



REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA
DE ANDALUCÍA ORIENTAL

DISCURSO

Pronunciado por el Académico Electo
ILMO. SR. D. FRANCISCO GONZÁLEZ GÓMEZ

**EL CAMINO A LA VIDA:
LA REPRODUCCIÓN Y
EL NACIMIENTO,
UNA GRAN AVENTURA**

CONTESTACIÓN

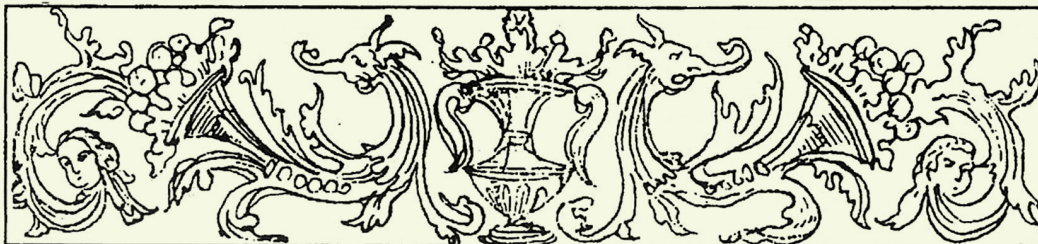
de la

EXCMA. SRA. DÑA. ROSA MARÍA SABATEL LÓPEZ

17 Febrero



GRANADA, 2017



REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA
DE GRANADA Y ANDALUCÍA ORIENTAL

DISCURSO

Pronunciado por el
ILMO. SR. D. FRANCISCO GONZÁLEZ GÓMEZ

**EL CAMINO A LA VIDA:
LA REPRODUCCIÓN Y EL NACIMIENTO,
UNA GRAN AVENTURA**

CONTESTACIÓN
de la
EXCMA. SRA. DÑA. ROSA MARÍA SABATEL LÓPEZ

17 Febrero



Granada, 2017

*A mis hijas,
María José, Ana, Laura y Paloma*

ÍNDICE

	<i>Págs.</i>
INTRODUCCIÓN: APARICIÓN DE LA VIDA	
Y ESTRATEGIAS DE SUPERVIVENCIA	17
Formas de reproducción	20
Antecedentes y evolución histórica.....	21
Momentos estelares en el estudio de la reproducción	
en general y humana en particular	22
El experimento Redi.....	23
El descubrimiento de los espermatozoides.....	23
El descubrimiento del óvulo y folículo ovárico	24
Gametogénesis	24
LA MANIPULACIÓN DE GAMETOS	28
Los espermatozoides y la Inseminación Artificial (IA).....	28
Trabajos de Hartman: El ciclo ovárico. Estudio y control	
del óvulo.....	30
PRIMEROS INTENTOS DE FIV	32
Descubrimiento y síntesis de las hormonas sexuales,	
el eje hipofiso-hipotalámico y sus funciones	33
La ecografía vaginal: Los Ultrasonidos en Reproducción	35
Los medios de cultivo celular	37
Vitrificación de ovocitos.....	38
Aproximación de los gametos.....	39
LA INFERTILIDAD	40
LA FERTILIZACIÓN “IN VITRO”	41
ACONTECIMIENTOS IMPORTANTES	
EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA	45
Obtención de gametos	45
INYECCIÓN INTRACITOPLÁSMICA	
DEL ESPERMATOZOIDE (ICSI)	46
CO-CULTIVO EMBRIONARIO	47
ECLOSIÓN ASISTIDA (ASSISTED HATCHING)	47
SELECCIÓN EMBRIONARIA	48
DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL.....	50
LUCES Y SOMBRAS DE LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA	51
Edad materna y aborto	52
Fallos de implantación.....	55

DONACIÓN DE GAMETOS.....	57
COMPLICACIONES DE LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA.....	59
Embarazo múltiple.....	59
Síndrome de hiperestimulación ovárica.....	60
ASPECTOS SOCIOLÓGICOS Y FUTURO	
DE LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA.....	61
Maternidad Subrogada.....	61
Madres solas	61
Clonación	62
Edad materna avanzada.....	62
Parejas femeninas	63
Nuevos modelos de familia: Funcionamiento y desarrollo infantil.....	63
AVANCES RECIENTES.....	63
Embrión de “tres progenitores”.....	63
Gametos artificiales	64
Edición de genes (Gene editing).....	65
CONSIDERACIONES SOBRE LOS RIESGOS Y EL FUTURO	
EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA.....	65
Preservación de la fertilidad.....	66
Preservación social de la fertilidad.....	67
Exposición mediática.....	68
Lucha contra la infertilidad.....	69
OBSTETRICIA ACTUAL.....	69
Evolución	69
Nuevos conceptos sobre fisiología del parto	73
LA ECOGRAFÍA Y EL CONTROL DEL EMBARAZO.	
TÉCNICAS INVASIVAS	74
DIAGNÓSTICO DE LAS MALFORMACIONES FETALES.....	75
DIAGNÓSTICO PRENATAL Y TERAPIA FETAL INTRAÚTERO	76
ANESTESIA EPIDURAL.....	77
MORTALIDAD PERINATAL.....	78
CONSIDERACIONES FINALES	79
BIBLIOGRAFÍA.....	81
DISCUSO CONTESTACIÓN.....	91

DISCURSO

ILMO. SR. D. FRANCISCO GONZÁLEZ GÓMEZ

Con la Venia:

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Bellas Artes

Excmo. Vicepresidente de la Real Academia Nacional de Medicina

Excmo. Sr. Presidente de la Academia Médico –Quirúrgica Española

Excelentísimos e Ilustrísimos Sres. Académicos Numerarios

Queridísimas hijas, familia, amigos y compañeros

Señoras y Señores.

Quiero, en primer lugar expresar mi sincero agradecimiento y respeto a todos los Miembros de esta Ilustre Corporación Académica por haberme concedido el honor de formar parte de ella y especialmente a mis padrinos, la Profesora

Rosa Sabatel, con quien me une, no sólo muchas horas de trabajo en común, sino una gran amistad. Con ella tuvimos que pasar los difíciles tiempos de cambio debidos, a mi juicio, a la inasumible Cesión Demanial que hizo el Ministerio de Educación de los Hospitales Clínicos a la Sanidad, sin más justificación que su incapacidad para gestionarlos. De aquellos polvos vienen estos lodos.

Al Profesor José Antonio Capilla, Catedrático de Fisiología, un investigador incansable y un gran amigo.

Al Profesor Armando Zuloaga Catedrático de Urología al que desde mi vuelta a Granada me une una gran amistad personal y profesional.

Juro por Apolo, médico, por Esculapio. Higias y Panacea y por todos los dioses y diosas, a quienes pongo por testigos de la observancia del siguiente juramento, que me obligo a cumplir lo que ofrezco con todas mis fuerzas y voluntad. Tributaré a mis maestros de medicina el mismo respeto que a los autores de mis días... y termina: enseñaré desinteresadamente sin ningún género de recompensa.

Así comienza el Juramento Hipocrático, que una noche del verano de 1967 pronunciamos los más de 600 miembros de mi promoción ante uno de los maestros más significativos durante mi carrera de Medicina en la Universidad Complutense, el Profesor Don Luis Gómez Oliveros, que no sólo enseñaba Anatomía, sino a trabajar sin descanso y a buscar la verdad. De la carrera en la Universidad Complutense guardo entrañables recuerdos del Profesor D. Luis Felipe Pallardo, maestro de maestros en Patología Médica y Propedéutica Clínica, del Profesor Vara López, que nos hacía estudiar con

ahínco, del Profesor Antonio Estades, de quien aprendí la meticulosa cirugía de la Mama y su trascendencia en la “esperanza conservadora” o del Profesor Piédrola y su magnífico tratado sobre “Higiene y Medicina Preventiva “un auténtico “pozo de ciencia”.

No soy autodidacta, he tenido y aprendido mucho de quienes me precedieron y de quienes durante más de cuarenta años han sido compañeros, alumnos y sobre todo amigos. Amigos del colegio, amigos de la carrera y amigos del trabajo. A los que hoy nos acompañan y a los que no han podido venir, a todos, quiero hacerles constar públicamente mi agradecimiento por su ya larga e incondicional amistad.

No puedo por menos que dedicar mis recuerdos y mi agradecimiento al Prof. García Orcoyen, en cuyo Servicio me formé como ginecólogo y a todos los compañeros de aquel Departamento, los Prof. Garcia-Orcoyen Tormo, Aldama y sobre todo el agradecimiento a aquellos de quienes más enseñanzas directas recibí, como el Profesor Eduardo Fernández Villoria, maestro en cirugía ginecológica y amigo en la vida, así como a los Dres. Orozco, Cerrolaza y tantos compañeros con quienes compartí horas de trabajo, guardias y estudio.

En este momento deseo dedicar un emocionado recuerdo muy especial al Profesor José Ramón Del Sol, de cuya mano y por oposición, ingresé en el Servicio como Alumno Interno y cuyo apoyo incondicional me permitió trabajar junto a él como Profesor Adjunto de Universidad y alcanzar posteriormente, mediante Oposición, los grados de Profesor Agregado y Catedrático de Universidad. Así mismo, quisiera expresar públicamente mi más sincero agradecimiento al Profesor Escudero, que desde hace más de treinta años me distingue sobre todo con su cariño y su amistad. Con todos ellos

trabajé, estudié y me formé en el Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Complutense. Allí gané mis primeras oposiciones como Médico Interno de la Facultad de Medicina y realicé mi Residencia en la primera promoción que hubo en España.

Mis recuerdos, cariño y agradecimiento más sinceros, durante estos años, han de ser también para Los Profesores Agustín Bullón Ramírez, Agustín Bullón Jr. Y Fernando Bullón, sin cuya dirección y ayuda hubiera sido imposible realizar mi Tesis Doctoral sobre la “Ultra estructura de la vello-sidad corial normal y patológica”. A todos ellos mi sincero agradecimiento y mi recuerdo más cariñoso.

Quisiera también rendir un emocionado recuerdo a mi predecesor en este Sillón, el Prof. Enrique Gálvez Hernández, con quien tuve ocasión de compartir muchas horas de guardia y trabajo durante nuestra estancia en el Hospital Clínico de San Carlos y cuya amistad se prolongó cuando vino a Málaga. Su prematura muerte fue una sorpresa para todos pero su amistad y su recuerdo permanecerán para siempre.

A mi vuelta a Granada, la tierra que me vio nacer, a la que mi abuelo, el pintor Eugenio Gómez Mir plasmó en sus cuadros con tanto amor y en la que disfruté muchos periodos de mi infancia y juventud, me incorporé en 1981 al Departamento de Obstetricia y Ginecología de esta Universidad, entonces la tercera de España por el número de Alumnos y prestigio, y tuve ocasión, durante seis años de colaborar con el Profesor Vicente Salvatierra, Académico que fue de esta Ilustrísima Corporación y ejemplo de laboriosidad, honradez y bien hacer para la Ginecología y la Universidad en toda España.

A él y a todos los miembros del Departamento en el que transcurrieron más de veinte años de mi trabajo profesional, mi agradecimiento por su amistad y colaboración.

En este agradecimiento y homenaje a Granada no puedo olvidar a una de las cosas más importantes y es también, la gran cantidad de amigos que me unen a ella, muchos de los cuales hoy nos acompañan. Como escribió Machado: Todas las ciudades tienen su encanto, Granada el suyo y el de todas las demás”.

Agradezco también a los responsables del Hospital Inmaculada la confianza que durante tanto tiempo han depositado en mí, para dirigir la Unidad de Reproducción de ese Hospital de la que actualmente nacieron más de 1.000 niños y niñas.

Por último pero no por ello con menos intensidad, quiero dar las gracias a mi familia, a mis padres, sin cuyo incondicional apoyo no habría podido hacer muchas cosas en mi vida, a mis hermanos con quienes tantas horas confidencias compartí, a todos los miembros de mi gran familia, pero sobre todo y por encima de todo permítanme que dé las gracias y comparta estos momentos con mis cuatro hijas, María, Ana, Laura y Paloma a quienes he procurado educar y ayudar como mejor he sabido, y poder ahora decir lo orgulloso que me siento de ellas.

El discurso que a continuación presentaré es resultado de mi trabajo y dedicación a la Medicina durante 50 años y en especial a la Obstetricia y Medicina de la Reproducción durante los últimos 25.

Por razones de ontogenia y cronología natural, comenzaremos estas reflexiones por la segunda parte de la denominación del Sillón de esta Ilustre Academia: **La Infertilidad y la Medicina de la Reproducción**, para finalmente hacer algunas consideraciones sobre sus consecuencias: el embarazo y parto en la **Obstetricia** moderna.

INTRODUCCIÓN: APARICIÓN DE LA VIDA Y ESTRATEGIAS DE SUPERVIVENCIA

Un adulto, cualquiera de nosotros, está formado por miles de billones de células, todas similares y todas distintas, pero todas proceden de una célula única cuando fuimos concebidos, **el huevo o cigoto**.

Esta célula única, cuya estructura inicial es similar a la de todas las células, citoplasma, núcleo, membrana celular, estructuras subcelulares etc., es portadora de una copia maestra de los planos del arquitecto que las diseñó.

Y primero se dividió en dos, luego en cuatro, después en ocho, dieciséis y así sucesivamente hasta alcanzar esa cifra de miles de millones.

Dichos planos están contenidos en el núcleo de la célula, son las moléculas de ADN, constituidas a su vez por las que **Richard Dawkins** (2001) denomina “moléculas replicadoras”, esto es, **los genes**, que se van copiando de generación en generación celular, casi sin errores.

Se construye así una máquina de supervivencia cuyo azaroso devenir dependerá por una parte de **factores genéti-**

cos y por otra de **factores epigenéticos**, esto es de las circunstancias que los rodean.

La ciencia actual trabaja incansablemente en la búsqueda de las causas que originaron estas “moléculas replicadoras”, cómo y dónde aparecieron por primera vez, o sea, el **origen de la vida**, enigma aún por resolver, y de cómo la información que contienen se transmite de generación en generación, esto es: la **Reproducción**.

Las antes comentadas “moléculas replicadoras” tuvieron su aparición, según las distintas teorías, en un periodo comprendido entre 4.400 y 2.700 millones de años atrás y de acuerdo con la **hipótesis de Eigen** y el equipo de científicos reunidos en el Instituto Max Planck en 1970, fue a partir de una “sopa prebiótica” donde los átomos de hidrógeno, oxígeno, carbono, nitrógeno, radicales sulfuro etc., sometidos a diferentes formas de energía se iniciaron los sistemas “macromoleculares auto reproductores”, las antes definidas por Dawkins como “moléculas replicadoras”.

En un momento de la evolución, hace entre 3.500 y 1.500 millones de años, de acuerdo con la hipótesis de **Wächtershäuser** (1980), grupos de estas moléculas replicadoras se reunieron entre sí y se aislaron del medio gracias a la aparición de las **MEMBRANAS**, formadas espontáneamente hace unos 3.500 millones de años y cuya presencia es admitida como un “**criterio indispensable**” para la vida, originándose así las cianobacterias, primeros **eucariotas**, seres unicelulares poseedoras de núcleo, todos con un patrón casi idéntico.

La transición de los procariotas a eucariotas, según **de Duve** (1991) duró alrededor de 2.000 millones de años.

Actualmente también se admite que las estructuras membranas pueden producirse incluso en ausencia de agua, a partir del metano. Sus funciones son extraordinarias en orden al mantenimiento de la vida celular, con receptores para señales que permiten la formación de glucógeno, movimientos, crecimiento y por fin división celular, **es decir la Reproducción.**



Se produjo así la denominada por **Valentine y Erwin (1987)** como “**impresionante explosión Cámbrica**” de distintas formas animales y gracias a la flexibilidad de los distintos programas genéticos, fueron apareciendo progresivamente los eucariotas, los metazoos, los primeros vertebrados, los tetrápodos, los anfibios, los reptiles, las aves y por fin los mamíferos. Transcurrieron más de 2.000 millones de años.

Aproximadamente hace unos 25 millones de años, aparecen los primates y entre 3 a 5 millones de años el “*Homo erectus*”. Por último y de momento, hace unos 200.000 años el “*African Eve*”, precursor del ser humano actual.

Durante estos períodos, en la evolución de los metazoos y por ende en los mamíferos, aparecen y evolucionan los gametos, el macro y microgameto que estudiaremos más adelante.

No es nuestro objetivo en este momento, el estudio exhaustivo de estos procesos y cambios en la evolución de la

vida y las especies, sino el repaso, a la luz de los conocimientos actuales, de las formas de supervivencia de las especies, esto es la **REPRODUCCIÓN** y en particular la **REPRODUCCIÓN HUMANA**, así como su estudio desde un punto de vista médico y científico.

Formas de reproducción

La Reproducción, como describe **Botella** (Endocrinología de la mujer. Ed. Científico Médica, 1976) es en realidad una forma de crecimiento, fácil de comprender en los protozoos. Estos, como ocurre en la ameba, mediante la nutrición, crecen y crecen hasta alcanzar un tamaño incompatible con la conservación de las características de la especie. Entonces se dividen en dos individuos iguales, dos células hijas, mientras que su progenitor deja de existir.

Esta forma de reproducción se conoce como **Reproducción Asexual** y teóricamente no deja cadáveres. Sin embargo el crecimiento infinito de estos clones celulares conduciría a la degeneración y desaparición de la especie. Para evitarla, la evolución encontró otros procedimientos de reproducción: la **absorción** de moléculas libres de ADN o bien la **fusión**, probablemente por fagocitosis entre dos individuos, mezclando así dos masas cromatínicas y dando lugar a las primeras formas de **REPRODUCCIÓN SEXUAL**.

La aparición del dimorfismo y la reproducción sexual es relativamente tardía, tanto en la filogenia como en la ontogenia y surgen dos tipos de individuos, unos portadores de macrogametos (femeninos) y otros portadores de microgametos (masculinos) y como un artificio de la naturaleza para conjugar dos masas genéticas distintas.

Así pues, la primera estrategia reproductiva fue la **autogámica**, posteriormente la **endogámica** y por último, la **singámica**, por reunión de dos gametos, bien procedentes de dos individuos distintos, como ocurre en los mamíferos o bien dentro del mismo individuo como ocurre en algunas especies (hermafroditas).

Cuando se produjo la **fusión celular**, cabe suponer que la célula fagocitada fuera menor que la fagocitante y por lo tanto, desde los primeros momentos quedara establecido, al menos en los metazoos, la diferencia entre el microgameto (masculino) y el macrogameto (femenino).

El exceso de carga genética que esta unión supone tiene el riesgo de la pérdida de las características de la especie y la naturaleza lo resolvió mediante la conocida como división celular reduccional o **MEIOSIS**, de la que nos ocuparemos más adelante.

Todas estas formas y estrategias de Reproducción, tanto Sexual como Asexual, son reconocibles en los protozoos, en algunos metazoos hermafroditas, en los mamíferos y otras muchas especies.

A partir de ahora nos referiremos solo a la que en estos momentos nos compete: **La Reproducción Humana y a la Medicina de la Reproducción.**

Antecedentes y evolución histórica

La preocupación por los mecanismos y acontecimientos en la reproducción en el ser humano no es nueva. Ya en el Papiro de Ebers, 1500 años de Cristo hay referencias a la infertilidad, sus posibles causas y algunos remedios.

Pitágoras, (570-497 a. C.), rechazó la idea de la **abiogénesis** o generación espontánea y preconizó que “todos los seres se desarrollan a partir de semillas” y Erasítrato 200 años después (340-250 a. C.) defendía que el embrión procede de un huevo mediante un proceso de neo formación.

La teoría de la ABIOTENESIS, también conocida como ARQUEBIOSIS o Generación Espontánea, muy anterior a estos filósofos, sostenía que las distintas formas de vida animal o vegetal surgen de manera espontánea a partir de la materia orgánica, inorgánica o combinaciones de ambas.

Esta creencia estuvo profundamente arraigada durante siglos, fue admitida por filósofos como Aristóteles y sustentada por pensadores y científicos como Descartes, Bacon o Newton.

Perduró hasta bien entrado el siglo XVII y solo comenzó a ser objetada durante la Ilustración, cuando se inició realmente la preocupación por los fundamentos científicos de las cosas a la luz de la razón.

La Ilustración fue, como sabemos, un amplio período de progreso en todos los campos del conocimiento, pero nos ocuparemos sólo de aquellos acontecimientos que se refieren al tema que ahora tratamos.

Momentos estelares en el estudio de la reproducción en general y humana en particular

Durante siglos, el proceso reproductivo ha sido un misterio. La gente solo sabía que eran necesarias las relaciones

sexuales para conseguir un hijo. Fueron necesarios mucho tiempo y muchas generaciones para que se empezáramos a comprender los hechos basados en los conocimientos científicos. De ello nos ocuparemos a continuación.

El experimento Redi

Francesco Redi, un médico naturista nacido en Arezzo (Italia) en 1626, dudó de la generación espontánea tal y como se admitía hasta entonces y tras un ingenioso experimento con carne colocada en un frasco abierto y dos cerrados, observó como en el abierto las moscas depositaban huevecillos y crecían larvas de gusanos, mientras que en los cerrados se producía putrefacción pero no crecían larvas. Entonces todavía no se conocía la existencia de las bacterias, pero a partir de sus observaciones pudo concluir que los organismos vivos se producían a partir de los huevos. En 1686 publicó sus experiencias y suya fue la frase: ***OMNE VIVUM EX OVO EX VIVO***, que se traduce: **Todo lo vivo procede de un huevo y este de lo vivo.**

Para evitarse problemas con la Inquisición modificó la frase por *Omne vivum ex vivo* (“*Todo lo vivo procede de la vida*”). No obstante, sus descubrimientos acabaron con las creencias de la “generación espontánea” y dieron paso a posteriores e interesantes descubrimientos científicos.

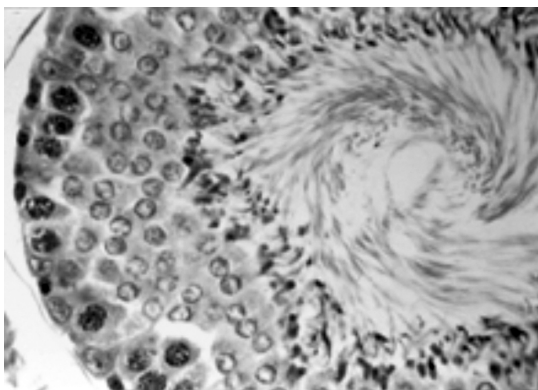
El descubrimiento de los espermatozoides

En 1677, casi simultáneamente con los trabajos de Redi, **Van Leewenhoek**, un comerciante de telas holandés, utilizan-

do un microscopio ideado por él y como modificación de la lupa usada para “cuentahílos”, menciona por primera vez los espermatozoides, a los que describe, en una carta dirigida a la Royal Society, como “unos animalículos muy numerosos en el esperma”.

Leewenhoek estaba convencido de que en esa “semilla” contenida en los testículos, estaba el principio de la reproducción en los mamíferos.

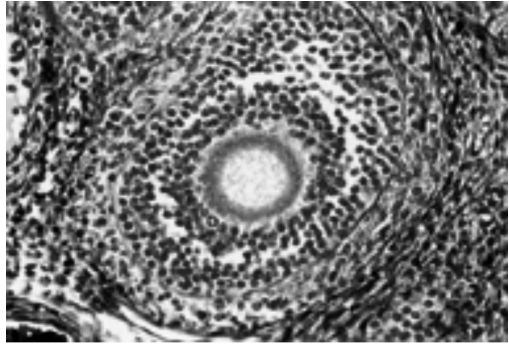
Sus observaciones estaban en contra de las tesis desarrolladas por algunos científicos de la época, como William Harvey (1578-1657).



El descubrimiento del óvulo y folículo ovárico

Regnier de Graaf (1641-1673) coetáneo también de Leewenhoek, recomendó los trabajos de este a la Royal Society de Londres, especialmente sus descubrimientos y mejoras del microscopio, que el mismo **de Graaf** había utilizado en sus estudios sobre el Folículo ovárico y su contenido, el óvulo. Desde entonces conocemos esta estructura con el nombre de su descubridor: Folículo de “de Graaf”.

La aparición de los gametos, tras un período conocido como **protoginia**, en la que le reproducción era autogámica y partenogenética a partir de células exclusivamente XX, se alcanzó la **protandria**, con la aparición del microgameto Y por delección de uno de los cromosomas X.

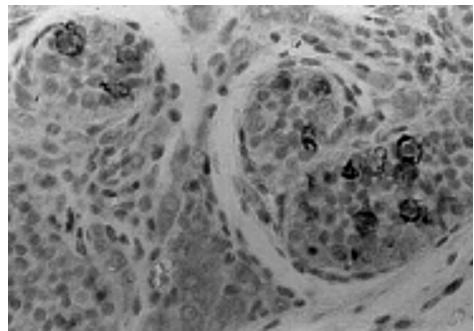


En las especies superiores ambos gametos se producen en individuos separados y deben reunirse para generar un nuevo individuo.

Sin embargo, la reunión simple de estos gametos modifica la carga genética de la especie y sus características y para conservarla la naturaleza recurrió al fenómeno de la reducción cromosómica a la mitad, fenómeno que conocemos como *MEIOSIS*, y descrita por primera vez de un modo completo por **August Weismann** en 1890.

Gametogénesis

Los gametos, tanto el microgameto como el macrogameto, en los mamíferos, proceden en el adulto, de una línea celular denominada gonocitos o **línea germinal primordial**, descrita en 1933 por **Politzer**.



Esta línea está constituida por un conjunto de no más de 100 células, sexualmente determinadas en la previa fertilización y aún diploides, que se localizan en la porción de la vesícula vitelina adyacente al endodermo embrionario, siendo por tanto de origen extraembrionario y visibles en el embrión humano alrededor de los 24 días de gestación.

Estas células, comienzan a multiplicarse rápidamente y mediante movimientos ameboides, emigran a través del tejido conjuntivo del mesenterio primitivo, pasan cerca del riñón en desarrollo y finalmente se congregan en la denominada por **Biskov** (1982) gónada primordial o Cresta Genital. Ahora son denominadas **gonias**.

Una vez allí y hasta el 5º mes de gestación, continúan multiplicándose y su número llega a superar los 7 millones de células.

Hasta aquí, las células de la línea germinal son diploides y su reunión originaría individuos genéticamente distintos de sus predecesores. Como hemos visto en 1890, Weismann descubrió la MEIOSIS o división reduccional, que en las gonias se inicia ya en la fase embrionaria, de modo que en el ovario primitivo, al 7º mes de gestación, las ovogonias inician este proceso y su evolución queda detenida en la profase de la segunda división meiótica, estado en el que permanecerá hasta el ciclo de crecimiento y maduración que le corresponda en la vida adulta.

La diferenciación de la gónada primordial o cresta genital depende de la previa determinación sexual de estas gonias, lo que se produjo en la fertilización y cuyo motor esencial para la diferenciación del sexo masculino es la presencia de un cromosoma Y, portador del gen TDF (Factor determinante

Testicular) localizado en la región distal paraautosómica del brazo corto del cromosoma Y, denominada SRY (Sex Determining Region) y que es responsable de la producción de testosterona.

Su ausencia origina la feminización del embrión (Efecto Jost) y es responsable de algunos trastornos del desarrollo. Su presencia y normal expresión origina el testículo, la producción de testosterona y el desarrollo embrionario en sentido masculino.

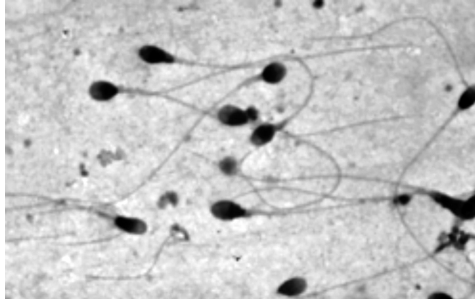
En ausencia del cromosoma Y, la gónada indiferente se desarrolla como ovario. No obstante los trabajos de **Simpson** (1987) y **Chandra** (1985) parecen indicar la existencia de algunos loci presentes en algunos autosomas que desempeñarían también algún papel en la determinación y diferenciación sexual.

Las células del epitelio germinal, en el varón se comportan de modo distinto y permanecerán en reposo en los tubos seminíferos hasta la pubertad, cuando comenzaran su maduración y reducción cromosómica, denominada espermatogénesis, reducción cromosómica por meiosis, para finalmente en un proceso de maduración o espermiogénesis, realizado en el epidídimo, convertirse en espermatozoides maduros.

Entre los mamíferos placentarios el tamaño y forma del espermatozoide varía según las especies. Los espermatozoides más largos y grandes pertenecen a las especies más pequeñas y viceversa, según describieron **Bishop y Walton** en 1960.

El espermatozoide humano se encuentra entre los de más pequeño tamaño, e incluso pueden diferir entre ellos los portadores del cromosoma Y, poseedores de un cuerpo F

(Fluorescente) que falta en los portadores del X (**Barlow and Vosa, 1970**).



LA MANIPULACIÓN DE GAMETOS

Los espermatozoides y la Inseminación Artificial (IA)

La ciencia y los investigadores no se detuvieron en el descubrimiento y estudio de los gametos.

Durante doscientos años, desde las observaciones de Leewenhoek y Regnier de Graaf, era bien conocido que, como describió **Spallanzani** en 1776, los espermatozoides de algunos mamíferos podían sobrevivir tras la exposición transitoria a temperaturas próximas a la congelación.

Sus trabajos y los de **Mantegazza** (1866) permitieron realizar las primeras experiencias de INSEMINACIÓN ARTIFICIAL, que ellos habían practicado con éxito en algunas especies e incluso en humanos, tanto a partir de semen recién recogido en fresco como son semen expuesto transitoriamente a bajas temperaturas.

Podemos pues, decir que la INSEMINACIÓN ARTIFICIAL fue la primera técnica de reproducción asistida científicamente.

camente controlada y el primer caso con éxito en humano se atribuye a John Hunter (1728-1793) médico cirujano escocés. Quienes lo intentaron después no tuvieron mucho éxito.

No fue sino hasta 1868 en que **James Marion Sims** publicó 55 casos de Inseminación Artificial solo en uno de los cuales consiguió un embarazo.

La primera Inseminación Artificial con semen de Donante (IAD) fue realizada por Pancoast en 1884 en Filadelfia, según cita **Hard** en su artículo de 1909.

Pese a todas estas experiencias e intentos de manejo de los espermatozoides, las tasas de éxito no eran muy altas y las inseminaciones eran consideradas casi como una “ruleta rusa”.

Desde 1937, diversas Universidades americanas, especialmente la Estación Experimental de Oklahoma y La Asociación Americana para la producción animal comenzaron a realizar con éxito la Inseminación Artificial en diversas especies.

Bunge y Sherman, en 1955 demostraron la eficacia de espermatozoides humanos previamente congelados a -78 °C y una década después **Sherman**, en 1963, introdujo la técnica de crío preservación y almacenamiento en nitrógeno líquido que actualmente se realiza.

A partir de este momento fue posible la preparación, almacenamiento y utilización de los Bancos de Semen, ahora ampliamente difundidos y que permiten las técnicas de donación de gametos (**IAD**), bajo un estricto control de las indicaciones y sanitario.

En España, el primer Banco de Semen se fundó hace 40 años por Simón Marina en Barcelona y en Granada, el primer Hospital Público de Andalucía lo instauró en 1985.

Trabajos de Hartman: El ciclo ovárico. Estudio y control del óvulo

Un momento clave en la Medicina Reproductiva fueron los trabajos y las experiencias de **Carl Hartmann** y su estudio y descripción, en 1936, del ciclo ovulatorio de 28 días, tal como hoy los conocemos.

La posibilidad de determinar el momento de la ovulación, mediante el seguimiento y control del ciclo ovárico, permitieron establecer las bases científicas del momento adecuado para la Inseminación Artificial, lo que aumentó su eficiencia, así como los métodos anticonceptivos basados en el control de los días periovulatorios.

Ya hemos mencionado el descubrimiento del óvulo por de Graaf, pero no fue sino hasta 1959 tras los trabajos de **LB Shettles**, cuando se comenzó a tener un conocimiento más preciso del óvulo y sus características.

Ya para entonces, en 1934 **Gregory Pincus, John Rock y Miriam Menkin** habían realizado algunos experimentos de fertilización in vitro en conejos y realizado el primer intento de fertilización de un óvulo humano con éxito aunque su gran aportación fue el descubrimiento de que la progesterona, producida por el cuerpo amarillo podía inhibir la ovulación.

Los trabajos de **Shettles** permitieron un mejor conocimiento sobre el óvulo, sus características a lo largo de la vida

Padres de las píldoras anticonceptivas

John Rock



Gregory Pincus



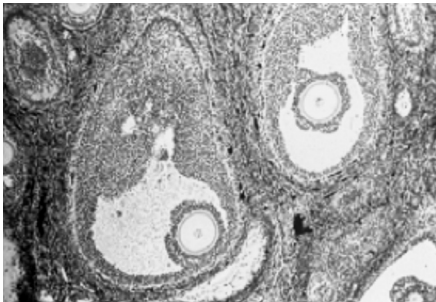
y durante el ciclo del ovario, identificando el mejor momento para la fertilización, pero sobre todo, el importantísimo papel que juegan las hormonas sexuales durante todo el proceso reproductivo, desde la gametogénesis, maduración, fertilización hasta el desarrollo embrionario y fetal.

Como hemos visto antes, una vez establecida la línea germinal y su proliferación en la cresta genital, durante la vida fetal, las células germinales XX, denominadas ahora ovogonias, se multiplican extraordinariamente hasta el quinto mes de vida intrauterina, en que alcanzan un pico de unos siete millones (**Baker, 1982**).

Hasta aquí su proliferación y crecimiento se realiza mediante división por mitosis. Durante la última parte de la vida fetal, las ovogonias entran en la profase de la primera **división meiótica** (reduccional) momento en el que, una vez reali-

zado el crossing-over, se detiene el proceso meiótico, que permanecerá así hasta la madurez sexual. Ahora se denominan ovocitos, su número desciende progresiva y dramáticamente, y al nacimiento los ovarios no contienen más de dos millones de ellos. Este descenso irá progresando hasta la pubertad, de modo que cuando se inician los ciclos ovuladores, los ovarios no contienen más de 400 a 500 mil ovocitos.

Cuando se inician los ciclos ováricos, a partir de la pubertad y la vida sexual adulta, varias cohortes de estos ovocitos, contenidos en los denominados folículos primordiales, rodeados de las conocidas como células de la granulosa y de la teca, de naturaleza esteroidopoiética, reanudarán la profase meiótica y solo hasta dos o tres ciclos posteriores uno de ellos completará la división reduccional, expulsará el material ge-



nético sobrante en forma de segundo corpúsculo polar y ocurrirá la ovulación de un ovocito maduro, haploide y en condiciones de ser fecundado.

Como hemos visto, todos estos fenómenos eran bien estudiados morfológicamente desde los trabajos de Hartmann.

PRIMEROS INTENTOS DE FIV

Conocidos estos cambios y los fenómenos de maduración del óvulo, comenzaron a realizarse estudios y trabajos en orden a poder practicar artificialmente los técnicas de fertilización artificial. En 1934, **Gregory Pincus** realizó los pri-

meros experimentos de fertilización in vitro en conejos, pero fueron **Rock y Menkin** en 1944 los que realizaron con éxito la fertilización in vitro de un óvulo humano. Ellos no intentaron la implantación y su experimento no siguió adelante.

Sin embargo, la obtención, manejo y almacenamiento de ovocitos, tal como era posible con espermatozoides ha tenido que esperar muchos años.

Varios acontecimientos han sido fundamentales para ello:

1. Descubrimiento, síntesis y manejo de las hormonas sexuales.
2. Descubrimiento, síntesis y manejo del eje hormonal hipófiso-hipotalámico.
3. La Ecografía transvaginal.
4. Los medios de cultivo.
5. Las técnicas de vitrificación.

A continuación estudiaremos estos acontecimientos.

Descubrimiento y síntesis de las hormonas sexuales, el eje hipófiso-hipotalámico y sus funciones

No podemos obviar otro de los momentos estelares de la fisiología de la Reproducción fue el **descubrimiento de las hormonas sexuales y sus interacciones con el sistema neuro-endocrino**. Estos descubrimientos han sido fundamentales para poder llevar a cabo el control del ciclo ovárico y las técnicas de Reproducción Asistida.

Es generalmente admitido que la endocrinología experimental moderna nació en Göttingen en 1849, cuando el pro-

fesor **Arnold Adolph Berthold**, fisiólogo y zoólogo alemán, que comunicó los efectos del trasplante testicular sobre el crecimiento de la cresta de capones.

Las hormonas sexuales, **andrógenos, estrógenos y progesterona** forman parte del grupo de las hormonas esteroides, de naturaleza lipídica y todas ellas derivadas del colesterol, a partir del ciclo pentano-perhidro-fenantreno.

La hormona femenina por excelencia, **el 17 beta estradiol**, apareció por primera vez en la naturaleza hace 500 millones de años, durante el período paleozoico, sintetizada por la vieira a partir del colesterol, **vía testosterona**. Tiene una potente acción morfo genética sobre, los tejidos del aparato genital femenino, la mama y sobre casi todos los órganos y tejidos, como la piel, el tejido óseo, hígado, cerebro, vasos sanguíneos, y algunos oncogenes.

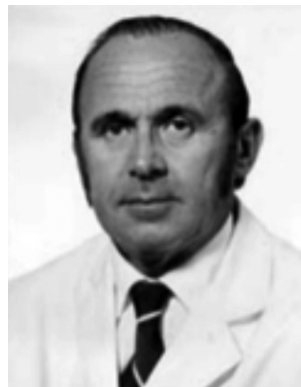
Sería muy largo entretenernos en sus efectos en la evolución filogenética. Ahora nos interesa su papel en la Reproducción.

Desde las observaciones de Berthold se habían comunicado algunos efectos de los extractos de ovario y líquido folicular sobre animales castrados por diversos autores como Allen y Doysy en 1922, pero no fue sino a hasta la obtención de **la progesterona** por Butenandt, mediante cristalización a partir de extractos del cuerpo amarillo, cuando se conocieron sus efectos sobre el ovario, el aparato genital, el embrión en desarrollo e incluso sobre el resto del organismo (acción termo génica).

La química moderna ha podido obtener estas hormonas farmacológicamente para su uso fácil y seguro. Esto permite el control de la ovulación, así como el crecimiento folicular

o la maduración del ovocito y la reproducción artificial del ciclo endometrial.

En este sentido, también desempeña un papel fundamental el Sistema Porta Hipofisario descrito por Popa y Fielding, con la producción y liberación de las hormonas gonadotropas, FSH, LH, PRL y de los factores hipotálamicos liberadores de estas, especialmente GnRH, cuya trascendencia en fisiología reproductiva fue demostrada por **Andrew Schally**, premio Nobel de Fisiología en 1977. Sus descubrimientos sobre la naturaleza y composición del decapeptido GnRH, han facilitado la síntesis y producción de análogos agonistas y antagonistas y cuya acción permite, controlando la liberación de las hormonas gonadotropas, manejar médicamente la estimulación y crecimiento folicular así como la maduración del ovocito, listo para su posterior fertilización.



La ecografía vaginal: Los Ultrasonidos en Reproducción

La aplicación clínica de la ecografía está basada en la propiedad piezoeléctrica de los cristales de cuarzo, descrita por Pier Curie en 1881 y que permite producir ultrasonidos mediante la estimulación eléctrica de estos cristales y viceversa, obteniendo una corriente eléctrica, que llevada a una pantalla fluorescente se puede convertir en imágenes.

Este fue el fundamento del Sonar, aplicado y mejorado durante las dos Guerras Mundiales. Terminada esta, científicos

japoneses, americanos y europeos comenzaron a desarrollar equipos diagnósticos para Medicina. Los primeros prototipos en modo A (imagen lineal) comenzaron a utilizarse sobre todo en estudios del cerebro y posteriormente el modo B (Imágenes bidimensionales analógicas).

Sin embargo su uso en Medicina no es aceptado hasta la década de los cincuenta.



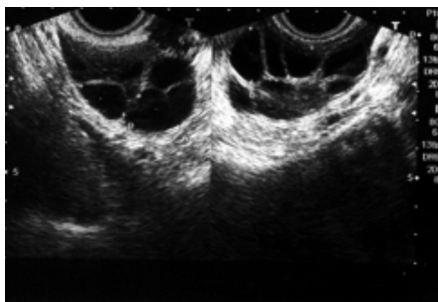
El primer artículo médico sobre ultrasonidos fue publicado por **Ian Donald** en 1958 en la revista The Lancet, donde describió su experiencia en un grupo de 100 pacientes normales y con patología abdominal, en es-

pecial la imagen dilatada de su propia vena cava inferior, ya que padecía una insuficiencia cardíaca.

Sus discípulos, Stuart Campbell, Assim Kurjak y Abdulla, crearon la InterUniversity School of Medical Ultrasound, de la que formó parte la Universidad de Granada durante más de diez años y en la que ellos impartieron múltiples conferencias.

En nuestro país la Obstetricia y Ginecología fueron una de las primeras ramas de la Medicina en aplicarse los ultrasonidos en la práctica clínica y los primeros trabajos fueron publicados por los profesores Parache, Bonilla, Comino, Carreras y otros.

Para la Reproducción Asistida fue fundamental la aparición y desarrollo de la ecografía vaginal, desarrollada por la casa Kretz a finales de la década de 1980 y difundida por **Timor-Tritsch** y **Shraga Rottem**, lo que permitió, no solo el



mejor control del desarrollo folicular y multifolicular del ovario, sino la aproximación y el fácil rescate de su contenido, esto es los ovocitos, a través de la vagina.

Hasta este momento, el rescate ovular, **Steptoe y Edwards** lo realizaban mediante laparoscopia abdominal en el momento periovulatorio, tras la estimulación con gonadotropinas y bajo control con ecografía abdominal, lo que, como es fácil de comprender, tenía extraordinarias limitaciones.

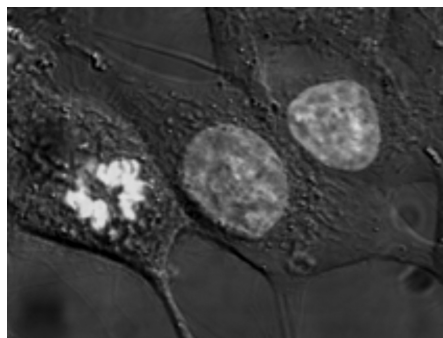
Del mismo modo, la ecografía ha facilitado extraordinariamente la transferencia embrionaria, permitiendo visualizar el punto exacto en el que se depositan el o los embriones sobre el endometrio. Así se asegura la técnica y se disminuye el riesgo de embarazo ectópico.

Los medios de cultivo celular

Otro paso fundamental para el objetivo de la Reproducción Asistida fue la creación y mejora de los medios de cultivo para hacer crecer a los embriones “in Vitro”.

Aunque ya a finales del siglo 19, Ringer y otros científicos intentaron hacer crecer células en medios salinos, fue en

la década de los años cincuenta del siglo veinte, cuando Salk, Enders, Weller y Robbins realizaron los cultivos para hacer crecer en masa células y virus.



Estos medios, continuamente mejorados desde entonces, han permitido, no solo el mantenimiento de líneas celulares como las células HeLa, sino posibilitar el crecimiento embrionario “in Vitro” durante cinco o seis días hasta la fase de blasto-

cisto, listo para su transferencia intrauterina. Actualmente un gran número de proveedores en todo el mundo fabrican y distribuyen medios ya preparados, bien testados y a una relación coste-efectividad muy aceptable.

Vitrificación de ovocitos

La denominada vitrificación en las células germinales se intentó por primera vez sobre los años 30. Pero no se aplicó con éxito en humanos hasta hace muy poco. Basada en la observación y descubrimiento de que **el agua puede estar en cuatro estados: sólido, líquido, gaseoso y uno que se denomina vítreo**, que se alcanza cuando se enfría agua líquida a velocidades de -30 -40 °C/min. Tan rápido que no da tiempo a formarse cristales sólidos. Es decir que al no haber cristales las células no se dañan. Tiene el problema de que se necesitan concentraciones muy altas de crío protectores tóxicos, por eso todo debe realizarse muy rápidamente.

La clave del éxito, hace sólo diez años, fue demostrar que había que hacerlo en volúmenes muy pequeños,

inferiores a un micro litro y prácticamente sin medio de congelación.

Pero esta técnica ha revolucionado la Reproducción Asistida.

Los ovocitos y embriones así vitrificados, como han publicado **Renzi y col.**, permiten obtener unas tasas fecundación, desarrollo embrionario, implantación y embarazo, que no se diferencian de las obtenidas con “ovocitos frescos”.

Del mismo modo, la posibilidad de mantener ovocitos vitrificados largo tiempo sin alterar sus posibilidades de evolución ha permitido la preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas.

Así también, se han establecido nuevas estrategias en los servicios que se prestan a las pacientes, como son la **creación de bancos de ovocitos** donados (**Cobo y col. 2014**) que eliminan la necesidad de sincronización donante-receptora, modifica las listas de espera y alcanza un coste-beneficio muy aceptable para los casos en que está indicado.

El éxito de esta técnica ha originado también la denominada **“preservación social de la fertilidad”** utilizada en el mundo por mujeres jóvenes, con o sin pareja, pero que desead retrasar su maternidad.

Aproximación de los gametos

En la naturaleza, y dependiendo de las especies, la aproximación entre ambos gametos se produce de modo espontáneo y de diferentes formas, por ejemplo a través del aire o vectores como ocurre en las plantas, a través del agua



como las especies marinas (*ent-aquasperm*), o bien por la aproximación directa al aparato genital femenino y al ovario, como ocurre en las aves, los anfibios, reptiles y Mamíferos (*introsperm*). Normalmente, el microgameto, dotado de mecanismos de

autopropulsión, generalmente un flagelo, realiza este trabajo, facilitado por los cambios de pH, contracciones musculares o de los propios cilios de las células epiteliales, una vez alcanza el interior del aparato genital femenino y por fin al óvulo.

Durante su paso por el aparato genital, el espermatozoide sufre modificaciones del acrosoma, conocidas como **capacitación**.

El fracaso de este mecanismo conduce al problema que nos ocupa

LA INFERTILIDAD

Según la ESHRE (Sociedad Europea para el estudio de la Reproducción Humana) la Esterilidad debe referirse a cada miembro de la pareja y expresa la incapacidad de conseguir un embarazo tras dos años de exposición regular. Afecta a un 15-20% de la población occidental y europea y va en aumento en todo el mundo.

Sin embargo, creo que la situación la define mejor el concepto **FECUNDIDAD**, entendiendo como tal la capacidad de conseguir un feto vivo y viable tras la exposición al embarazo en un ciclo menstrual.

Actualmente se admite que la causa más importante del infertilidad o disminución de la fecundidad es **el retraso en la edad de concebir**, pero no es la única.

De acuerdo con los datos publicados por la CDC americana o la ESHRE en 2015, un 30% de los casos tienen un origen femenino, un 30% de origen masculino, un 20% a causas mixtas y en un 20% es de origen desconocido.

En estos últimos la INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN y el COITO PROGRAMADO pueden aportar la solución, pero la tasa de éxito no supera el 17-18%.

Los estudios, trabajos y tecnología que hemos descrito, permiten actualmente la aproximación y conjugación de los gametos fuera de su medio habitual, en espacios de Laboratorio, esto es:

LA FERTILIZACIÓN “IN VITRO”

El nacimiento de Louise Brown en 1978 mediante técnicas de fertilización “in vitro” fue un acontecimiento de relevancia mundial.



Steptoe y Edwards, trabajando en el Bourn Hall, entonces asociado al Hallan Medical Center en Londres, habían conseguido aplicar con éxito en el ser humano los descubrimientos que **Chang** había observado en animales.

Por ello se les concedió el Premio Nobel en el año 2010.

Inicialmente la técnica consistía en la recuperación de ovocitos mediante punción ovárica por laparoscopia, como ya hemos comentado, que fue simplificada tras la aparición de la ecografía transvaginal.

Obtenidos los óvulos y los espermatozoides, es decir los gametos, se aproximan ambos, introduciéndolos en cámaras de cultivo en condiciones adecuadas de concentración de gases CO_2 , O_2 y N , así como los referidos medios de cultivo. Trascorridas 48 a 72 horas se obtienen embriones en fase de 8 a 16 células, de los cuales, tras su estudio y clasificación morfológica, dos o tres son transferidos intrauterino.

El primer recién nacido por estas técnicas en España tuvo lugar en 1984 en la Clínica Dexeus de Barcelona y en 1986, en el Hospital Materno-Infantil de Virgen de las Nieves, en Granada, nació la primera niña en Andalucía.



En 2008, 30 años después del nacimiento de Louise Brown, habían nacido en el mundo 5 millones de niños y niñas mediante FIV-ICSI o IA y en 2015, sólo en el Reino Unido, han nacido ya más de 250.000 niños y niñas.

En 2012, según los últimos informes de la Sociedad Europea para el Estudio de la Reproducción Humana (ESHRE) y la CDC Americana, desde 1997 hasta 2012 se han realizado en todo el mundo más de 6.500.000 ciclos de Reproducción Asistida y han nacido más de 1.150.000 niños y niñas.

El 47% de estos nacimientos tienen lugar en Europa, un 30% en Asia, el 14% en Norte América repartiéndose el resto entra África (1%), Oriente Medio (3%), América Latina (3%) y Australia-Nueva Zelanda (5%).

Se calcula un incremento anual de un 6% en el número de ciclos y del 8% de la tasa de nacimientos.

El último registro publicado en Europa en 2016, realizado entre otros por **J. A. Castilla**, comunica los resultados de más de 1.000 centros europeos, con unas tasas de embarazo y “niño sano en casa” **estabilizadas entre el 28 al 32%**.

El 1 de Diciembre de 2015, incluidos laboratorios, había en España unos 380 centros, en los que se realizan más de 116.688 ciclos anualmente mediante Técnicas de Reproducción Asistida y nacen unos 15.500 niños y niñas por año, según han publicado en 2015 **Calhaz-Jorge** y otros autores del “Consortio para la monitorización de la FIV en Europa (EIM) “constituido en la ESHRE. Esto supone una tasa de éxito del 20,6%, entendido este como “NIÑO SANO EN CASA”.

year	countries	clinics	cycles	cycle-increase (%)	ART infants
1997	18	482	203,225		35,314 *
1998	18	521	232,225	+ 14.3	21,433 *
1999	21	537	249,624	+ 7.5	26,212 *
2000	22	569	275,187	+ 10.2	17,887 *
2001	23	579	289,690	+ 5.3	24,963 *
2002	25	631	324,238	+ 11.9	24,283*
2003	28	725	365,103	+ 12.6	68,931
2004	29	785	367,056	+ 0.5	67,973
2005	30	923	419,037	+ 14.2	72,184
2006	32	998	458,759	+ 9.5	87,705
2007	33	1029	493,420	+ 7.6	96,690
2008	36	1051	532,260	+ 7.9	107,383
2009	34	1005	537,463	+ 1.0	109,239
2010	31	991	550,296	+ 2.4	120,676
2011	33	1,314	609,973	+ 11.3	134,106
2012	34	1,354	640,144	+4.9	143,844
total			6 547,700		1 158,823

* data only from countries reporting 100% coverage of ART activity

Aunque no es este nuestro objetivo, el estudio económico de estas cifras y con un coste medio de 4.000 euros por ciclo, supone un gasto aproximado de 19.000 euros por Recién Nacido.

Las indicaciones más importantes de la “Fertilización in vitro” se pueden considerar:

1. Fracasos repetidos de Inducción de ovulación e inseminación.
2. Factor tubárico.
3. Disfunción ovulatoria (Incluye S.O.P).
4. Reserva ovárica disminuida.
5. Endometriosis.
6. Factor uterino.
7. Factor masculino.
8. Causas mixtas.

ACONTECIMIENTOS IMPORTANTES EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Como hemos visto, las tasas de éxito por ciclo realizado, considerando como tal el “Recién Nacido sano en casa” (“Baby at Home” de las anglosajones) y ha publicado la ES-HRE, actualmente están estabilizadas, como media, alrededor de un 29,4%, con variaciones de rango entre el 17,8% (Rep. Checa) a 38,8% (Moldavia).

Estas cifras han ido mejorando y continúan haciéndolo lenta pero progresivamente gracias a la introducción de diversas técnicas, aunque, será difícil superarlas por el momento, ya que esa es la tasa de fecundidad espontánea en la población general sana.

Comentaremos algunas de estas técnicas.

Obtención de gametos

Gameto masculino (espermatozoide)

En los casos de trastornos graves que afecten a la eyaculación, como la disfunción eréctil, la eyaculación retrógrada, lesiones obstructivas espontáneas o adquiridas, lesiones neurológicas etc., pero en las que se mantiene la espermiogénesis, la obtención de espermatozoides para FIV puede realizarse con diversos métodos:

- Recogida y lavado de la orina.
- Recanalización de deferentes (malos resultados).
- Estimulación eléctrica.
- Punción-aspiración de epidídimo con aguja fina.
- Biopsia Testicular.

En los casos de azoospermias no obstructivas, con ausencia total de espermatozoides en el eyaculado, casi siempre por hipogonadismos, bien primarios o adquiridos, la alternativa es la donación con espermatozoides procedentes de un Banco Certificado.

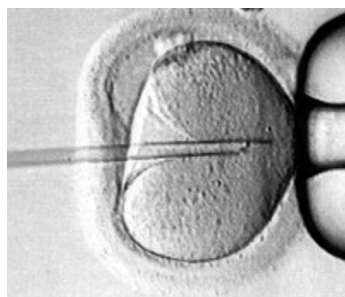
Gameto femenino (óvulo)

Con el objetivo de mejorar resultados y comprobada la posibilidad de obtener más ovocitos suficientemente maduros se han diseñado distintos PROTOCOLOS DE ESTIMULACIÓN.

Todos ellos pretenden obtener el mayor número posible de ovocitos maduros, esto es en MII, a fin de conseguir el mayor número posible de embriones viables.

Actualmente el protocolo más utilizado es el denominado PROTOCOLO CORTO CON ANTAGONISTAS, que inhibe la producción de GnRH desde el segundo día del ciclo e inducir la maduración del ovocito mediante un bolo de HCG o mediante una dosis única de agonista.

INYECCIÓN INTRACITOPLÁSMICA DEL ESPERMATOZOIDE (ICSI)



Esta técnica, preconizada en 1988 por **Lanzendorf**, fue realizada con éxito por primera vez por **Palermo y col.** en 1992.

Su indicación primitiva fueron los casos de infertilidad masculina.

lina por oligo-astenospermia severa. Posteriormente y con el fin de asegurar la fertilización, su uso se ha generalizado, de tal modo que en la actualidad el número de ciclos realizados por ICSI duplica a los llevados a cabo según la técnica tradicional.

Este procedimiento ha mejorado las tasas de fertilización, que alcanzan el 90% de los ovocitos maduros (MII) obtenidos en el rescate.

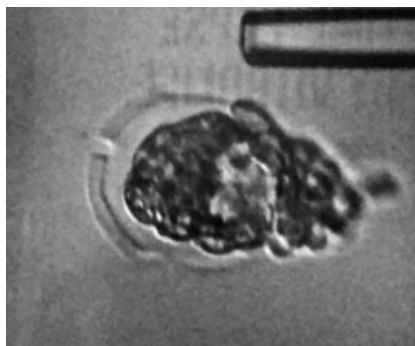
CO-CULTIVO EMBRIONARIO

Preconizado por **Olivennes y col.** En 1994, este procedimiento que pretende mejorar el crecimiento embrionario “in vitro” mediante la adición al cultivo de células de la granulosa, endometrio u otros epitelios, no ha sido confirmado por distintos autores, como **Magli y col.** (1995) por lo que no se ha generalizado.

ECLOSIÓN ASISTIDA (ASSISTED HATCHING)

Entre el 5° y 6° día después de la fertilización, el embrión, que ha iniciado la fase de blastocisto, rompe la membrana pelúcida y se produce la eclosión de este, en un fenómeno similar a la eclosión del pollito cuando rompe y sale de la cáscara del huevo.

Pero muy inmaduro y por tanto, en los mamíferos euteria. A partir de ahí, se debe iniciar la **implantación**, uno de los caballos de batalla de la Reproducción Asistida.



La eclosión asistida es una técnica desarrollada en los últimos años y consiste en realizar un pequeño orificio en la membrana pelúcida, bien mediante láser, bien con ácido tirode y con el fin de facilitar al embrión el proceso de eclosión.

Los criterios generales para el uso de estas técnicas son:

1. Óvulos con zona pelúcida engrosada por encima de 15 μm de espesor.
2. Transferencia de embriones previamente congelados (la congelación endurece la zona pelúcida).
3. Embriones de pacientes de edad superior a los 37 años.
4. Fallos de implantación repetidos.
5. Embriones de desarrollo lento.
6. Embriones con fragmentación elevada.

No obstante, su utilización está sometida a controversia entre los embriólogos y no hay suficientes estudios prospectivos que demuestren su utilidad, por lo que su uso está muy restringido a casos muy puntuales.

SELECCIÓN EMBRIONARIA

Este es uno de los puntos más controvertidos de la Reproducción Asistida. Los embriólogos, especialidad desarrollada a la luz de los mayores conocimientos del desarrollo embrionario en estos estadios tan precoces, han establecido algunos criterios para la selección de los mejores embriones a transferir, al menos teóricamente.

Estos criterios están basados en dos aspectos fundamentales.

Morfológicos

El estudio morfológico de los embriones a través de los días de desarrollo, ha permitido su clasificación en diferentes tipos, y cuya morfología parece relacionada con mayores posibilidades de éxito.

Una de estas clasificaciones, que ha tenido mucho éxito y es aceptada por la ESHRE en su “Consenso de Estambul”, ha sido la realizada por Asociación Española de Biólogos de la Reproducción (**ASEBIR**) y publicados el año 2011 en Human Reproduction y el 2015 en los Cuadernos de Embriología Clínica.

D+3	Características morfológicas D+4	D+4
A	Cavitación temprana Compactación total y >8 células	A
	Compactación parcial (1-2 cél. excluidas)	B
	Compactación parcial (>2 cél. excluidas) No compactación (> 8 cél.)	C
B	Cavitación temprana Compactación total y >8 células Compactación parcial (1-2 cél. excluidas)	B
	Compactación parcial (>2 cél. excluidas) No compactación (> 8 cél.)	C
C	Cavitación temprana Compactación total y ≥8 células	C
	Compactación parcial	
D	Cualquier característica	D

Cualquier embrión que presente en D+4:

- Fragmentación celular >35%
- Excesiva vacuolización.
- ≤8 células sin signos de compactación o con compactación de <50% del embrión.

→ D

Embriones excluidos de la clasificación por probabilidad de implantación prácticamente nula: Falta de división en 24 horas y embriones que presentan una combinación de >2 características propias de la categoría D.

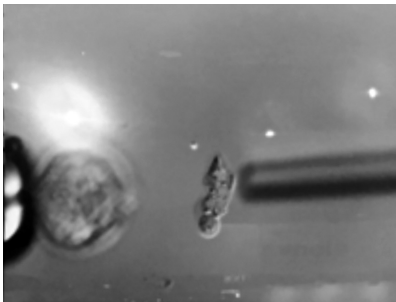
Tabla IV. Gradación embrionaria para D+4.

Dinámicos

La tecnología y la industria han desarrollado ingeniosos procedimientos de seguimiento continuo del desarrollo embrionario, introduciendo cámaras en las incubadoras y que mediante la técnica fotográfica del **Time-Lapse**, permiten no solo ver el aspecto morfológico del embrión, sino también los tiempos y modos de división a lo largo de los días, seleccionando así los que cumplen con los patrones de desarrollo que previamente se han considerado como de mejor pronóstico implantatorio.



DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL



La alta tasa de fallos de implantación así como la tasa de aborto y ante la posibilidad de que algunos embriones fueran portadores de enfermedades transmisibles y gracias a los avances en el conocimiento del genoma humano, **Winston y**

Handyside en 1989 realizaron las primeras biopsias embrionarias, con el objetivo de determinar en una o dos células las posibles alteraciones cromosómicas y génicas.

Inicialmente el método permitía mediante técnicas de FISH estudiar los cromosomas de las blastómeros. Posteriormente las técnicas PCR y el mejor conocimiento del genoma humano, han permitido el estudio de enfermedades monogénicas transmisibles, tanto en blastos como en biopsia obtenidas del trofoectodermo embrionario, una vez diferenciado el blastocisto.

La técnica denominada por sus siglas inglesas como CCS (Comprehensive Chromosomal Screening), efectuada alrededor del 5º día de desarrollo embrionario está mostrando una gran eficacia.

Conocido si el embrión es portador de una enfermedad grave, se evita su transferencia intrauterino.

LUCES Y SOMBRAS DE LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Como hemos visto, la tasa de éxito, entendida como “Niño Sano en Casa”, de acuerdo con los resultados publicados por la ESHRE, la CDC o la SEF, se mantiene **estable alrededor de un 30%** de

los ciclos realizados, con variaciones hacia arriba o hacia abajo dependiendo de la edad materna.



Analizaremos los factores que condicionan estos resultados.

Edad materna y aborto



Que la edad materna influye en la fertilidad es de sobra conocido desde la antigüedad. De hecho, superada la década de los cincuenta, tras la menopausia, el ovario pierde todos los ovocitos y se atrofia, regresando tanto la función generativa como la

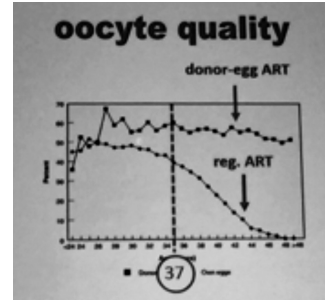
endocrina. De acuerdo con las comunicaciones de **Speerof (2006)** solo 25% de las fertilizaciones darán origen a un recién nacido vivo. El 30 % de los embriones fracasaran en el proceso de implantación (Fallos de implantación), un 30% serán abortados antes de producirse signos clínicos de embarazos y del 12 al 15% serán abortos clínicos. Por esta razón no mas de dos o tres embriones obtenidos tras el rescate de 10-12 ovocitos, resultará en un recién nacido. El 75% de las fertilizaciones presentan alteraciones cromosómicas incompatibles con un buen desarrollo: tetraploidias poliploidias, aneuploidias, según los estudios de Boué.

En 1974, **Garcia Orcoyen**, en su discurso de toma de posesión como Académico de la Real Academia Nacional de Medicina hacía constar lo difícil que era en esos momentos determinar los factores etiopatogénicos de estas alteraciones cromosómicas y por tanto los fallos de fertilización y ya entonces indicaba la posibilidad de que fueran el resultado de errores en el curso de la gametogénesis, de la fertilización o de las primeras divisiones del cigoto.

Marku **Seppala** en 1985 y el propio **Steptoe** en 1986 comunicaron una mayor tasa de **aborto clínico, con cifras**

entre el 28 y el 30% en los embarazos procedentes de FIV, es decir casi el triple que en la población general, corregida por edades.

Igualmente, **Jones y col.**, en 1983 definieron como **aborto preclínico** los casos en que transcurridos 28 días de la fertilización y el transfer, las cifras de betaHCG alcanzan el doble de la cifra normal (50 U.I) pero no se produce implantación y aparece la menstruación y **Edwards y Steptoe** publicaron en 1983 una incidencia de **aborto preclínico** del 8,7%, que alcanza el 16,6% en el registro publicado por Australia y Nueva Zelanda.



Los estudios de **Wramsby y col.**, en 1987, sobre las anomalías cromosómicas en los ovocitos y pre embriones en pacientes sometidas a “fertilización in vitro”, ofrecían una posible explicación a estas pérdidas embrionarias precoces.

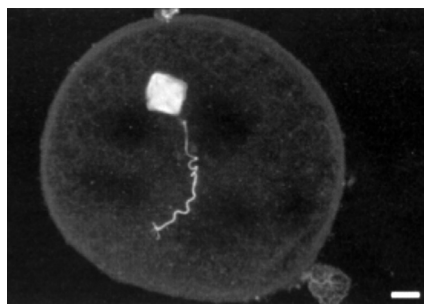
Tanto la cantidad como la calidad de los ovocitos sufren un rápido deterioro, sobre todo a partir de los 37 años, según ha publicado en 2015 el Grupo de Medicina Reproductiva del Departamento de Obstetricia y Ginecología del hospital Cochin, de París. Esto conlleva un aumento progresivo de riesgo de aborto en cualquiera de sus fases, que llega a alcanzar el 75% de las fertilizaciones, según aumenta la edad.

Los análisis realizados con técnicas más moderna como la” hibridación in situ “FISH”, como los publicados por **Fritz y col.**, en 2001, señalan que la incidencia verdadera de las anomalías cromosómicas en embriones abortados prematuramente se acerca al 75%.

Según estudios mediante CHG-array en pre-embiones, obtenidos para FIV y presentados en el Congreso ESHRE 2015, se confirman estas cifras, de modo que solo un 25% de los embriones obtenidos en un ciclo serían transferibles con cierta expectativa de éxito. El resto son inviábiles.

Actualmente, el DGP mediante técnicas de CCS, permite conocer el estado genético del embrión en la fase de mórula.

En definitiva, esta tasa tan alta de bloqueo embrionario inicial, de fallo de implantación y de abortos subclínicos o incluso clínico, tienen su origen en un **fracaso del mecanismo de fertilización**.



Trabajos experimentales realizados en roedores por **Eichenlaub-Ritter** en 2010 llamaron la atención sobre la posibilidad de que la edad, el estilo de vida o algunas alteraciones metabólicas podían dar lugar a una disfunción mitocondrial

que afectando a la formación del huso cromático originen finalmente errores en la segregación cromosómica.

Estos mismos autores demostraron en 2012, que la restricción calórica y los antioxidantes reducen la disfunción mitocondrial y la aneuploidia en los roedores envejecidos.

En este sentido, lo que ha sido realmente muy importante, es la aportación en 2015 de **McCoy y col.**, que estudiando mas de 46.000 embriones humanos de tres a cinco días de edad, encuentran una estrecha asociación entre la presencia

del gen PLK4 en el cromosoma 4, que muestra el polimorfismo rs2305957 (SNP) y su asociación con una alta tasa de errores durante las primeras mitosis celulares.

Por todas estas razones, las parejas bajo tratamiento mediante Técnicas de Reproducción deben estar muy bien informadas al respecto, porque el hecho de que esto sea normal e inevitable, no cura las heridas emocionales ni evita la ansiedad que sufren algunas parejas ante la posibilidad de intentar otro embarazo.

Fallos de implantación

Cuanto hemos referido anteriormente explica solo en parte los denominados FALLOS DE IMPLANTACIÓN, que se asumen como tales cuando una pareja no llega a concebir después de tres ciclos de Fertilización “in vitro” y en los cuales se han transferido intrauterino embriones de los tipos A o B de la clasificación de ASEBIR.

Realmente deberían denominarse mejor, Fallos de Fertilización, tanto por causa del ovocito como del espermatozoide.

Sin embargo **la implantación** puede fallar incluso en embriones genéticamente sanos, ya que este es un proceso de interacción o “diálogo” entre el endometrio y el embrión, en el que intervienen tanto factores embrionarios como maternos.

El embrión, a partir del 5º día después de la fertilización, si no encuentra un endometrio receptivo detiene su desarrollo y en el día 10-12, tras la hemorragia peri-implantatoria, si la sangre no fluye adecuadamente y el sincitiotrofoblasto

no puede reorganizar el hematoma, también fracasará en su intento.

La receptividad endometrial es uno de los factores peor conocidos del proceso.

A partir del 4º-5º día de la ovulación y bajo el control de las hormonas sexuales, estrógenos y sobre todo la progesterona, se inducen en el endometrio cambios morfológicos y funcionales conocidos como “**ventana de implantación**”.

Esta “ventana de implantación” se origina tras el “diálogo” entre endometrio y embrión en desarrollo, mediado por citokinas, hormonas, moléculas de adhesión, glicodelinas, integrinas, prostaglandinas, metaloproteínas, etc., cuya acción se traduce morfológicamente en la denominada **fase decidual**.

El endometrio sufre un engrosamiento, fácil de reconocer mediante ecografía vaginal y muchos estudios han demostrado que es necesario alcanzar un grosor entre 6 a 8 mm., para mejorar las posibilidades de implantación.

Por su parte, el embrión envía constantes mensajes al cuerpo amarillo mediante la hormona HCG, ahora denominado cuerpo luteo gestacional, con el fin de mantener la producción de PG durante las primeras 10-12 semanas y mantener la respuesta secretora de las deciduas.

En los casos de endometrio no receptivo y de grosor inferior a 6 mm se han realizado intentos de tratamiento mediante la administración local de progesterona, aspirina a dosis bajas o incluso sildenafil en aplicación vaginal, pero los resultados publicados son muy contradictorios.

Actualmente, la mayor parte de los autores como **Simon y Laufer (2012)**, recomiendan en estos casos, la vitrificación de los embriones y su transfer posterior en un ciclo espontáneo normal o un ciclo artificial bien controlado.

Las **Trombofilias**, tanto adquiridas como hereditarias, también han sido consideradas como causa de aborto de repetición y la administración de heparina, en estos casos es considerada como efectiva. Sin embargo, el tratamiento empírico con heparina en las pacientes que no padecen esta alteración protrombótica, no está justificado.

Algunos estudios han preconizado la presencia de **Factores Inmunológicos** como causa de **Fallos Repetidos de Implantación**, sobre todo en parejas portadoras que comparten alelos del sistema HLA, pero el mecanismo por el que se producen no es aún bien conocido.

Castilla y García Olivares han publicado la presencia inadecuada de la relación entre las células **T helper 1 (TH1)** y **T helper 2 (TH2)** en la decidua, originando una respuesta local más citotóxica del sistema inmunológico materno. Un papel semejante se ha atribuido a los niveles inadecuados de las células **NK** (Natural Killer) en la decidua.

Los tratamientos propuestos en estos casos, tales como la administración de Inmunoglobulinas, soluciones intralipídicas o incluso la sedación anestésica con Propofol deben ser aún confirmados.

DONACIÓN DE GAMETOS

Como hemos descrito antes, el descubrimiento y posibilidad de criopreservación de los espermatozoides ha permitido

desde la década de los cincuenta, la *inseminación con semen de donante en los casos de azoospermia*.

Esta técnica fue recogida y regulada en la gestión de Bancos de Semen en la Ley de Reproducción Asistida de 1988, y desde entonces se utiliza en todos los Centros de Reproducción.

Sin embargo la propia Ley, que permitía la Donación de óvulos de mujer a mujer, en los casos que estuviera indicado, no autorizaba expresamente la congelación de ovocitos, ya que las antiguas las técnicas de criopreservación lesionaban el óvulo y no era posible su almacenamiento.

Esta técnica tiene la ventaja de que una receptora con integridad de su aparato genital y buen estado general puede obtener, tras la adecuada preparación y coordinación, una posibilidad de embarazo de hasta un 50% y concebir niños sanos. La prensa mundial ha comentado muchos de estos casos.

Por Ley, la donación debe ser anónima, altruista y de individuos sanos, lo que obliga a un control de salud previo y exhaustivo de los y las donantes.

Aunque **Chen** en 1986 y **Van Uem** y col., en 1987, comunicaron la obtención de embarazos a partir de ovocitos criopreservados según la técnica clásica, los pobres resultados en el resto del mundo hicieron que esta técnica no se generalizara.

Mas recientemente, tras la aparición de nuevas sustancias crioprotectoras y la criopreservación a -196 °C, se ha generalizado un procedimiento conocido como VITRIFICACIÓN, que permite su conservación y almacenamiento con tasas de supervivencia de hasta el 97% en ovocitos procedentes de

pacientes jóvenes (-35 años) y posteriores posibilidades de gestación de hasta el 40%.

En España se ha autorizado esta técnica desde la Ley del año 2006 y permite la existencia de Bancos de Óvulos para su uso clínico y ha venido a solucionar los problemas de algunas parejas, en especial las de pacientes oncológicas jóvenes o aquellas mujeres jóvenes que desean **PRESERVAR SU FERTILIDAD**, para un futuro y por diversas razones.

El tratamiento legislativo de los Bancos de Óvulos es muy semejante al de los Bancos de Espermatozoides.

COMPLICACIONES DE LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Comentaremos las más frecuentes y temidas.

Embarazo múltiple

En un trabajo publicado por **MATORRAS** en 1999, uno de los primeros del Registro de la SEF, con una política de transferencia en FIV_ICSI libre respecto al número de embriones, se comunicaron las siguientes cifras:

1. Gestaciones gemelares: 25%.
2. Gestaciones triples: 7,5%.
3. Gestaciones cuádruples: 0,3%.

En los ciclos de donación de ovocitos estas tasas se elevan, sobre todo en receptoras jóvenes hasta valores del 29-30% de gemelares, 10% de trillizos y 1,6 de cuádruples.

Esta tasas tan altas de embarazo múltiple conllevan una alta frecuencia de prematuridad, en ocasiones gran prematuridad, lo que repercute en unos altos costes de atención sanitaria y un aumento de las complicaciones del desarrollo de estos grandes prematuros.

Una adecuada política de prevención de estos riesgos, pasa por la mejora de los cultivos, llevando los embriones hasta el día 5, lo que permite tener mejores embriones con la misma tasa de éxito final y se reduce extraordinariamente el numero de embriones congelados.

Un segundo paso es la política de los países nórdicos conocida como SET (Single Embryo Transfer) transferencia de un solo embrión, vitrificando los embriones sobrantes y no realizar nuevos ciclo de estimulación hasta haber consumido los almacenados.

Naturalmente es necesario individualizar los casos, seleccionarlos bien e informar adecuadamente a las parejas

Síndrome de hiperestimulación ovárica

En realidad, los ciclos habituales se realizan mediante lo que conocemos como Hiperestimulación controlada.

No obstante, en algunas circunstancias adversas, esta puede dar lugar al temido SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA, caracterizado por un cuadro grave, cuya incidencia esta estimada entre 0,5% hasta el 35% en algunas comunicaciones.

El principio de la prevención de este SHO, está basado en un buen control e indicación de los protocolos, en

primer lugar y en segundo lugar en conocer bien la fisiopatología del problema e identificar bien la población de riesgo.

Esta complicación es más frecuente en pacientes jóvenes con el cuadro del anovulavión crónica, tal como los definen los criterios de Rotterdam y se puede evitar con un protocolo de estimulación adecuado, con dosis bajas de FSH, el control precoz con análogos antagonistas e induciendo la maduración ovocitaria mediante un bolo de agonistas 36 horas antes del rescate ovular.

ASPECTOS SOCIOLÓGICOS Y FUTURO DE LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Maternidad Subrogada

Este es un aspecto controvertido de Reproducción Asistida, aún no permitido en España, en el que una madre de “alquiler” gesta el embrión y feto de otra mujer. Está permitida en países como los EEUU, pero su generalización crea gran cantidad de problemas, no sólo éticos, sino incluso de naturaleza legal, como son el derecho de filiación etc. En nuestro país de momento, según la legislación vigente, el hijo es de la mujer que lo gesta y pare, aunque actualmente hay un movimiento para promover la autorización de esta técnica.

Madres solas

En las sociedades libres, según **Fasouliotis y Schenker**, la Reproducción es un derecho fundamental y nuestra legisla-

ción así lo reconoce. Actualmente en todos los Centro de Reproducción Asistida en España, se está realizando esta técnica, mediante el uso de Semen procedente de Bancos autorizados y cada vez es mayor el número de mujeres que la solicitan.

Clonación

La clonación es un mecanismo biológico de reproducción partenogenética mediante el cual se puede reproducir a partir de una célula otras células y organismos genéticamente iguales.

Esta técnica, **posible actualmente**, se emplea en plantas y biología industrial. Se ha usado en mamíferos (Oveja Dolly), pero existen por resolver muchos problemas clínicos en relación con carcinogénesis, embriogénesis etc., que hace que su uso en humanos presente serios problemas legales, religiosos, éticos y sociales, por lo que no hay ningún país que su legislación lo permita.

Edad materna avanzada

En la sociedad actual, por diversas razones, crece la tendencia a retrasar la edad de la maternidad. Como hemos comentado antes, la Preservación de ovocitos en edades jóvenes facilita este aspecto. No obstante y aunque la ley no lo recoge, existe un acuerdo tácito, aunque no escrito, de recomendación de no utilizar estas técnicas en mujeres de edad superior a los 50 años.

Los casos más mediáticos que se han publicado sobre mujeres de mas edad no han tenido buen fin.

Parejas femeninas

Desde la aprobación de la Ley que autoriza el matrimonio entre parejas homosexuales, las parejas femeninas han reclamado sus derechos reproductivos y estos han sido regulados por la ley como una “cesión de gametos” de carácter jurídico semejante a la cesión de gametos entre una pareja heterosexual.

Nuevos modelos de familia: Funcionamiento y desarrollo infantil

Gran parte de la literatura al respecto y muchos investigadores han expresado sus preocupación por estos aspectos, especialmente por el desarrollo y educación de los niños en estas nuevas circunstancias.

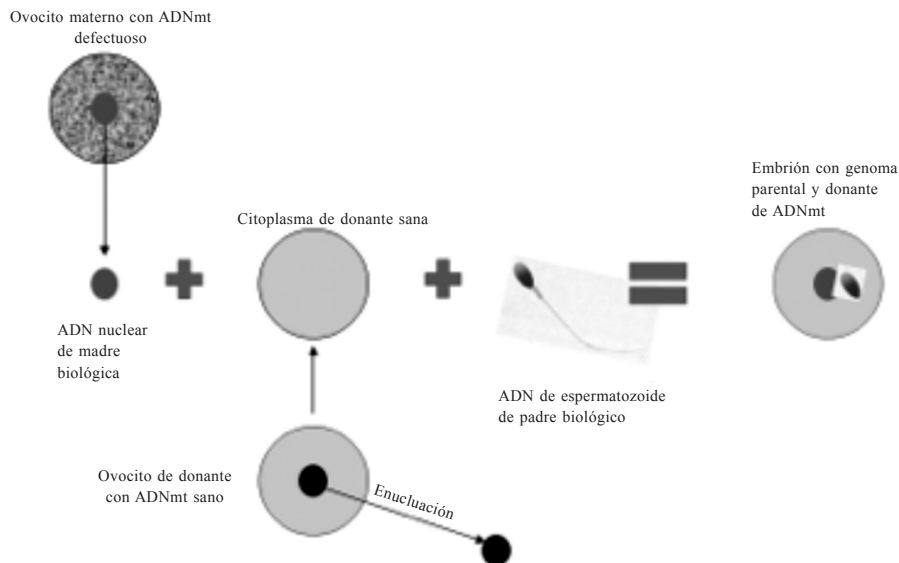
Un estudio colaborativo realizado en Italia, Reino Unido Holanda y España y coordinado por **Golombok**, sobre las relaciones familiares, aspectos emocionales y desarrollo de estos niños obtenidos por Técnicas de Reproducción Asistida no encuentran diferencias significativas en el desarrollo físico, psicológico e intelectual, ni de comportamiento, entre los niños y niñas nacidos en estas circunstancias y los provenientes de parejas heterosexuales tradicionales.

AVANCES RECIENTES

Embrión de “tres progenitores”

El “reemplazo” del citoplasma ovular enfermo ha sido realizado con éxito para el tratamiento de parejas con hijos clínicamente afectados por enfermedades mitocondriales

EMBRIÓN “TRES PROGENITORES”



como las Encefalomiopatías Mitocondriales (MELAS) o el síndrome de Wolff-Parkinson-White o síndromes ELA “like”.

Aunque solo uno de cada doscientos hijos de madres portadoras heredará esta mutación, una de cada 5.000 personas la padecerá clínicamente.

En estos casos, la transferencia del núcleo materno a un citoplasma ovular de donante sana y su fertilización con un espermatozoide sano, origina un embrión procedente de “tres progenitores FIV”.

No obstante, el grupo de Newcastle ha respondido en la revista Nature, que esta técnica “reduce el riesgo de padecer una de dichas enfermedades pero no reduce la prevención”.

Gametos artificiales

En notable ritmo de progreso, se ha preconizado la obtención de gametos artificiales a partir de “células madre

precursoras” procedentes de oovogonias o espermatogonias, propuestos con el nombre de AUGMENT por Tilly.

No obstante, en 2016, el Grupo de trabajo de Amsterdam, sobre “Regulación Europea de Terapias Médicas Avanzadas” advierte sobre el hecho de que estas manipulaciones subjetivas, pueden ser sustanciales y que dificultan su aceptación desde le punto de vista ético.

Edición de genes (Gene editing)

La técnica tiene dos componentes: **CISPRS** “clustered regularly interspaced short palindromics repeats” referido a la guía base para encontrar el “objetivo” y la proteína 9 asociada (**Cas9**) que es capaz de cortar el ADN en el lugar “objetivo”.

Según este grupo de Amsterdam, su producción y kits comerciales son relativamente fáciles y con poco coste, lo que según varios autores permitiría en un futuro la prevención, mediante DGP, prevenir alrededor de 4.000 enfermedades monogénicas, como la Corea de Huntington y otras.

No obstante, todas estas novedades, aún no suficientemente desarrolladas, se encuentra en fase previa a su utilización generalizada y están siendo sometidas a múltiples y serios estudios previos, sobre sus implicaciones biológicas, éticas y legales en aspectos tan serios como el derecho de filiación.

CONSIDERACIONES SOBRE LOS RIESGOS Y EL FUTURO EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Como hemos visto, la Reproducción Humana Asistida ha sufrido importantísimos avances en los últimos años y aún continúa evolucionando con gran rapidez. Sin embargo no

está exenta de riesgos, no sólo de naturaleza ética o moral, sino incluso de problemas médicos y científicos.

Por mencionar algunos nos referiremos a los riesgos de patología ovárica como la hiperestimulación y sus complicaciones, los Fallos de implantación de los que ya hemos hablado, los embarazos múltiples y la inasumible reducción embrionaria o la acumulación de embriones congelados, etc. etc.

Afortunadamente los progresos técnicos y de los conocimientos en estos campos están permitiendo minimizar estos riesgos.

La posibilidad de vitrificación embrionaria, con tasas de supervivencia de más del 90% en la descongelación posterior, permiten diferir transferencias posteriores, en ciclos naturales o bien controlados, de embrión único (SET), evitando así la acumulación de embriones congelados.

Como ya hemos comentado, la tendencia actual a transferir el 5º día del desarrollo embrionario, supone una oportunidad para que la naturaleza seleccione a los embriones con más probabilidades teóricas de supervivencia y disminuye el riesgo de embarazos múltiples, prematuridad, así como el número de embriones a congelar.

Preservación de la fertilidad

La posibilidad de vitrificar y conservar ovocitos, con buenos resultados a largo plazo, están permitiendo planteamientos nuevos como su comercialización, evitando la técnica de mujer-a-mujer, lenta cara y engorrosa y también la llamada preservación social de la fertilidad.

Actualmente la preservación de la fertilidad, obedece a dos razones principales:

- Pacientes oncológicas.
- Razones sociales.

La posibilidad de criopreservar espermatozoides en pacientes oncológicos ya es relativamente antigua, desde que en los años 50 del siglo pasado se tuvo la posibilidad de hacerlo con seguridad.

La más reciente posibilidad de vitrificación de ovocitos, antes comentada, con una supervivencia comprobada de un 80% tras la descongelación, ha supuesto el lanzamiento y publicidad de la denominada

Preservación social de la fertilidad

Según un estudio publicado en el Daily Mail, por Fiona MACRAE el 07/09/2016 las condiciones socio culturales en estos momentos y la interesada publicidad sobre el asunto, hacen que actualmente muchas mujeres lo están aceptando o utilizando:

- Como un estilo de vida.
- Para retrasar o preservar la reproducción, dadas sus ocupaciones o trabajo.
- En algunos medios se ha insinuado como “distracción”.
- En espera de un “padre perfecto”.

Sin embargo, ella misma, alerta sobre el hecho de que la mayoría de las mujeres que lo están utilizando desconocen lo que pueden esperar (que la mayoría de los ovocitos no servirán o que la “ventana reproductiva natural” se encuentra

entre los 14 y 35 años, por lo que esperar a la preservación después de los 35 años tiene escasas probabilidades de éxito.

Exposición mediática

Pocas actividades médicas están actualmente tan expuestas a los medios de comunicación y difusión sociales.

Cada año se publican en revistas y periódicos de carácter general más de 1000 artículos relacionados con el tema y rara es la semana en la que alguna cadena de Televisión no edita alguna noticia al respecto.

Los casos de maternidades por encima de los sesenta años, gracias a la donación de gametos, ocupan periódicamente extensos comentarios y juicios públicos de todo tipo.

La posibilidad, gracias a la genética molecular, de diagnosticar y controlar enfermedades hereditarias ha dado lugar a amplias especulaciones y debates, tanto en el ámbito científico, como social, ético o moral.

En este aspecto, como en tantos otros, los progresos científicos y técnicos han puesto a disposición de la humanidad poderosos medios. Lo importante en un futuro será el uso que se haga de ellos.

La gran cantidad de datos que se están acumulando y los acontecimientos que se esperan, como el destino de los embriones, conservación de identidad, antecedentes genéticos o el conocimiento sobre el número y localización de los nacidos por estos medios, requerirán potentes sistemas de control, que sean a su vez seguros y confiables.

Lucha contra la infertilidad

Las altas tasas de infertilidad de la sociedad occidental, requerirán, probablemente, algunas estrategias de futuro, en especial contra el descenso de casi un 30% de la capacidad fertilizante en el caso del factor masculino o el retraso de la maternidad.

Los cambios en el estilo de vida, alimentación, lucha anti-tabaco, anti-tóxicos ambientales y los disruptores hormonales, supone un gran desafío.

La baja tasa de natalidad (somos el país europeo con la tasa mas baja), requerirá probablemente, implementar medidas de apoyo a la maternidad, conciliación familiar en el trabajo, etc.

OBSTETRICIA ACTUAL

La cronología natural, tras la fertilización y la implantación, nos lleva a considerar el embarazo y el parto, esto es, la OBSTETRICIA.

Evolución

La Obstetricia como rama de la Medicina no aparece en la Europa Occidental hasta el siglo XVII, de la mano de François Mauriceau y su obra "*Les Maladies des Femmes Grosses et accouchées*", donde describe su experiencia en la asistencia a las embarazadas y parturientas en el Hospital Hotel-Dieu de París. Hasta entonces la asistencia a las partu-



rientas estaba reservada a las comadronas, estando prohibida e incluso perseguida la presencia de hombres en los partos.

Casi simultáneamente, Hugh Chamberlain comunicaba su experiencia con el fórceps.

La gran preocupación hasta entonces y durante muchos años posteriores, incluso bien entrado el siglo XX, eran las altas tasas de **morbi-mortalidad materna**, como consecuencia de las complicaciones del aborto, fiebres puerperales, las hemorragias y los accidentes obstétricos.

Las aportaciones de **Ignac Philipp Semmelweis** en 1847 introduciendo la asepsia en la asistencia al parto y los trabajos de **Pasteur** sobre el estreptococo como el principal agente causal de la infección puerperal, así como la aparición de la analgesia, la anestesia, la transfusión sanguínea o el descubrimiento de los antibióticos fueron fundamentales en la lucha contra esta lacra.



La Organización Mundial de la Salud define la defunción materna como *la muerte de una mujer mientras está embarazada o dentro de los 42 días siguientes a la terminación del embarazo, independiente de la duración y el sitio del embarazo, debida a cualquier causa relacionada con o agravada por el embarazo mismo o su atención.*

Se consideran DIRECTAS (80%) las producidas como una complicación del propio embarazo, el parto o su atención y como INDIRECTAS(20%) las debidas a enfermedades preexistentes agravadas durante el embarazo, como la hipertensión previa, las cardiopatías, anemias, sida etc.

La mortalidad materna es un evento considerado **“centinela”** “de los sistemas de salud.

Actualmente, en el mundo occidental desarrollado estas cifras oscilan alrededor de 10 muertes maternas por cada 100.000 nacidos vivos.

Sin embargo en algunos países subdesarrollados las cifras pueden llegar a ser tan estremecedoras como la dada en 2015 en Sierra Leona (~1.360 por 100.000 nacimientos), República Centroafricana (~880 por 100.000 nacimientos) o Chad (~850 por 100.000 nacimientos).



En el otro extremo se encuentran países como Finlandia, Islandia o Grecia con cifras del 3/100. 000.

Naciones Unidas estima que en el año 2016 se han producido en el mundo unas 280.000 muertes maternas y de las cuales solo el 1% han sido en los países desarrollados.

La **OMS**, **UNICEF** y el **Banco Mundial** publicaron en 1999 una declaración conjunta sobre reducción de la mortalidad materna en la que afirman que es posible conseguirlo de forma considerable con una inversión económica relativamente reducida,

Según el documento deben producirse tres cambios esenciales:

1. La sociedad debe comprometerse a garantizar el embarazo y el parto sin riesgos.
2. Se ha de mejorar el acceso a una asistencia sanitaria de calidad.
3. La sociedad debe satisfacer las necesidades especiales de las mujeres a lo largo de su vida.

En el mundo occidental, y en España sobre todo, durante el siglo XX se produjeron importantísimos avances en este sentido.

1. La universalización de la Sanidad y el acercamiento de los Hospitales y Centros de Salud a la población.
2. La mejora de las condiciones de vida y Salud Pública
3. La definición del concepto de “Riesgo” en el embarazo
4. El papel protagonista de la mujer en el mundo actual

A mediados del siglo XX, con el mejor control de la mortalidad materna, empezaron los cambios respecto a la ac-

titud médica en relación con la fisiología y mecanismos del parto y sus efectos sobre el feto y el recién.

El paso del llamado “Arte de Partear” como un concepto de base fundamentalmente mecánica a la consideración del feto como “sujeto activo del parto”, dio lugar del desarrollo de la idea de **“El feto como paciente”**.

Nuevos conceptos sobre fisiología del parto

Fue la Escuela de Fisiología Uruguaya, liderada por **Roberto Caldeyro Barcia**, la primera en realizar importantes estudios sobre las repercusiones del parto sobre feto y su diagnóstico. **Caldeyro** inició sus primeras publicaciones sobre el papel de la oxitocina y sus efectos sobre la contracción uterina.

Sus trabajos pronto tuvieron gran repercusión en el conocimiento de algunos aspectos de la fisiología del feto y especialmente el efecto de las contracciones sobre la hemodinámica feto-placentaria y la **frecuencia cardíaca fetal**, hasta entonces mal conocida, pese a que **Adolph Pinard** ya había llamado la atención sobre ello en el siglo XIX.

Simultáneamente **E. Saling** inició y publicó otros métodos de acceso al feto durante el parto, como fueron la **amnioscopia en 1962** o el **estudio del equilibrio ácido-base en la sangre fetal** durante el parto y su relación con el estado del recién nacido, publicados en el año 1967 y posteriores.

Sus trabajos, publicados en 1981 y 1985 sobre la correlación entre el pH de la sangre fetal y los patrones cardiotó-

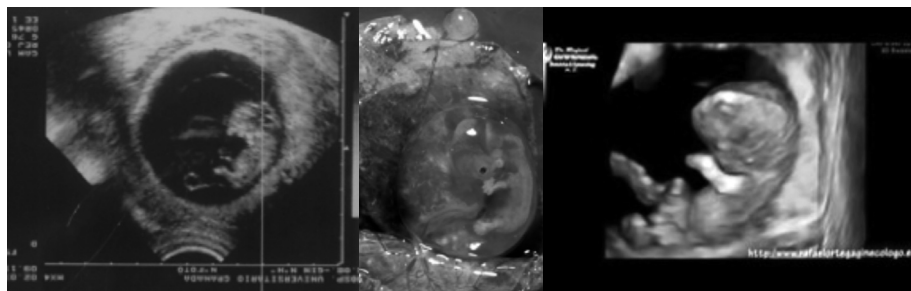
cográficos descritos por Caldeyro fueron básicos en el estudio del feto intraparto y la prevención de la hipoxia perinatal.

Pronto en nuestro país varios autores realizaron importantes estudios y trabajos sobre estos aspectos. **Navarrete (1978)** en Granada y **De la Fuente (1978)** en Madrid publicaron los primeros artículos sobre el control del estado fetal durante el parto.

LA ECOGRAFÍA Y EL CONTROL DEL EMBARAZO. TÉCNICAS INVASIVAS

Como hemos visto anteriormente, durante el siglo XX, uno de los grandes avances de la Medicina ha sido el Diagnóstico por la Imagen y en Obstetricia, especialmente, la Ecografía.

La ecografía permitió conocer la que ahora denominamos “Ecología embrionaria y fetal” y el desarrollo continuó del embrión y feto durante la vida intrauterina desde los primeros momentos del embarazo.



La observación primero y la posibilidad de utilizar técnicas invasivas bajo control ecográfico, permitieron un diagnóstico más certero y precoz de muchas malformaciones fetales y enfermedades hereditarias, permitiendo incluso, en algunos casos su tratamiento durante la vida intrauterina.

El control ecográfico permitió la transfusión de sangre directamente en el cordón umbilical para el tratamiento de la anemia hemolítica en la incompatibilidad Rh, como publicaron **Grannum (1986)** y **Nikolaides (1986)**.



Un significativo avance de la Ecografía en los últimos años ha sido la denominada Ecografía 3D y 4D, que permiten el estudio de la superficie corporal del embrión y feto y descubrir una importante cantidad de anomalías embrionarias y fetales, así como el comportamiento del feto intrauterino.

DIAGNÓSTICO DE LAS MALFORMACIONES FETALES

En 1882, **Sir James Paget**, en referencia a las malformaciones congénitas escribió: "no deberíamos referirnos a ellas con palabras inútiles como son "curiosidades" o "casualidades", si no que todas deben tener una explicación y debemos respondernos a la pregunta de porqué y qué hacer".



Entre el 0,7 y el 1% de los recién nacidos se verán afectados por alguno de los patrones reconocibles, más de 350 descritos en la literatura.

Algunos están asociados a cromosomopatías bien conocidas, como el Síndrome de Down, Turner o Klinefelter, compatibles con la vida, con mayor o menor afectación sistémica. Otras, especialmente las que afectan al desarrollo del

Sistema Nervioso, como la anencefalia o la holoprosencefalia, son incompatibles con la vida y más tarde o más pronto se suele producir el aborto.

La posibilidad de observar el desarrollo embrionario y fetal de un modo continuo mediante la ecografía, tanto abdominal como vaginal y la introducción de la técnica Doppler por **Griffin y Campbell** en 1984 para control hemodinámico del feto, ha sido fundamentales para el diagnóstico precoz de ciertas malformaciones anatómicas o el crecimiento fetal retardado, bien por enfermedades maternas o fetales.

La sensibilidad y especificidad de la ecografía para el diagnóstico prenatal de las anomalías congénitas varían desde un 80-90% para las anomalías del Sistema Nervioso a un 25-30% para las cardíacas.

De todo ello deben estar bien informadas las pacientes, especialmente en las familias en las que existen antecedentes.

No se debe confundir las anomalías congénitas con alteración anatómica, como puede ser una espina bífida, con las Enfermedades Hereditarias, de las que según **Mac Kusick**, existen en el mundo más de 5.000 y son de origen monogénico, algunas familiares y otras por mutaciones “de novo”.

Algunas de ellas son susceptibles del DGP, como ya hemos comentado.

DIAGNÓSTICO PRENATAL Y TERAPIA FETAL INTRAÚTERO

La ecografía invasiva ha permitido mediante inserción de agujas guiadas por ultrasonidos, tomar muestras fetales,

como tejido corial, introducida por **Simoni y Brambati** en 1983, o células epiteliales fetales en el líquido amniótico para estudio y diagnóstico de cromosomopatías, y diversas enfermedades monogénicas etc.

El Hospital Clínico de Granada fue, en 1986, el primer Hospital de Andalucía en el que se realizaron estas técnicas, con la colaboración del Prof. Motos y donde se han estudiado, entre Biopsias de Corion y Amniocentesis Genéticas, mas de 10.000 gestaciones.

Los trabajos de **Simpson y Golbus (1985)** pusieron de manifiesto la posibilidad, no solo de diagnosticar el estado del feto, sino también la de realizar tratamientos al feto dentro del seno materno.

El trasplante intrauterino de células madre abrió el camino para el tratamiento precoz de enfermedades como las talasemias o la anemia de células falciformes.

Harrison y Golbus iniciaron en 1982 el tratamiento quirúrgico intrauterino de algunas malformaciones fetales, especialmente sobre obstrucciones del tracto urinario y la hernia diafragmática, cuyos resultados publicó **MS Golbus** en 1990.

ANESTESIA EPIDURAL

Fue utilizada por primera vez por el neurólogo americano **James Leonard Comming en 1885** y un cirujano militar español, Fidel Pagés, desarrolló la técnica, pero su utilización rutinaria en el parto fue difundida por la escuela de Oxford en la década de los años sesenta del siglo XX.

Su utilización para analgesia durante el período de la dilatación del parto ha supuesto un gran avance en la Obstetricia moderna, permitiendo no sólo el alivio del dolor y disminución de la ansiedad de las pacientes durante el parto, si no incluso la realización de intervenciones como la cesárea o la aplicación del fórceps.

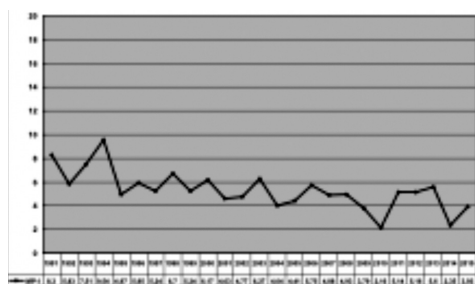
MORTALIDAD PERINATAL

Es importante en este punto, comentar cuales son las repercusiones más significativas de cuanto hemos descrito.

De ellas, la más interesante son los resultados de la aplicación de estas técnicas en la prevención de la morbi-mortalidad perinatal.

En una de las primeras estadísticas oficiales publicadas en España, en 1972, sobre 600.000 partos hubo 18.000 muertes perinatales (García Orcoyen 1974) lo que suponía un 30 por mil y el doble de lesiones cerebrales como consecuencia de la anoxia perinatal.

Gracias a los progresos tecnológicos y el esfuerzo del Sistema de Salud, estas cifras han descendido de un modo progresivo pero muy importante en España.

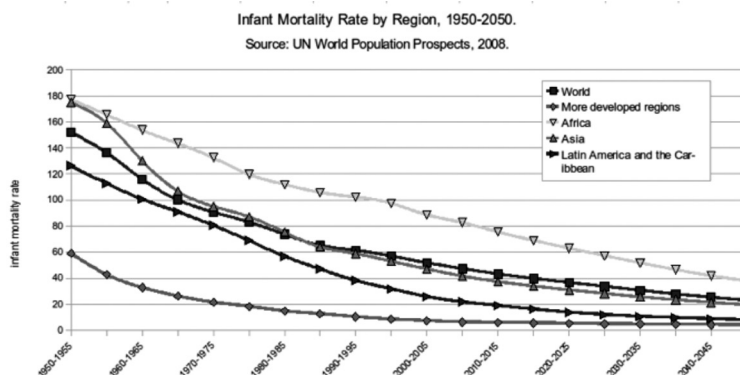


Buena muestra de ello son las cifras publicadas por **Redondo y Cruz Martínez**, respecto a la evolución de la Mortalidad Perinatal en nuestro **Hospital Clínico San Cecilio** en

los últimos 15 años, que descendieron de un 8,3 por mil en 1991 a un 3,93 por mil en 2015, prácticamente lo que se puede considerar una Mortalidad Perinatal inevitable, con un descenso también evidente de la morbilidad perinatal y neonatal.

CONSIDERACIONES FINALES

Como hemos visto, en los 30 últimos años el progreso y la tecnología nos han permitido conocer en muchísima mayor profundidad y certeza los mecanismos de la Reproducción humana y la salvaguarda de la vida del feto intrauterino y durante el parto, que hasta hace cien años eran el momento de mayor riesgo para la vida.



Hemos pues, de ser optimistas, considerando los cambios para mejor que se han producido en estos campos en casi todas partes y en especial en nuestro país y las perspectivas de mejora que para el año 2050, calculan los estudios prospectivos realizados por Naciones Unidas para todo el mundo.

Por eso, no perderemos nunca la esperanza.

He dicho.

BIBLIOGRAFÍA

Dawkins R.: “*The selfish gene*”. Oxford University Press. 2008.

Eigen M.: “*Self organization of matter and the evolution of biological macromolecules*”. Naturwissenschaften 1971 Oct; 58(10):465-523.

Wächtershäuser G. “*Biomolecules: the origin of their optical activity*” Med Hypotheses, 1991 Dec.36(4): 307-11.

De Duve C. “*Blueprint for a cell: the Nature and Origin of Life*”. Burlington, North Carolina. Neil Patterson Publishers, carolina Biological Supply Company. 1991.

Valentine JW, Erwin DH. “Interpreting great developmental experiments: the fossil record”. In: Raff RA, Raff EC eds. *Development as an Evolutionary Process*. New York: Alan R.Liss, Inc. 1987: 71-107.

Botella J. “Endocrinología de la mujer”. Ed. Científico Médica, 1976, (3-4).

Redi F. “Esperienze intorno alla Generazione degli insetti” *Carta a Carlo Dati*. 1664.

Leewenhoek V. “Carta a la Royal Society” 1677.

Weismann: citado por Wilson EB “*The Cell in Development and Heredity*” New York: The MacMillan Company. 1928.

Biskov AG “Primordial germ cells and regulation of meiosis” In: Austin CR, Short RG, eds. *Reproduction in Mammals*. Second Edition. *Book J. Germ Cells and Fertilization*. Cambridge University Press, 1982: 1-16.

Politzer G. Zschr. Anat. 100,334, 1933.

Simpson JL Genetic control of sexual development. In: “Advances in Fertility and Sterility: Releasing Hormones and Genetics and Immunology on Human Reproduction” Theo ES, Ratman SS, Goh VHH (eds.) (Vol 3) Parthenon. Lencester. UK. 1987. p 165.

Chandra HS “Is human X chromosome inactivation a sex Determining device?” Proc Natl Acad Sci USA 82: 6947 1985.

Spallanzani L. Opuscoli di Fisica Animale e Vegetabile. 2 vols. Opuscolo II: *Osservazioni e Sperienze intorno ai Vermicelli Spermatici dell’ Uomo e degli Animali*. Modena. 1776.

Mantegazza P *Sullo sperma umano*. *Rendic reale Instit Lomb* 1866; 3: 183.

Sims JM “*Clinical notes on Uterine Surgery with Special Reference to the Management of the Sterile Condition*”. London: Harolwiche, 1886.

Hard AD “*Artificial impregnation*”. Med.World 1909; 27:253.

Polge C., Smith AU, Parkes AS. “*Revival os spermatozoa after vitificaci3n and dehydratacion at low temperature*” Nature, 164:666, 1949.

Bunge RG, Sherman JK “*Fertilizing capacity of frozen human spermatozoa*” Nature. 1953 172:767-8.

Sherman JK “*Improved method of preservation of human spermatozoa by freezing ad freeze-drying*” Fertil. Steril. 1963, 14: 49-64.

Hartman CG “*Time of ovulation in Women*” William &Wilkins. 1936.

Shettles LB “*The living human ovum*” Arch.Gynakol. 1959; 193: 278-84.

Baker TG “*Oogenesis and ovulation*”. En Austin CR, Short EV., eds. Repoduction in Mammals, Cambridge University Press, 1982; 1: 17-45.

Bishop MWH, Walton A. “*Spermatogenesis and structure of mammalian spermatozoa*” In: Parkes AS, ed. “Marshall’s Physiology of Reproduction” 3rd. Edit. London, 1960; 1 (2): 1-129.

Barlow P, Vosa CG. “*The Y chromosome in human spermatozoa*” Nature. 1970. 226: 961-2.

Pincus G., Enzman EV “*Can mammalian Eggs Undergo Normal Development in Vitro*”. Proc. Natl Acad Sci USA, 1934 Feb; 20(2):121-2.

Rock J. Menkin ME. *"In Vitro fertilización and cleavage of Human Ovarian Eggs"* Science, 1944 Aug 4; 100 (2588):105-7".

Schally AV *"Hipotalamic control of pituitary function with special reference to Reproduction. Clinical and experimental studies"* Rev Iber Endocrinol. 1972 Nov-Dec; 19 (114):517-37.

Donald I., MacVicar J., Brown TG *"Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound"* Lancet Junio 1958.

Stephoe PC, Edwards RG." *Laparoscopic recovery of preovulatory human oocytes after priming of ovaries with gonadotrophins*" Lancet, 1970,1:683-9.

Timor-Tritsch IE, Rottem S, Elgali S *"How transvaginal sonography is done"*. En: Timor-Tristch IE, Rottem S. eds. *"Transvaginal Sonography"*, London: Heineman Medical Books, 1988:15-25.

Rienzi L, Romano S, Albricci L *et al.*, *"Embryo development of fresh "versus" vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study"* Hum Reprod. 2010;25(1):66-73.

Cobo A, Serra V, Garrido N *et al.* *"Obstetrics and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes"* Fertl.Steril. 2014;102(4):1006.1015.

Chang MC *"Fertilización of rabbit ova in vitro"* Nature (London) 1959;184:406.

Stephoe PC, Edwards RG *"Birth after the reimplantation of a human embryo (letter)."* Lancet.

Kupka MS; D’Hooge T; Ferrareti AP; de Mouzon J; Erb K; Castilla JA; Calhaz-Jorge C; De Geyter Ch; Goossens V Human Reprod. 2016; 31(2):233-48 (ISSN: 1460-2350).

Calhaz-Jorge C, de Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Erb K, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Wins C and Goossens V “Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE”. First published on line: June 19, 2016, doi 10.1093 /humrep/dew151. humrep.oxfordjournals.org.

Lanzendorf SE, Maloney MK, Veek LL *et al.* “*A preclinical evaluation of prenuclear formation by microinjection of human spermatozoa into human oocytes*” Ferti Seril 1988;49:835-42.

Palermo G, Joris H, Devroey P, *et al.* “*Pregnancies after intracytoplasmic injection of a single spermatozoon into an oocyte*” Lancet 1992;340:17-18.

Olivennes F, Hazout A, Lelaidier C *et al.* “*Four indications for embryo transfer at the blastocyst stage*” Hum. Reprod. 1994;9:2367-73.

Magli MC, Gianaroli I, Ferrareti AP *et al.* “*Human embryo coculture- results of a randomised prospective study*” Int J Fertil Menopaus Stud 1995;40:254-9.

Wiston RM, Handyside AH, Penketh RJ “*Embryo biopsy*” Lancet 1989 Apr 15;1(8642):839.

Seppala M “*The world collaborative report on in vitro Fertilization and embryo replacement: current State of the Art in January. 1984*” Ann NY Acad Sci 1985;442:558-63.

Jones HW, Acosta AA, Andrews MC *et al.* “*What is a pregnancy? A question for programs of in vitro Fertilization*” *Fertil Steril* 1983;40:728-33.

EdwardsRG, Steptoe PC “*Current status of in vitro Fertilization and implantation of human embryos*” *Lancet* 1983;2:1256-70.

FritzB, Hallerman C, Olert J, *et al.* “*Cytogenetic analyses of culture-failure by comparative genomic Hybridisation (CHG) –Re-evaluation of chromosome aberration rates in early spontaneous abortion*” *Eur J Hum Genet* 9:539 2001.

Speroff L,Fritz MA “*Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad*” Ed. Lippincott, William Wilkins 2006;28:1071-76.

Garcia Orcoyen J “*El factor riesgo en la descendencia humana*” *Discurso Real Academia Nacional de Medicina*: 1974; 25-27.

Eichenlaub-Ritter U, Staubach N, Trapphoff T “*Chromosomal and cytoplasmic context determines predisposition maternal age-related aneuploidy: brief overview and update on MCAK in mammalian oocytes*” *Biochem Soc Trans.* 2010 Dec;38(6): 1681-6.

Eichenlaub-Ritter U “*Oocyte ageing and its cellular basis*” *Int J Dev Biol.* 2012;56(10-12); 841-52.

McCoy RC, Denko Z, Ryan A *et al.* “*Common variants spanning PLK4 are associated with mitotic-origin aneuploidy in human embryos*” *Science* 2015;348:235-238.

Simon A, Laufer N, “*Assessment and treatment of repeated implantation failure*” J Assist.Reprod.Genet 2012 Nov.;29(11):1227-1238.

Castilla JA, Rueda R, Vargas ML, Gonzalez-Gomez F, Garcia Olivares E “*Decreased levels of circulating CD4+ T Lymphocytes during normal human pregnancy*” J Reprod Immunol 1989 May;15(2):103-11.

Chen C, “*Pregnancy after human oocyte cryopreservation*” Lancet 1986;1:884.

Van Uem JFHM, et al. “*Birth after cryopreservation of unfertilized oocytes*” Lancet 1987;1:752.

Matorras R, Ballescá JL, Viscasillas P, et. Al “*Registro FIV-ICSI. Sociedad Española de Fertilidad*” 1999 Rev. Esp. Fert.; Ene 19 (1):33-40.

Fasuoliotis SJ, Schenker JG, “*Social aspects in assisted Reproduction*” Hum Reprod Update 1999;5 (1):26-29.

Golombok S, Brewaeys A, Cook R et al., “*The European study of assisted reproduction families: family functioning and child development*” Human Reprod 1996; 10: 2324-2331.

OMS. “*Reducción de la mortalidad materna. Declaración conjunta OMS/FNUAP/UNICEF/Banco Mundial*”. Ginebra (Suiza). p. 39-40. ISBN 92 4 356195 2.

Caldeyro-Barcia R “*Oxytocin in pregnancy and labour*” Acta Endocrinol Suppl (Copenh) 1960;34(Suppl 50) 41-9.

Caldeyro Barcia R, Poseiro JJ, Negreirosdepaiva C *et al.*,
“*Effects of abnormal uterine contractions on human fetus*” *Bibl.Paediatr* 1963;81:267-95.

Saling E “*Amnioscopy, a new method for diagnosis of conditions hazardous to the fetus when membranes are intact*”
Geburtshilfe Frauenheilkd 1962 sep;22:830-45.

Saling E “*Biochemical supervision of the fetus during labour*”
J Obstet Gynaecol Br Commonw, 1967 Dec;74(6):799-811.

Saling E “*Fetal scalp blood analysis*” *J Perinat Med*.
1981;9(4):165-77.

Saling E “*Cardiotocography with or without fetal blood analysis*” *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1985 Mar;45(3):190-3.

Navarrete L, Chung C, Salvatierra V “*Fetal control during pregnancy by invasive methods*” *Acta Obstet Ginecol Hisp Lusit* 1978 Dec;26(9):523-38.

Dela Fuente P, García JM, Ordás J, Elvira JL “*Continuous recording of fetal pH during labour*” *Arch Gynecol* 1978
Sep 1;226(1-2):115-20.

GrannumPAT *et al.* “*In utero Exchange transfusion in severe erythroblastosis fetalis by direct intravascular infusion*”
N.Engl.J.Med 1986; 314:1341.

Nicolaides KH *et al.* “*Rh disease: intravascular fetal blood transfusion by cordocentesis*” *Fetal Ther.* 1986 1:185.

Paget J, *Lancet*, 1882; 2:1017.

- McKusick VA, *"Mendelian inheritance in man"* The Johns Hopkins University Press, 2011 (<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>>) Griffin D, Bilardo K, Masini L, Diaz-Recasens J, Pearce JM, Willson, Campbell S *"Doppler blood flow waveforms in the descending thoracic aorta of the human fetus"* Br J Obstet Gynaecol 1984.
- Simoni G, Brambati B, Danesino C, Rosella F, Terzoli GL, Ferrari M, Fraccaro M *"Efficient direct chromosome analyses and enzyme determinations from chorionic villi samples in the first trimester of pregnancy"* Hum Genet 1983;63(4):349-57.
- Simpson TJ, Golbus MS *"In utero fetal hematopoietic stem cell transplantation"* Semin Perinatol 1985 Jul;9(2):68-74.
- Harrison MR, Golbus MS, Filly RA, Nakayama DK, de Lorimier AA *"Fetal surgical treatment"* Pediatr Ann 1982 Nov;11(11):896-9, 901-3.
- Golbus MS, Filly RA, Callen PW, Glick PL, Harrison MR, Anderson RL *"Fetal urinary tract obstruction: management and selection for treatment"* Semin Perinatol 1985 Jul;9(2):91.
- Golbus MS *"Fetal diagnosis and therapy: an update"* Birth Defects Orig Art Ser 1990;26(3):19-23.
- Comming JL *"Spinal anaesthesia and local medication of the cord"* New York Medical Journal 1885; 42:483-5.
- Redondo R, Cruz-Martinez M, Gonzalez Vanegas O *et al.*, *Causes of fetal death at University Hospital of Granada: 1991-2010"* 12th World Congress of Perinatal Medicine. 2015 Madrid

CONTESTACIÓN

EXCMA. SRA. DÑA. ROSA MARÍA SABATEL LÓPEZ

Excmo. Sr. D. Antonio Campos Muñoz, Presidente de Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental.

Excma. Sr. ^a María Castellano Arroyo, Vicepresidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental.

Ilmo. Sr D. Raimundo de Carlos García, Secretario de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental.

Excmo. Sr. D. Manuel Escudero Fernández, Vicepresidente de la Real Academia Nacional de Medicina.

Excmo. Sr. D. Jesús María García Calderón, Presidente de la Real Academia de Bellas Artes Nuestra Señora de las Angustias de Granada.

Excmo. Sr. D. Luis Ortiz Quintana, Presidente de la Academia Médico-Quirúrgica Española.

Excmos. e Ilmos. académicos.

María, Ana, Laura, Paloma.

Familiares y amigos del Prof. González.

Señoras y señores.

Si el fin de una Academia de Medicina es el cultivo, el fomento y la difusión de las Ciencias Médicas, la incorporación de un nuevo miembro a la institución supone un incremento de sus posibilidades para alcanzarlo, una renovación y el conseguir una representación más acorde con la evolución de la propia Medicina, motivos por los que el ingreso de un nuevo académico, es una de las actividades institucionales de mayor trascendencia y un momento de alegría y de esperanza para todos y cada uno de sus miembros.

Agradezco el honor que nuestro Presidente y su Junta de Gobierno, me conceden, al encomendarme que sea la persona que, en nombre de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental, haga la recepción institucional del académico electo, Prof. Francisco González Gómez, al que me une, no solo una Especialidad Médica, la Obstetricia y la Ginecología, la placenta como tema de nuestras Tesis Doctorales o el haber ocupado el sillón asignado en su momento a la Medicina de la Reproducción, al que me unen también años de aprendizaje, de trabajo, de colaboración, de alegrías y tristezas compartidas, pilares básicos para forjar una sólida amistad.

Esta tarde el GPS nos sitúa al pie de Sierra Nevada, al pie del viejo Albaicín y como dice el refrán, “*todo es posible en Granada*” y cuando lo habitual en instituciones como esta, es que el maestro de paso al alumno, hoy y aquí, se invierten los papeles ofreciéndome la vida un motivo más de agradecimiento a la persona con la que completé mi formación, ya que fue él quien sugirió mi nombre, para que, en este momento, sea quien ocupe el atril. Gracias Prof. González, gracias amigo Paco, por la deferencia.

Corría el año 2009 cuando, tratando de incorporar nuevos avances en las Ciencias Médicas, esta Real Academia

en Junta General decide incorporar, bajo la denominación de Medicina de la Reproducción, dos de las parcelas de mayor trascendencia social y médica dentro de la Obstetricia y la Ginecología actuales: la Esterilidad y su tratamiento, así como el manejo de los Defectos Congénitos, materias a las que asigna uno de los sillones vacantes en ese momento. Con posterioridad, los avatares del destino en dos de los tres académicos de número especialistas en Obstetricia y Ginecología, permitió que en Junta General se aprobara mi cambio al sillón del que había sido mi maestro, el Prof. Vicente Salvatierra Matéu, que quedaba vacante por la solicitud de su paso a la condición de Académico Honorario, de quién había sido su primer discípulo, el Prof. J. L. Malde Veiga; el mantenimiento del criterio de ampliación de especialidades presentes y a propuesta de la Sección de Cirugía, la Junta General aprueba que vuelvan a ser dos los sillones asignados a la especialidad, lo que motiva que, al prematuro fallecimiento del Dr. Gálvez Hernández su sillón, que es el que hoy se ocupa, reúna las dos denominaciones vacantes: Obstetricia y Medicina de la Reproducción, para el que la Academia elije al Prof. Francisco González Gómez, por ser la persona, entre los propuestos, cuya trayectoria reúne todas las condiciones y los necesarios conocimientos de las materias asignadas al sillón, que no son otras que la Obstetricia, la Reproducción Asistida y el Diagnóstico Prenatal de Defectos Congénitos.

Materias aparentemente inconexas, incluso para muchos de los médicos y especialistas actuales que, por los motivos relatados, esta Real Academia reúne en un mismo sillón, pero en las que, como hemos comprobado en el discurso que terminamos de oír, existe un hilo conductor común, que no es otro que el proceso de la reproducción humana, desde su comienzo, la fecundación, hasta el nacimiento de un nuevo individuo sano o enfermo. Sin esta visión global del largo y

complejo camino biológico del ser humano, es difícil considerar las repercusiones que los avances en los procedimientos de reproducción asistida y en el manejo de los defectos congénitos, las superespecializadas parcelas del hoy, tienen o pueden tener sobre la perpetuación de la propia especie y sobre la evolución y el manejo de la materia de siempre, la obstetricia.

Si complejo es el camino desde la fecundación al nacimiento, tortuoso y largo el de nuestro académico electo.

Hace algunos años, desde este atril, la Excm.a Sra. D^a M^a del Carmen Maroto Vela, me recordaba que en investigación se juzgan ideas, en las cátedras publicaciones; en la asistencia conocimientos y experiencia y en las Academias, algo más que ella resumía como clase humana y educación.

Los méritos investigadores, docentes y asistenciales del académico electo están avalados por sus titulaciones, sus publicaciones, sus aportaciones en forma de ponencias y comunicaciones a Congresos Nacionales e Internacionales o los puestos de responsabilidad que ha ido ocupando a lo largo de su vida: Licenciado, Especialista, Doctor, Profesor, Catedrático, Director de Dpto. Universitario, Presidente de la Comisión Local de Docencia del H. Clínico, Jefe de Servicio, Jefe de Dpto. del mismo Hospital, Vicepresidente de la SEGO y Miembro de la Junta Directiva su sección de Ecografía; Miembro de la representación española en la Directiva de la Sociedad Europea de Ginecología y Obstetricia etc.; pero el relato del gran listado de méritos que podría comentar y que constan en el curriculum que obra en esta casa, nos hablaría del catedrático, del investigador o del médico, no de la persona y la gran mayoría de veces, esa parcela vital, para la que no existe apartado en ningún curriculum, es la básica, la trascendente, la que explica nuestras acciones, nuestros movimientos, que a la postre son lo que conducen a la ima-

gen, que los demás, tienen de nosotros. Me tomo la licencia de liberar a este auditorio de una gran parte de la trayectoria curricular de nuestro recipiendario, tratando de que, paradójicamente, lo conozcamos mejor.

Enero de 1981, carretera hacia Andalucía, un vehículo circulando por ella y de pronto el conductor centra sus ojos en el retrovisor ... cuando una frase de Antonio Machado invade su memoria ... *“Al andar se hace camino y al volver la vista atrás, se ve la senda que nunca se ha de volver a pisar ...”*.

Habían pasado 37 años de un largo caminar desde la granadina calle Afán de Rivera en la que nació, hasta llegar a estudiar Medicina en la complutense madrileña y poder pronunciar el Juramento Hipocrático como miembro de la promoción de 1967, y catorce años de esfuerzo, curtiéndose a pie de obra, para oposición a oposición —llega a contabilizar 14 superadas con éxito— ir subiendo lentamente los escalones del escalafón en su Universidad de origen y en uno de los Hospitales más conocidos por la Medicina española, el San Carlos de Madrid.

El plomizo asfalto de aquella fría mañana de invierno reflejado en el espejo, representaba para el conductor, lo que le mantendría unido al punto central de la imagen, el lugar que le había permitido casi tocar la cima, la ciudad que dejaba, que poco a poco iba siendo más distante, pero giro la cabeza y al mirar a las ocupantes del asiento trasero, a la persona que conducía aquél coche le vino a la memoria, lo que había dejado allí, lo que nunca volvería a tener ... respiró profundo, trago saliva y giro la cabeza al frente con un pensamiento ... *Vuelvo a Granada, vuelvo a mi hogar...* pero como sigue la canción de Miguel Ríos, quería que, ... *el tren fuera muy despacio, había tiempo para llegar.*

El destino de aquel viaje era la Universidad de Granada a la que el conductor, Francisco González Gómez, se incorporaba después de obtener, por concurso-oposición, la plaza creada de Prof. Agregado a la Cátedra de Obstetricia y Ginecología ocupando, además, inicialmente, plaza como Jefe de Sección del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico S. Cecilio.

La Universidad española y sus Hospitales Clínicos mantenían, en aquellos momentos, una estructura y un funcionamiento que tal vez el adjetivo al que más se aproxime, sea “patriarcal”, que contribuía a que sus miembros consideraran como heredad su pequeña parcela, soñando, tuvieran o no los requisitos necesarios, el ascender en el escalafón; en ese contexto, la llegada del joven agregado a la Universidad granadina, se ve más como amenaza, que como oportunidad.

Para Napoleón *“era mal soldado el que no aspiraba a ser general”* y si es cierto que la actitud conformista de no aspirar a llegar a la cima no mueve el mundo, no es menos cierto que, *“aunque hay que tener aspiraciones elevadas, son también aconsejables unas expectativas moderadas y unas necesidades pequeñas”* (Heinrich Von Stein). La ambición en sí misma, no es mala, con palabras de Montesquieu *“el hombre no es desdichado a causa de su ambición, es desdichado cuando esta lo devora”*.

La incertidumbre que genera la llegada del profesor agregado, debemos contextualizarla en el marco de la incertidumbre del propio país fruto de la cascada de importantes acontecimientos políticos, ajenos al Prof. González, pero que también repercuten en su status. Se incorpora a su puesto de trabajo en enero y el 29 de ese mes, Adolfo Suárez dimite como Presidente del Gobierno; el 23 de febrero se produce el

intento del golpe de estado y el 22 de junio de aquél mismo año, se promulga la Ley del Divorcio. En febrero de 1982, el BOE publica el Estatuto de Autonomía de Andalucía y en el mes de marzo por concurso-oposición, el Prof. González ocupa la plaza vacante de Jefe de Servicio del Hospital Clínico, haciéndose cargo del Servicio de Obstetricia.

Antes de finalizar el 82, un nuevo cambio político esperaba al país, el 2 de diciembre Felipe González llega a Presidente del Gobierno y 9 meses después, 25 de agosto de 1983, el BOE publica la Ley Orgánica de Reforma Universitaria, por la que el Cuerpo de Agregados de Universidad desaparece, quedando integrados los agregados existentes, al cuerpo de Catedráticos de Universidad, circunstancia que modifica nuevamente la situación del ya Jefe de Servicio.

Dulcificados con el nacimiento de su cuarta hija, dos años y medio complejos para todos, cuya interpretación para algunos se ajusta bastante a una frase pronunciada por Winston Churchill *“la cometa se eleva más alto en contra del viento, no a su favor”* y en los que se incrementan las incertidumbres, ya que como decía Heródoto, *“el más acerbo dolor entre los hombres es el aspirar a mucho y no poder nada”*.

Llega 1984 trayendo bajo sus alas dos hechos trascendentales para muchos de los que hoy nos encontramos aquí: en el marco universitario, el Claustro Constituyente encargado de elaborar los Estatutos de la Universidad de Granada y de la elección del Primer Rector de acuerdo a ellos y en el marco hospitalario, la cesión demanial del Hospital Clínico a la sanidad pública, pasando a depender del Servicio Andaluz de Salud. Acontecimientos que si bien a nivel del departamento docente, solo contribuyeron a incorporar en su funcionamiento un primer Consejo de Dpto. formado por todo el profesora-

do y dirigido por el Prof. Salvatierra, a nivel hospitalario dieron como consecuencia cambios de mayor calado: desaparece nuestro laboratorio de Anatomía Patológica y el laboratorio de Citologías, que quedan incorporados al Servicio de Anatomía Patológica del propio Hospital; desaparece el laboratorio Anexo a la Unidad de Cuidados intensivos fetales, encargado del estudio de los líquidos amnióticos, que queda asumido por el laboratorio general, la modificación en la sistemática las consultas y su posterior traslado al Centro Periférico de Especialidades del Zaidín, hacen desaparecer la Unidad de Cuidados Intensivos fetales y la Unidad de Ecografía.

Pese a la conmoción general, departamental y a los recortes, en ese período nuestras consultas se dotaron de ecógrafos, siendo el Hospital Clínico el primero en Granada en tener ecógrafos con sondas vaginales y en 1986, se abre una consulta dedicada al Diagnóstico Prenatal de Defectos Congénitos, la primera que hubo en esta ciudad y que fue el inicio de lo que después sería la Primera Unidad de Diagnóstico Prenatal de Andalucía.

Si el Hospital Materno-Infantil había sido pionero en la sanidad pública granadina en los procedimientos de Reproducción Asistida, en tiempos difíciles para el Clínico, desde la Jefatura de Servicio de Obstetricia, se consiguió para él y que se mantuviera en él, ya que hubo intentos de trasladarse con ella a la Ciudad Sanitaria, la Unidad pionera de Diagnóstico Prenatal de Andalucía.

La ley promulgada en agosto del 83, la LRU, trajo consigo otro hecho trascendente para el grupo humano que formábamos parte del Dpto. de la Universidad de Granada, la jubilación de los catedráticos se produciría al cumplir los 65 años y el 19 de marzo de 1987 llegó y con él, la jubilación del

Prof. Salvatierra, quedando el Prof. González Gómez, como Director del Dpto. docente y poco después, como Jefe del Dpto. Hospitalario, por la renuncia voluntaria del Prof. Malde a la Jefatura del Servicio de Ginecología.

Uno de los individuos con mayor coeficiente intelectual, Albert Einstein, decía con frecuencia, “*en medio de la dificultad yace la oportunidad*”, y el nuevo Director del Dpto. Docente no la pierde, apuesta por el manejo de los defectos congénitos y organiza el Symposium Internacional sobre Diagnóstico Prenatal y Terapia Fetal, fruto del que en 1988, ve la luz un libro con el mismo título, publicado por la Universidad de Granada y en ese mismo año, se desplaza hasta S. Francisco, para de la mano del Prof. Golbus conocer las técnicas de cirugía fetal intrauterina y poderlas incorporar a la Unidad, técnicas que junto a algunos miembros de esta Academia, Prof. Raimundo de Carlos, Prof. Ros, al Prof. García Gil, al Dr. Salamanca y a mí, trató de poner en marcha, familiarizándonos con ellas en el quirófano de cirugía experimental del Dpto. de Cirugía de la Facultad.

Dotado ya el Dpto. Hospitalario de la Unidad de Diagnóstico Prenatal, la incorporación al Dpto. docente del Dr. Motos Guirao permite que la unidad tenga un genetista.

En 1989 se crea el Grupo de Investigación 3092 de la Junta de Andalucía dedicado a la Fisiopatología de la Reproducción Humana: Inmunología, Diagnóstico Prenatal y Reproducción Asistida, dirigido por el Prof. González.

Lo que había comenzado como una simple consulta había pasado a ser una unidad que investigaba, publicaba, que colaboraba y con la que se contaba en los cursos, reuniones y congresos sobre Defectos congénitos, llegando a organizar

el IV Congreso Nacional de la AEDP y I Jornadas ibéricas de Diagnóstico Prenatal en 1991.

Fructíferos años de trabajo en los que, en aquella unidad dotada con un ecógrafo con sonda vaginal, comenzó a intuirse la importancia que con posterioridad tendría y hoy tiene la ecografía del primer trimestre del embarazo, y expectativas y posibilidades que se vieron incrementadas cuando en 1992 se la dota con el primer ecógrafo con sonda vaginal y döppler-color de Andalucía. Gracias a aquel casi monstruoso Quantum 2000 y la incorporación del döppler-color no solo a las exploraciones del diagnóstico prenatal, también a las del primer trimestre y a las de la Medicina Perinatal, al Hospital Clínico de Granada, se le conocía no solo entre los pioneros en el estudio de los Defectos congénitos, sino también entre los pioneros del döppler en Obstetricia, que en junio de ese mismo año organiza un curso sobre “Avances en Ecografía y Döppler en Obstetricia y Ginecología”, anticipándose a los cursos sobre döppler-ecográfico en nuestra especialidad, que el pionero español del procedimiento, nuestro recordado Prof. Luis Mercé Alberto, comenzaría a impartir en la Clínica Universitaria de Navarra un año después.

Isabel II en su discurso con motivo de su 40 aniversario como reina de Inglaterra, en noviembre de 1992, popularizo la expresión “*agnus horribilis*”, y 1993 económicamente fue uno de los años más difíciles para el país, con un incremento de las tasas del paro al 24% y un 13 de mayo, conocido como el “*jueves negro*”, día en que el gobierno se ve obligado a devaluar la peseta. En ese año, la Sección de Ecografía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, realiza su Décimo quinta Reunión Nacional, en Granada, con la organización y la Presidencia del Congreso a cargo del Prof. González.

Pero aquél Congreso, que traía para el Dpto. y para la Facultad de Medicina algo bueno, la venida a él del Prof. Assim Kurjak, Director de la Escuela Internacional de Ultrasonidos Ian Donald, con la propuesta de que la Unidad de Diagnóstico Prenatal del H.Clínico, fuera la Sede Nacional de dicha Escuela, llegó en un mal momento personal para el Presidente del evento, el prematuro y repentino fallecimiento en Lisboa de uno de sus hermanos y el nombramiento de un nuevo Director del Dpto. docente. Gracias al oportuno é inestimable apoyo del entonces Decano de la Facultad y hoy Presidente de esta Academia, Prof. Antonio Campos, Granada fue la primera Sede Nacional de la Escuela Ian Donald de Ultrasonidos y organizaría los cursos de los años 93, 95 y 97 de dicha Escuela.

Si como decía Marco Aurelio *“Nada le sucede al hombre que su naturaleza no esté preparada para superar”*, estos 12 años en la vida del Prof. González, ponen de manifiesto que aunque *“No hay árbol que el viento no haya sacudido”* (Proverbio Hindú), tiene una espalda fuerte, capaz de soportar sacudidas personales y profesionales y una mente abierta, con la habilidad y la capacidad de crear, aprovechando las ocasiones favorables.

Voltaire definía la suerte, como *“lo que sucede cuando la preparación y la oportunidad se encuentran y se fusionan”*. Aunque muchos digan que el esfuerzo es cuestión de suerte, pocos reconocen que la suerte es cuestión de esfuerzo: un libro, 9 capítulos en libros, 36 artículos publicados, 10 de ellos en revistas de gran impacto como el Prenatal Diagnosis o el Ultrasound Obst.Gynec., 2 videos, 3 Tesis Doctorales y 89 ponencias y comunicaciones a Congresos, que llevaron el nombre de nuestra Universidad de Moscú a Bombay, pasando por Eslovenia, Helsinki, Budapest, Milán o Bari, ¿fueron solo

suerte? podríamos preguntarnos ... tal vez una afirmación de Asimov tenga la mejor respuesta “*La suerte solo favorece a la mente preparada*”.

Una mente intuitiva, preparada y abierta la del Prof. González, que en sus 6 años de Director del Dpto. docente de la Universidad de Granada, no solo incorporó entre su personal a un genetista, aceptó el cambio de área de conocimiento desde Enfermería al Prof. Jesús Florido Navío y fue el primero de la Facultad de Medicina en contratar como Profesores Asociados de Ciencias de la Salud a facultativos del Materno-Infantil de Granada; el entonces Jefe de Servicio Dr. Miranda y el Dr. Parrilla, fueron incorporados al Dpto. docente, adelantándose casi 20 años a lo que ha sido la filosofía de la Facultad de Medicina a lo largo del decanato del Prof. Sánchez-Montesinos.

Y una mente abierta, dispuesta a seguir avanzando, y a la que en al año 1995, se le ofrece la oportunidad de poner en marcha la Unidad de Reproducción Asistida que la entonces Clínica Inmaculada de Granada quería incorporar a sus servicios. Tras un año de preparación, en enero del 1996, se inaugura la unidad, que fue en sus primeros años la de referencia de ASISA en Andalucía y unidad en la que a las Inseminaciones Artificiales y las Fertilizaciones “in vitro” clásicas, que eran los procedimientos utilizados en aquellos momentos, se fueron incorporando los nuevos procedimientos, conforme fueron desarrollándose. Esta unidad, de la que hoy forma parte como bióloga Paloma, la menor de las hijas del Prof. González, y que ha conseguido hasta la fecha más de 1000 nacidos vivos y sanos y ha sido la primera en Granada en incorporar la Vitricación de ovocitos.

Su incorporación al mundo de la Reproducción Asistida, no representó para el Prof. González el abandono del

Diagnóstico Prenatal, ya que la Unidad Hospitalaria del Clínico seguía existiendo, seguía siendo la Sede de la Escuela Ian Donald y seguía dando frutos, es que, además, la Unidad de Reproducción era la encargada de las pruebas invasivas de Diagnóstico Prenatal generadas en ASISA-Granada.

En 1999 organiza y preside el único Congreso que la Sociedad Europea de Ginecólogos y Obstetras ha celebrado en España hasta la fecha, el Décimo cuarto Congreso Europeo y un año después, poco antes de que se lleve a cabo la vinculación entre puesto hospitalario y docente, solicita la excedencia como Jefe del Dpto. Hospitalario, manteniendo tareas docentes hasta su jubilación en el 2008 y manteniendo sus tareas asistenciales en la Unidad de Reproducción. Pocos años después de su excedencia hospitalaria, la Sede Española de la Escuela Ian Donald de Ultrasonidos, fue trasladada a Barcelona.

Bajo el atrayente título “*El Camino a la Vida: La Reproducción y el nacimiento, una gran aventura*”, el Prof. González, partiendo de algo sin resolver, el origen de la vida, y de las hipótesis científicas sobre las “moléculas replicadoras” capaces de transmitir la información de generación en generación, nos conduce al fascinante proceso de la Reproducción Humana, que el hombre ha tratado de conocer y explicar a lo largo del tiempo y cuya complejidad es tan amplia, que a día de hoy la Ciencia reconoce, solo conocer la punta de un inmenso iceberg.

En el recorrido histórico que el académico electo hace en su discurso, vemos cómo, aunque desde el siglo VI AC. Pitágoras preconizara que “*todos los seres se desarrollan a partir de semillas*”, pasaron muchos años hasta llegar al “*Omne vivum ex ovo ex vivo*”, consecuencia de los experimentos de

Redi (1626) y como la contribución del microscopio y de la anatomía microscópica, en el s. XVII, permitieron descubrir la existencia de las células germinales. El empirismo racionalizado del XVIII, el denominado “siglo de las luces”, conduce a la conversión de la experiencia en experimentación, permitiendo que lo que con anterioridad la medicina judía del s. XV llegó a realizar intuitivamente, la Inseminación Artificial, sea la primera técnica de reproducción asistida científicamente controlada.

Será necesario llegar a finales del s. XIX y primera mitad del s. XX, para que el avance en otras parcelas médicas, permitan conocer la gametogénesis, el ciclo ovárico, las hormonas sexuales, sus mecanismos de control, el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, en definitiva, los mecanismos fundamentales que permiten la reproducción humana.

Como el Prof. González termina de exponernos, aunque en ese período de tiempo la Inseminación artificial comenzó a realizarse con éxitos y comenzara la posibilidad de almacenamiento de los espermatozoides, permitiendo que en 1963 comenzara su Criopreservación con Nitrógeno líquido, no será hasta el último cuarto del siglo pasado, cuando realmente se desarrolle lo que hoy conocemos como Reproducción Asistida ya que, no solo preciso de años de experimentación de los biólogos en sus laboratorios, sino también del desarrollo de la Cirugía Laparoscópica, ya que las captaciones ovulares comenzaron a realizarse por este procedimiento, y del posterior desarrollo de la Ecografía vaginal, procedimiento por el que se realizan hoy.

Paralelamente, la contribución de Semmelweis en 1847 con la introducción de asepsia en los paritorios, había conseguido mejorar la mortalidad materna por fiebre puerperal, pero

la Obstetricia seguía teniendo un gran caballo de batalla, las altas tasas de mortalidad perinatal. Con palabras del obstetra uruguayo Armando Olveira Ramos, *“El 10 de junio de 1947 la Obstetricia abandonó su antiguo carácter exclusivamente materno, para introducirse en el inexplorado mundo del feto, hasta entonces oculto para la observación clínica. Esa tarde un ginecólogo uruguayo realizó una punción intrauterina, y obtuvo el primer registro de presión amniótica en el mundo. Su nombre: Hermógenes Álvarez. El lugar: una sala de maternidad del Hospital Pereira Rossell de Montevideo”*; así nació la Fisiología Obstétrica y la Medicina Perinatal en el mundo. La incorporación al equipo del fisiólogo Roberto Caldeyro Barcia permitió el desarrollo de la Cardiotocografía, procedimiento que, unido a la técnica del microanálisis de sangre fetal para el estudio del equilibrio acido-base del también miembro de aquel equipo E. Saling, consiguieron reducir la principal causa de la morbi-mortalidad perinatal, la hipoxia. Pero el inquieto Prof. Álvarez, no solo fue el primero en llegar a la cavidad amniótica, fue el primero en realizar una amniocentesis y el primero que en 1964 obtiene vellosidades coriales para su estudio con microscopía de contraste de fases desarrollando la biopsia placentaria, precursora de la actual biopsia corial.

La incorporación de los Ultrasonidos a la Medicina por Ian Donald en 1958, la aplicación a la evaluación del feto intraútero en los años 70 y la evolución técnica de los ecógrafos, fueron permitiendo el poder hablar del feto como paciente y el conocer mejor su morfología.

Si con el nacimiento en 1978 del primer ser humano conseguido por fertilización “in vitro”, parecía que se había tocado techo, en su discurso el Prof. González Gómez, nos muestra el casi vertiginoso avance que en 38 años han tenido los procedimientos de Reproducción Asistida de manera que

hoy, es la Inyección Intracitoplasmática del espermatozoide, ICSI, el procedimiento, que bien de forma exclusiva o bien de forma mixta con el clásico, la forma de conseguir la fecundación y como se han ido mejorando los medios de cultivo o se trata de mejorar la implantación valorando mejor el momento de la transferencia, seleccionando los mejores embriones o facilitando la Eclosión también de forma asistida.

Si hoy los escasos días entre captación ovular y transferencia del embrión se consideran importantes para mejorar los fallos de implantación, la evolución de la ecografía ha permitido el mejor conocimiento del comportamiento y la morfología del feto intraútero, la posibilidad de conocer su desarrollo “in vivo” desde la implantación y la posibilidad de obtener material fetal para su estudio, permitiendo incorporar a la Obstetricia algo de lo que carecía hace 30 años, el diagnóstico precoz de los Defectos Congénitos.

Reproducción Asistida y Defectos Congénitos, conceptos y técnicas que se fusionan en el Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP), procedimiento utilizado desde el año 1989.

El magnífico recorrido que nuestro ya Académico hace de los avances médicos en los conocimientos del proceso gestacional, lo que conceptualmente conocíamos como Obstetricia, nos permite decir que, en el s. XXI, deban ampliarse hasta el momento inicial del desarrollo humano, la fecundación, sea cual sea el procedimiento por el que esta se consigue y que la concepción global de la especialidad propuesta por el Prof. Botella Llusía en la última edición de su “Tratado de Ginecología” en 1993 para que pasara a denominarse Medicina Reproductiva o Medicina de la Reproducción, no era una quimera, es una realidad, cada vez más necesaria.

Del Registro SEF del 2014 y agrupando los resultados de la totalidad de procedimientos con técnicas de fecundación “in vitro” se desprenden algunas de las repercusiones obstétricas de la reproducción asistida: un 20,1% de gestaciones abortivas y/o ectópicas; un 20,61% de gestaciones múltiples y una tasa de cesáreas del 50,9%. De los nacidos vivos que conocemos la edad gestacional al nacimiento, el 21,23% (n = 4181) fueron prematuros, naciendo antes de la 37 semana de gestación y de ellos el 21,76% (n = 910) fueron grandes prematuros, nacidos entre la 20 y la 32 semana de gestación.

Los ciclos realizados para Diagnóstico Gestacional Preimplantatorio (DGP), procedimiento para el diagnóstico de alteraciones cromosómicas y génicas transmisibles, representaron el 4,5% del total, pero mientras esas dos indicaciones fueron el motivo del procedimiento en el 10,8 y el 10,4%, respectivamente, la indicación prioritaria no estaba ligada a fallos de implantación o a abortos de repetición previos, el 40,2% de los ciclos tuvo como indicación, la edad materna avanzada, indicación más propia de los procedimientos de Diagnóstico Prenatal, que de los de Reproducción Asistida.

Repercusiones e imbricaciones a las que, como ha planteado en su discurso, pueden unirse otra serie de aspectos sociales, éticos, morales e incluso económicos. Según el Registro SEF-2014, en las 34.342 transferencias realizadas solo en ciclos de fecundación asistida (FIV+ICSI/Mixta) con oocitos propios y no criopreservados, los embriones transferidos fueron 62.140, de los que solo el 16,56% (n = 10.203) llegaron a ser un recién nacido vivo, perdiéndose por tanto un total de 52.847 embriones y generando además esos ciclos, 69.039 embriones que fueron criopreservados.

El número de ciclos de Fecundación asistida en mujeres con edad de igual o superior a los 40 años representó el 28,49%

del total de los ciclos realizados ($n = 33.253$, $T = 116.688$) y de ellos, el 59,65% correspondieron a ciclos con donación de ovocitos frescos o criopreservados. De los 5.188 nacidos en programas de OVODON, el 35,56% ($n = 1845$) fueron prematuros y de ellos el 24,44% ($n = 451$) grandes prematuros. Prematuridad y gran prematuridad, superior a la generada por mujeres más jóvenes, generada por técnicas que en el 80% se realizan en centros privados, en los que no se suelen controlar las gestaciones ni atender los partos y recién nacidos, que su inmensa mayoría, pasan a cargo de la sanidad pública, al carecer la privada de las unidades de cuidados intensivos que estos grandes prematuros precisan.

Aspectos todos ellos, en los que en algún momento las Reales Academias de Medicina y Cirugía Españolas deberían pronunciarse y para los que esta Real Academia ha elegido, como hemos comprobado, a un buen conocedor no solo de los procedimientos, sino de aspectos más controvertidos del hoy y el mañana de la Reproducción.

El Prof. Hermógenes Álvarez, decía con mucha frecuencia “*Comencé siendo cirujano, seguí cuidando la salud de las madres como obstetra y terminé como pediatra vigilando la salud del feto dentro del útero*”; y hoy amigo Paco yo podría concluir modificando la frase diciendo, el Prof. González Gómez “*Comenzó como cirujano, siguió cuidando la salud de las madres como obstetra, continuó como pediatra cuidando la salud del feto intraútero y terminó en la gran aventura del inicio del desarrollo humano “... pero hoy no terminas, hoy comienzas una nueva etapa, la de Académico Numerario, sin duda un privilegio y un honor que pocos tienen la oportunidad de vivir, pero como dejó claro en una entrevista, siendo Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina, el Excmo.D. Manuel Díaz-Rubio, las Academias no son*

un cementerio de elefantes, son instituciones que sirven a la sociedad, con el compromiso de fomentar la excelencia y la cultura médicas en todas sus facetas y en las que se trabaja aportando, aprendiendo y compartiendo el conocimiento de todos con todos, de una forma reflexiva, libre, independiente y rigurosa.

La Institución se enriquece hoy con lo mucho que tú puedes aportarle, motivo por el todos los que formamos parte de ella nos alegramos de tenerte entre nosotros, solo me resta decirte, en nombre de todos tus ya compañeros de Academia, ¡Bienvenido!, a la que ya es tu casa.

He dicho.

