificaciones de la membrana interna necesaria para la fusión con la membrana del ovocito.

1.1.4. Transporte de los espermatozoides

- El eyaculado contiene **200-300 millones de espermatozoides**. Este número se reduce de forma importante antes de llegar a la trompa. La pérdida más importante se produce en la vagina por salida de semen del introito. A los 20-30 minutos este gel es licuado por enzimas de la glándula prostática y su ph alcalino los protege transitoriamente del medio ácido vaginal. A las 2 horas la mayoría de los espermatozoides que hay en vagina están inmovilizados.

- La vagina tiene un pH ácido y es por ello un medio hostil para los espermatozoides (los que permanecen en ella entre 2 y 6 horas se mueren).
- De la vagina pasan al cuello uterino donde deben atravesar el moco cervical. El ascenso de los espermatozoides se realiza fundamentalmente por su propia movilidad. El moco cervical, por acción de los estrógenos, hace que sus glucoproteínas adopten una disposición paralela al eje del conducto endocervical, facilitando el ascenso de los espermatozoides. Sin embargo, por acción de la progesterona, las glucoproteínas adoptan una disposición reticular que dificultan la progresión de los espermatozoides.
- Las contracciones uterinas intervienen también en el ascenso de los espermatozoides (orgasmo).
- En la vagina la capacidad fecundante de los espermatozoides es de poco tiempo, sin embargo, en el cuello dura bastante actuando como reservorio y liberando espermatozoides hasta 72 horas después del coito (en las primeras 24 horas la cantidad de espermatozoides es relativamente constante y a las 48, quedan relativamente pocos).
- Posteriormente los espermatozoides recorren el endometrio con rapidez. En la unión uterotubárica hay un esfínter funcional que dificulta el paso de los espermatozoides, actuando como filtro selectivo.
- En la trompa los espermatozoides progresan hacia la porción ampular donde aumenta la movilidad de los espermatozoides en lo que se denomina “movilidad hiperactivada”.

La movilidad de los espermatozoides se potencia por las contracciones de la trompa y por secreciones de las células del endosálpinx.

EUF Huesca

1.2. Ovogénesis, captación del ovocito y transporte

1.2.1. Ovogénesis

Consiste en la transformación de las ovogonias en oótides u óvulos maduros. Se produce en los ovarios comenzando antes del nacimiento (etapa embrionaria) y finalizando en la menopausia.

De cada ovogonia, con reparto citoplasmático desigual, se obtiene un ovocito secundario, **que solo cuando es fecundado finaliza la meiosis, dando lugar a un ovocito maduro.**

En la mujer los **ovocitos primarios solo se forman durante la etapa fetal y después el número va disminuyendo hasta la menopausia.**

La ovogénesis consta de las siguientes fases: multiplicación y crecimiento (etapa prenatal) y maduración (etapa postnatal).

ETAPA PRENATAL

- **Multiplicación: Las células madres germinales (2n) se multiplican por mitosis** dando ovogonias (2n).

  En el embrión femenino (XX), **las células germinales primitivas (ovogonias)** se originan en el endodermo del saco vitelino (fuera de la gónada) y hacia la 5ª -6ª semana migran a la cresta gonadal para constituir la gónada primitiva. A la gónada indiferenciada han llegado entre 1000 y 2000 células **germinales primitivas que inician un proceso de multiplicación mitótica** en la semana 8-10. Durante 6 semanas se dividen por mitosis y comienzan a diferenciarse en ovocitos primarios, sobre los cuales actúa la meiosis. Hacia la semana 10 la gónada queda constituida y a las 20 semanas alcanza el máximo desarrollo con 5 - 7 millones de ovogonias y ovocitos primarios o de primer orden. Al nacimiento los ovarios contienen un millón o 500.000 (según autores) de **ovocitos primarios** que en la **pubertad reinician su proceso de transformación.** De este millón **solo 450 -500 completarán el ciclo de maduración a lo largo de la vida y darán lugar a ovocitos maduros en ciclos ovulatorios de la mujer.** Todo esto implica que cuando la niña nace tiene ya la **dotación completa** de células germinales que tendrá a lo largo de su vida. El cese se producirá con la menopausia al desaparecer los ciclos ovulatorios en la mujer.

- **Crecimiento:** las ovogonias atraviesan una fase de crecimiento y se convierten en **ovocitos de primer orden (ovocitos I)**, también con **2n cromosomas**. A diferencia de la espermatogénesis el crecimiento es considerable, ya que el óvulo es el gameto portador de la mayoría de las sustancias necesarias para el desarrollo del embrión.

EUE Huesca

ETAPA POSTNATAL

- **Maduración:** una vez que el ovocito primario ha completado su crecimiento, está **ya preparado para atravesar las dos divisiones de la meiosis, y transformarse en una célula haploide con n cromosomas.** Una peculiaridad muy importante de la ovogénesis, es que durante la meiosis el ovocito no se divide en cuatro células iguales, sino que **la mayoría del citoplasma queda en una sola de ellas, la que dará lugar al óvulo.** Así, ***cada ovocito primario da lugar a un único óvulo.*** Las otras tres células restantes, muy pequeñas, se denominan corpúsculos polares que permanecen un tiempo adosados al óvulo hasta que terminan por atrofiarse y desaparecer.

Meiosis en la ovogénesis Se produce en 2 fases:

- **1ª División meiótica**

  Comienza cuando las ovogonias se han diferenciado en ovocitos primarios, pero esta división no se completa hasta años más tarde, **deteniéndose en la profase de la primera división meiótica, en estadio de diplotene.**

  Se reanuda en adolescencia con la maduración de cada ciclo antes de que se produzca la ovulación, en respuesta al pico de LH de mitad de ciclo, la división reduccional se completa cuando un ovocito primario comienza a aumentar de tamaño y continua con la primera división meiótica hasta terminarla dando lugar a 2 células de diferente tamaño con un número haploide de cromosomas (23X):

  - Primer Corpúsculo Polar: que es una célula más pequeña sin apenas citoplasma, condenada a la degeneración.
  - Ovocito secundario o de 2º orden que recibe la mayor parte de citoplasma, es haploide, pero con ADN duplicado. Este ovocito secundario inicia la segunda división meiótica, pero no la termina porque es expulsado durante la ovulación, quedando detenido en metafase, y solamente en caso de que haya fecundación finaliza esta segunda división meiótica.

  Características de 1ª División meiótica:

  - Reduce a la mitad el número de cromosomas.
  - Necesita mucho tiempo para completarse.
  - Se realiza en el interior del ovario.

- **2ª División Meiótica o ecuacional**

  Solo se da si se produce la fecundación, en ese caso el ovocito secundario experimenta esta 2ª división que da lugar a otras 2 células distintas:

  - Segundo Corpúsculo Polar: con escaso citoplasma que con el tiempo también degenera.

EUE Huesca

- El ovocito fecundado que contiene el citoplasma casi en su totalidad.

Características de 2ª División meiótica:

- Mantiene igual número de cromosomas que la célula madre.
- Se realiza en poco tiempo.
- **Se completa en la trompa solo si ha habido ovulación y fecundación.**

El resultado final de la ovogénesis es la obtención de 4 células haploides (n), **el óvulo** y **tres corpúsculos polares de segundo orden** (n); éstos, los corpúsculos polares secundarios, no son funcionalmente aptos ya que carecen de los nutrientes necesarios y en consecuencia son absorbidos por el organismo femenino y no intervienen como células sexuales.

1.2.2. Captación del ovocito

Cuando el ovocito sale del folículo maduro es recogido por la trompa. Por el orificio del folículo llamado estigma sale una masa viscosa con cierta cantidad de líquido folicular en cuyo interior se encuentra el ovocito rodeado de células de la granulosa. La trompa presenta sus fimbrias ingurgitadas y separadas, como si estuvieran erectas, y se ponen en contacto con la superficie del ovario captando y transportando el cúmulo oóforo a la porción ampular de la trompa (incurvación de la trompa). Además de la incurvación de la trompa se produce la elevación y rotación del ovario. *Se han descrito casos en los que puede haber embarazo teniendo un solo ovario y una sola trompa localizadas en lados opuestos*.

1.2.3. Transporte del óvulo

El óvulo es transportado a través de la trompa hacia la cavidad uterina. El tiempo que transcurre desde que sale del folículo hasta que llega a cavidad es de 3-4 días (≈ 80 horas) El transporte del óvulo depende de 3 factores:

- Las contracciones tubáricas: son más intensas y regulares en el istmo que en la ampolla y también durante la fase ovulatoria.
- Los cilios de las células epiteliales tienen movimientos hacia el útero.
- Producción de células secretoras: su mayor cantidad se alcanza a mitad del ciclo facilitando el desplazamiento del óvulo y estimulando las contracciones.

EUE Huesca

OVOGÉNESIS	ESPERMATOGÉNESIS
Comienzo: Embriogénesis	Comienzo: Madurez sexual
Duración: 11-12 años hasta los 50	Duración: 64 días
Se nace con la reserva total de ovocitos	Formación continua de pubertad a senectud.
De cada ovocito de 1º orden → 1 sólo óvulo	De un espematozito de 1º orden → 4 espermatozoides
1ª Fase de meiosis en el ovario 2ª Fase de meiosis en la trompa (SI FECUNDACIÓN)	Las 2 fases de meiosis se realizan en el testículo
Hay atresia de ovogonias y corpúsculos polares	No atresia de cels germinales ni espermatozoides

Fuente: elaboración propia

EUE Ho

2. FECUNDACIÓN

La fecundación se inicia cuando entran en contacto ambos gametos y culmina con la fusión de los pronúcleos masculino y femenino.

Generalmente se produce en el tercio ampular o distal de la trompa tras un proceso de capacitación de los espermatozoides al interaccionar con células y secreciones del tracto genital femenino.

El proceso de fecundación dura aproximadamente 24 horas. Un **espermatozoide es capaz de fecundar un óvulo** durante un tiempo de **48-72 horas**. No se sabe con exactitud cuánto tiempo el ovocito humano mantiene la capacidad de ser fertilizado pero la mayoría de las estimaciones hablan de **12-24 horas.**

Los extremos de intervalo en los que se produce el embarazo, documentados tras un solo acto sexual, son de 6 días antes a 3 días después de la ovulación, pero la gran mayoría de los embarazos se producen cuando el coito tiene lugar en el intervalo de 3 días que precede a la ovulación.

En la porción ampular de la trompa el óvulo está rodeado de una masa de células de la granulosa que constituyen el cúmulo oóforo. En la zona más interna de este, las células forman la corona radiada. Por dentro de la corona radiada existe una capa denominada zona pelúcida y en su interior se halla el espacio perivitelino, la membrana vitelina y el óvulo.

Para que se produzca la fecundación los espermatozoides tienen que experimentar la capacitación y posteriormente la reacción que se produce con la unión a la zona pelúcida.

<u>Fases de la fecundación</u>

1) Paso del espermatozoo a través de la corona radiada gracias a la hialuronidasa liberada por el acrosoma.
2) Adhesión y penetración en la zona pelúcida: produciéndose la **"reacción acrosómica**", que rompe la zona pelúcida y permite que el espermatozoide penetre y una "reacción de zona" o "reacción cortical" que hace que **una vez que un espermatozoide atraviesa la zona pelúcida el ovocito sea impermeable al resto de los espermatozoides**. *Si entran dos espermatozoides se conoce como dispermia, dando lugar a triploidías.*
3) Fusión de las membranas celulares del ovocito y el espermatozoide: permitiendo la entrada del espermatozoide (cabeza y cola) en citoplasma del ovocito.
4) **Finalización de la 2ª división meiótica** y formación de un ovocito maduro y el 2º corpúsculo polar.
5) Formación del pronúcleo masculino y degeneración de la cola.

EUE Huesca

6) **Se fusionan los pronúcleos.** Formación del cigoto: el núcleo del ovocito maduro se fusiona con el pronúcleo masculino dando lugar a un óvulo fecundado o cigoto de 46 cromosomas.

La unión de los cromosomas marca la línea divisoria entre la fecundación y el comienzo del desarrollo embrionario.

2.1 Transporte del cigoto y segmentación

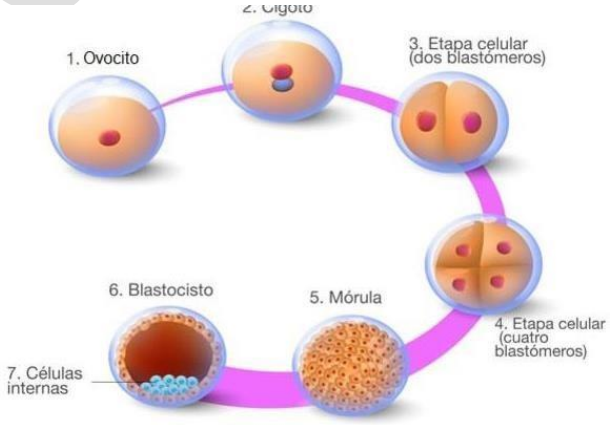
Los mecanismos de transporte que participan son los cilios de las células del epitelio tubárico, las contracciones de musculatura tubárica (varían en los distintos sectores de la trompa y en las diferentes fases del ciclo menstrual) y el cigoto, que parece intervenir en la regulación de su propio transporte enviando señales al cuerpo lúteo que modulan la secreción hormonal.

La segmentación del cigoto comienza a las 30 -36 horas de la fecundación.

En ese momento el cigoto experimenta la primera división celular mitótica y está constituido por 2 blastómeros. Si los 2 blastómeros se separan, cada uno puede formar un embrión completo.

El óvulo fecundado es transportado al lugar de implantación mientras experimenta un proceso de segmentación y desarrollo. El **cuarto día** el producto de la concepción se ha convertido en **una mórula** (con un número de blastómeros alrededor de 16, entre 8 e inferior a 32). Continúa su división conforme recorre la trompa de Falopio. Durante el trayecto tubárico la trompa proporciona soporte nutritivo y da tiempo a que el endometrio se vuelva receptivo y el blastocisto pueda implantarse. Alcanza la cavidad uterina tres días después de la fecundación.

Al llegar al útero la **mórula (4º-5º día)** se sigue multiplicando, pero empieza a producirse un acúmulo de líquidos de las células trofoblasticas formando la cavidad blastocística o blastocele y pasando la mórula a denominarse **blastocisto.**



EUE Huesca

2.2 Implantación

La implantación es el proceso por el que el embrión en fase de blastocisto, se fija al endometrio materno para continuar su desarrollo. La implantación generalmente se produce en el tercio medio y superior de la pared posterior del útero en un momento específico del ciclo menstrual denominado ventana de implantación, entre el **6º-10º día tras fecundación** o 2-3 días después de la entrada en cavidad uterina del huevo en forma de mórula, con un número de células o blastómeros que varía entre 100 y 200.

El endometrio, por su parte, en la mitad de la fase lútea tiene un grosor de 10 a 14 mm y presenta actividad secretora máxima, con células endometriales ricas en glucógeno y lípidos. **Esta reacción decidual es la que le confiere al endometrio la denominación de decidua.**

***DECIDUA** = **Endometrio durante la gestación**

La implantación comienza al final de la 1ª semana y termina al final de la 2ª. Se produce en 4 fases distintas: aposición, adhesión, rotura de la barrera epitelial e invasión.

- Aposición→ el blastocisto se acerca, busca y se orienta:
  - En el **6º día postovulatorio** el blastocisto toma contacto con la zona del endometrio donde se implantará.
  - El blastocisto anida preferentemente en el tercio superior de la cara posterior y en el fondo uterino.
  - El blastocisto en este momento tiene ya diferenciado el embrioblasto (masa celular interna) y el trofoblasto.

- Adhesión:
  - El blastocisto contacta con el epitelio endometrial cuando este se encuentra en estado receptivo, durante la denominada "ventana de implantación" en unas condiciones específicas, siendo esto imposible en otro momento del ciclo menstrual. El embrión queda inicialmente "pegado al útero".
  - Estas 2 primeras fases se producen entre el 6º y 7º día tras la fertilización.

- Rotura de la barrera epitelial: las células del trofoblasto del blastocisto penetran entre las células epiteliales al destruirlas.
- Invasión: el trofoblasto penetra en el estroma e invade los vasos endometriales y miometriales, reemplazando las células epiteliales.

EUE Huesca

Sitios anormales de implantación:

- Si el blastocito se implanta cerca del orificio interno del cuello del útero, el crecimiento posterior de la placenta en esa localización produce un problema obstétrico denominado **placenta previa o placenta oclusiva**.
- La implantación puede producirse **fuera del útero,** lo cual origina un **embarazo ectópico o extrauterino** (cavidad abdominal, ovario y trompas) o incluso heterotópico.

Suelen causar la muerte del embrión y una hemorragia grave en el aproximadamente 2º mes del embarazo.

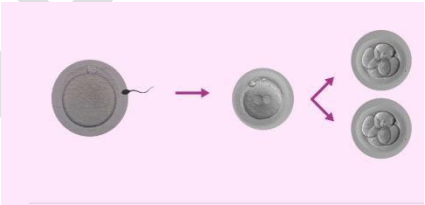
2.3 Gestación múltiple

Definiremos embarazo múltiple como aquella gestación que **conlleva el desarrollo de dos o más fetos simultáneamente**. No se conoce su etiología con exactitud, pero existen una serie de factores que lo predisponen como son factores geográficos, nutrición, predisposición familiar, edad del progenitor, raciales, etc.

Podemos dividir los embarazos múltiples atendiendo a su **cigosidad** (número de ovocitos fecundados) o de su **corionicidad** (número de placentas y membranas; corion=placenta, amnios=bolsas).

Monocigóticos / Univitelinos

Por división única o múltiple de **UN solo ovocito fecundado por UN solo espermatozoide. Son genéticamente idénticos** (30 %).

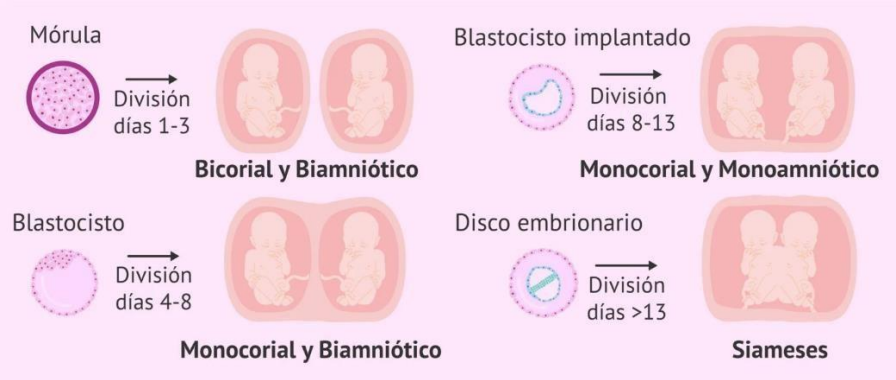


https://www.reproduccionasistida.org/wp-content//tipos-embarazo-gemelar.png

Según en qué momento se produce la división del huevo se definen como:

- Bicorial/biamniótico. Escisión del huevo antes de las 72 horas.
- Monocorial/biamniótico. 4º-8º día posfecundación.
- Monocorial/monoamniótico. 9º-13º día posfecundación.
- Gemelos siameses. A partir del día 13.

EUE Huesca



https://www.reproduccionasistida.org/wp-content//gemelos-monocigoticos-670x285.jpg.webp

Cuanto más tarde se produce la división más estructuras comparten.

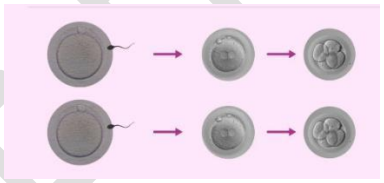
Policigóticos / Bivitelinos/trivitelinos

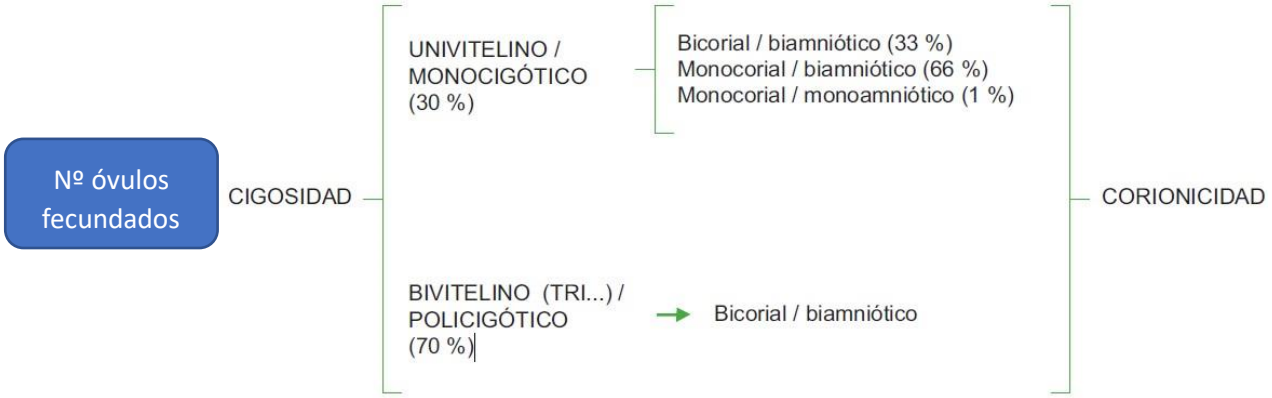
Fecundación de **dos o más óvulos por otros tantos espermatozoides. No** son **genéticamente iguales (70 %).**

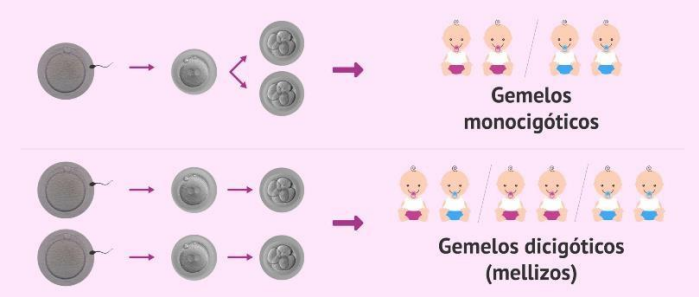
Son hermanos que crecen dentro del mismo útero. Pueden ser del mismo sexo o distinto, pueden parecerse o no, etc.

Si no son del mismo sexo siempre se trata de este tipo de gemelos.

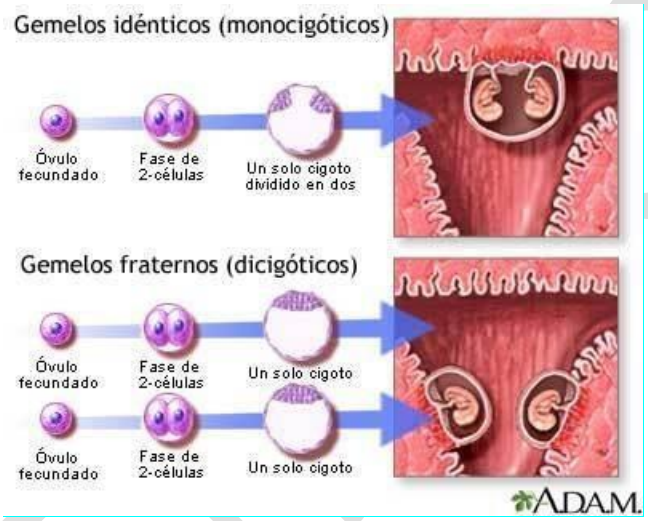
SIEMPRE son bicoriales/biamnióticos (2 placentas / 2 bolsas). Cada uno su placenta y su bolsa.







https://www.reproduccionasistida.org/wp-content//tipos-embarazo-gemelar.png



3. DESARROLLO EMBRIONARIO



1. **PERIODO PREEMBRIONARIO (1ª-3ª semana)**
   - **1.1 DISCO EMBRIONARIO BILAMIRAR (2ª SEM)**
   - **1.2 DISCO EMBRIONARIO TRILAMIRAR (3ª SEM)**
2. **PERIDO EMBRIONARIO (4ª-8ª semana)**
3. **PERIODO FETAL. A partir de la 9ª semana en adelante hasta nacimiento.**

3.1 Periodo preembrionario (2ª-3ª semana)

SEGUNDA SEMANA. DISCO BILAMINAR

SEGUNDA SEMANA: FORMACIÓN DEL DISCO EMBRIONARIO BILAMINAR Y DEL SACO CORIÓNICO. FINALIZACIÓN DE LA IMPLANTACIÓN

La implantación se inicia al final de la primera semana y termina al final de la segunda.

Formación de la cavidad amniótica, disco embrionario y saco vitelino.

La masa celular interna (embrioblasto) forma una capa bilaminar que se denomina disco embrionario y consta de dos capas:

- **Epiblasto:** células cilíndricas que se relacionan con la cavidad amniótica. Se diferencian en amnioblastos y formarán la cavidad amniótica.
- **Hipoblasto:** células cuboideas adyacentes a la cavidad exocelómica. El hipoblasto forma el techo de la cavidad exocelómica de la cual derivará el saco vitelino.

En este momento el disco embrionario se encuentra entre la cavidad amniótica y el saco vitelino primario.

A su vez en el sincitiotrofoblasto aparecen lagunas que se llenan de sangre materna. Esta erosión de los capilares endometriales es el **inicio de la circulación úteroplacentaria** *(período lacunar).* La sangre oxigenada llega a las lagunas desde las arterias espirales y se elimina la sangre desoxigenada a través de las venas endometriales.

A medida que se produce la implantación, las células del tejido conjuntivo endometrial sufren una transformación conocida como reacción decidual.

A los 10 días, el embrión y las membranas embrionarias están incluidos por completo en el endometrio. Durante dos días un **tapón de fibrina cierra el epitelio endometrial**.

BLASTOCISTO

EMBRIOBLASTO → Dará lugar al **embrión**

EPIBLASTO

+

HIPOBLASTO

TROFOBLASTO → Dará lugar a las **membranas**

SINCITIOTROFOBLASTO: Zona de anclaje del huevo: placenta

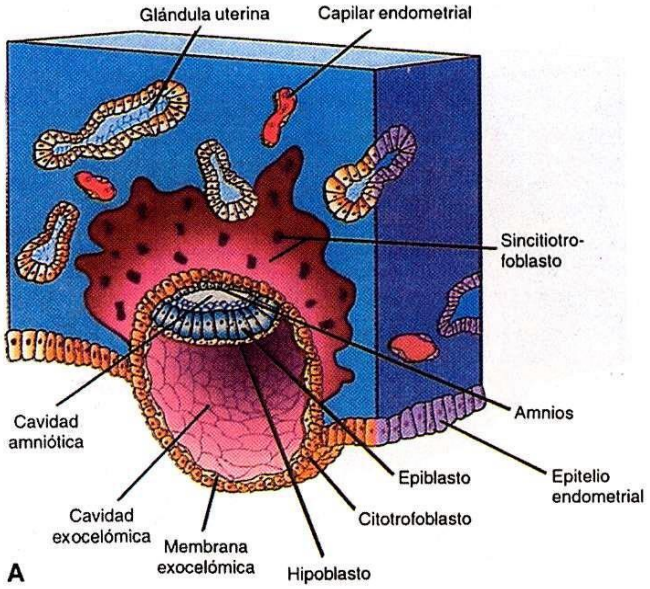
+

CITOTROFOBLASTO: Membranas

*El sincitiotrofoblasto comienza a producir gonadotropina coriónica humana (βHCG), que conserva la actividad del cuerpo amarillo en el ovario durante la gestación y es la base de las pruebas diagnósticas del embarazo.

***DECIDUA = Endometrio durante la gestación**

EUE Huesca



Desarrollo del saco coriónico

El final de la segunda semana se caracteriza por la aparición de vellosidades coriónicas primarias. La proliferación de células de citotrofoblasto produce extensiones celulares que crecen hacia el sincitiotrofoblasto. Estas proyecciones celulares forman **vellosidades coriónicas primarias** que representan la primera etapa en el desarrollo de las vellosidades coriónicas de la placenta.

TERCERA SEMANA. DISCO TRILAMINAR

TERCERA SEMANA: FORMACIÓN DE LAS CAPAS GERMINALES Y DIFERENCIACIÓN INICIAL DE TEJIDOS Y ÓRGANOS

La tercera semana del desarrollo embrionario ocurre durante la semana siguiente a la ausencia del primer periodo menstrual normal. Durante la tercera semana se diferencian las **tres capas germinales a través de las cuales se forman todos los tejidos y órganos embrionarios.**

CAPAS GERMINALES → DESARROLLO ÓRGANOS Y TEJIDOS FETALES

Gastrulación; formación de capas germinales

La **gastrulación** es el proceso por el cual el disco embrionario bilaminar se convierte en un disco embrionario trilaminar. Representa el inicio del desarrollo de la forma corporal. En esta etapa al embrión se le denomina **gástrula**. Las células del epiblasto se invaginan

(se desplazan hacia el interior) y forman la nueva capa, el mesodermo. Ahora a la capa del epiblasto se la conoce como ectodermo y a la capa del hipoblasto como endodermo. Cada una de las capas germinales originará tejidos y órganos específicos.

Proceso notocordal y notocordio

Es como un cordón celular que pronto adquiere luz, formando un conducto:

- Define el **eje primitivo** del embrión y le proporciona cierta **rigidez**.
- Sirve como base para el desarrollo del esqueleto axial (huesos de la cabeza y de la columna vertebral).
- Indica el futuro sitio de los cuerpos vertebrales. Es la estructura a través de la cual se forma la columna vertebral.

Alantoides

El día 16 aparece como un divertículo en la pared caudal del saco vitelino y se extiende hacia el tallo de conexión. Participa en la formación inicial de la sangre en el embrión humano, se relaciona con el desarrollo de la vejiga urinaria y sus vasos sanguíneos formarán los vasos del cordón umbilical.

Neurulación: formación del tubo neural

Es el primordio del sistema nervioso central. Los defectos del tubo neural aparecen cuando el tubo neural no consigue cerrarse. Si el tubo no se cierra por la región craneal, la mayor parte del cerebro no se forma y la alteración recibe el nombre de ANENCEFALIA. Si no se cierra por cualquier otra parte, de la región cervical a la región caudal, el defecto recibe el nombre de ESPINA BÍFIDA.

Desarrollo temprano del aparato cardiovascular

En el inicio de la 3ª semana comienza la angiogénesis o formación de vasos sanguíneos en el mesodermo extraembrionario que recubre el saco vitelino, tallo de conexión y corion.

Sistema cardiovascular primordial

El corazón y los grandes vasos se forman a partir de un par de conductos longitudinales: los tubos cardiacos endoteliales, que comienzan a fusionarse para constituir el tubo cardiaco primitivo. El corazón tubular se une con vasos sanguíneos en el embrión para formar un sistema cardiovascular primordial.

Al final de la 3ª semana circula sangre y **el corazón empieza a latir a los días 21 o 22**. El aparato cardiovascular es el **primer sistema de órganos que alcanza funcionalidad**. El latido cardiaco se detecta por Doppler durante la 5ª semana (*7 semanas después de la fecha de la Fecha de Ultima Regla*).

EUE Huesca

3.2 Periodo embrionario (4ª-8ª semana)

PERIODO EMBRIONARIO: DE LA 4ª A LA 8ª

Periodo de mayor vulnerabilidad. Durante el periodo embrionario las tres capas germinales, el ectodermo, el mesodermo y el endodermo, originan diversos tejidos y órganos específicos. Cuando el periodo embrionario llega a su fin, los principales sistemas de órganos ya se han establecido y, hacia el final del segundo mes, ya es posible reconocer las principales características corporales externas.

Las principales estructuras externas e internas se establecen durante la cuarta a la octava semana. Al concluir este periodo han empezado a desarrollarse los principales sistemas orgánicos, pero la función de la mayoría es mínima, salvo la del sistema cardiovascular. A media que se van formando los tejidos en los órganos, cambia la forma del embrión y, en la octava semana, adopta un aspecto característicamente humano. Los tejidos y los órganos se diferencian con rapidez de la cuarta a la octava semana, por lo que la exposición de los embriones a los teratógenos durante este periodo puede causar anomalías congénitas graves.

Fases del desarrollo embrionario

Se puede dividir en tres fases:

1) CRECIMIENTO: implica división celular y la elaboración de productos celulares.
2) MORFOGENIA: desarrollo de la forma, del tamaño o de otras características de un órgano concreto o de una parte o de todo el cuerpo. Es un proceso elaborado, durante el cual suceden numerosas interacciones complejas con una secuencia ordenada. El movimiento de las células les permite interacciones entre sí durante la formación de los tejidos y órganos.
3) DIFERENCIACIÓN: maduración de los procesos fisiológicos. Cuando concluye la diferenciación, se forman tejidos y órganos con capacidad para cumplir funciones especializadas.

El desarrollo obedece a planes genéticos de los cromosomas. Los diferentes mecanismos de control guían la diferenciación y aseguran un desarrollo sincronizado.

EUE Huesca

Cada uno de las **capas germinales** originará tejidos y órganos específicos:

1) **Ectodermo:**

- Sistema nervioso central y periférico.
- Epitelios **sensoriales** de ojos, oídos y nariz.
- Epidermis y sus apéndices (cabello y uñas).
- Glándulas mamarias, hipófisis, glándulas subcutáneas y sudoríparas.
- Esmalte de los dientes.

2) **Mesodermo:**

- Tejido conjuntivo, cartílago, hueso y dermis.
- Músculos lisos y estriados.
- Corazón, vasos, células sanguíneas y linfáticas.
- Riñones, ovarios, testículos y conductos genitales.
- Serosas (pericardio, pleura y peritoneo).
- Bazo y **corteza** suprarrenal.

3) **Endodermo:**

- Recubrimiento epitelial de los aparatos gastrointestinal y respiratorio.
- Parénquima de amígdalas, glándulas tiroides y paratiroides.
- Timo, hígado y páncreas.
- Recubrimiento epitelial de vejiga urinaria y la mayor parte de la uretra.
- **Recubrimiento epitelial** de la cavidad timpánica, antro timpánico y trompa de Eustaquio.

EUE Huesca

4. DESARROLLO FETAL

A partir de la 9ª semana en adelante hasta nacimiento.

El desarrollo se relaciona con el **crecimiento rápido del cuerpo y la diferenciación de tejidos, órganos y sistemas.** Predomina el fenómeno de la hipertrofia celular (aumento del tamaño de las células). **Se produce el crecimiento y maduración de las estructuras ya existentes.** Es una continuación de la etapa anterior y dura hasta el final del embarazo.

9 a 12 semanas

- Cabeza grande, ojos cerrados y separados, las orejas con implantación baja.
- La eritropoyesis se realiza en el hígado desde la semana 9 y en el bazo a partir de la semana 12.
- Los centros de osificación primarios aparecen hacia las 12 semanas, al final de éstas los miembros superiores alcanzan casi su longitud final relativa, pero los inferiores aún son más cortos.
- A las 12 semanas se distingue el sexo externamente.
- La formación de orina comienza entre las semanas 9 y 12 y se elimina hacia el saco amniótico.
- A las 9 semanas mide 50 mm de CR (coronilla-rabadilla) y pesa 8 gramos; a las 10 semanas, 61 mm y pesa 14 gramos; y a las 12 semanas, 87 mm y pesa 45 gramos.

13 a 16 semanas

- Hacia las 16 semanas la cabeza es relativamente pequeña en comparación con la de un feto de 12 semanas y se alargan los miembros inferiores.
- Los movimientos de los miembros son coordinados hacia las 14 semanas, pero éstos son muy ligeros como para que los sienta la madre.
- La osificación del esqueleto fetal es activa.
- Succión del pulgar a partir de la semana 13.
- A las 14 semanas ocurren movimientos oculares lentos.
- Hacia las 16 semanas se diferencian los ovarios, que contienen folículos primordiales con ovogonias.
- A las 16 semanas los ojos se dirigen hacia delante y los oídos externos están casi en su posición definitiva.
- A las 14 semanas mide 120 mm de CR y pesa 110 g, y a las 16 semanas, 140 mm de CR y pesa 200 g.

EUE Huesca

17 a 20 semanas

- Los miembros alcanzan sus proporciones finales relativas y **la madre suele sentir movimientos fetales (avivamiento).**
- A las 18 semanas la piel se cubre con un material graso (**vérnix caseoso**), que está constituido por secreción adiposa de las glándulas sebáceas de la piel y células epidérmicas muertas. Esta sustancia protege la piel fetal de alteraciones por su exposición al líquido amniótico.
- A las 20 semanas se ven cejas y cabello en la cabeza. El cuerpo se recubre de un vello fino denominado **lanugo**.
- Se forma la **grasa parda**. Este tejido adiposo produce calor por oxidación de ácidos grasos.
- Hacia las 18 semanas se forma el útero y se inicia la canalización de la vagina.
- Hacia las 20 semanas comienza el descenso de los testículos, pero aún se localizan en la pared abdominal posterior, lo mismo que los ovarios en fetos femeninos.

***20 semana ECO MORFOLÓGICA. Ya ha finalizado organogénesis. A partir de aquí crecimiento y maduración**. ≈ 500 gramos

21 a 25 semanas

- Hay un aumento de peso importante.
- Piel arrugada, delgada y transparente.
- A las 21 semanas se inician movimientos oculares rápidos, y de las 22 a las 23 semanas hay respuestas de parpadeo y susto.
- **A las 24 semanas las células epiteliales secretoras (neumocitos tipo II) de las paredes interalveolares del pulmón comienzan a secretar sustancia tensoactiva (surfactante), un lípido que conserva la permeabilidad de los alvéolos.**
- **Sus pulmones son capaces de realizar un intercambio de gases adecuado.**
- El sistema nervioso central es maduro como para dirigir movimientos respiratorios rítmicos y para controlar la temperatura corporal.
- A las 24 semanas se encuentran uñas en los dedos de las manos.
- A las 22 semanas mide 210 mm de CR y pesa 630 g, a las 24 semanas mide 230mm de CR y pesa 820 g.
- **Un feto de estas semanas puede sobrevivir (Viabilidad fetal +-24 semanas de gestación).**

26 a 29 semanas

- A las 26 semanas hay una gran cantidad de grasa subcutánea bajo la piel que alisa muchas arrugas.
- La eritropoyesis en el bazo termina a las 28 semanas y comienza en la médula ósea.

EUE Huesca

- A las 26 semanas se abren los ojos parcialmente. A las 28 están muy abiertos.
- A las 26 semanas mide 250 mm de CR y pesa 1.000 g, a las 28 semanas mide 270 mm de CR y pesa 1.300 g.

De 30 a 34 semanas

- A las 30 semanas hay reflejo pupilar a la luz.
- A las 30 semanas los testículos están en descenso.
- Piel de color rosado y suave.
- A las 30 semanas mide 280 mm de CR y pesa 1.700 g, a las 32 semanas mide 300 mm de CR y pesa 2.100 g.

De 35 a 38 semanas

- A las 35 semanas tienen compresión firme con la mano y muestran orientación espontánea a la luz.
- Los testículos están descendidos al escroto.
- A las 36 semanas ya casi no hay lanugo, mide 340 mm de CR y pesa 2.900g; a las 38 semanas mide 360 mm de CR y pesa 3.400 g.

Trimestres del embarazo

Las 40 semanas del embarazo se dividen en tres trimestres:

a. **En el primer trimestre** se **desarrollan todos sus órganos importantes**.

b. **En el segundo trimestre**, el feto tiene ya una apariencia humana reconocible, y **crece con rapidez.**

c. **En el tercer trimestre**, los órganos de éste **maduran.**

La mayoría de los bebes prematuros nacidos al comienzo del tercer trimestre sobreviven, y sus probabilidades de supervivencia aumentan cada semana que permanecen en el útero.

4.1 Crecimiento fetal

El embarazo en la especie humana tiene una duración de 38 semanas (266 días) postfecundación o de 40 semanas (280 días ó 10 meses lunares) tras fecha de última regla.

Consideramos embarazo a término entre las 37-42 semanas post última regla, <37 semanas sería el período pretérmino y >42 semanas, postérmino.

Biometría del recién nacido:

- Talla: Alrededor de 50 cm.
- Peso: 2500-4500 g (media general de 3200 g; siendo para las niñas unos 150 g inferior).

EUE Huesca

Factores que influyen en el crecimiento fetal

1) **Control genético:** Es el principal hasta las semanas 22-24. Alteraciones cromosómicas cursan con alteraciones del crecimiento. Los gonosomas juegan también su papel ante el hecho de que, por término medio, los niños pesen unos 150 g más que las niñas. Esta influencia genética del desarrollo representa el 15% (2% de los gonosomas).

2) **Control exógeno:**

   • Factores **maternos:**

      - Estimulantes: diabetes materna → Hipertrofia pancreática fetal → Macrosomía fetal.
      - Restrictivos o constrictivos: Son los responsables del crecimiento intrauterino retardado. Alteraciones en la perfusión intrauterina, tabaquismo (RCIU aprox. en s 32), malformaciones uterinas, desnutrición severa, drogas, etc.

   • **Factores placentarios.** Deterioro flujo útero placentario.

   • **Factores fetales:** gestación múltiple, insulina (macrosoma en diabéticas), tiroxina, síndromes malformativos).

4.2 Placenta y membranas fetales

Decidua

Es el endometrio de la gravidez. **Es la capa funcional del endometrio en el embarazo, que se desprende durante el parto.** Tiene tres regiones que se denominan según su relación con el sitio de implantación:

- *Decidua basal*: es la parte de la decidua donde se implanta el huevo, y el componente materno de la placenta.
- *Decidua capsular*: porción superficial que recubre el huevo. Al cuarto mes de gestación se fusiona con la parietal.
- *Decidua parietal*: es el endometrio restante.

La placenta es el órgano principal de intercambio de nutrientes entre la madre y el feto. Tiene dos partes:

- Porción fetal: que se desarrolla a partir del corion velloso del saco coriónico.
- Porción materna: que deriva de la decidua basal del endometrio.

4.2.1. Aspecto macroscópico de la placenta tras el parto

A partir del final del cuarto mes de gestación, la placenta tiene ya su estructura definitiva. A partir de entonces sólo crece de tamaño. La placenta madura, al final del embarazo, tiene forma discorde, se asemeja a una torta. Por término medio, su diámetro oscila

EUE Huesca

entre 13 a 20 cm, y su espesor, entre 2 y 3 cm. Pesa de 500 a 600 g. La relación entre el peso de la placenta y el peso del feto será, por lo tanto, de una quinta o una sexta parte.

- *Cara materna*: es la cara adherida al útero. Formada por entre 10 a 12 **cotiledones** separados por surcos que ocupan los tabiques placentarios.
- *Cara fetal*: está orientada hacia la cavidad amniótica. Su superficie es lisa, brillante y de color gris azulado. Está recubierta por una membrana delgada denominada amnios, a través de la cual se transparentan una serie de vasos que proceden del cordón umbilical. En el centro de esta cara, se inserta el cordón umbilical.

4.2.2. Funciones de la placenta

Las principales funciones de la placenta son las siguientes:

1) *Función metabólica*: al inicio del embarazo sintetiza glucógeno, colesterol y ácidos grasos, nutrientes para el feto y el embrión.

2) *Función de transporte e intercambio*:

   - Difusión simple: agua, electrolitos, urea, ácido úrico, fármacos, metabolitos de drogas, gases. El intercambio de oxígeno y dióxido de carbono entre madre y feto representa la función respiratoria de la placenta.
   - Difusión facilitada: glucosa.
   - Transporte activo: aminoácidos y vitaminas.
   - Pinocitosis: para moléculas grandes como lipoproteínas, fosfolípidos, IgG.
   - Paso directo: pequeños desgarros de la membrana permiten el paso de algunos elementos como hematíes fetales a la circulación materna.

3) *Función endocrina o secretora*:

   a. Hormonas proteicas placentarias

   - **Hormona gonadotropa corial o Gonadotropina coriónica humana (HCG)** Se produce en el sincitiotrofoblasto y se elimina por la orina. Útil para el diagnóstico del embarazo.
     Su acción biológica más importante: mantiene del cuerpo lúteo gravídico hasta que la placenta adquiere la capacidad para la síntesis de esteroides (semana 7-12). La producción de HCG se inicia 8 días después de la ovulación, de forma que se detecta en plasma materno 24 horas después de la implantación.

   - **Lactógeno placentario (HPL) o somatotropina coriónica.** Sus acciones biológicas más importantes son:

EUE Huesca

- Aumentar la lipólisis. Movilización de las grasas convirtiéndolas en ácidos grasos libres que, por un lado, atraviesan más fácilmente la placenta hacia el feto y por otro, son utilizados por la madre como fuente de energía inhibiendo la utilización de glucosa por la misma. Aumenta la disponibilidad de glucosa para el feto.
- Aumenta la resistencia a la insulina. Interfiere en la introducción de glucosa materna en el interior de las células.
- Estimula el desarrollo de las mamas para la producción de leche.

b. Hormonas placentarias esteroideas:

Para la producción de estas hormonas la placenta precisa de la participación fetal y materna, se actúa como unidad feto-materno-placentaria.

- **Progesterona**

  Se produce en el cuerpo lúteo hasta la semana 12, que es cuando la placenta es la principal fuente de progesterona.

  Funciones:

  - Relaja músculo liso uterino.
  - Protección del embarazo: acción inmunológica, al bloquear respuesta de inmunidad celular.
  - Lactogénesis, preparación de la mama e inhibe la secreción láctea.
  - Aumenta la vascularización del útero.
  - Colaborar en el mecanismo de la puesta en marcha del parto.

- **Estrógenos**

  Las concentraciones de estriol (E3, estrógeno más importante en la gestación) aumentan hasta la semana 4ª y luego empiezan a disminuir lentamente.

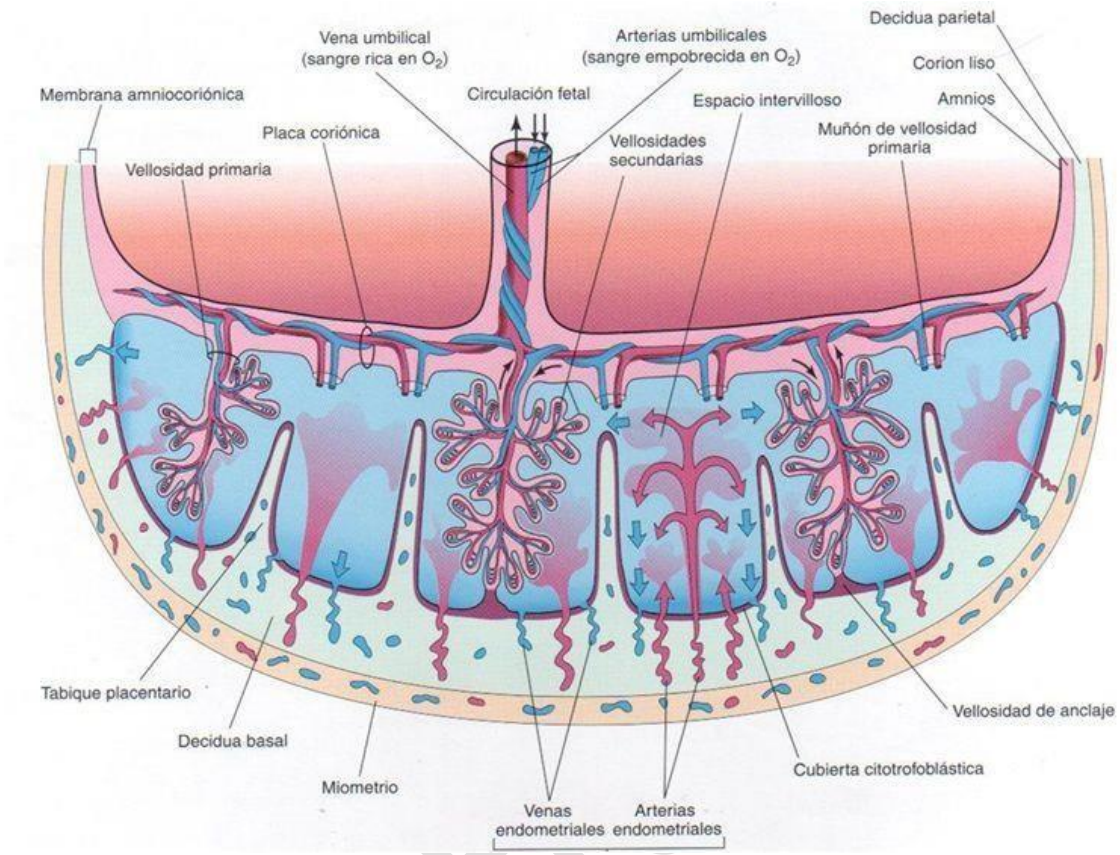
  Funciones:

  - Aumenta flujo sanguíneo útero-placentario.
  - Aumenta excitabilidad fibra muscular uterina.
  - Interviene en el desarrollo del útero.
  - Cambios pH vaginal.
  - Estimula síntesis de prolactina.
  - Estimula el crecimiento de los conductos mamarios, desarrolla la glándula mamaria y en unión con la progesterona inhibe la secreción láctea hasta después del parto.

4) Función inmunológica de la placenta: los anticuerpos de la madre son captados por pinocitosis por el sincitiotrofoblasto y transportados hacia los capilares fetales. El feto recibe **anticuerpos maternos del tipo IgG** que le confieren cierta inmunidad pasiva. Pero no pasan IgM, IgA e IgE.

EUE Huesca

4.2.3. Circulación placentaria



Moore; Persaud.
Embriología Clínica

Sangre oxigenada y rica en nutrientes MATERNA pasa al FETO:

- Arterias endometriales.
- Espacios intervellosos.
- Intercambio gases y nutrientes de las vellosidades de la placenta.
- **Vena Umbilical.**
- Feto.

Sangre desoxigenada y pobre en nutrientes del FETO pasa a la MADRE:

- Arterias Umbilicales
- Vellosidades
- Espacios intervellosos
- Venas endometriales
- Circulación materna

La sangre materna penetra al espacio intervelloso a través de las arterias espirales (endometriales). Esta sangre tiene una presión más elevada (pulsátil), por lo que llega a la placa coriónica. A medida que baja la presión, la sangre fluye por las vellosidades en rama por lo que se intercambian los productos metabólicos y gaseosos.

La sangre regresa por las venas endometriales a la circulación materna.

En principio no hay contacto directo entre sangre materna y fetal.

*Importancia de la TA en mantener flujo placentario.

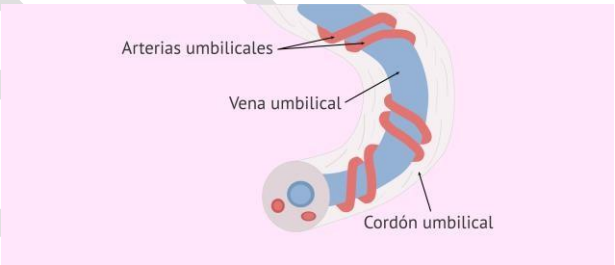
Membranas Ovulares ("Bolsa de las aguas")

Están compuestas por:

- El CORION, la más externa: deriva del trofoblasto. Su parte interna está adherida al amnios y su cara externa recubre toda la cavidad del útero (decidua). Es delgada y poco resistente.
- El AMNIOS, la más interna. Esta capa está pegada al corion y está en contacto con el líquido amniótico y el feto. Es una membrana más gruesa y resistente.

Cordón Umbilical

Une el feto con la placenta y se inserta en la cara fetal de esta.



https://www.reproduccionasistida.org/wp-content//anatomia-cordon-umbilical.png

Principal función: Transporte de sangre entre feto y placenta.

Tiene un color blanco opalino. Los vasos que contiene se transparentan fácilmente y, como son más largos que el propio cordón, dan a este un aspecto nudoso.

Tres vasos en espiral:

- **2 Arterias Umbilicales:** lleva la sangre desoxigenada del feto a la madre.
- **1 Vena Umbilical:** lleva la sangre oxigenada de la madre al feto.

Rodeando los vasos para evitar su colapso, está la gelatina de Wharton.

EU Huesca

La longitud depende de factores genéticos, entre 30-90 cm, y 1,5-2,5 cm de grosor. Si es muy largo: prolapsos, nudos, bridas, y si son muy cortos, evitan el descenso fetal por la pelvis al exterior.

Si solo una arteria umbilical asociado en un 15-20% a alteraciones cardiacas fetales, renales.

**Para la valoración del bienestar fetal intraparto se utiliza el pH de las Arterias umbilicales. (Mejor de las arterias que de la Vena puesto que es la sangre que retorna del feto).*

**Si el recién nacido precisara de medidas avanzadas de reanimación neonatal y fuese necesario la administración de fármacos se haría a través de un catéter de la Vena Umbilical.*

4.2.4. Placenta y fármacos

Al final del embarazo el espesor es menor y su mayor superficie deja pasar más los fármacos.

La barrera placentaria no puede ser atravesada por moléculas grandes ni, por tanto, por células sanguíneas, pero si por algunos tipos de moléculas como algunos anticuerpos (IgG).

Muchos microorganismos no son capaces de atravesar la placenta, por lo que el feto está protegido durante una época en la que su sistema inmune aún no está maduro. Sin embargo, la mayoría de los virus si son capaces de atravesar o romper esta barrera. Así mismo, muchas drogas atraviesan también esta membrana.

4.2.5. Líquido Amniótico

Es el medio hídrico que va a proteger al feto de influencias externas. Se encuentra en el interior de la bolsa amniótica y representa un complejo mecanismo de nutrición fetal, así como de regulación metabólica fetal. Es un medio rico en parámetros biológicos fetales por lo que nos dará una información valiosa sobre el estado y la madurez pulmonar fetal.

Está compuesto fundamentalmente por agua (98 %) y el resto son compuestos inorgánicos (electrolítos) y orgánicos (proteínas, glucosa, enzimas y hormonas).

El volumen varía a lo largo de la gestación: en la semana 20ª aproximadamente es de 400 ml, en la semana 38 puede ser de unos 1000 ml, para disminuir sobre la semana 40 a unos 800 ml.

Se ha calculado que el agua del LA se renueva a un ritmo de 500 ml/hora y que en un periodo de 2 a 3 horas todo el contenido hídrico se ha renovado. Se cree que la cuarta parte de esta circulación la realiza el feto (a través del aparato digestivo, urinario,

EUE Huesca

respiratorio y la piel) y el cordón umbilical y el resto a través de las membranas ovulares y la superficie placentaria.

Funciones del líquido amniótico

- Proporcionar el medio donde el feto puede moverse libremente.
- Crea el espacio adecuado para el crecimiento del embrión y del feto.
- Tiene una acción bactericida y bacteriostática.
- Proteger al feto de posibles lesiones.
- Ayuda a regular la temperatura fetal.
- Evitar la formación de bridas o adherencias.
- Intervenir en el proceso de maduración pulmonar fetal.
- Intervenir en la eliminación de catabolitos fetales.
- Lubricar el canal del parto

Alteraciones del LA

Si aparecen alteraciones en la cantidad del líquido amniótico podemos hablar de:

a. **Hidramnios o polihidramnios**. Es el exceso de líquido amniótico (más de 2000 ml). Se puede asociar a múltiples patologías, entre ellas están las anomalías de la deglución, y el exceso de orina fetal. En embarazos de madres diabéticas puede existir hidramnios por hiperglucemia fetal que produce poliuria.

b. **Oligoamnios**. Es la cantidad de líquido amniótico menor a 500 ml. Al final de la gestación se reduce de forma fisiológica la cantidad normal de LA, pero normalmente el oligoamnios se asocia a determinadas patologías como malformaciones renales y pulmonares, a C.I.R. (Crecimiento Intrauterino Retardado), a rotura prematura de membranas, etc.

El líquido amniótico es transparente. Si aparece cambio de color de este LA puede indicar alteración del estado fetal. Si el LA se tiñe de color verde es indicio de sufrimiento fetal por hipoxia, ya que el feto ha expulsado meconio a este líquido (el meconio es la primera deposición que realiza el recién nacido).

La alteración del olor del LA suele estar asociada a signos de infección.

4.3 Circulación fetal

Durante la gestación el aporte de nutrientes e intercambio gaseoso fetales se realiza a expensas de la circulación materna utilizando la placenta como órgano de intercambio y el cordón umbilical como medio de transporte de los mismos. El feto no utiliza ni sus pulmones para el intercambio gaseoso, ni su sistema digestivo para el proceso de la nutrición. Es por ello que tras el nacimiento y el consiguiente colapso del cordón

EUE Huesca

umbilical el feto debe realizar una serie de cambios en su sistema circulatorio (principalmente) para comenzar estos procesos de forma autónoma.

La sangre pasa de la circulación materna a la placenta y de ésta al feto a través de la **VENA UMBILICAL** (que lleva sangre **OXIGENADA**) al feto. Al aproximarse al hígado, la mitad de la sangre pasa al **conducto venoso**, un vaso fetal que conecta la vena umbilical con la vena cava inferior (VCI) ya que no es necesario su filtración hepática puesto que acaba de llegar oxigenada de la madre y porque el hígado se encuentra en proceso de maduración y no es funcionante todavía. La otra mitad de sangre, de la vena umbilical fluye a los sinusoides del hígado y penetra en la VCI a través de las venas hepáticas.

La sangre de la VCI penetra en la aurícula derecha. Como también la VCI contiene sangre mal oxigenada que proviene de miembros inferiores, abdomen y pelvis, **la sangre en la aurícula derecha (AD) no está tan bien oxigenada como en la vena umbilical, pero conserva un alto contenido en oxígeno.**

Casi toda la sangre de la VCI pasa a la aurícula izquierda a través del **agujero oval**. En la aurícula izquierda (AI) se mezcla con una pequeña cantidad de sangre mal oxigenada que regresa de los pulmones a través de las venas pulmonares (los pulmones extraen oxígeno en lugar de proporcionarlo).

De la aurícula izquierda la sangre pasa al ventrículo izquierdo y sale por la aorta ascendente.

En la aurícula derecha permanece una pequeña cantidad de sangre bien oxigenada que proviene de la VCI, que se mezcla con sangre mal oxigenada de la vena cava superior y del seno coronario pasando al ventrículo derecho. Esta sangre, con una saturación media de oxígeno, sale por el tronco pulmonar. El 10% de esta sangre va a los pulmones, pero la mayor parte pasa a la aorta descendente a través del **conducto arterioso** para regar la porción caudal del cuerpo fetal y regresar a la placenta a través de las arterias umbilicales.

El 65% de la sangre de la aorta descendente pasa a las arterias umbilicales y regresa a la placenta para su oxigenación. El restante 35% de la sangre riega vísceras y la mitad inferior del cuerpo.

El aparato cardiovascular fetal sufre una serie de **cambios al nacer**, que permiten que la **oxigenación de la sangre ocurra en los pulmones cuando el flujo fetal de sangre a través de la placenta cesa.**

Las estructuras vasculares más implicadas en la circulación transicional son:

- **Conducto venoso de Arancio**. Conecta la vena umbilical con la vena cava inferior (VCI).
- **Agujero oval.** Comunica ambas aurículas. La sangre pasa de la aurícula derecha a la aurícula izquierda a través de este agujero. Se salta el paso al ventrículo

EUE Huesca

derecho y los pulmones ya que no son funcionantes (una mínima fracción si lo hará).

- **Conducto arterioso de Botal.** Comunica la arteria pulmonar con la aorta descendente, para irrigar las vísceras del abdomen, pelvis y EEII. El retorno de la sangre sistémica que ha irrigado todo el organismo se recoge por las arterias umbilicales hacia la placenta.

4.4 Circulación neonatal transicional

En cuanto nace el niño, ya no se requieren el agujero oval, el conducto arterioso, el conducto venoso y los vasos umbilicales.

El esfínter del **conducto venoso** se contrae y toda la sangre que penetra en el hígado pasa a través de los sinusoides hepáticos. La oclusión de la circulación placentaria causa una caída de la presión arterial en la vena cava inferior y aurícula derecha. Da lugar al ligamento venoso del hígado.

El agujero o foramen oval se cierra al nacer. Debido al incremento del flujo sanguíneo pulmonar, la presión aumenta en la aurícula izquierda más que en la derecha, eso cierra el agujero oval al presionar su válvula contra el tabique.

Al nacer se contrae el conducto o ductus arterioso. El factor más importante que controla este cierre es el nivel de oxígeno de la sangre, que pasa a través de este conducto. Da lugar al ligamento arterioso.

Las arterias umbilicales y la vena se contraen al nacer, lo que evita una pérdida de sangre al niño. **Mientras no se ligue el cordón se sigue transfundiendo sangre fetal de la placenta al recién nacido.**

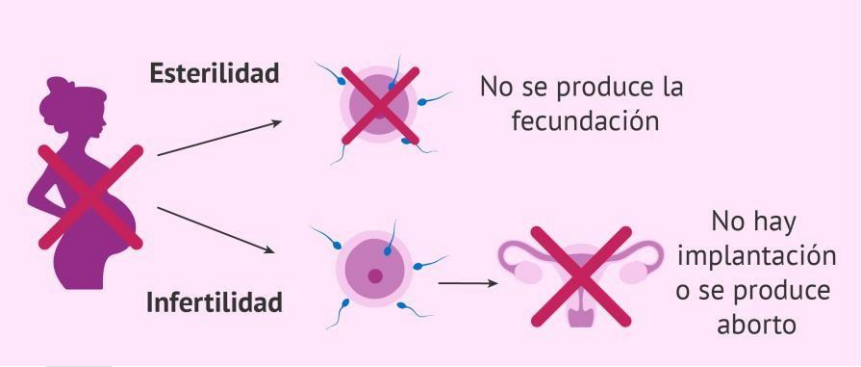
EUE Huesca

5. REPRODUCCIÓN ASISTIDA (ESTERILIDAD E INFERTILIDAD)

5.1 Conceptos

La fecundidad es la capacidad de concebir.

- **ESTERILIDAD: imposibilidad de concebir** (conseguir una gestación), tras 1-2 años de exposición al embarazo con un número adecuado de relaciones sexuales (2-3 a la semana, es decir cada 3-4 días) sin protección anticonceptiva adicional. El tiempo de búsqueda es de 1 año según la SEGO o de 2 años según la FIGO. La esterilidad puede ser primaria cuando la mujer nunca ha estado embarazada, o secundaria (cuando hay historia previa de embarazo).
- **INFERTILIDAD: incapacidad para conseguir gestaciones viables** (abortos repetidos) **o incapacidad para tener un hijo vivo**. Sería sinónimo de aborto habitual.
  La SEGO considera aborto de repetición cuando se producen al menos 2 abortos consecutivos o más de dos alternos (excluyendo embarazo ectópico, molar o bioquímico).
  La infertilidad puede ser primaria o secundaria (tras embarazo y parto normal, no se consigue nueva gestación a término con RN normal).



https://www.reproduccionasistida.org/wp-content//Diferencia-entre-esterilidad-e-infertilidad.png

5.2 Cuando iniciar el estudio básico de pareja estéril

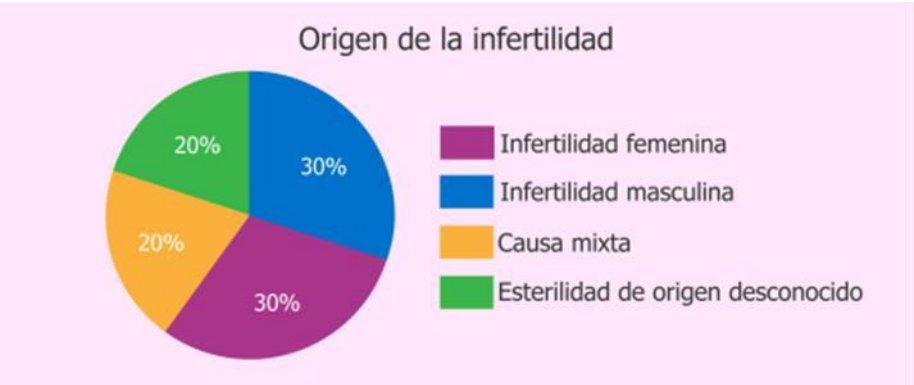
Debe iniciarse cuando no se consigue gestación tras 1 año de relaciones sexuales no protegidas.

Hay que evaluar a la pareja antes de 1 año en los siguientes casos:

- Mujeres > 35 años y especialmente en > 38 años porque disminuyen no solo las posibilidades de concebir de forma natural sino también con tratamientos de reproducción asistida (TRA).
- Historia de enfermedades genéticas.
- Ciclos menstruales irregulares o historia de oligo-amenorrea.
- Abortos de repetición.
- Historia de enfermedad pélvica o mujeres con cirugía pélvica previa (enfermedad tubárica, uterina o endometriosis).
- Varones con patología genital previa.
- Parejas con esterilización previa.

5.3 Epidemiología

- Se calcula que un 16 -17% de las parejas tendrán dificultades reproductivas.
- De ellas el 50% presentan alteraciones seminales que pueden favorecer o explicar esta dificultad reproductiva. El 30% lo presenta de forma aislada y el 20% asociadas a factores femeninos concomitantes.
- Entre el 15-30% de las parejas estériles se consideran de causa desconocida.
- En España se considera que el 3% de las parejas son infértiles y el 10 - 15% estériles.
- **En condiciones normales la especie humana tiene un 20% de posibilidades de conseguir un embarazo cada mes, al cabo de 1 año de búsqueda el 84% de las parejas quedan gestantes y a los 2 años el 92%.**



https://www.reproduccionasistida.org/wp-content//origen-de-la-infertilidad-en-la-pareja.png

FUE Huesca

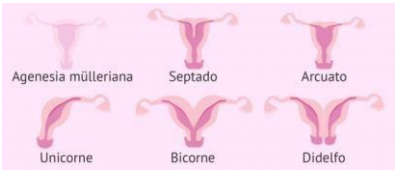
5.4 Etiología

5.4.1 Esterilidad de origen femenino

El 30% de las causas de esterilidad son de origen femenino, de ellas las más importantes son:

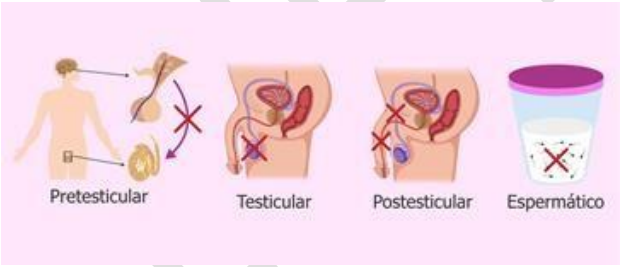


1) **El factor tubárico** (18-19%)
2) **Factor ovulatorio o anovulación** (20-25%):
    - SOP (17%) es un cuadro de anovulación crónica hiperandrogénica (hirsutismo y acné).
    - Fallo ovárico oculto (9-24%)
    - Fallo ovárico precoz (1%)
3) Endometriosis (5%) puede actuar alterando la función ovárica y tubárica. Constituye uno de los factores de riesgo de baja reserva ovárica.
4) Miomas (5%)
5) Malformaciones uterinas. (Anomalías mullerianas) (2%)



5.4.2 Esterilidad de origen masculino

El 30% de la esterilidad es de origen masculino.



https://www.reproduccionasistida.org/wp-content//esterilidad-masculino.jpg

Causas genéticas:

- Síndrome de Klinefelter en su forma pura (47XXY) o mosaicismos (46XY/47XXY)
- Traslocaciones Robertsonianas equilibradas que dificultad la capacidad genésica del individuo y aumentan el riesgo de abortos o malformaciones fetales cuando se produce la gestación.
- Microdelecciones del cromosoma Y
- Mutación del gen de la fibrosis quística: enfermedad monogénica recesiva que cursa con ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes y de sus

E. Huesca

vesículas seminales (eyaculados con azoospermia, ausencia de fructosa y niveles normales de gonadotrofinas). En este caso se puede recurrir a la ICSI con espermatozoides testiculares o epididimarios y realización de diagnóstico preimplantacional.

- Gen de la hemocromatosis: puede cursar con alteraciones de la fertilidad por acumulo de hierro en las glándulas endocrinas.
- Alteraciones de la meiosis.

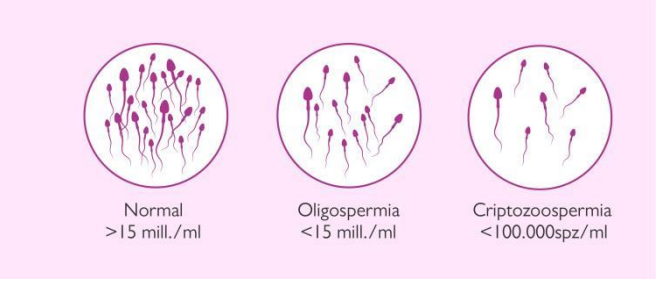
Causas pretesticulares

Son causas que originan déficit de gonadotropinas a nivel central por alteraciones del hipotálamo y de la hipófisis con afectación de la secreción de FSH y LH. Son los llamados **hipogonadismos hipodonadotropos**. Suelen tener buen pronóstico con tratamientos sustitutivos. Incluyen:

- Tumores hipofisarios o hipotalámicos y prolactinomas
- Síndrome de Kallmann (más frecuente en mujer que en varón). Es una alteración hipotalámica que cursa con déficit de GnRH lo que produce un hipogonadismo y anosmia por alteración del centro olfatorio. El tratamiento es suplir con gonadotrofinas exógenas.
- Causas iatrogénicas por intervenciones quirúrgicas como resección de adenoma hipofisario.

Causas testiculares

- Síndrome Sertoli Only o Síndrome del Castillo: pacientes con aplasia de sus células germinales presentando unos túbulos seminíferos tapizados únicamente por células de Sertoli. Hay azoospermia, niveles elevados de FSH y muy bajos de inhibina B.
- Paros madurativos que si se producen muy precozmente dan lugar a una azoospermia no candidata a ICSI porque sus células son aún diploides. Cuando el paro se produce más tardíamente es posible disponer de células haploides que en ocasiones podrían utilizarse en una ICSI.



- Criptozoospermias (oligoespermias severas) cuya etiología es variada:
- Origen puramente mecánico: corrección quirúrgica.

EUE Huesca

- Déficit de HCG imprescindible para que el testículo embrionario produzca testosterona que facilite el descenso testicular. En niño prepuber se puede administrar HCG pero a veces el problema es el déficit de receptores hormonales al HCG o a los andrógenos en cuyo caso el pronóstico será peor.
- Agenesia testicular si es unilateral no compromete la fertilidad, pero si son bilaterales sí.
- Orquitis: puede ocasionar cierto deterioro en la reserva de células germinales testiculares. Especialmente las urlianas o secundarias a parotiditis. Esta asociación es muy infrecuente en prepuberes pero se produce en el 30% de los adultos que presentan una parotiditis y una cuarta parte de ellos tendrán afectación bilateral con destrucción de células germinales.
- Varicoceles es una patología controvertida que cuando son severos y de larga evolución da lugar a alteraciones en la calidad seminal. Se deben corregir siempre que originan molestias al paciente, con o sin alteración seminal, o en aquellos varones jóvenes con severos varicoceles asociados a alteraciones espermáticas y niveles normales de FSH e inhibina B
- Torsión testicular requiere un rápido y correcto diagnóstico y tratamiento quirúrgico que evite la atrofia testicular. Infecciones como gonorrea o chlamydia.
- Radiación, temperatura aumentada o trauma.

Causas postesticulares

Se incluyen todas las causas que pueden comprometer un correcto eyaculado.

- Defectos de las vías seminales obstructivas o por infecciones: epididimitis, prostato-vesiculitis, vasectomías, agenesia de alguna estructura de la vía seminal (agenesia que se produce en FQ)
- Eyaculación retrograda: hay una descoordinación de los esfínteres interno y externo, y el eyaculado en lugar de dirigirse hacia la uretra anterior se dirige hacia la vejiga. Esta patología es consecuencia de una lesión nerviosa secundaria a una diabetes o en pacientes con algunas lesiones medulares
- Disfunción eréctil.

Otras causas

- **Los tóxicos** pueden actuar a nivel pretesticular, testicular o postesticular.
- **Enfermedades granulomatosas** como la sarcoidosis
- **Infecciones**

EUE Huesca

5.5 Infertilidad

En el aborto de repetición **parece que pueden estar implicados los 2 miembros de la pareja**. Algunos autores señalan que solo las causas genéticas y autoinmunes se consolidan como causas de infertilidad, todas las demás son discutibles.

- **El 50% de los abortos de repetición son de causa desconocida.**
- **Causas genéticas de infertilidad**
    - Los abortos repetidos suelen ser debidos a alteraciones cromosómicas estructurales heredadas de uno de los padres (traslocaciones o inversiones).
    - Tratamiento de las causas genéticas: diagnóstico preimplantacional sin evidencia de que mejore el pronóstico.
- **Causas inmunológicas de infertilidad**
    - **Aborto aloinmune**: presencia de antígenos de histocompatibilidad heredados del padre. El aborto se produciría por rechazo materno a los antígenos paternos. No hay diagnóstico ni tratamiento actualmente.
    - **Aborto autoinmune**: por enfermedades del tejido conectivo, sobre todo sus formas subclínicas con anticuerpos antifosfolípidos positivos (principalmente anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina) (síndrome antifosfolípido).

  Estas pacientes tienen tendencia a la trombofilia, con riesgo de tener trombosis que a nivel uteroplacentario provocan perdidas embriofetales por trombosis e infartos placentarios. Cuando la extensión del cuadro trombótico es menor puede provocar retrasos del crecimiento y preeclampsia. Se denomina síndrome antifosfolípido primario al que no se relaciona con el lupus eritematoso sistémico (LES) y secundario al que se relaciona con él. Para el tratamiento del SAF se usan 3 tipos de fármacos:

    - Antiagregantes: AAS entre 75 y 100 mg/ día. Su uso mejora las posibilidades de una gestación evolutiva en estas pacientes.
    - Anticoagulantes: se usa HBPM.
    - Corticoides: su uso está restringido a pacientes con SAF secundario a LES y la trombocitopenia gestacional por sus efectos secundarios (se ha asociado a prematuridad, RPM, corioamnionitis, desprendimiento de placenta y preeclampsia).

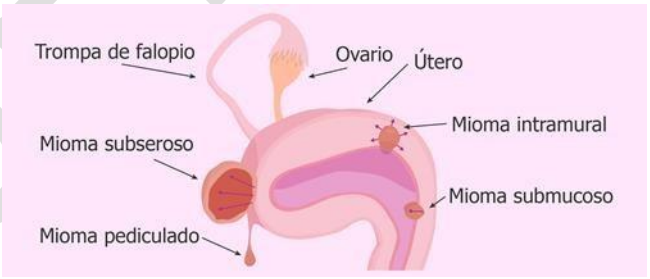
- **Presencia de trombofilias** (especial tendencia a la trombosis como consecuencia de alteraciones hereditarias o adquiridas de la hemostasia):
    - Las trombofilias hereditarias o adquiridas son responsables de enfermedades tromboembólicas del embarazo, parto y puerperio y actúan

EUE Huesca

como factor etiológico de las pérdidas fetales repetidas y de los abortos de repetición.

- Incluyen la mutación genética del factor V de Leyden, la del factor II o gen de la protrombina y los polimorfismos de la variedad termolábil de la enzima metilenterahidrofolato reductasa (MTHFR). También incluyen un estado de hipercoagulabilidad el déficit de proteína S, de proteína C, el déficit de antitrombina III y las trombofilias secundarias a una resistencia adquirida a la proteína C activada o la hiperhomocisteinemia adquirida.
- Las pacientes portadoras de 2 o más trombofilias tienen resultados gestacionales especialmente adversos.
- Tratamiento de trombofilias:
    - El tratamiento con heparina u otro anticoagulante es empírico, a la espera de nuevos resultados.
    - La hiperhomocisteinemia se trata con ácido fólico, vitaminas B6 y B12.

- **Causas uterinas de infertilidad**
    - Malformaciones uterinas
    - Mioma uterino: principalmente el submucoso, el intramural depende del tamaño y de la localización de la inserción placentaria. El tratamiento consiste en eliminación por vía histeroscópica de los submucosos y en miomectomía laparoscópica indicada en los intramurales según tamaño y clínica que producen.



https://www.reproduccionasistida.org/wp-content//tipos-de-miomas-uterinos.png

- Adherencias intrauterinas: según grosor, extensión y vascularización las adherencias pueden provocar esterilidad, infertilidad, patología placentaria o ser un hallazgo casual. Generalmente están relacionadas con antecedentes quirúrgicos, si no los hay, se relacionan con endometritis tuberculosas. El tratamiento es la eliminación por vía histeroscópica. No siempre es fácil y en algunos casos se pueden volver a reproducir.
- Incompetencia cervical: suele provocar abortos en 2º trimestre o partos inmaduros. Tratamiento: cerclaje entre 12 y 16 semanas de gestación.

EUE Huesca

- **Causas infecciosas de infertilidad:** el treponema es el único que se ha podido demostrar que provoca abortos repetidos si la madre no es correctamente tratada.

  Son controvertidos clamydias, micoplasma y vaginosis bacteriana que puede colonizar endometrio.

*Si > 3 abortos y la mujer no tiene diagnóstico se puede proponer diagnóstico genético preimplantacional.

5.6 Esterilidad

El estudio de una pareja estéril se inicia tras 1 año de relaciones sexuales dirigidas a conseguir gestación. Este periodo es menor en mujeres > 35 años o cuando hay una razón evidente de esterilidad.

5.6.1 Estudio inicial de pareja estéril

El estudio de esterilidad debe iniciarse de forma simultánea en los 2 miembros de la pareja.

- Historia familiar con antecedentes de menopausia precoz, historia de retraso mental, esterilidad o defectos malformativos en la descendencia.
- Historia personal: edad, alergias, enfermedades previas (especialmente antecedentes trombóticos) y hábitos tóxicos (alcohol, tabaco y otras drogas)
  - En mujeres > 40 años que pudieran padecer diabetes o HTA se deberían llevar a cabo medidas de control adecuado.
  - En el varón antecedentes en su patología genital como retraso del descenso de las gónadas, orquitis, infecciones de transmisión sexual, posibles medicaciones del paciente o exposición a sustancias tóxicas para su capacidad reproductora.
- Ocupación laboral porque numerosos agentes físicos y químicos podrían estar implicados en la fertilidad humana como el calor en los testículos, los rayos X, pesticidas, disolventes, óxido nitroso, etc.
- Historia reproductiva de ambos miembros de la pareja:
  - Frecuencia de coitos y posibles dificultades coitales.
  - Posibles trastornos de la erección o eyaculación
  - Historia ginecológica: menarquia, duración ciclos, embarazos previos, anticoncepción previa.

EUE Huesca

  - Antecedentes reproductivos con anteriores parejas, tiempo de esterilidad y tratamientos previos.

- Exploración física general (talla, peso, IMC y caracteres sexuales secundarios) en ambos miembros de la pareja. En la mujer observar presencia de hirsutismo podría orientar a un hiperandrogenismo.

- Exploración genital:
  - En varón localización del meato, posible presencia de varicocele, irregularidades de la superficie testicular.
  - Exploración ginecológica que incluya:
  - Exploración de la mama detección de signos de exceso de virilización y una citología reciente
  - Eco vaginal: características de útero y ovarios. Descartar quistes, endometriomas, miomas o masas anexiales.
- Serologías: VHC, VHB, VIH y sífilis. Es recomendable realizara la mujer serología de rubeola y si es negativa vacunar y esperar 1 mes para intentar gestación.
- Previo a un estudio y tratamiento de fertilidad se aconseja suplementar con 0,4 mg/día de ácido fólico desde 3 meses antes o con 5 mg/ día si hay un hijo previo con defectos del tubo neural.
- Además, se deben realizar en la mujer el estudio del factor ovárico, la integridad anatómica del tracto genital femenino (principalmente permeabilidad tubárica) y la reserva ovárica (si > 35 años o sospecha de baja reserva). A esto hay que añadir el estudio básico del factor masculino.
- Otros estudios de la pareja incluyen:
  - Cariotipo de ambos miembros de la pareja Cariotipo en sangre periférica para determinar causa cromosómica. Informar de que un cariotipo normal en los padres no excluye que la causa sea genética.
  - Cariotipo de material abortivo (si la paciente es atendida en su segundo aborto realizar estudio citogenético de restos abortivos).

5.6.2 Estudios específicos de la mujer

Estudio del factor ovárico

La disfunción ovulatoria se da entre el 15-40% de las pacientes estériles.

EUE Huesca

A) Valoración de la ovulación

Cuando la mujer tiene menstruaciones regulares cada 28 ± 7 días seguramente tiene ciclos ovulatorios.

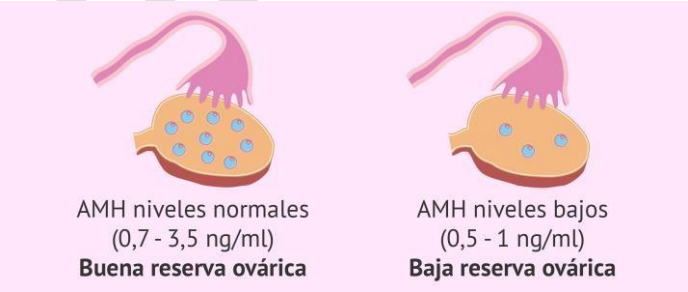
La medición de la progesterona es la mejor prueba para confirmar que la ***ovulación se ha producido***. Se realiza en suero en la 2ª mitad del ciclo, entre los días 21 y 28 del ciclo o en días posteriores en mujeres con ciclos más largos. La concentración de progesterona en sangre aumenta en las siguientes 12h de iniciado el pico de LH.

La **medición de la LH** junto a los estrógenos preovulatorios es lo mejor para ***predecirla***. (Test comerciales de predicción de ovulación se basan en este pico de LH.)

B) Valoración de la reserva ovárica

En mujeres con ciclos irregulares y en mujeres > 35 años si hay sospecha de baja reserva ovárica, se aconseja realizar pruebas que valoren la reserva ovárica para realizar diagnóstico diferencial entre anovulación o fallo ovárico (el fallo ovárico oculto no tiene tratamiento, la orientación terapéutica va dirigida a la ovodonación). Las guías de recomendación clínica aconsejan que sea elección del equipo local de fertilidad el que decida el orden de elección y preferencia de los test de reserva ovárica (AMH, FSH o recuento de folículos antrales) según sus posibilidades.

- La hormona antimülleriana (AHM) es un marcador excelente de baja respuesta. Esta producida por las células de la granulosa. Se puede realizar en cualquier momento del ciclo. Disminuye con la edad y se ha correlacionado con el número de ovocitos en ciclos de FIV.



https://ovodonante.com/wp-content/uploads/2018/01/niveles-amh.png

- Medición de FSH y estrógenos: la reserva ovárica se puede predecir con los niveles de FSH y estradiol durante los primeros días del ciclo menstrual. (Niveles altos de FSH indican una baja reserva folicular ovárica)

- El aumento de la edad materna conlleva un aumento de defectos de la ovulación, pobre calidad de los ovocitos con aumento de anomalías cromosómicas, disminución de la receptividad endometrial, aumento de las tasas de aborto espontaneo y de morbilidad en embarazo. La edad determina la dotación folicular

EIE Huesca

y está asociada a la disminución de la reserva ovárica por ello se considera la edad como factor pronóstico aislado e independiente (constituye el factor pronóstico aislado más importante en la reproducción). El único marcador que predice la calidad de los ovocitos es la edad, mientras que la FSH es un marcador de cantidad.



https://www.reproduccionasistida.org/wp-content//reserva-ovarica-baja-normal-alta.png

- Recuento de folículos antrales (RFA) es una de las pruebas más fiables de la respuesta esperada ante una estimulación ovárica. Consiste en el recuento de los folículos que hay en los dos ovarios en los primeros días del ciclo ovárico (fase folicular precoz). El RFA se correlaciona con la edad y con la respuesta ovárica y también con el "pool" de folículos restantes. Las pacientes se catalogan como:
    - Reserva baja: < 7.
    - Reserva normal: 7-14.
    - Reserva alta > 14.

Estudio de permeabilidad tubárica

Los problemas de permeabilidad tubárica causan aproximadamente un 30-35% de esterilidad. Tener en cuenta que la funcionalidad de las trompas no se consigue evaluar con ninguna prueba. Su estudio ha sido cuestionado y solo está recomendado en caso de sospecha de patología tubárica (por inconvenientes y riesgos de HSG). Histerosalpingografía

- Histerosalpingografia (HSG): Consiste en administración de un contraste radiopaco a través de las trompas y en el mismo momento realizar radiografías. Se suele realizar en primera fase del ciclo, entre 2-5 días tras finalizar la regla.
- Histerosonosalpingografia (HSSG): consiste en administración de solución salina en cavidad uterina realizando ecografía simultáneamente.
- La laparoscopia permite identificar otras patologías, pero su carácter invasivo la cuestionan como instrumento de primera línea en la evaluación de la esterilidad.

EUE Huesca

Estudio del factor uterino

Causa poco porcentaje de esterilidad

- Se realiza en primer momento ecografía transvaginal (forma parte del estudio inicial de la pareja estéril).

- Histeroscopia: Permite la visualización de la cavidad uterina y el diagnóstico diferencial entre distintas patologías intracavitarias (miomas submucosos, pólipos endometriales, miomas intramurales que deforman la cavidad, malformaciones uterinas) y además la corrección quirúrgica de muchas de ellas.

Estudio del factor cervical

Es raro que cause esterilidad. Se valora con ecografía o HSG.



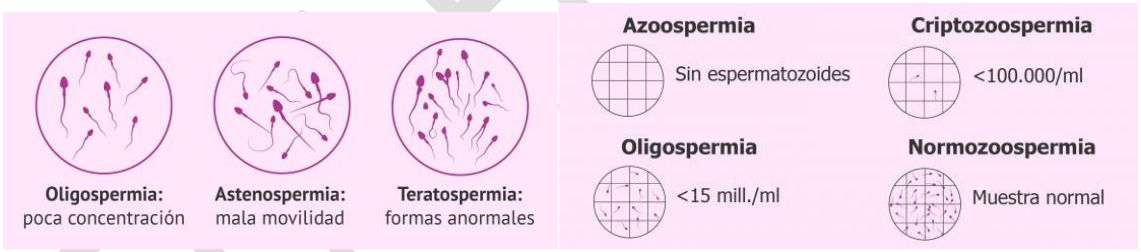
https://www.reproduccionasistida.org/wp-content//estudios-de-fertilidad-femenina.png

5.6.3 Exploraciones a realizar en el varón

- Seminograma
    - Se recomienda repetir dos seminogramas, sobre todo cuando el resultado del primero esta alterado, separados 3 meses (lo que tarda en completarse el ciclo de formación del espermatozoide). El semen se recoge por masturbación. Se requiere abstinencia de 3-4 días (salvo en casos de azoospermia, en los que debería repetirse entre 2 y 4 semanas más tarde).
    - Los dos parámetros más importantes a valorar en la evaluación del semen son el recuento y la movilidad. Su morfología es cada vez más controvertida.
    - Valores de referencia de la OMS (2010):
        - Volumen eyaculado: ≥1,5 ml
        - Concentración de espermatozoides: ≥15 millones/ml
        - Número total de espermatozoides por eyaculado: ≥39 millones
        - Movilidad total: ≥40%

- Movilidad progresiva: ≥32%
- Morfología normal: ≥4%
- Vitalidad: ≥58%
- pH: > 7.2
- Aglutinación espermática: ausente
- Viscosidad: < 2 cm tras licuefacción.

- Los defectos seminales incluyen:
  - Azoospermia: ausencia de espermatozoides en el eyaculado.
  - Oligozoospermia: < 20 millones de espermatozoides en eyaculado.
  - Astenozoospermia: baja concentración de espermatozoides con movilidad progresiva (< 50% movilidad A+B)
  - Teratozoospermia: alteración de la morfología espermática. Generalmente asociada a oligozoospermia y astenozoospermia.
  - Polizoospermia: > 300 millones /ml. Es un signo de disminución de la capacidad fecundante.



https://www.reproduccionasistida.org/wp-content//concentracion-de-espermatozoides-en-el-seminograma-670x285.png

- Cultivo de orina y semen para descartar infección
- Analítica general básica y estudio hormonal.
- Cariotipo
- Ecografía para descartar tumores o valorar problemas vasculares como varicoceles.

EU Huesca

5.7 Técnicas de reproducción asistida

Los tratamientos de reproducción asistida pueden ser de alta y baja complejidad:

- Baja complejidad:
  - Programación de coitos con estimulación ovárica.
  - Inseminación artificial intrauterina homologa o heteróloga.
- Alta complejidad:
  - FIV. (Fecundación In Vitro)
  - ICSI. (Intracytoplasmic Sperm Injection. Microinyección intracitoplasmática de espermatozoides)
  - Diagnóstico genético preimplantacional.
  - Donación de ovocitos.

5.7.1 Técnicas de baja complejidad

- **Programación de coitos con estimulación ovárica:** en parejas jóvenes (mujer < 30 años y esterilidad de < 2 años) con semen normal y trompas permeables se puede empezar con coitos programados con estimulación ovárica.
- **Inseminación artificial intrauterina**
  - La inseminación intrauterina persigue conseguir que el ovocito y espermatozoide se encuentren en una trompa de Falopio con la cronología adecuada para que la fecundación sea posible. Consiste en la introducción de semen en la cavidad uterina, sin contacto sexual con la pareja, mediante un catéter que se introduce a través del cuello uterino. Con ello se consigue que los espermatozoides eludan cualquier obstáculo a lo largo de su recorrido que tendrían en el caso de coito (pH acido de vagina, secuestro en criptas cervicales, moco cervical inapropiado).

    Dentro de la inseminación artificial hay que diferenciar entre:

    - **Inseminación homóloga o conyugal (IAC):** proviene de la pareja.
    - **Inseminación heteróloga o de donante (IAD):** se realiza con semen congelado de donante anónimo.



EUE Huesca

https://www.reproduccionasistida.org/wp-content//Que%CC%81-es-y-que%CC%81-tipos-de-inseminacio%CC%81n-artificial-hay.jpg

- **Procedimiento que se sigue en la IA**

1) **Estimulación del desarrollo folicular** controlada por ecografía e intentando que los ovocitos disponibles sean < de 3. Para ello se usan las gonadotropinas o el citrato de clomifeno. El tratamiento estimulador empieza normalmente el 3º día del ciclo.

2) **El seguimiento ecográfico de respuesta ovárica** (a veces a la monitorización ecográfica se añade el análisis de estradiol plasmático).

    - Se inicia el día 8 y se repita cada 2 días adecuando la dosis según el crecimiento folicular. Generalmente se suelen realizar 2-3 controles por ciclo. Entre el primer control y el día de la inseminación suelen pasar de 4 a 7 días.
    - Si se desarrollan un número de folículos mayor al deseado se cancela la estimulación. Se aconseja no realizar IA si hay > de 3 -6 folículos >18mm.

3) **Descarga ovulatoria con HG** (Coriogonadrotropina alfa, hormona recombinante obtenida en laboratorio mediante ingeniería genética) (Ovitrelle®) cuando se consigue 1 o 2 folículos ≥ 16 mm

4) **Capacitación seminal:** en la inseminación artificial se depositan únicamente espermatozoides con motilidad progresiva. De manera que cuando se va a realizar la inseminación el laboratorio debe preparar la muestra de semen para ese momento. Es importante asegurar la trazabilidad de la muestra para evitar errores. El semen se introduce previamente preparado y mejorado mediante técnicas de lavado seminal, selección y capacitación espermática. El resultado final es el llamado REM o recuperación de espermatozoides móviles con el que se procederá a la inseminación. Un REM ≥ 5 millones /cc es suficiente para indicar la IAC.

5) **Inseminación** que se programa unas 40 horas después de la descarga ovulatoria. La técnica se realiza en la consulta y no requiere hospitalización.

6) Tras la inseminación la paciente debe permanecer en reposo 10-15 minutos.

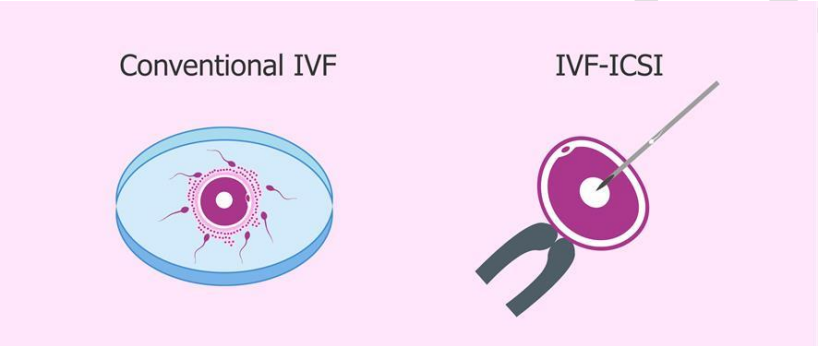
7) Entre los efectos secundarios no deseables se encuentra la ovulación de 2 o más ovocitos.

EUE Huesca

5.7.2 Técnicas de alta complejidad

Fecundación in vitro (FIV) / Microinyección espermática (ICSI_Intra Cytoplasmic Sperm Injection) y Transferencia embrionaria (TE)

- Consiste en obtener gametos masculinos y femeninos para que la fecundación se produzca in vitro. Una vez fertilizados los ovocitos los embriones (entre 1 y 3) serán transferidos al útero para intentar conseguir la gestación. Los embriones viables no transferidos serán criopreservados para ser destinados a los fines legalmente establecidos.
- En la FIV convencional el óvulo y espermatozoide se unen de forma espontánea en el laboratorio y en la ICSI la fecundación se realiza microinyectando un espermatozoide en cada óvulo.



https://www.reproduccionasistida.org/wp-content//Fecundacio%CC%81n-in-vitro-convencional-o-ICSI.jpg

- **Indicaciones de FIV:** inicialmente la principal indicación era la patología tubárica.

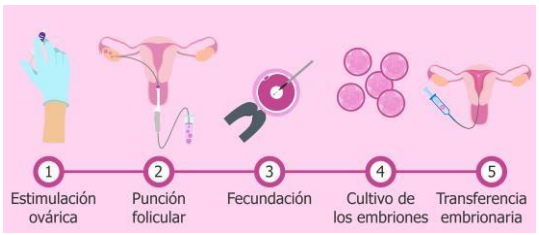
  En la actualidad las indicaciones más comunes serían: factor masculino anormal, patología tubárica, esterilidad de causa desconocida, endometriosis moderada o severa, esterilidad plurifactorial, alteraciones genéticas tributarias de diagnóstico preimplantacional, edad avanzada, alteraciones de la ovulación y fracaso de otros tratamientos.
- Indicaciones de ICSI: Casos de factor masculino severo, fallos de FIV, diagnóstico genético preimplantacional.
- La mayoría de las parejas consiguen gestación en los 2 primeros ciclos de FIV, no se recomiendan más de 4 porque las tasas de embarazo son muy bajas a partir de ese momento.
- Técnica que consta de varias fases: inhibición hipofisaria, estimulación ovárica, punción folicular y captación de ovocitos, procesamiento del eyaculado, procesos de laboratorio, transferencia embrionario y vitrificación de embriones viables no transferidos.

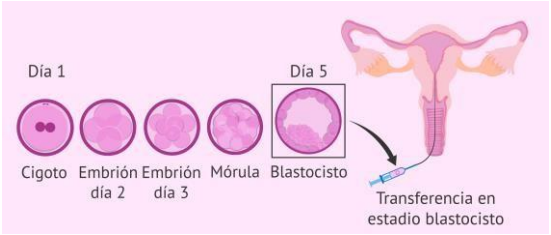
1. Inhibición hipofisaria previa a la estimulación.
2. Estimulación ovárica y control del crecimiento folicular por eco y por determinación hormonal (determinación de 17 ß-estradiol seriadas). Se utilizan gonadotropinas FSH, LH y HCG.



3. Punción folicular y captación de ovocitos: se realiza siempre en quirófano y generalmente con sedación (anestesia general).
4. Procesamiento del eyaculado.
5. Procesos de laboratorio: garantizando la trazabilidad de las muestras.
6. Transferencia embrionaria (TE):
    - La técnica habitualmente utilizada es la TE intrauterina por vía transcervical.
    - La TE se realiza tras administración de relajantes uterinos, bajo control ecográfico. La repleción vesical (vejiga llena) es necesaria porque facilita una visión adecuada de fondo uterino y endometrio.
    - Son de elección los catéteres blandos.
    - Se recomienda un reposo post-transferencia de 5-10 minutos, siendo suficiente la posición de sentada.
    - No es necesaria realizarla en quirófano, pero si en espacio que garantice intimidad con posibilidad de acompañamiento por la pareja.
    - Solo se autoriza la transferencia de un máximo de 3 embriones en cada mujer en cada ciclo reproductivo.
7. Vitrificación de embriones viables no transferidos.

- Evolución del embarazo: determinación de beta-HCG a los 12-14 días de la TE. Hay embarazo bioquímico si > 10 UI.





https://www.reproduccionasistida.org/wp-content//Conseguir-la-implantaci%C3%B3n-670x285.jpg.webp

5.8 Técnicas complementarias a la FIV

EUE Huesca

- **Criopreservación de semen y tejido testicular inmaduro**: preservar fertilidad por patología oncológica o de otro tipo o por deseo de preservar sus espermatozoides por otros motivos (vasectomías, deportes de riesgo…).

- **Criopreservación de ovocitos**: existen 2 tipos, la congelación lenta y la congelación rápida o vitrificación. Este último método evita la formación de cristales de hielo que lesionen el citoplasma porque se produce una solidificación en forma de vidrio y no una congelación. Por eso habitualmente se realiza mediante la técnica de vitrificación.

    - La vitrificación de ovocitos precisa de un tratamiento de estimulación ovárica.

    - Indicaciones:

        - Preservar fertilidad mediante criopreservación de ovocitos previa al tratamiento oncológico con riesgo de fallo ovárico prematuro (agentes alquilantes y radiación ionizante).

        - En caso de que la criopreservación de ovocitos represente un problema ético para la pareja.

        - Casos en los que no es posible disponer de la muestra de semen el día de la punción folicular.

        - Abre la posibilidad de planificar la maternidad posponiéndola hasta el momento deseado.

- **Criopreservación de embriones**

    - Existen 2 tipos, la congelación lenta y la congelación rápida o vitrificación que ha mostrado una mayor eficacia en los estudios.

    - La criopreservación en estadio de blastocistos se asocia a mayores tasas de gestación que estadios de desarrollo más precoces.

    - Su función es conservar para ciclos futuros los embriones que no van a ser transferidos en el ciclo de FIV en fresco, generalmente por disponer de un número de embriones superior al aconsejado para una transferencia.

    - Indicaciones:

        - Preservación de fertilidad.

        - Ofrecer a la pareja la posibilidad de realizar nuevos intentos de transferencia sin necesidad de someterse a un proceso completo de FIV.

EUE Huesca

  - Programas de donación de ovocitos: cuando no se pueden sincronizar el ciclo de la donante con el de la receptora. La congelación permite realizar un ciclo de donación asincrónico.
  - Programa de donación de embriones: la mayoría de los casos se realiza con embriones congelados, ya que proceden de parejas que habían congelado los embriones para futuros intentos y que posteriormente deciden donarlos porque no los desean para su propia reproducción.

- **Donación de ovocitos**

  - La donación de óvulos es un contrato **gratuito, formal y confidencial** concertado entre una mujer que dona sus óvulos y un centro autorizado para que los óvulos sean cedidos por este último a una mujer receptora, y ser utilizados mediante técnicas de reproducción asistida para obtener un embarazo.

    (La donante debe ser informada del carácter altruista de la donación de óvulos y del carácter resarcitorio de la compensación económica por los inconvenientes, pérdida en tiempo y molestias ocasionadas en las distintas fases del tratamiento.)

- **Donación de embriones**

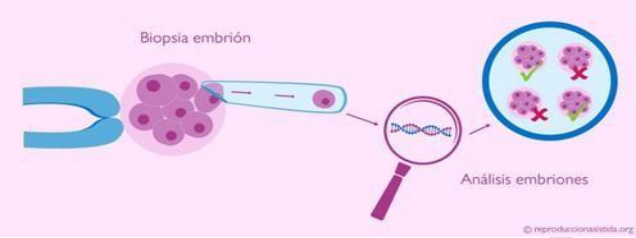
  - La OMS Y el Comité Internacional para la Supervisión de TRA la definen como la transferencia de un embrión resultante a partir de gametos que no se originan en la receptora y su pareja.
  - No existe un límite legal de edad para ser receptora de embriones, pero la mayoría de los centros consideran los 50 años como máximo aceptable para la TE.
  - Los embriones son donados al centro de forma altruista. Los donantes no pueden recibir compensación de ningún tipo. El centro a su vez donará los embriones a mujeres o parejas que los soliciten manteniendo criterios de anonimato y ausencia de ánimo de lucro.
  - Requisitos de donantes de gametos y embriones:
    - Ausencia de enfermedades genéticas o hereditarias, físicas o mentales, transmisibles a la descendencia.
    - Ausencia de enfermedades infecciosas en el momento de la donación.
    - Consentimiento informado y contrato debidamente firmado.

EUE Huesca

- Edad mayor de 18 años y en el caso de la mujer no mayor de 35 años y del varón no mayor a 50 años.

- **Diagnóstico genético preimplantacional (DGP)**

  - Consiste en análisis genético de una o varias células de embriones de 4 a 8 células en su desarrollo in vitro para poder transferir aquellos embriones diagnosticados como sanos para el estudio genético realizado.



https://www.reproduccionasistida.org/wp-content//diagnostico-genetico-preimplantacional.png

- **Recepción de Óvulos de la Pareja (ROPA)**

  - Permite de ambas mujeres de la pareja participen en la gestación. Es una FIV en la que una de las mujeres de la pareja aporta los ovocitos y la otra lleva a cabo la gestación. Para poder llevar a cabo a técnica la Ley establece como requisito que estén casadas.

5.9 Marco legal técnicas de reproducción asistida

- **Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.**

  Los puntos más importantes que contempla esta Ley:

  - Se considera preembrión al embrión in vitro hasta los 14 días postfecundación.
  - Se prohíbe la clonación con fines reproductivos.
  - Se permite la trasferencia de tres embriones como máximo.
  - Se permite la clonación de gametos y preembriones, que sólo será revocable en caso de que el donante los necesite para sí.
  - Donación sin carácter lucrativo.
  - Los hijos nacidos tienen derecho a obtener información general de los donantes. Excepcionalmente se revelará su identidad en caso de peligro para la vida.
  - Se permite la concepción de 6 hijos por donante como máximo. Se crea un registro nacional de donantes.

EUE Huesca

- No se puede elegir donante.
- En caso de parejas casadas se necesita el consentimiento expreso del marido para poder someterse a tratamiento. Se permite el acceso a mujeres solas o con pareja femenina.
- En caso de fallecimiento del cónyuge con consentimiento firmado para realizar el tratamiento, se permite la fecundación en los 12 meses posteriores al fallecimiento, siendo hijo legítimo del mismo.
- Se prohíbe la gestación por sustitución (útero subrogado). La filiación se determina por el parto.
- Se prohíbe la elección de sexo salvo en el caso de tener enfermedades hereditarias ligadas al sexo.
- Se permite el diagnóstico preimplantacional para la detección de enfermedades hereditarias graves y con fines terapeúticos para terceros previa autorización expresa caso a caso de la autoridad sanitaria en este último caso.
- Se autorizan las técnicas terapéuticas en el preembrión para tratar una enfermedad o impedir su trasmisión. No se autoriza la modificación de caracteres no patológicos.
- Se permite la utilización de los preembriones crioconservados sobrantes para la investigación previo consentimiento de la pareja, que se renovará cada dos años. Estos preembriones no podrán ser utilizados después con fines de procreación.

- **RD-Ley 9/2014, de 4 de julio, sobre normas de calidad y seguridad de las células reproductoras.**

5.10 Complicaciones de las técnicas de reproducción asistida Las

complicaciones más frecuentes son:

- **Embarazo múltiple.** Es la complicación más frecuente.
- **Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).** Es una respuesta exagerada del ovario a los agentes estimuladores de la ovulación, que puede oscilar desde un agrandamiento ovárico asintomático hasta un cuadro grave con extravasación de líquido al tercer espacio en forma de ascitis y derrame pleural y/o pericárdica y consiguiente hemoconcentración. Se desarrolla en presencia de HCG que ocasiona aumento de la permeabilidad vascular con salida de agua y proteínas del espacio intravascular causando hipotensión e hipovolemia.

EUE Huesca

BIBLIOGRAFÍA

- Cabero Roura L. Tratado de Ginecología y Obstetricia. Tomo I. Madrid. 2014
- Bajo Arenas, J.M., Melchor Marcos, J.C., Mercê, LT. Fundamentos de obstetricia. Madrid. SEGO. 2007
- Sobotta. Atlas de anatomía. Ed. Elsevier. Ed. 24a. 2019.
- Netter. Atlas de anatomía humana. Ed. Elsevier. Ed. 7a. 2019.
- Atlas del cuerpo humano Tomo 11. Aparato reproductor. Ed DAE. 2014
- Moore, K. Persaud, T. Embriología clínica. 8ª Edición. Editorial Elsevier 2008.
- Sadler, T.W. Langman. Embriología Médica. 10ª Edición. Panamericana. Buenos Aires. 2008.
- Bruce M. Carlson. Embriología humana y biología del desarrollo. 3ª Edición. Editorial Elsevier.2005; 151-168.
- Actualización de conocimientos sobre sexualidad obstétrica y ginecológica. Una mirada especializada sobre el tema. Módulo 3. Merino Hernando, Montaña Hernández, González Moreno, Almohalla Pulido, Piosa Piosa, Ramos González, Martínez Sierra. FUDEN. Madrid 2015
- Programa Formativo de la Especialidad de Enfermería Obstétrico Ginecológica (Matrona). VOLUMEN 6. Enfermería de la Mujer y de la Familia Parte 1. Cuidado de la salud reproductiva de la mujer. Epidemiología y demografía en salud reproductiva. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015
- Programa Formativo de la Especialidad de Enfermería Obstétrico Ginecológica (Matrona). VOLUMEN 8. Enfermería de la Mujer y de la Familia Parte 3. Atención a la mujer con problemas de salud reproductiva. Historia y evolución de la profesión de Matrona. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015
- Fundamentos de Obstetricia SEGO: Capitulo 7: Fisiología femenina I: Ciclo ovárico. Fisiología del ovario: ovulación. Esteroidogenesis. Acciones de las hormonas ováricas. Ciclo y Fisiología Tubarica y Capitulo 8: Fisiología Femenina II. Ciclo Uterino. Ciclo endometrial. Menstruación. Procesos reparativos cervicales. Ciclo endocervical. Ciclo y Fisiología de la vagina y de la vulva.
- Correa Rancel R. Sociedad Española de Fertilidad. Guía 1: Estudio de la pareja con disfunción reproductiva.URL disponible: http://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/guiasPracticaClinicas/guia1.pdf

EUE Huesca

- Sociedad Española de Fertilidad. Manual de buena practica clínica en reproducción asistida. URL disponible : http://www.sefertilidad.net/docs/noticias/manualBuenaPractica.pdf el 6/10/2023.
- Vanrell Diaz JA, Creus Ferre M. Infertilidad: etiología, pautas diagnósticas y conducta a seguir. En Cabero Roura L. Tratado de ginecología y obstetricia. 2ª edición. Madrid: Panamericana; 2013. P 581-588
- Muñoz Muñoz E, Pellicer Martinez A. Enfoque diagnóstico y terapeútico de la pareja esteril. En Cabero Roura L. Tratado de ginecología y obstetricia. 2ª edición. Madrid: Panamericana; 2013. P 589-598
- Coroleu B, Bruxaderas R, Tur R, Sole M, Clua E, Boada M, Barri PN. Técnicas de reproducción asistida. En Cabero Roura L. Tratado de ginecología y obstetricia. 2ª edición. Madrid: Panamericana; 2013. P 599-609
- Ballesca Lagarda JL. Esterilidad masculina. Etiología, diagnóstico y tratamiento. En Cabero Roura L. Tratado de ginecología y obstetricia. 2ª edición. Madrid: Panamericana; 2013. P 610-614
- Acien Sánchez MI, Acien Alvarez P. Aborto de repetición. En Cabero Roura L. Tratado de ginecología y obstetricia. 2ª edición. Madrid: Panamericana; 2013. P 1745-1756
- Infertilidad y esterilidad. Clasificación etiológica. Exploraciones complementarias. Tecnicas de reproducción asistida. Aspectos psicológicos. Atención de la matrona. En Vázquez Lara JM, Rodríguez Díaz L. Ministerio Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- Programa formativo de la especialidad obstétrico-ginecológica (Matrona). Volumen 8. Madrid: Ingesa; 2014. P 82-112
- Protocolo SEGO. Síndrome de Hiperestimulación Ovárica. 2005
- Sociedad española de fertilidad. Saber más sobre fertilidad y reproducción asistida. 2012. URL disponible: http://www.sefertilidad.net/docs/pacientes/spr_sef_fertilidad.pdf. 2/0/2017
- Coroleu B, Devesa M, Álvarez M. Sociedad Española de Fertilidad. Guía 18: Estimulación ovárica para FIV-ICSI en los ciclos con presunción de baja respuesta.URL disponible: http://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/guiasPracticaClinicas/guia18.pdf
- 2/10/2023.
- Carrera Roig M, Caballero Campo M, De la Fuente Bitaine L. Sociedad Española de Fertilidad. Guía 17: Estimulación ovárica para FIV-ICSI en los ciclos con presunción de baja respuesta.URL disponible: http://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/guiasPracticaClinicas/guia17.pdf

EUE Huesca

- Matorras R, Hernández J, Molero D. Sociedad española e fertilidad. Tratado de reproducción humana para enfermería. Madrid: Panamericana; 2008.
- American Society for Reproductive Medicine. Medicamentos para inducir la ovulación. Guía para pacientes. American Society for Reproductive Medicine. 2012
- G. Merlo. Ginecología. ed. Barcelona: Masson; 2003. Cap 9 y Cap 27

EUE Huesca