

ARTICULO DE REVISION**FECUNDACION (SUPREMO ACONTECIMIENTO PARA EL INICIO DE UNA NUEVA VIDA)**

Germán Palenque Rocabado

*Estudiante de 5ª año de la carrera de Medicina - UMSA, Auxiliar titular de docencia de Embriología y Genética.
Miembro titular del SCEM - UMSA.*

RESUMEN.

La fecundación se produce en el tercio externo de la trompa de Falopio. En este fenómeno participan un conjunto de interacciones complejas entre dos células protagonistas, espermatozoide y ovulo: como la desnudación (penetración del espermatozoide a la corona radiada), reconocimiento de la especie, penetración de la zona pelúcida, formación del espacio de fertilización (evita la fertilización de un ovulo por más de un espermatozoide), penetración de la membrana plasmática, formación del pronúcleo masculino y femenino y finalmente la anfimixis (intervalo comprendido entre la fusión de los pronúcleos y la primera división mitótica). Todo este complejo mecanismo dará origen al milagro de La Vida.

Palabras Claves Fecundación, Ovulo, Espermatozoide.

Summary

The is produce in the external third of the Fallopian tube. In this phenomenon was included a group of complex interactions between the two cells protagonists, Spermatozoid and Ovule: as the stripping (spermatozoid penetration to the broadcast crown), recognition of the species, penetration of the pellucid zone, formation of the fertilization space (it avoids the fertilization of a ovule by an other spermatozoids), penetration of the plasmatic membrane, formation of the female and male pro- nucleus, and finally anfimixis (interval between the fusion of the pro- nucleus and the first mitotic division;). All this complex mechanism it will give origin to the miracle of the life.

Key Word: Fertilization, Ovule, Spermatozoid

INTRODUCCIÓN

La fecundación es un tema que constituye el punto de partida para el estudio de materias como embriología y obstetricia, además de ser un tema infaltable en fisiología de la reproducción, razón que justifica el interés que se le debería prestar por el estudiante de medicina.

La fertilización del ovocito por un espermatozoide es una de las mayores maravillas de la naturaleza, un suceso por el

cual fragmentos espléndidamente pequeños de vida animal son llevados por fuerzas cósmicas hacia su objetivo dispuesto, el crecimiento de un ser viviente. Como espectáculo puede ser comparado solo con un eclipse de sol o con la erupción de un volcán...

Es de hecho, el mas cercano y común a nosotros de los cataclismos de la naturaleza y sin embargo, muy rara vez es observado, por que ocurre en un reino que la mayoría de las personas nunca ven, el reino de las cosas microscópicas (3).

No podemos estudiar la fecundación, sin conocer los aspectos generales de la fisiología reproductiva, que tiene la madre para acoger este maravilloso fenómeno.

FISIOLOGIA DE LA MUJER

Hacia los 11 o 12 años tiene lugar el comienzo de la madures sexual femenina, manifestándose como un estallido del desarrollo, iniciándose el aumento de las mamas y al mismo tiempo la distribución del bello, y el contorno del cuerpo se van volviendo típicamente femeninos, a estos cambios pronto les sigue la aparición de la menstruación.

Cada periodo menstrual esta constituido por un ciclo de aproximadamente cuatro semanas, con frecuentes variaciones en las cuales es normal ciclos periódicos más cortos, y otros más largos, pero siempre regulados por la interrelación de las hormonas procedentes de centros de la base del cerebro y las hormonas secretadas en el ovario.

En la base del cerebro hay una glándula pequeña llamada hipófisis de donde parte la señal que al inicio de cada ciclo, pone en movimiento la maduración de los folículos del ovario.

En condiciones de total normalidad, desde el comienzo del periodo menstrual el folículo que contiene el ovocito primario ha ido madurando, convirtiéndose en una glándula productora de estrógenos, durante los días finales de la maduración del folículo, una señal mandada por los ovarios al cuello del útero pone en actividad la producción del flujo mucoso, proporcionando una sensación de humedad en la vagina que avisa a la mujer de que el ovulo a iniciado su maduración y que por lo tanto se inicia los escasos días en que las condiciones van ha ser optimas para quedar embarazada.

De acuerdo con el código Manú, los antiguos habitantes de la India, al referirse a este periodo comparaban al útero con una flor de lirio acuático, que se abre a los rayos del sol (4).

Súbitamente se produce la primea división meiótica del ovocito primario, originando el ovocito secundario y el primer corpúsculo polar, inmediatamente después se produce la ovulación cuando el folículo estalla y expulsa al ovocito, que durante este periodo se encuentra en estadio de metafase II de la primera división meiótica, rodeado por la zona pelúcida, alrededor de la cual se encuentran células granulosas que constituyen la corona radiada.

Todo el romance y la emoción de enamorarse es el llamado silencioso de la naturaleza a la unión de dos células para la formación de un nuevo ser. Aunque dos personas enamoradas no planifican precisamente aumentar el numero de la especie humana, pero cualquiera que sea la emoción o el placer que experimentan con la cercanía del cuerpo del otro, siguen los dictados invisibles de los cromosomas, para hacer una copia de ellos mismos.. (Anónimo)

Al ser expulsado fuera del ovario, es capturado por la trompa de Falopio, durante un corto tiempo espera ahí para ser fecundado por un espermatozoide, si este encuentro no se produce, el ovocito continua su camino hacia el útero y finalmente se desintegra y muere.

Al mismo tiempo una vez roto el folículo se transforma en cuerpo lúteo o amarillo y actúa como glándula secretora de grandes cantidades de progesterona, durante las dos semanas siguientes o sea en la segunda mitad del ciclo, la progesterona a través del torrente sanguíneo de la mujer actúa sobre el endometrio, modificándolo y preparándolo para acoger al embrión, que desde hace 6 u 8 días puede haberse desarrollado a partir de esa posible unión entre ovulo y espermatozoide.

El útero en cada ciclo se prepara para un posible embarazo, es como si la mujer cada mes preparara una succulenta mesa con todos los ingredientes y adornos ambientales para acoger a un gran invitado que esta ya de camino a punto de llegar.

Si el embarazo no se produce, las capas mas superficiales de la pared uterina se desprenden ocasionando la hemorragia que se conoce como menstruación.

Aquella buena mesa que la mujer había dispuesto al no llegar el invitado no tiene sentido, es inhabilitada y expulsada al exterior.

Con la menstruación se llega al final del ciclo, concluye una serie de cambios hormonales que se producen en el organismo femenino una vez al mes, repitiéndose mas o menos de la misma manera desde la menarquia (momento en que la niña tiene la primera regla) hasta el ultimo periodo menstrual o menopausia que ocurre hacia la quinta década de la vida, y solo será interrumpido durante la edad fértil de la mujer, cuando uno de los espermatozoides de los millones que han sido depositados en la entrada de la vagina haya conseguido después del esforzado asenso por el interior del útero y de la trompa, alcanzar al ovulo y fecundarlo, es poco después con la mezcla de los caracteres hereditarios, aportados por el padre y por la madre, tiene lugar la concepción de una vida humana (9, 12, 13, 15, 17).

ELEMENTOS QUE INTERVIENEN EN LA FECUNDACION

Los elementos que tienen un papel primordial en la fecundación son las células germinativas masculina y femenina, estas células tan diferentes se hallan admirablemente adaptadas para complementarse y dar lugar a la fecundación (2).

Ovulo. Es una célula gigante respecto al resto de las células del organismo, tiene forma esférica y unos 200 micrones de diámetro, prácticamente es inmóvil, ya que no se desplaza, sino que es desplazada por factores externos, y solo uno llega a la madurez cada 28 días. En el ovario de una recién nacida puede haber 400 mil óvulos, pero la mayoría sufren atresia y no alcanzan la madurez para ser expulsados del ovario.

El gran tamaño del ovulo es debido a la cantidad de material de reserva o vitelo que posee. El ovulo se encuentra rodeada por la zona pelúcida, que crea una cubierta externa formada en parte por secreciones del mismo ovulo y por la secreción de las células foliculares por otra parte (1, 6, 10, 11, 23).

Espermatozoide. Célula de forma flagelada, alcanza unos 50 a 60 micrones de longitud, su volumen es 500 veces menor que el del ovocito. Es extremadamente activo y existen varios

millones por centímetro cúbico de semen. De acuerdo a su morfología se puede individualizar: a) una cabeza que contiene a su núcleo condensado, que vista de frente tiene la forma ovalada y de perfil periforme: b) un cuello ocupado por el centro celular: c) un cuerpo intermedio: d) una cola o un flagelo. Al microscopio electrónico se comprobó que la cabeza esta cubierta en su extremo anterior por parte del complejo de golgi, que a partir del cuello hasta su terminación, contiene un filamento axil compuesto por nueve pares de microtúbulos y dos microtúbulos centrales. En la zona correspondiente al segmento intermedio está rodeado por numerosas mitocondrias dispuestas de manera helicoidal (1, 6, 10, 11, 23)

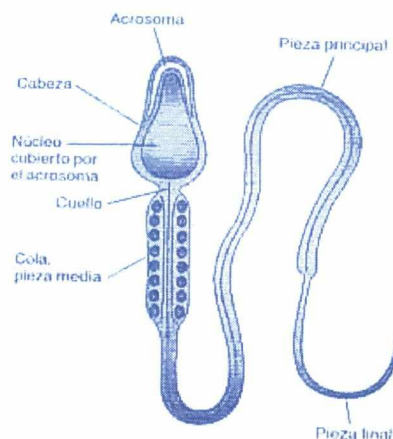


Grafico N°1: Gameto Masculino: Partes principales del espermatozoide humano (x 1250).. Embriología Clínica. Moore - Persaud

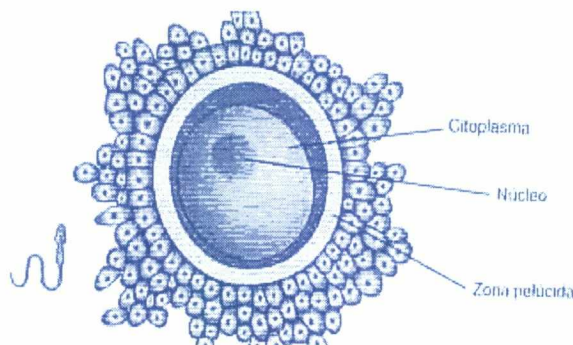


Grafico 2 A. espermatozoide dibujado casi a la misma escala que el ovocito. B.: dibujo de un ovocito secundario humano (x 200), . Embriología Clínica. Moore - Persaud

TRANSPORTE DE LOS ESPERMATOZOIDES.-

Los espermatozoides producidos en los túbulos seminíferos del testículo, son almacenados y madurados en el túbulo del epidídimo, cuando se produce la eyacuación, una reacción desencadenada por múltiples estímulos sexuales, hace que el esperma sea expulsado a través de los conductos sexuales deferentes hasta la uretra, conducto que también sirve para canalizar la salida de la orina desde la vejiga urinaria hasta el exterior, en su paso por la uretra el esperma se mezcla con las secreciones de las vesículas seminales como la fructuosa y prostaglandinas, y secreciones prostáticas como la fosfatasa ácida, nitratos, cinc, magnesio y las aminas espermina y espermidina (5, 6, 12, 13), recibiendo sustancias ricas en azúcares que refuerzan las energías de los espermatozoides a fin de facilitar su desplazamiento hacia el óvulo femenino. La secreción alcalina de la próstata neutraliza la acidez que los espermatozoides encontrarán al llegar a la vagina, coincidiendo con la dilatación y la erección del pene, el esperma o semen constituido por los espermatozoides, el líquido de las vesículas seminales y la secreción prostática es eyaculado hacia el exterior durante el orgasmo momento de máximo placer sexual masculino.

En el coito o unión sexual entre hombre y mujer el semen es depositado en la vagina conteniendo millones de espermatozoides, el moco fluido del cuello uterino que aparece antes de la ovulación, los protege contra el ambiente hostil de la vagina y los va seleccionando destruyendo a los más defectuosos y permitiendo a los más sanos y vigorosos penetrar con facilidad en el útero, colocados en los canales de moco más centrales. Los espermatozoides ascienden como si fueran nadando por la vía rápida del cuello uterino, además el flujo mucoso los nutre y les proporciona reservas de energía para llegar hasta el final de las trompas.

Estos espermatozoides atraviesan un período más de su maduración, que es la capacitación que consiste en la pérdida de las glucoproteínas de la región frontal de la cabeza de los espermatozoides, de esta manera penetra mayor oxígeno al espermatozoide y adquiere mayor movilidad (6, 7, 11, 16, 25).

FECUNDACION

De los millones de espermatozoides que entran en la vagina, solo unos cuantos centenares logran pasar a través del filtro del moco y solo uno logra penetrar el óvulo y fecundarlo. Por lo tanto podríamos decir que la fecundación comprende la unión de un gameto femenino con uno masculino, formándose un complemento cromosómico diploide, la activación de la división y diferenciación celular y el retorno de la unidad biológica a la edad cero (24, 26). Un concepto que es básicamente simbólico de lo que realmente representa la fecundación es el que propuso el autor Lillie, que está descrito en el libro *embriología humana* del autor Bradley Patten publicado en 1960 y que textualmente dice:

La fecundación es el supremo acontecimiento, en el que todos los hilos del tejido de dos vidas se reúnen en un nudo, a partir del cual divergen nuevamente y vuelven a tejerse en una nueva vida historia individual... Los elementos que se reúnen son simples células, cada una de las cuales está cerca de la muerte; pero por medio de su unión se forma un individuo rejuvenecido que constituye el eslabón de la eterna procesión por la vida (22).

La fecundación se cumple en diversas etapas: este fenómeno implica la desnudación, el reconocimiento de la especie, penetración de la zona pelúcida, formación del espacio de fertilización, penetración de la membrana plasmática, formación del pronúcleo masculino y femenino y finalmente la anfimixis.

Desnudación.- Cuando el espermatozoide se encuentra por primera vez con el ovocito, se enfrenta a la corona radiada, que representa la capa más externa del complejo ovicular. La corona radiada es una capa muy celular que tiene una matriz intercelular formada por proteínas y una alta concentración de carbohidratos, en especial ácido hialurónico.

Aunque durante mucho tiempo se ha creído que la hialuronidasa que emana de los espermatozoides desempeña un papel fundamental en la penetración de la corona radiada, la evidencia no es absoluta. Al parecer, los movimientos natatorios de los espermatozoides son esenciales en la penetración del espermatozoide a la corona radiada (1, 2, 5, 6, 16, 19, 20, 25).

Reconocimiento.- Se sabe que un espermatozoide jamás fecundará a un ovocito de otra especie, esto se debe que en algún momento se produce el reconocimiento de la especie. Lillie descubrió hace muchos años que los huevos de erizo de mar, desprenden hacia el agua que los contiene una sustancia que tiene la propiedad de aglutinar a espermatozoides de su misma especie. Denomino fertilisina a esta sustancia. Posteriormente se demostró en los espermatozoides la existencia de una sustancia que a la inversa, tenía la propiedad de aglutinar los huevos de la misma especie, sustancia que fue denominada antifertilisina. El reconocimiento de estas sustancias dio lugar a la teoría inmunológica de la fertilización, teoría que proponía que las sustancias mencionadas se unían de manera similar a la unión de un antígeno a un anticuerpo, o más gráficamente a la unión de una llave a su cerradura (6, 21).

Unión del espermatozoide a la zona pelúcida.-

Es mediada por la interacción entre moléculas de esta que actúan como ligandos y receptores específicos de superficie espermática. La naturaleza química de las moléculas de la zona pelúcida es tema actual de investigación, así se menciona en el libro de Carlson que en estudios realizados en ratones se ha identificado tres glicoproteínas denominadas ZP1 ZP2 y ZP 3: en esta como quizá en otras especies, La ZP3 es el ligando principal que se une a la membrana plasmática de los espermatozoides con acrosoma intacto y parece que es el agente que dispara el proceso exocitótico. La molécula ZP2 es un ligando secundario, que se une preferentemente a la membrana acrosómica interna de los gametos con acrosoma reaccionado

En cuanto a los receptores espermáticos del espermatozoide para la zona pelúcida, se han propuesto en los seres humanos diferentes moléculas, tales como la acrosina y una proteína similar a la lecitina y además de una molécula que el autor Carlson menciona como una probable candidata podría ser la galactosin transferasa, lo cierto es que no se tiene nada definido con respecto a las moléculas receptoras del espermatozoide (5,17).

Reacción acrosómica.- Los espermatozoides de los mamíferos al unirse, con la zona pelúcida

experimentan la llamada reacción acrosómica. La esencia de esta reacción es la fusión de las partes de la membrana acrosómica externa con la membrana plasmática suprayacente y la liberación de las partes fusionadas en forma de pequeñas vesículas. El resultado es la expulsión de una gran cantidad de enzimas que estaban almacenadas en el acrosoma.

La reacción acrosómica de los mamíferos parece ser estimulada por la molécula ZP3. En contraste con la función de receptor espermático de la ZP3, un gran segmento de la cadena polipeptídica de dicha molécula debe estar presente para inducir la reacción acrosómica. Uno de los sucesos iniciadores de la reacción acrosómica es el paso masivo de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática de la cabeza del espermatozoide.

Este proceso se acompaña de entrada de Na^{+} y de salida de H^{+} que eleva el pH intracelular. Pronto se produce la fusión de la membrana acrosómica externa con la membrana plasmática suprayacente. A medida que las vesículas se fusionan, las membranas se desprenden, el contenido enzimático del acrosoma se libera y puede ayudar a los espermatozoides a encontrar su camino a través de la zona pelúcida (1, 5,6, 17).

Penetración de la zona pelúcida El contacto entre zona pelúcida y espermatozoide el ovocito desencadena o completa la reacción acrosómica con la liberación de enzimas proteolíticas, que disgrega la corona radiada, disuelven localmente la zona pelúcida y crean así en esta una estrecha hendidura a través de la cual el espermatozoide penetra impulsado por la fuerza propulsora de su flagelo.

Penetración de la membrana celular. Una vez en el espacio perivitelino, la cabeza del espermatozoide se une por su región ecuatorial a la membrana plasmática del ovocito. Las microvellocidades de este, se extienden y atrapan al espermatozoide; el ovolema, en un movimiento semejante a la endocitosis, rodea al espermatozoide, y finalmente cabeza y luego cola son incorporados al interior del ovoplasma. En mucha literatura antigua se escribió que solo la cabeza del espermatozoide es el que penetra, pero gracias a los estudios con microscopía electrónica, hoy se sabe que es todo el espermatozoide el que penetra en el ovocito.

Aunque las mitocondrias localizadas en el cuello del espermatozoide entran en el ovocito, no parecen contribuir al complemento mitocondrial del cigoto, esto justifica por que la herencia mitocondrial se transmite de la madre al hijo.

Reacción cortical.- Inmediatamente después de la penetración, se activan fenómenos cuya actividad principal es evitar la polispermia, o sea, la penetración en el ovocito por mas de un espermatozoide. Se sabe que este proceso consiste en cambios transitorios en el potencial bioeléctrico de la membrana ovocitaria constituyendo el bloqueo rápido de la polispermia, el potencial eléctrico de reposo de la membrana del ovocito cambia de -70 mV hasta $+10$ mV.

El bloqueo de la poliespermia es completado en los mamíferos superiores por la llamada reacción de zona, que constituye el llamado bloqueo lento de la polispermia.

Esta consiste en la localización de la membrana interna del oolema de gránulos corticales, organoides que contienen enzimas proteolíticas semejantes a los lisosomas; los gránulos corticales se fusionan con el oolema, comenzando por el lugar donde el espermatozoide se ha unido al ovocito, y pronto el fenómeno se propaga luego a toda la superficie del gameto femenino. Las proteasas se

liberan en el interior de la zona pelúcida, inactivan los receptores para espermatozoides, la zona pelúcida aumenta su consistencia; de este modo, ningún otro espermatozoide puede unirse a esta estructura ni penetrarla.

Activación del ovocito y formación de pronúcleos El fenómeno de la penetración del espermatozoide en el ovocito induce la entrada de calcio extracelular y la liberación masiva del catión de los depósitos intracelulares; este fenómeno comienza lo que se ha denominado activación del ovocito. El primer paso que caracteriza a este proceso es la culminación de la segunda división meiótica, con expulsión del segundo corpúsculo polar; el núcleo haploide remanente pasa ahora a constituir el denominado "pronúcleo femenino". (18, 20, 23)

Por su parte las membranas del espermatozoide se desintegran y se forma el "pronúcleo masculino". Ambos impulsados por la activación del cito esqueleto, migran hacia el centro de la célula e inician la replicación del DNA. Se forman poros en sus membranas nucleares y los pronucleos se fusionan.

El ovocito fertilizado o cigoto inicia la primera división mitótica, y ya a las 36 a 48 horas puede detectarse el estadio de dos o mas blastómeras. Todo el proceso descrito, desde la fusión de los núcleos hasta el comienzo de la primera división mitótica se denomina anfimixis (6, 21)

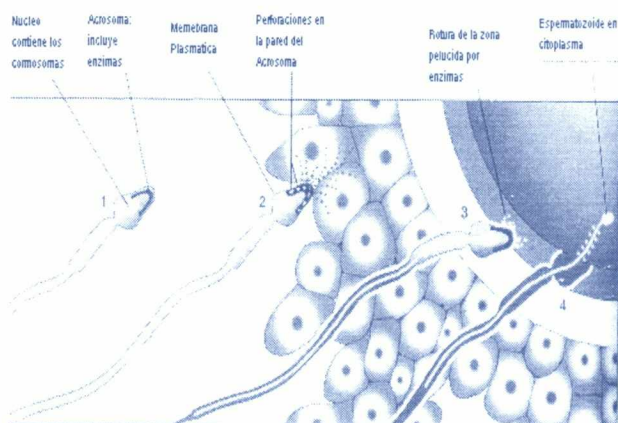


GRÁFICO 3: Diagrama de reacción acrosómica y penetración del espermatozoide en un ovocito durante las fecundación. 1, Espermatozoide encapacitación. 2, Reacción acrosómica. 3, el espermatozoide constituye una vía a través de la zona pelúcida. 4, Penetración en el citoplasma del ovocito. Embriología Clínica. Moore - Persaud

Todo este complejo mecanismo ha servido para dar origen al milagro de la vida. El nuevo ser denominado cigoto, primer nombre que se le da, en las horas siguientes tiene lugar su migración, su desplazamiento autónomo por la trompa en dirección hacia la cavidad uterina, donde se producirá su implantación, una vez anidado sobre el útero lo convierte en su hogar, pero para hacerlo habitable este nuevo ser desarrolla la placenta y una bolsa de contenido líquido

para su protección, también supera por sí solo el temido problema del rechazo, conviviendo dentro de su madre, a pesar de que ambos pueden ser inmunológicamente incompatibles, quizás no puedan recibir tejidos ni siquiera sangre entre los dos y sin embargo se toleran mutuamente durante nueve meses, el embrión es el elemento activo, la madre solo ha preparado y dispuesto la mesa, pero el embrión es quien entra, se aloja y alimenta e inicia su vida.

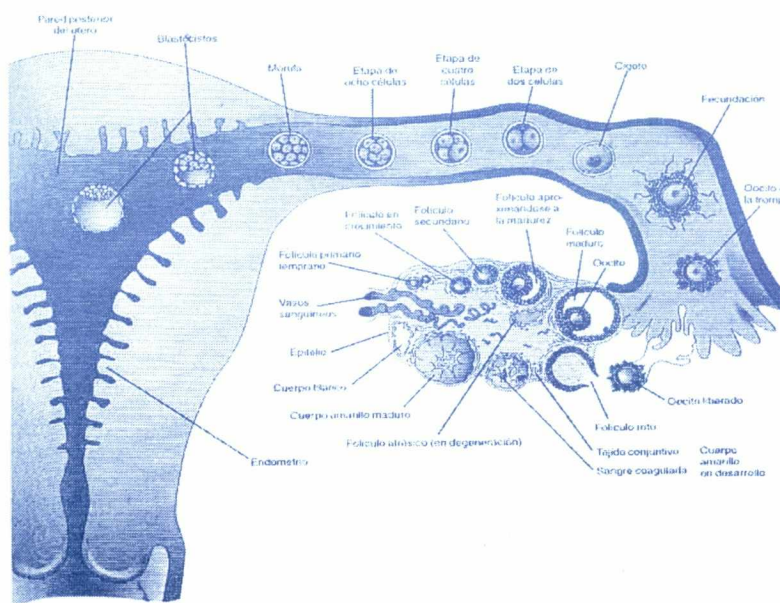


GRAFICO N° 3 Diagrama que resume ciclo ovárico, fecundación, y desarrollo humano, durante la primera semana Embriología Clínica. Moore - Persaud.

DISCUSION.-

Posiblemente la fecundación sea uno de los temas más apasionantes dentro de la biología que ha despertado el interés y la dedicación de grandes seres humanos involucrados con la ciencia, es así que solo en este siglo XX hubieron varios cambios conceptuales, por ejemplo hasta hace algunos años tenía gran importancia, la teoría inmunológica de la fecundación, en la que intervenían la fertilisina y la antifertilisina, actualmente esta desechada, en cambio en los últimos años ha cobrado gran importancia las proteínas de la zona pelúcida, sobre todo la ZP3; en el reconocimiento e interacción ovulo espermatozoide.

No podemos dejar de mencionar algunos conceptos sobre la penetración del espermatozoide al ovocito, que en bibliografía que data hasta la década de los 70 que solamente la cabeza del espermatozoide era la que penetraba, esto justificaba el hecho de que en la herencia mitocondrial solo participe la madre (23), pero cuando se comprobó que en la fecundación del ser humano participaba tanto cabeza como cola, faltaba por comprender, porqué las mitocondrias espermáticas, no participaban en la herencia, en alguna bibliografía se menciona que las mitocondrias al pasar dentro del ovocito pueden desintegrarse, pero esto no está del todo comprobado.

La ovulación no es un fenómeno enteramente conocido, ya que por ejemplo, todavía no se sabe que factores intervienen para que las fimbrias de la trompa de Falopio se adosen al ovario y capten al ovocito, se ha mencionado que el líquido folicular derramado en la cavidad peritoneal, es el responsable de la captación del ovocito (6). Alguna bibliografía menciona que el aumento de volumen de las cubiertas celulares alrededor del ovocito expulsado es importante para facilitar la captación de este (5), sin embargo se tiene que tener en cuenta que para sacar estas conclusiones se experimento en roedores, y al parecer algunas evidencias sugieren que en el ser humano no se produce esto. Aun sin los distintos tipos de adaptaciones

naturales, la capacidad de la trompa uterina para capturar el huevo es notable, por ejemplo si las fimbrias de la trompa se extirpan, la captura del huevo se produce con gran frecuencia; han existido embarazos en mujeres que tras una intervención quirúrgica solamente tenían un ovario y la trompa contralateral, no se ha podido comprobar si realmente el ovocito migra a través de la cavidad peritoneal o si la trompa de Falopio se adosa al ovario contralateral.(5, 14).

Los ejemplos mencionados en los párrafos anteriores, no hacen más que mostrarnos que si bien fueron grandes los avances con respecto a la fecundación, es todavía largo el camino que falta por recorrer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAMOVICH A. Embriología de la región maxilofacial. 3ª Ed. Editorial Panamericana. Barcelona - España. Cap 1: 2 - 21. 1998
2. AREY BRAINERD L. Anatomía del desarrollo (embriología) tratado y manual de laboratorio. 5ª Ed. Editorial Vázquez. Buenos Aires. Cap 3 y cap 4: 21 - 65. 1964
3. CUNNINGHAM - MACDONALD - GANT - LEVENO - GILSTRAP - HANKINS - CLARK. Williams Obstetricia... 20ª Ed. Editorial Panamericana. Buenos Aires Argentina Cap 5: 85 - 110. 1998
4. BARQUIN M. Historia de la medicina. 1ª Ed. Editorial Impresiones Modernas. México. Cap 6: 71 - 72. 1971
5. CARLSON B. M. Embriología humana y biología del desarrollo. 2ª Ed. Editorial Harcourt - Mosby. Madrid - España. Cap 1 y 2: 2 - 39. 2000
6. DAVALOS CRESPO F. Embriología y genética 2ª Ed. Editorial OFAVIN. La Paz - Bolivia. Cap. 5: 41 - 54. 2000.
7. ELISEIEV V. G. - AFANASIEV Y. I. -YURINA N. A. Histología y Embriología. 1ª Ed. Editorial Mir. URSS. Cap 5: 79 - 122. 1985
8. ENGLAND M. A. Gran atlas de la vida antes de nacer. Editorial Océano / Centrum. Barcelona - España. Cap 8: 30 - 35. 1999
9. GANONG W. F. Fisiología medica. 16ª Ed. Editorial El Manual Moderno. México DF. Cap 23: 461 - 505. 1998
10. GARTNER L. P. - HIATT JAMES L. Histología 1ª Ed. Editorial McGraw - Hill Interamericana. México. Cap 20: 417 - 421. 1997
11. GENESER. Histología. 2ª Ed. Editorial Panamericana. Buenos Aires argentina. Cap 22: 536 - 601. 1996.
12. GUYTON - HALL. Tratado de fisiología medica. 9ª Ed. Editorial McGraw - Hill interamericana. México Cap 82: 1133 - 1149. 2000
13. GUYTON - HALL. Fisiología y fisiopatología. 6ª Ed. Editorial McGraw - Hill interamericana
14. HAMILTON W. J. - BOYD D. J. y MOSSMAN W. H. Embriología humana. Editorial Inter- Médica. Buenos Aires - Argentina. Cap 4: 43 - 69. 1964
15. HERSHEL R., PhD. Secretos de la fisiología. 1ª Ed. Editorial McGraw - Hill interamericana. México. Cap 7: 235 - 250. 2000
16. HIB J. Embriología medica. 1ª Ed., Editorial El Ateneo. Buenos Aires - Argentina. Cap 2: 9 - 14. 1981

17. HORACIO E. CINGOLANI - ALBERTO B. HOUSSAY. Fisiología humana de Houssay. 7ª Ed. Editorial el ateneo. Buenos aires - Argentina. Cap 56: 718 - 723. 2000
18. MATSUMURA G. - ENGLAND M. A. Embriología. 1ª Ed. Editorial Harcorurt - Mosby. Madrid España. Cap 2. 20 - 32. 2000
19. MOORE - PERSAUD. Embriología clínica. 6ª Ed. Editorial McGraw - Hill Interamericana. México. Cap 2: 17 - 47. 2002
20. MOORE - PERSAUD. Embriología Básica. 5ª Ed. Editorial McGraw - Hill Interamericana. México. Cap 3: 37 - 49. 2000
21. NARBAITZ R. Embriología. 4ª Ed. Editorial Panamericana. Buenos Aires - Argentina. Cap 2:6 - 12. 1977
22. PATTEN B. M. Embriología humana. 3ª Ed. Editorial el ateneo. Buenos Aires - Argentina. 55 - 76. 1960
23. PERES M. L. Tratado de obstetricia. 8ª Ed. Editorial L Editores. Buenos Aires - Argentina .Cap 1 y 2: 3 - 53. 1960
24. PERES SANCHEZ - DONOSO SIÑA. Obstetricia. 3ª Ed. Editorial Mediterráneo. Santiago Chile. Cap. 4: 79 - 95. 1999.
25. SCHWARCZ - DUVERGES - DIAZ - FESCINA. Schwarcz, Sala, Diverges Obstetricia. 5ª Edición. Editorial El Ateneo. Buenos Aires - Argentina. Cap 2: 9 - 30. 1995
26. T.W. SADLER. Lagman embriología medica con orientación medica. 8ª Ed. Editorial panamericana. Buenos Aires - Argentina. Cap 2: 30 - 47. 2001.
27. Circulo de calidad de Genética y embriología. Facultad de Medicina - UMSA. 3ª boletín.
28. <http://www.geocities.com/ccgeaqp/boletin3.htm#3>