



## Reproducción humana y su relación con la inmunología

Lianne Dunán-Cala\* <https://orcid.org/0009-0000-4072-348X>

Estudiante de Medicina. Alumna Ayudante de Inmunología. Facultad de Medicina No. 1, Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Santiago de Cuba, Cuba. \*Dirección electrónica: [liannedunancala@gmail.com](mailto:liannedunancala@gmail.com)

### Resumen:

**Introducción:** la inmunología reproductiva estudia la compleja interacción entre el sistema inmune materno, la fertilidad y el desarrollo embrionario. Este campo aborda cómo el sistema inmunológico materno modula la implantación y mantiene la tolerancia inmunitaria frente al embrión semialogénico, cuyo reconocimiento puede suponer un desafío inmunológico.

**Objetivo:** el presente trabajo analiza los mecanismos inmunológicos que regulan la fertilidad y el desarrollo embrionario, poniendo énfasis en la relación entre embriología e inmunología y su impacto en patologías reproductivas, como abortos espontáneos recurrentes y fracaso de implantación. **Material y método:** se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva, integrando hallazgos científicos y clínicos actuales sobre la interacción inmunológica materna y embrionaria, así como sus implicaciones terapéuticas en biología reproductiva. **Desarrollo:** el embrión, desde sus primeras etapas, emite señales bioactivas y vesículas extracelulares que modulan la respuesta inmune local para favorecer un ambiente receptivo endometrial, promoviendo un balance entre respuestas inflamatorias y tolerancia inmunitaria. Factores como las citocinas TGF- $\beta$ , IL-10 e IL-1 $\beta$  y moléculas inmunomoduladoras como el HLA-G son esenciales en este proceso. La desregulación de dichos mecanismos se asocia con fallas en la implantación y abortos recurrentes. **Conclusiones:** el equilibrio inmunológico materno es fundamental para el éxito reproductivo. La investigación en inmunología reproductiva ofrece perspectivas prometedoras para el diagnóstico y tratamiento de la infertilidad de etiología inmunológica.

**Palabras clave:** inmunología reproductiva, fertilidad, embriología, implantación embrionaria, aborto recurrente, tolerancia inmunitaria

### Introducción

La fertilidad humana depende de un delicado equilibrio biológico en el que convergen la embriología y la respuesta inmunitaria materna. La embriología estudia el proceso desde la fecundación, donde el óvulo se une al espermatozoide, hasta la formación y maduración del embrión, así como el desarrollo de tejidos embrionarios y placentarios.<sup>(1)</sup> Paralelamente, la inmunología reproductiva aborda el reto inmunológico planteado por la coexistencia materno-fetal, donde el embrión y el feto expresan antígenos paternos que pueden ser reconocidos como extraños por el sistema inmune de la madre.<sup>(2)</sup>

Este fenómeno semialogénico implica que durante el embarazo debe existir un mecanismo de tolerancia inmunitaria para evitar la respuesta de rechazo que podría conducir a fallo de implantación o pérdida gestacional.<sup>(3)</sup> Sin embargo, el sistema inmune materno no solo debe ser tolerante sino también capaz de defender contra infecciones para garantizar un entorno propicio para el desarrollo fetal. Por ello, la interacción entre embriología, fertilidad e inmunología es compleja y determinante para el éxito reproductivo.<sup>(4)</sup>



1 al 30 de abril de 2026 Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Cuba

Trabajo Científico Estudiantil

<https://eventosinmunologia.sld.cu/index.php/inmunoistoria2026/2026>



La infertilidad afecta alrededor del 10-15% de las parejas en edad reproductiva, y en muchos casos la causa es inexplicada, siendo las alteraciones inmunológicas un factor emergente en esta categoría. La comprensión de los mecanismos inmunológicos subyacentes abre la puerta a nuevas terapias inmunomoduladoras y diagnósticos más precisos.<sup>(3)</sup>

La relación entre la inmunología y la fertilidad muestra cómo la respuesta inmune debe ser regulada para permitir la implantación exitosa y el desarrollo embrionario sin que el sistema inmune materno destruya al embrión. El fallo en este proceso puede ocasionar infertilidad, abortos espontáneos recurrentes o complicaciones durante el embarazo.<sup>(2)</sup> La importancia clínica de entender esta interacción radica en que muchas causas de infertilidad aún no se explican completamente por factores genéticos o anatómicos, y la inmunología reproductiva ofrece una ventana para nuevos abordajes terapéuticos.<sup>(1)</sup>

El objetivo de este trabajo fue analizar la relación entre embriología, fertilidad e inmunología para comprender los mecanismos inmunológicos que regulan la fertilidad y el desarrollo embrionario, y evaluar las implicaciones clínicas de estos procesos para el tratamiento de la infertilidad.

## Material y método

Se realizó una revisión narrativa basada en literatura científica y clínica sobre inmunología reproductiva, embriología y fertilidad. La búsqueda bibliográfica incluyó bases de datos PubMed y Google Scholar con términos MeSH como "inmunología reproductiva", "fertilidad", "implantación embrionaria" y "abortos recurrentes". Se seleccionaron estudios, revisiones y ensayos clínicos publicados hasta 2024 en español e inglés, priorizando artículos relevantes para el análisis integrador del tema.

## Desarrollo

### Reproducción Humana y su Historia

La comprensión de la reproducción humana ha evolucionado desde mitos y teorías filosóficas hasta modelos científicos basados en evidencia empírica. En la Antigüedad, culturas como la griega propusieron ideas seminales: Aristóteles (s. IV a.C.) describió la epigénesis, sugiriendo que el embrión se desarrollaba progresivamente a partir de materia indiferenciada, mientras que Hipócrates defendía la *pangénesis*, donde cada órgano generaba semillas que convergían en el semen.<sup>(5)</sup> Estas especulaciones coexistieron con creencias como la *generación espontánea* hasta el Renacimiento, cuando anatomistas como Leonardo da Vinci realizaron los primeros dibujos detallados del útero y el feto, aunque aún bajo limitaciones técnicas y religiosas que impedían disecciones humanas.<sup>(6)</sup> La Iglesia medieval, por su parte, interpretó la reproducción bajo un marco teológico, considerando el alma como el principio vital insertado por Dios en el momento de la concepción.<sup>(7)</sup>





Los siglos XVII y XVIII marcaron un punto de inflexión con el método experimental. William Harvey, en *Exercitationes de Generatione Animalium* (1651), refutó la generación espontánea al demostrar que todo ser vivo proviene de un huevo ("*ex ovo omnia*"), aunque erróneamente aplicó esto a mamíferos sin identificar óvulos humanos.<sup>(8)</sup> Antonie van Leeuwenhoek, usando microscopios primitivos, observó espermatozoides en 1677, llamándolos "*animálculos*", e inició la controversia entre *ovistas* (que priorizaban el óvulo) y *espermistas* (que veían el espermatozoide como contenedor del embrión).<sup>(9)</sup> La teoría de la *preformación* —que sostenía que el embrión existía completo en miniatura dentro del gameto— dominó hasta que Caspar Friedrich Wolff (1768) demostró la formación de órganos a partir de capas indiferenciadas, sentando las bases de la embriología experimental.<sup>(10)</sup>

El siglo XX transformó la reproducción humana con hitos como la caracterización de hormonas sexuales (estrógenos y progesterona en 1929), el descubrimiento de la estructura del ADN (1953), y el primer bebé concebido mediante *fertilización in vitro* (Louise Brown, 1978), impulsado por el trabajo de Robert Edwards y Patrick Steptoe.<sup>(11)</sup> Esto generó debates éticos sobre manipulación genética, criopreservación de embriones y maternidad subrogada. Avances como la secuenciación del genoma humano (2003) y técnicas de edición génica (CRISPR-Cas9) plantearon posibilidades de terapia germinal, pero también dilemas sobre eugenesia.<sup>(12)</sup> Hoy, la reproducción asistida convive con desafíos globales como el descenso de la fertilidad (1.3 hijos/mujer en Europa en 2023) y la criopreservación de óvulos por razones sociales, reflejando una intersección entre biología, tecnología y cambios culturales profundos.<sup>(13)</sup>

La embriología en la actualidad, describe la progresión del óvulo fertilizado a través de etapas críticas: segmentación, blastulación, gastrulación y organogénesis. En la fertilidad humana, el momento clave es la implantación del blastocisto en el endometrio materno, necesaria para el desarrollo placentario y el mantenimiento del embarazo. Cualquier alteración en esta fase puede llevar a fallo de implantación y pérdida gestacional.<sup>(2)</sup>

El sistema inmunológico materno enfrenta el reto de tolerar un embrión semialogénico. Para ello, existe un complejo diálogo molecular y celular que permite un balance entre defensa contra infecciones y aceptación del embrión.<sup>(1)</sup> El proceso de implantación requiere que el sistema inmune no solo permita la adhesión del blastocisto sino que además modifique la respuesta inflamatoria local para favorecer la placentación. Una disfunción en este equilibrio puede llevar a fallos reproductivos.<sup>(2)</sup>

### **El embrión preimplantatorio y su diálogo inmunológico temprano**

La embriogénesis humana se inicia con la fecundación, proceso que fusiona los genomas materno y paterno para así crear un cigoto genéticamente único. Posteriormente, las primeras divisiones celulares dan lugar secuencialmente a la mórula y, finalmente, al blastocisto, el cual alcanza la cavidad uterina alrededor del día 5-6 post-fecundación. Estructuralmente, este blastocisto presenta dos linajes fundamentales: por un lado, el trofoectodermo (TE), precursor de la placenta, y por otro, la masa celular interna (MCI), que originará el embrión propiamente dicho. Cabe destacar que este embrión en desarrollo temprano ya establece interacciones activas con el entorno inmunológico materno desde sus primeros estadios.<sup>(14)</sup>





Es fundamental comprender que la trompa de Falopio y el útero no constituyen meros conductos pasivos, sino microambientes inmunológicamente activos. Estos espacios están poblados por células inmunes residentes, como macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y mastocitos, así como por células estromales y fibroblastos que secretan citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento. Además, la composición y función de estas células inmunes experimentan fluctuaciones drásticas durante el ciclo menstrual, reguladas principalmente por los niveles de estrógenos y progesterona.<sup>(15)</sup> Durante la fase proliferativa, predominan respuestas inmunes potencialmente proinflamatorias; sin embargo, tras la ovulación, y bajo la influencia decisiva de la progesterona del cuerpo lúteo, el endometrio sufre una transformación decidual encaminada a prepararse para la implantación. Esta transformación implica, entre otros cambios profundos, una transición inmunológica hacia un fenotipo claramente inmunorregulador y tolerogénico.<sup>(16)</sup>

Incluso antes de que ocurra la implantación propiamente dicha, el embrión en desarrollo ya emite señales bioactivas capaces de modular la respuesta inmune materna local. Estas señales provienen tanto del propio embrión como de sus derivados, tales como el líquido de blastocisto y las vesículas extracelulares (EVs). Relevante es que polimorfismos y niveles reducidos de HLA-G se asocian consistentemente con fallo recurrente de implantación (FRi) y aborto recurrente (AER).<sup>(17)</sup>

El embrión secreta activamente citoquinas como TGF- $\beta$ , IL-10 e IL-1 $\beta$ , las cuales poseen funciones inmunomoduladoras tales como inhibir respuestas Th1 proinflamatorias y promover respuestas Th2/Treg, contribuyendo así a la receptividad endometrial.<sup>(18)</sup>

Las vesículas extracelulares (EVs) pueden modular la expresión génica en células endometriales maternas e inmunes, influenciando directamente tanto en la receptividad endometrial como el establecimiento de la tolerancia inmunológica.<sup>(19)</sup>

### La implantación embrionaria y la respuesta inmune decidual: un proceso dinámico

La implantación embrionaria constituye un proceso breve pero crítico que ocurre exclusivamente durante la denominada "*ventana de implantación*" (días 20-24 de un ciclo ideal de 28 días). Para que este fenómeno sea exitoso, se requiere no solo un blastocisto morfológica y molecularmente competente, sino también un endometrio receptivo, ambos sincronizados en un delicado equilibrio molecular. Desde una perspectiva inmunológica, este proceso implica inicialmente una *inflamación controlada y localizada*, la cual debe ser seguida por una rápida resolución para dar paso al establecimiento de un microambiente inmunorregulador especializado.<sup>(20)</sup>

Concretamente, durante la fase inicial de inflamación controlada, la aposición y adhesión del blastocisto al epitelio endometrial desencadena una respuesta inflamatoria transitoria aunque fisiológicamente necesaria. En este contexto, las células epiteliales y estromales endometriales liberan quimioquinas proinflamatorias, tales como IL-8 y MCP-1, las cuales reclutan leucocitos, principalmente neutrófilos y macrófagos. Estas células inmunes cumplen dos funciones clave: por un lado, fagocitan restos celulares y, por otro, secretan factores que facilitan una invasión trofoblástica limitada y controlada.





Paralelamente, las metaloproteinasas de matriz (MMPs), liberadas tanto por el trofoblasto como por las células endometriales, remodelan activamente la matriz extracelular para así permitir la invasión embrionaria. No obstante, es crucial destacar que este proceso inflamatorio inicial, pese a su importancia, debe estar estrictamente confinado tanto espacial como temporalmente para evitar daños tisulares o rechazo.<sup>(21)</sup>

Posteriormente, la respuesta inmune evoluciona hacia un estado inmunorregulador, impulsado fundamentalmente por la decidualización del estroma endometrial. Este proceso de transformación, donde los fibroblastos se diferencian en células deciduales grandes y secretoras, genera un microambiente único encargado de favorecer la tolerancia inmunológica y regular la invasión trofoblástica.

Un rasgo distintivo de este entorno es la composición inusual de células inmunes: la decidua humana presenta un enriquecimiento marcado en células Natural Killer (NK), las cuales llegan a representar hasta el 70% de los leucocitos deciduales en el primer trimestre, a diferencia de lo observado en sangre periférica, donde son minoría.<sup>(22)</sup> Específicamente, estas células NK uterinas (uNK) exhiben características fenotípicas y funcionales únicas: por ejemplo, expresan niveles elevados de receptores inhibidores (como KIRs y CD94/NKG2A) y poseen una baja capacidad citotóxica intrínseca. Sin embargo, su rol es fundamental, ya que actúan como potentes productoras de citoquinas (destacándose las angiogénicas VEGF y PlGF) y quimioquinas esenciales para la placentación y el mantenimiento de la tolerancia.<sup>(23)</sup>

Las respuestas inmunes hiperactivas o la presencia de anticuerpos dirigidos contra células reproductivas pueden causar abortos espontáneos, fallo de implantación y trastornos obstétricos. Por ejemplo, el síndrome antifosfolípido es un trastorno autoinmune con anticuerpos que incrementan el riesgo de trombosis placentaria y aborto recurrente, y es una de las causas inmunológicas más estudiadas en infertilidad.<sup>(24)</sup>

Diversos estudios relatan cómo desequilibrios inmunológicos contribuyen a patologías como abortos espontáneos recurrentes, fallos repetidos en la implantación embrionaria, enfermedades inflamatorias uterinas que afectan la fertilidad y endometriosis y síndrome de ovario poliquístico.<sup>(2)</sup> Estas condiciones reflejan una interacción patológica entre mecanismos inmunitarios y procesos reproductivos.<sup>(1)</sup>

### **Limitación relacionada con el uso de Inteligencia Artificial Generativa**

Una limitación relevante de este estudio es que incorporó el uso de herramientas de Inteligencia Artificial Generativa (IA-Gen). Específicamente, se emplearon las plataformas *Perplexity* y *DeepSeek* (como asistentes en la estructuración de contenidos y formulación de argumentos auxiliares). Si bien estas herramientas optimizaron procesos de búsqueda y organización conceptual, su uso implica riesgos inherentes como la posible reproducción de sesgos algorítmicos, la generación de contenido factualmente inconsistente o la homogenización estilística. Por ello, todas las salidas generadas por IA fueron sometidas a verificación crítica exhaustiva y edición sustancial.





## Conclusiones

La relación entre embriología, fertilidad e inmunología es fundamental para comprender el éxito o fracaso reproductivo. La implantación embrionaria y el desarrollo prenatal dependen del delicado equilibrio entre activación inmune y tolerancia hacia el embrión semialogénico. Los trastornos inmunológicos explican un segmento importante de la infertilidad inexplicada y los abortos espontáneos recurrentes.

La inmunología reproductiva emerge como un área con gran potencial para el diagnóstico y tratamiento de fallos reproductivos, aunque se necesita fortalecer la evidencia clínica. Futuras investigaciones podrían mejorar significativamente los resultados en reproducción asistida y salud reproductiva.

## Referencias

1. Rodríguez-Purata JR, Cervantes-Bravo E. Conceptos básicos en inmunología de la reproducción: revisión narrativa de la bibliografía. *GinecolObstetMex*. 2020;88(10):692–9. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/gom.v88i10.4301>
2. Ovoclinic. Relación entre la inmunología y la fertilidad. 2024. Disponible en: <https://ovoclinic.net/relacion-entre-inmunologia-y-fertilidad/>
3. León Toirac EJ, Hernández Díaz EB, Cubas Dueñas I, Rodríguez Acosta J, Cabrera-Rodel E. Mecanismos inmunológicos e infertilidad femenina. *Rev Cubana Endocrinol*. 2015;26(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532015000200009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532015000200009)
4. VidaFertility. ¿Qué es la inmunología reproductiva y cómo afecta a la fertilidad? 2024. Disponible en: <https://vidafertility.com/inmunologia-reproductiva-embarazo/>
5. Needham J. A history of embryology. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1959.
6. O'Malley CD, Saunders JB de CM. Leonardo da Vinci on the human body. New York: Henry Schuman; 1952.
7. Noonan JT. Contraception: A history of its treatment by the Catholic theologians and canonists. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1965.
8. Adelman HB. Marcello Malpighi and the evolution of embryology. Ithaca: Cornell University Press; 1966.
9. Pinto-Correia C. The ovary of Eve: Egg and sperm and preformation. Chicago: University of Chicago Press; 1997.
10. Maienschein J. Embryos under the microscope: The diverging meanings of life. Cambridge, MA: Harvard University Press; 2014.
11. Johnson MH. Robert Edwards: The path to IVF. *ReprodBiomed Online*. 2011;23(2):245–62.
12. Doudna JA, Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*. 2014;346(6213):1258096.
13. ESHRE Capri Workshop Group. Demographic trends in Europe and the world: Impact on fertility. *HumReprod*. 2023;38(8):1421–30.





14. Sathananthan AH, Tarin JJ, Gianaroli L. Oocyte morphology and embryonic development. *Hum Fertil.* 2012;15(4):189–94.
15. Wira CR, Rodriguez-Garcia M, Patel MV. The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(4):217–30.
16. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev.* 2014;35(6):851–905.
17. Dahl M, Hviid TVF, Husby S. Human leukocyte antigen (HLA)-G during pregnancy part I: Correlations between maternal soluble HLA-G at midterm, at term, and umbilical cord blood soluble HLA-G at term. *Am J Reprod Immunol.* 2014;71(3):258–65.
18. Robertson SA, Moldenhauer LM, Green ES, Care AS, Hull ML. Immune determinants of endometrial receptivity: A biological perspective. *FertilSteril.* 2018;110(3):378–87.
19. Giacomini E, Vago R, Sanchez AM, Podini P, Zarovni N, Murdica V, et al. Secretome of in vitro cultured human embryos contains extracellular vesicles that are uptaken by the maternal side. *Sci Rep.* 2017;7(1):5210.
20. Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ. Implantation and the survival of early pregnancy. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1400–8.
21. Evans J, Salamonsen LA, Winship A, Menkhorst E, Nie G, Gargett CE, Dimitriadis E. Fertile ground: Human endometrial programming and lessons in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(11):654–67.
22. Moffett A, Colucci F. Uterine NK cells: Active regulators at the maternal-fetal interface. *J Clin Invest.* 2014;124(5):1872–9.
23. Moffett A, Shreeve N. First do no harm: Uterine natural killer (NK) cells in assisted reproduction. *HumReprod.* 2015;30(7):1519–25.
24. Instituto Bernabeu. ¿Qué papel juega sistema inmune en la fertilidad? 2024. Disponible en: <https://www.institutobernabeu.com/es/foro/que-papel-juega-sistema-inmune-en-la-fertilidad/>

