

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA
DE GRANADA Y ANDALUCIA ORIENTAL

DISCURSO DE INGRESO

Pronunciado por el Académico Electo
ILMA.SRA.D^a ROSA MARIA SABATEL LÓPEZ

**MEDICINA DE LA REPRODUCCION Y
CUATRO REINAS ESPAÑOLAS**

CONTESTACIÓN

Del Académico Numerario
EXCMA.SRA.D^a MARIA DEL CARMEN MAROTO
VELA

9 de Abril



Granada 2010

*A mis padres
y todos los Sabatel y López-Franco que
dedicaron y dedican su vida a la Medicina*

INDICE

I.- Preámbulo

II.- Medicina de la Reproducción y cuatro Reinas Españolas

II.1.- Introducción

II.2.- Algunas causas Esterilidad y de defectos Congénitos: Medicina de la Reproducción hasta el Renacimiento

II,2, 1.- ISABEL “La Católica”.

**II, 2, 1,1.- Esterilidad de origen masculino:
Impotencia y Síndrome de Klinefelter.**

**II, 2, 1,2.- Trastornos autosómicos dominantes:
Síndrome de Waardenbung**

II,2, 2.- GERMANA DE FOIX.

**Esterilidad de origen femenino: Disfunción
Ovulatoria**

II,2, 3.- MARIA TUDOR

**Esterilidad de origen tubárico y/o
Fallo Ovárico Precoz**

II, 3.- Evolución de la Medicina de la Reproducción del S.XVI al S.XX

II.3.- VICTORIA EUGENIA DE BATTENBERG.

**Trastornos recesivos ligados al cromosoma X:
Hemofilia**

III.- Epilogo

IV.- Bibliografía

I.- Preámbulo

Excma.Sra. Presidenta de la Real Academia de Medicina y Cirugía del Distrito de Andalucía Oriental

Excmo. Sr.Presidente del Instituto de Academias de Andalucía.

Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos de esta Institución y de otras Academias

Ilmas.Autoridades

Presidente de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

Compañeros del Equipo Decanal, del Dpto. de Obstetricia y Ginecología, de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

Familiares,

Amigos,

Señoras y Señores.

El devenir del individuo, no es fruto de la casualidad, como dijera TENNYSON “somos *parte de todo lo que me nos hemos encontrado*”, somos la consecuencia de muchos factores, genéticos y ambientales y son estos últimos los que han permitido el que hoy me dirija a tan excelso auditorio, en lo que será la incorporación de un nuevo miembro a esta Institución; agradable e inmerecido honor, para este metro y medio de persona, más atribuible a razones afectivas, que a méritos propios.

Mi faceta de profesional de la Obstetricia y Ginecología, me ha brindado la gran suerte de acercarme a lo más importante de algunos de los miembros de esta Academia, sus familias; con otros los lazos afectivos nacen del haber recibido sus enseñanzas como alumna; con alguno

la afición común, que durante años nos ha permitido compartir barrera en el tendido 2 del coso del Dr.Oloriz y para muchos otros es, sin duda, el recuerdo de mi padre ... como ven: hijos, nietos, aficiones ó antecedentes familiares , motivos todos ellos más próximos al corazón de vuestras Excmas e Ilmas señorías, que a merecimientos de la que habla y que agradece, también con el corazón.

Decía HORACIO “*Feliz el hombre y solo él feliz, que puede llamar suyo al día de hoy,...*”, día que no hubiera sido posible si tres Iltes académicos de número no hubieran avalado la propuesta. A los tres mi gratitud por su actual apadrinamiento y por su huella de siempre; como ya comenté en su momento con uno de ellos, son personas a las que debo muchas otras cosas. El Excmo. Sr.D.Enrique Villanueva Cañadas fué mi profesor de Medicina Legal y en este momento es para mi la representación de todas las personas de las que aprendí, de todas las personas que moldearon mi forma de ser y de entender no solo la vida sino la Medicina: una aragonesa grande de espíritu y noble de corazón, cariñosa, ingeniosa, servicial, pero a la vez terca en sus convicciones, valerosa, luchadora y un granadino amante de su familia y de la Medicina como pocos, sin por ello abandonar sus aficiones a cualquier manifestación artística, especialmente a la pintura, aficionado al bricolaje, a los toros y al Barça; trabajador, inteligente, estudioso, minucioso, responsable, fiel a sus creencias y muchas veces incomprendido – no solo representa a mis padres, también a mi colegio la Compañía de Maria, Institución que ya en 1607 fué capaz de articular en su docencia, la fe católica con el humanismo, las audacias calvinistas en la educación de la mujer, la experiencia ignaciana y el sistema pedagógico de los jesuitas, tratando de dotarlas de las herramientas éticas e intelectuales necesarias, que les ayuden a su propio valer como mujeres, a mis profesores de Facultad: D.Carlos Osorio Pelaez, D.Juan Antonio Ortiz Picón, José M^a Genís Gálvez,

José M^a Castro, D.Emilio Muñoz Fernández, José M^a Peco Malagón, D.José de la Higuera Rojas, D. Julio Peláez Redondo, D. Emilio Durán, D.Vicente Salvatierra Mateu, D.Ignacio Arcelus Imaz, José M^a García Gil, D.Buenaventura Carreras Mata, D.Miguel Ciges Juan, D.Antonio Galdó Villegas, D.Luis Rojas Ballesteros, D.Gonzalo Piédrola Angulo, D.Ramón Gálvez y nuestro padrino D.Felipe de Dulanto y Escofet ; a mis entrañables compañeros de carrera: D.David Aguilar Peña, D.Enrique Gálvez Hernández, D. Alejandro Bonnetti Munnigh, D^a Trinidad Caballero Morales, D.Esteban Rodríguez Ocaña, D. Enrique García Olivares, D.Enrique Herrera Ceballos, D.Mauricio Conde Otero, D.Aureliano Enríquez de Luna, D.Francisco Rodríguez Cuartero, D^a M^a Amelia López Cueto, D.Rafael Peñafiel Marfil, D^a Pilar Burkhard Pérez, D^a Concepción Robles Vizcaíno, D.Juan José Rodríguez Escobar, D. José Manuel Quesada Moya, D^a Carmen Dulanto Campos, D^a M^a Angustias Sabatel Gómez-Román, D^a M^a Angustias Acosta Collado, D.Antonio Galdeano López, D.Pedro Ballesteros García, D^a Elena Torres Vela, D.Jesús Florido Navío, D.Alfredo Sánchez Navajas, D. Maimón Abdelkrim Sebti, D.Antonio Ruz Téllez, D.Luis Pérez Bryan, Halfner, D.Manuel Bueno Núñez, D.Patricio Sánchez Asensio, D.Amador Viciana Martínez... a mis compañeros de Departamento: D.Francisco Vergara Sánchez, D.Pedro Ación Álvarez, D.Tomás Segura Sánchez, D.Miguel Dolz Romero, D.Francisco Valdivieso Pérez, D.Adolfo Montero Peña, D.Angel Girona, D.Napoleón Fernández-Oré, D^a Jutta Mederer, D^a Amalia Jiménez García, D.Bolivar Serje Pérez, D.Rafael Comino Delgado, César Chung Serrano, D.Estanislao Beltrán Montalbán, D.Miguel Ángel Simón Ezeyza, D.Gerardo Esteva, D.José Sánchez Garzón, D.Manuel Gallo Vallejo, D.Juan Ramos, D^a Enriqueta Barranco, D.Francisco Rodríguez Arroyo, D.Egmidio Luque, D.Juan Alfredo García Martínez, D.Matias Jurado Chacón ... al gran elenco de seres humanos, que me dieron lo mejor

que tenían y de los que aprendí que: la rectitud y la seriedad no están reñidas con la alegría, que el esfuerzo personal es la base de muchos logros, que no existen enfermedades sino enfermos, que el ser humano no es solo la suma de huesos, músculos, aparatos y sistemas independientes, es un todo regido por la cabeza y en el que cualquier pieza del engranaje influye sobre las demás, que el ejercicio digno de la profesión tiene mucho de renunciaciones y sacrificios y que en la medida de lo posible el médico debe desarrollar un sexto sentido para acercarse al que lo pasa mal. Prof.Villanueva, en representación de todos ellos, recoja mi agradecimiento por todo lo que me transmitieron.

Del Ilmo Sr.D.José Luis Malde Veiga no solo aprendí Ginecología, posiblemente cosas más trascendentes. Si algo nos enseñó a quienes tuvimos la suerte de compartir Departamento con él, fué el respeto y el cariño al maestro. D.José Luís adoraba al Prof.Salvatierra con un desinteresado cariño casi filial, que muchas veces no llegábamos a comprender los más pequeños. Del Prof.Malde siempre se dijo, se dice y se dirá que es un caballero y un señor. Fué en 1979 cuando comprendí el por qué de lo que de él se decía. Gracias Prof.Malde por su actitud, su ecuanimidad y su lección de honestidad de aquel 28 de Diciembre, enseñanza que, moralmente dió lugar a que rechazara, poco tiempo después, la mejor oferta profesional que nunca me han hecho y decidiera quedarme en el servicio y junto a la persona con la que me había formado, el Prof. Salvatierra. Gracias D.José Luis por su inmerecido cariño y por ser, de las pocas personas del Departamento que compartimos, que jamás me fallo, sin pedir nada a cambio.

Con el Ilmo. Sr.D. Enrique Gálvez Hernández, compartí Facultad, viajes é incluso veranos. Su entusiasmo cuando hablaba de lo que hacía con el Prof. Fernando de la Fuente y su continuo martilleo sobre las bondades de la

especialidad, no cayeron en saco roto. Gracias Enrique por hacerme participe de tus inquietudes, que contribuyeron a que tomara una decisión de la que no me arrepiento, y de la que siempre digo que volvería a tomar si volviera a nacer, ser ginecólogo.

Como indica BERNARDEZ al final de unos de sus sonetos "*lo que árbol tiene de florido, vive de lo que tiene sepultado*" y aunque este árbol, solo muestre una floración incompleta, no quiere olvidar, en estos momentos, a otra parte del abono que recibió. Con el Prof. Salvatierra entre en esta Facultad, formando parte de la 1ª Promoción del Plan de estudios que el diseño como Decano, fui su alumna no solo de Obstetricia y Ginecología, sino también en las opcionales de Tocurgia y Sexología; con el me forme como especialista en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico , en los años de R2 y R3 fuí la encargada de proyectarle las diapositivas en sus clases de la Facultad; fué codirector de mi Tesis Doctoral defendida en 1980, compartí grupo de clases con él desde 1984 hasta su jubilación y tuve el honor de ser la persona que le ayudo en su ultima intervención en los quirófanos del Clínico, como jefe del Departamento asistencial una larga convivencia y muchas vivencias con D.Vicente como centro, cargadas de emociones y recuerdos, difíciles de resumir para mí en estos momentos, pero que me permitieron conocer muchas facetas de una misma persona: el maestro a quién seguir, el trabajador al que imitar, el estudioso y el orador al que copiar, pero a la vez su dualidad de carácter: firmeza y debilidad al unísono. A D.Vicente y a su forma de ser le debo mucho y aunque en algunas ocasiones me tensara demasiado la cuerda, nos respetamos y nos tuvimos mutuo cariño; como dice el refrán "quien más te quiere, te hará llorar" y en estos momentos mi gratitud y mi recuerdo a quién pocas veces me lo puso fácil, siendo capaz a la vez de darme muchas muestras de la primera parte del refrán.

A mi entrañable compañero de fatigas, Prof. José Luís Cuadros López, lo conocí siendo Médico Rotatorio del Hospital Clínico. Con él comencé a familiarizarme con la Histopatología de la placenta; mi Tesis Doctoral fué la primera que él dirigió. De tí José Luis aprendí: tenacidad y capacidad de respuesta frente al fracaso; el Prof. Luis Navarrete me enseñó Cardiotocografía y pasión por la Medicina Perinatal; un uruguayo, el Prof. Hérmógenes Alvarez, Histopatología placentaria con microscopía de contraste de fases y el que la sencillez en el ser y en el estar no son sinónimos de desconocimiento o incompetencia; mi recordado Antonio Belda que la templanza y la paciencia son consustanciales del buen arte de partear y al Prof. González Gómez debo una gran parte de mi formación quirúrgica, de mi afición a la Ecografía, la oportunidad de poner en marcha el primer ecógrafo con döppler-color que llegó a Andalucía en 1992, el haberme hecho cargo de la Unidad de Diagnóstico Prenatal del Hospital Clínico durante 4 años , la posibilidad de mi formación en técnicas de reproducción asistida y mi trabajo en una Unidad de Reproducción asistida, la de la Clínica Inmaculada de Granada, durante 2 años.

“Cuando negros nubarrones ensombrecen nuestros días y nuestras noches parecen más oscuras que un millón de medianoches, recordemos que existe una poderosa y benévola Providencia en el universo, capaz de abrir un camino dónde no hay camino posible, y de transformar un oscuro ayer, en una luminosa mañana”; este pensamiento de MARTIN LUTHER KING me lleva de la mano a expresar mi gratitud a la benévola Providencia que permitió alguna circunstancia más. El entrar a formar parte de la Junta Directiva de la Sección de Ecografía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetrícia en 1998, pocos meses después de haber conseguido mi excedencia del Hospital Clínico, y la posterior elección como Tesorera de la Sociedad, ha sido la luz que abrió el camino, el motor y el abono de los últimos 12

años. Serían muchas las personas a recordar y para no olvidar a nadie, nuestro secretario, Prof.Luis Mercé Alberto, querido y entrañable compañero de proyectos, ilusiones y sueños, se tú quién recoja mi gratitud y mi amistad hacia todos vosotros.

LUIS DE LEZAMA en su Rosa de David, hablando de las ilusiones y los proyectos del hombre indica que: “*Una parte de la felicidad está en tener por delante un proyecto apasionante*”, yo diría que “Una parte de la felicidad está en tener un hoy con proyección de futuro”. De mi apasionante hoy forma parte, sin duda, nuestra Facultad y su Equipo Decanal, con el Ilmo.Sr.D. Indalecio Sánchez-Montesinos a la cabeza. De la templanza, del talante conciliador y humanístico del Prof.Sánchez-Montesinos aprendemos, los que tenemos la suerte de colaborar con él, en momentos cruciales y, porqué no reconocerlo, complicados para la Facultad; pero su medido entusiasmo, su fortaleza prestada y su forma de hacer, poco a poco, sin prisa pero sin pausa, conseguirá su proyecto de una Facultad en la que se aprenda que la Medicina es: “*la más humanística de las ciencias y la más científica de las humanidades*”. Gracias Decano y gracias compañeros de equipo, por la felicidad que me proporcionáis.

Del hoy y del siempre participan mis pacientes: por ellas, con ellas y para ellas, sigo aprendiendo y trabajando, convencida de que el mejor factor de impacto de un profesional de la Medicina, no lo marca una publicación en el American Journal , sino la puesta al día de sus conocimientos y su hacer sobre la cabecera del enfermo. Del hoy y del siempre también participa mi familia, los que están y los que no están, una amplia saga de Sabateles y López-Franco, que los presentes aquí, me vais a permitir que identifique en Ana Mari, Ana, Luis y en Fernando, mi único hermano, fiel custodio de las enseñanzas que nos legaron nuestros antecesores médicos y también en Fernando, mi sobrino,

representante de la ya amplia tercera generación de galenos, a la que la segunda generación deberemos transmitir cuanto menos lo que nosotros recibimos: un estilo de vida médica, y un concepto osleriano de su ejercicio como arte basado en la ciencia, como profesión y no como comercio, como vocación y no como negocio, y como vocación en la que siempre hay que poner en juego el corazón a la par que la cabeza.

En ese futuro participa también la Real Academia de Medicina y Cirugía de Granada, Institución que ya me acogiera, como miembro correspondiente en el año 2004 y que hoy me abruma con el honor de concederme su sillón número 23, con el valor añadido de transformarme en la primera mujer ginecólogo académico de número de una Academia de Medicina del territorio español y me abruma, aún más si cabe, el que su Presidenta Excm. Sra.D^a M^a Carmen Maroto Vela, la primera mujer miembro de número de la Real Academia Nacional de Medicina, un símbolo y un ejemplo a seguir para cualquier mujer médico de este país, sea quién responda a este discurso. Mi reconocimiento, mi agradecimiento y mi cariño, por este lujo, Profa.Maroto.

El Ilmo Sr.D.MIGUEL LÓPEZ-FRANCO PÉREZ, Académico de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, en su ensayo "Desde la trastienda de la Medicina del siglo XX", dice: "*El saber nos hace libres; pero el saber mediatizado, condicionado, limita la libertad y agranda la dependencia*"; de mis pocos años de colaboración con esta Real Institución agradezco a todos y cada uno de sus miembros, el haberme brindado la oportunidad de recuperar de alguna forma, las sesiones clínicas que perdí con mi excedencia hospitalaria; pero por encima de esto, el haberme enseñado que, en momentos tan convulsos social, política y sanitariamente hablando, siguen existiendo Instituciones inmunes al saber mediatizado, condicionado y dependiente, que permiten alcanzar la libertad, por medio del

conocimiento independiente. Espero que el inmerecido impulso que hoy recibo de esta casa, sea el aliciente que, con mi trabajo diario, me conduzca a no defraudarla.

Como dijera D.GREGORIO MARAÑÓN

*“Vivir no es sólo existir,
sino existir y crear,
saber gozar y sufrir
y no dormir sin soñar.
Descansar, es empezar a morir “*

como secretaria de la Facultad de Medicina, doy fe, de que en el ánimo del académico electo no está el empezar a morir.

II.- MEDICINA DE LA REPRODUCCION Y CUATRO REINAS ESPAÑOLAS

II.1.Introducción.

En Enero de 2009, el Excmo.Sr.D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA, Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina, al ser entrevistado para la elaboración del artículo “La revitalización de las Reales Academias”, contestó a la pregunta ¿Para qué sirve su Academia? *“Primero diré lo que no son las Academias: no son un cementerio de elefantes”*, para continuar puntualizando: *“La Academia de Medicina sirve de mucho por su capacidad de reflexión, libertad, independencia y rigor. Como institución estatal informa a las autoridades sobre los problemas que se le consultan, pero de forma espontánea debe alertar sobre cuestiones que afectan al desarrollo de la medicina en todas sus facetas”*.

“Ciencia“ es el conjunto de conocimientos obtenidos mediante la observación y el razonamiento , sistemáticamente estructurados y de los que se deducen principios y leyes generales: a teniéndonos a esto, la Obstetricia y la Ginecología del Siglo XXI, con un conjunto de conocimientos estructurados superior a los que nunca tuvo , es hoy más Ciencia que en los 20 siglos anteriores, habiendo desarrollado parcelas altamente tecnificadas, como el Diagnóstico Prenatal o la Reproducción asistida, cuyo conocimiento se hace necesario en una parte de las reflexiones obstétrico-ginecológicas actuales y parcelas que a su vez necesitan de los conocimientos de la totalidad de la especialidad.

La Real Academia de Medicina y Cirugía del Distrito de Andalucía Oriental, como muestra de su vitalidad y como ejemplo de Institución abierta al avance de los conocimientos médicos ha decidido dedicar su sillón 23, por primera vez, a la Medicina de la Reproducción , a los aspectos médicos del procedimiento de perpetuación de la especie y por ende a la Medicina de un proceso que existe desde que los cambios climáticos del Mioceno condujeron a los homínidos a moverse entre las sabanas, debiendo sufrir el proceso adaptativo de la bipedestación, que los transformó en homínidos, pero visto desde la óptica del Siglo XXI.

¿Qué entiende el Siglo XXI por Medicina de la Reproducción? : Aquella parcela de la Medicina que se ocupa del estudio, diagnóstico y tratamiento de la pareja estéril o infértil. El avance de las técnicas de Reproducción asistida, hace hoy, de las unidades asistenciales de reproducción, unidades multidisciplinarias en las que a ginecólogos, biólogos, psicólogos y urólogos, el diagnóstico preimplantatorio está incorporando subunidades de Diagnóstico Prenatal con especial atención al manejo de los Defectos Congénitos de causa genética o cromosómica, con obstetras, bioquímicos y genetistas. Teniendo en cuenta lo anterior, Esterilidad o Infertilidad y Defectos congénitos de origen genético o cromosómico deben constituir el núcleo fundamental de un sillón dedicado a la Medicina de la Reproducción.

Pese a la proximidad del bicentenario del nacimiento de CHARLES DARWIN (1809-1882), no vamos a partir de los homínidos, vamos a situarnos, muchísimos años después en la Península Ibérica, en Madrigal de las Altas Torres , el Jueves Santo “ *xxii de Abril, IIII oras é dos tercios de ora después del mediodia, año domini 1451 años*” , momento en el que D^a Isabel de Portugal, segunda esposa de D. Juan II de Castilla, termina de alumbrar a una infanta, D^a Isabel de

Castilla, en ese momento con escasa importancia dinástica, no hay de ella ni acta de bautismo, pero que la historia conocerá como Isabel “la Católica”.

Este salto mortal en el tiempo, lo realizamos, ya que la neófita será Reina de Castilla, Aragón y del último reducto musulmán de la península ibérica, Granada, y aunque Castilla y Aragón se mantengan separadas hasta los tiempos de su nieto el Emperador Carlos V, desde este momento se puede hablar de España y, del mismo modo que en las Reales Academias, se tiende un puente entre el pasado y el futuro, la historia de cuatro Reinas Españolas, será el hilo conductor que nos permita hablar de la Medicina de la Reproducción; Isabel “ la Católica” reino por la, tan traída y tan llevada, impotencia de su hermanastro Enrique IV de Castilla y tuvo un hijo con Defectos congénitos. Germana de Foix, nos llevará de la mano a la Disfunción ovulatoria y Maria Tudor a la Tuberculosis como causa de esterilidad de origen tubárico y/o al Fallo Ovárico Precoz, cerrando nuestro recorrido Victoria Eugenia de Battenberg, portadora de Hemofilia A, cuyo tratamiento actual incorpora las técnicas de reproducción asistida con el diagnóstico preimplantatorio de determinados Defectos congénitos.

Cuando la infanta castellana ve la luz, los conocimientos reproductivos se basaban en los de HIPÓCRATES (460-380 a.C.), PLATÓN (429-327 a.C.), ARISTÓTELES (384-322 a.C.) y GALENO (129-200 d.C.), aceptándose la existencia de semen masculino y semen femenino, cuyo origen no estaba demasiado claro, ya que mientras HIPOÓCRATES defendía que su producción era por todo el cuerpo, para ARISTÓTELES el semen femenino, al que llama “*menstruo*”, tenía un origen inmediato a la sangre. Se conocía que el embrión se desarrollaba en el útero, al que PLATÓN comparó con una granja, pero su forma, para HIPÓCRATES y GALENO y por tanto, durante toda la

Edad Media, se mantenía que era bicornual, pese a que SORANO DE EFESOS (98-138 d.C.) le adjudicó una forma similar a la de una ventosa y no la de un útero bicorne.

De los conocimientos medievales del cómo se producía el proceso da buena cuenta S.ISIDORO DE SEVILLA, en sus “ *Etimologías*”, compendio de los conocimientos existentes hasta el momento, y concretamente en el Libro XI, titulado “ *Del Hombre y de los monstruos*” , en el que cuenta lo siguiente: “ *El semen, líquido de cocción del cuerpo y de la comida, extendido por las venas y la médula, se funde en los riñones y es arrojado en el coito y recibido en el útero donde se engendra el feto que lo llena* “. Para ARISTÓTELES además, si se desarrollaba en el cuerno derecho, el feto sería varón y si lo hacía en el izquierdo, sería hembra.

De los ovarios, descubiertos por HERÓFILO (340 a.C.) , descritos en forma, tamaño y posición por SORANO DE EFESOS y a los que GALENO llamó “ *testículos femeninos*”, se sabía su existencia, prueba de ello son los escritos del español del Siglo X, ARIB IBN SAID AL-QURTUBI, pero se desconocía su función, y la menstruación , mecanismo depurativo humoral para GALENO y sangre superflua para S.ISIDORO , según este, recibía su nombre por los movimientos de la luna , en cuyo tiempo se presentaba el fenómeno, con una periodicidad a la que GALENO daba una duración de 29 días y de la que fijó los 14 años, como momento de su comienzo.

Tanto a la Medicina clásica como a la medieval, le preocupó la esterilidad y sus causas, encontrando referencias a problemas que hoy llamaríamos funcionales en los escritos del cordobés ABULCASIS (?-1020) y referencias a su tratamiento en el libro I de la obra “*Magen ha-Rosh*” del judío, médico y diplomático del reino de Aragón, SHESHET

BENVENISTE (1131-1209). El valenciano ARNAU DE VILANOVA (1238-1311), la figura médica cristiana, más importante del siglo XIII , en “*De conceptione*” hace un esquema de las causas de la esterilidad, completando el tratamiento en “*De Simplicibus*” ; el granadino IBN AL-JATIB (S.XIV) aborda trastornos sexuales, como la frigidez o la impotencia, con interesantes observaciones sobre su origen psicológico y ALFONSO DE CHIRINO, médico de Juan II de Castilla, en su obra “*Menor daño de la Medicina*” de 1411, dedica el primer capítulo “*Sobre los males de las mugieres*” a las irregularidades menstruales.

II.2.- Algunas causas de Esterilidad

II, 2,1.- ISABEL “La Católica”.

II, 2, 1,1.- Esterilidad de origen masculino: Impotencia y Síndrome de Klinefelter.

Nuestra infanta Isabel se casa el 19 de Octubre de 1469 en Valladolid, con su primo segundo, hijo de Juan II de Aragón y D^a Juana Enríquez, Fernando de Aragón, quién ya había probado su fertilidad con el nacimiento de un hijo natural.

La pareja, dió buena prueba de su capacidad génica con el nacimiento el 1 de Octubre de 1470 de su primer hijo, habiendo tenido un total de 6 embarazos, con 5 partos, uno de ellos gemelar, de los que nacieron 5 hijos vivos, 4 hembras y un varón, una gemela muerta y otro varón muerto en un aborto tardío. Pese a su fertilidad, a la infanta le cambia la vida, uno de los problemas abordados por IBN AL-JATIB: la impotencia de su hermanastro Enrique IV de Castilla.

Enrique, tercero de los hijos y único superviviente de Juan II de Castilla y su primera mujer la infanta Maria de Aragón, había nacido el 25 de Enero de 1424. Desde pequeño fue un niño enfermizo, poco comunicativo y dado a largos períodos de melancolía. Tuvo como ayo a D.Juan Pacheco, Marqués de Villena, al que los historiadores achacan una notable homosexualidad.

Fruto del acuerdo de paz con Castilla, Juan II de Navarra, el 12 de Septiembre de 1436 anuncia el compromiso de su hija, Blanca, con el primogénito del Rey castellano, cuando el príncipe Enrique contaba 12 años, algunos meses menos que Blanca de Navarra. Se casan en Marzo de 1437.

En 1440, cuando Enrique cumple 15 años y después de la misa de velaciones, comienza la convivencia, con su esposa D^a Blanca de Navarra, años en los que, como dijo MOSEN DIEGO DE VALERA: “ *durmieron en una cama y la princesa quedo entera como venía*”, de manera que en 1443 solicitan el divorcio, tardándose 10 años, Diciembre de 1453, en obtener de Nicolás V, una dispensa que le permitía una segunda unión, pero si en el plazo de 3 años y medio “ *no obiese hijo o hija tornase a tomar por mujer a la Princesa Blanca*” .

Entre tanto , en 1445, muere la Infanta Maria de Aragón ,madre del príncipe Enrique y su padre, Juan II de Castilla, decide casarse con la Infanta Isabel de Portugal, más joven que su hijastro, que le daría 2 hijos más: la infanta Isabel y el infante Alfonso. El 23 de Julio de 1454, fallece Juan II de Castilla y el príncipe Enrique pasa a ser Enrique IV de Castilla, cuando su hermanastra Isabel, tiene 3 años.

En 1455, ya proclamado Enrique IV de Castilla, se casa con D^a Juana de Portugal, hija del rey Duarte y de D^a Leonor de Aragón, hermana de su madre; una boda polémica

y con una trascendencia política mayor, ya que no se tenía la dispensa papal por la consaguinidad entre Enrique IV y su prima hermana Juana de Portugal y en la sentencia de divorcio, firmada el 11 de Mayo de 1453, por el OBISPO de Segovia, se indica que: la causa de nulidad alegada es la impotencia de D.Enrique en relación exclusiva con Blanca de Navarra , porque Blanca estaba “ *fechizada o fecho otro mal*”, indicándose que el príncipe tenía relaciones normales con otras mujeres, como aseguraban varias prostitutas de la ciudad de Segovia , lo que deja en entredicho la existencia de una impotencia absoluta y permanente y tal vez este sea el motivo de la carencia de una sentencia firme de nulidad hasta ver lo que ocurría. Tal vez por todo esto, el rey de Portugal le exige además a Enrique IV, la entrega de 100.000 florines de oro, como depósito, antes de la boda.

A Enrique IV se le reconocen relaciones homosexuales con su ayo, Juan Pacheco, Marqués de Villena, con Gómez de Cáceres y Alonso de Herrera é insinuaciones a otros personajes de la corte como: Francisco Valdés, Beltrán de la Cueva o Miguel Lucas de Iranzo, también dos amantes: Guiomar de Castro y Catalina de Sandoval, amén de otras mujeres no ligadas a la nobleza.

La licenciosa existencia de Enrique IV, unido a su divorcio anterior, la ausencia de gestaciones de la nueva consorte durante 6 años y la amistad de D^a Juana con D.Beltrán de la Cueva, da lugar a que los nobles exijan ciertas garantías del rey, cuando el 28 de Febrero de 1462, la reina se pone de parto, en el Alcázar de Madrid, siendo el alumbramiento casi público, con más de 18 nobles presentes, amén de comadronas, médicos, notarios, etc.etc.

Nace una niña, Juana, que en aquella primavera es declarada heredera del trono de Castilla, siendo su madrina

de bautizo, el 8 de Marzo de 1462, la Infanta Isabel, hermana del Rey, que aún no había cumplido los 11 años.

JUAN PACHECO, Marques de Villena, en un acto secreto ante notario, poco antes de jurar a D^a Juana como heredera, manifiesta sus sospechas, declarando la nulidad de su juramento, por considerar que D^a Juana, no era la que tenía derecho a la sucesión del trono de Castilla; no sabremos si declaración veraz o simple argucia, de este singular personaje, para tener la espalda cubierta, aconteciera lo que aconteciera con la sucesión del trono castellano.

Al año siguiente, 1463, Enrique IV pacta el casamiento de su hermana Isabel con Alfonso V de Portugal y con el heredero de la corona portuguesa el enlace de su hija Juana, a la que ya comenzaba a conocerse como “ la Beltraneja”. La llegada de la niña, las sospechas de la no paternidad del Rey, tienen como consecuencia el descontento de una parte de la nobleza, reuniéndose la Liga de Nobles en Burgos, donde redactan un manifiesto, declarando heredero del trono al Infante Alfonso.

Un año después, D.Enrique decide aceptar la propuesta de los nobles, proponiendo a su vez el casamiento de su hija Juana, con su hermano Alfonso, lo que los nobles no aceptan y en Marzo de 1465, en el Castillo de la Mota, reconoce a D^a Juana como hija legítima y como heredera, hecho que da lugar a que en el mes de Junio, tenga lugar la Farsa de Ávila, en la que la nobleza castellana coloca un monigote vestido de Rey, al que van quitando los atributos reales, proclamando Rey y rindiendo pleitesía al infante Alfonso, también asistente al acto, y dando comienzo una guerra civil entre los partidarios de D^a Juana y de D.Alfonso.

La infanta Isabel permanece en la corte de Enrique IV en Segovia hasta que el 17 de Septiembre de 1467 los

partidarios de D.Alfonso toman la ciudad y D. Enrique pierde la custodia de su hermanastra, lo que a esta le permite acudir junto a D.Alfonso, quien, de forma inexplicable, fallece a los 14 años, posiblemente envenenado, en Julio de 1648.

Muerto Alfonso, los ojos de la nobleza se vuelven entonces hacia Isabel, hija legítima de Juan II de Castilla y quién en ese mismo año, por el Tratado de los Toros de Guisando, se asegura el trono castellano. Un año terrible para Enrique IV, que ve además partir, definitivamente, a la reina con su nuevo amante, Pedro de Castilla, bisnieto de Pedro I “el Cruel”, para dar a luz mellizos, poco tiempo después.

En 1469 Isabel se casa con Fernando, sin el consentimiento de su hermano y con una dispensa papal por cosanguinidad falsa, que aparece firmada el 28 de Mayo de 1464, por Pío II, cuando en el momento de la boda Paulo II llevaba casi 5 años en el papado, motivo por el que Enrique IV anula el Tratado de los Toros de Guisando y vuelve a nombrar heredera a su hija Juana, conocida por “la Beltraneja”.

En Diciembre de 1474, en Segovia, el rey se siente indispuerto tras un banquete, falleciendo el 11 de Diciembre, reafirmando a Juana como heredera al trono antes de morir. Los nobles castellanos deciden aceptar como reina a la infanta Isabel, que sube al trono el 13 de Diciembre, como Isabel I de Castilla.

Los estudiosos del tema de la sucesión de Enrique IV, ponen de manifiesto que la ilegitimidad de D^a Juana la Beltraneja, se sustentó más en la ilegitimidad del matrimonio de sus padres, que en la no paternidad real, basándose para ello en:

- 1°.- El PAPA el 1/12/1453 indica a Alfonso Carrillo, Arzobispo de Toledo, a Alfonso Fonseca Obispo de Ávila y a Alfonso Sánchez de Valladolid, Obispo de Ciudad Rodrigo que den la dispensa solo si es cierta la impotencia únicamente con Blanca de Navarra y en la dispensa se ponga un límite a la misma, si en un determinado plazo, no han tenido hijos.
- 2°.- El matrimonio lo celebra el Arzobispo de Tours, sin que exista acta notarial del mismo y sin contar con la dispensa apostólica por consanguinidad, lo que, como indica ALONSO DE PALENCIA “*parecía prometer futuras nulidades en la anteriormente declarado*”.
- 3°.- Los comentarios sobre la ilegitimidad de la princesa Juana para la sucesión comienzan dos años después de su nacimiento
- 4°.- Las infidelidades de la Reina Juana de Portugal, se conocen poco antes del tratado de los Toros de Guisando, estando ya embarazada de su amante Pedro de Castilla; previamente y como se deduce del cronista ALONSO DE PALENCIA, los reyes llevaban una vida normal, dando detalle de la presencia de la reina, en todas las correrías del rey, durante los años anteriores.
- 5°.- El día 1/3/1471, la propia INFANTA ISABEL difunde una circular a todas las ciudades de Castilla, en la que transcribe lo indicado Tratado de los Toros de Guisando” *el rey es informado que non fue nin está legítimamente casado con ella* “, fundando por tanto la ilegitimidad de D^a Juana en la ilegitimidad del matrimonio de sus padres y no en el impedimento de la impotencia. Actualmente hay quién opina que la

obstinación de Isabel la Católica en condenar y mantener a su sobrina Juana recluida en un convento en Lisboa, cuando desde el año 1479 la oposición interna y externa a su reinado había cesado, es probablemente la consecuencia de que, para ella, D^a Juana era hija legítima de Enrique IV y en cualquier momento podía reclamar sus derechos y hacer peligrar su reinado.

- 6º.- ENRIQUE IV, pese a que nombrara y desnombrara a su hija D^a Juana como heredera del trono, jamás alegó que no fuera hija suya llegando a reconocer bajo juramento su paternidad : *“E otrosi, yo el dicho Señor Rey de Castilla e de León juro de forma susodicha que yo creo e tengo verdaderamente que la dicha princesa doña Juana es mi hija legitima e natural de la dicha reina mi mujer, e que siempre la tuve e trate e reputo por mi hija legitima e que por tal la tengo e reputo agora”*, y la propia REINA en 1470 en la catedral de Segovia y también bajo juramento, afirmó lo mismo: *“ aquella infanta es hija legitima y natural del rey mi señor y mia”*.

- 7º.- Algunos médicos judíos de aquella época utilizaban ya, lo que hoy denominamos *“inseminación artificial”*, practica que realizaron en el Reina, como parece corroborar el manuscrito en latín Viaje por España y Portugal de JERONIMO MÜNZER, en el que se dice: *“ Habuit enim membrum circa radicem debile et parvum, et in culmine et summitate mágnum, ita que arriege non potuit . Fecerunt medici cannam auream, quam Regina in vulvam recepit, an per ipsam semen inicere posset; nequivit tamen Mulgere item fecerunt veretrum eius, et exivit sperma, sed aquosum et sterile”*, y el memorial que el Papa PÍO II dirige a su secretario Gobellino, con motivo del matrimonio de

Enrique IV con D^a Juana y el nacimiento de su hija Juana: *“quam melioribus auspiciis nuptam, prius ingravidatam quam corruptam esse dixerunt. Fuerunt qui seminis secum in hostio effusi sacros penetrasse postculos affirmavere. Quidam ab alio cognitam credere, Henrico jam Rege heredem cupiente qui suus illa afemina peperit haberetur”*.

En la copla 220 de las “Coplas de Vita Christi”, escritas por FRAY IÑIGO MENDOZA, partidario de los reyes católicos, en las que compara satíricamente la vida de Cristo con episodios vitales de Enrique IV, también hay quien interpreta alusiones a las prácticas realizadas a la reina:

*“Esta sentencia primera
el segundo confirmara
diciendo que cierto era
que una virgen pariera
el niño quese esperaba
en el modo que Isaias
mucho antes escribiera
de una Virgen Ezechias
que pariria al Mexias
la Virgen quedando entera ”*

prácticas que, probablemente fueron realizadas por Samaya Lubel, médico de la Casa Real de Enrique IV desde el 17-II-1455, nombrado Físico Mayor, en 1460 y del que se dice en el título de físico de la Casa Real otorgado a su hijo Abraham Lubel: *“Titulo de físico de la Casa Real de S.M. a Rabí Abraham Lubel con 30.000 mrs.de salario al año “acatando los muchos e leales e continuos servicios que Maestre Samaya Lubel my físico mayor e juez mayor e visitador de las aljamas de los judios de los nrs Reynos y Señorios me*

ha fecho e fizo de cada dia, asy a my como a la reina doña Juana my muy catolica e muy amada mujer. A 22 de Abril de 1465”, y que se intuyen en una carta enviada al Rey por GUNGUELLE, tras el aborto posterior al nacimiento de la princesa Juana: “Muy alto y muy poderoso príncipe y Señor: Francisco de Tordesillas llego aquí, hoy viernes y me dio una carta de vuestra Alteza por la cual me manda vuestra señoría que maestre Samaya no parta de aquí. Así como vuestra alteza lo manda, lo hace. Y por cierto, señor, el ha curado mucho bien a la señora reina, que su señoría esta mucho sana y dice maestre Samaya que pondría su cabeza su vuestra alteza hoy viniese, con la merced de Nuestro Señor, que la reina seria luego preñada”.

- 8º.- Tras el parto de la princesa Juana, la Reina quedo embarazada de nuevo, en Aranda en los meses en los que Enrique IV estuvo con ella, como pone de manifiesto la cronista ENRIQUEZ DEL CASTILLO: *“venido el rey a la villa de Aranda, estuvo allí algunos días holgando con la rreyna, así porque la amaba mucho; como porque estava preñada de tres meses”.*

La inseminación artificial, es el procedimiento de reproducción asistida utilizado en la actualidad, con el fin de depositar el semen en el aparato genital femenino, para facilitar el encuentro de los espermatozoides con el ovocito, sin que existan relaciones sexuales.

El semen puede proceder de la pareja, “Inseminación conyugal o IAC” o bien de un donante “Inseminación con semen de donante o IAD”.

Con el procedimiento los espermatozoides se depositan bien en el cuello, bien en la cavidad uterina (Inseminaciones intracervicales o intracavitarias).

El proceso suele acompañarse de una inducción previa de la ovulación, aunque también pueda realizarse en ciclos espontáneos; tanto por uno u otro procedimiento, el semen se somete a una decantación que permite mejorar la calidad del mismo.

La Inseminación se utiliza como tratamiento de esterilidades, tanto masculinas como femeninas, siendo sus principales indicaciones:

- A) Esterilidades de origen masculino: Problemas de eyaculación, Alteraciones seminales que no sean la Azoospermia, parejas serodiscordantes en los que el varón sea VIH (+), patologías cuyo tratamiento comprometa la fertilidad posterior.
- B) Esterilidades de origen femenino: de causa cervical, de origen inmunológico, de origen tubárico unilateral, alteraciones de la ovulación, esterilidades de origen desconocido

El éxito de la técnica va a depender, en gran medida, de: la edad de la mujer, disminuyendo las tasas de embarazo con el incremento de esta, (< 30 años 20%, > 40 años 6%), y de la indicación (Factor masculino 13,1 %; Factor ovulatorio 17,2%, Endometriosis, 4,8 %; Origen desconocido 12,1%).

¿Como era en realidad Enrique IV? A su aspecto físico podemos llegar, con mayor facilidad, gracias a las crónicas, que a la iconografía que de él se conserva, y entre ellas, son las descripciones de ENRIQUEZ DEL CASTILLO y ALONSO DE PALENCIA, las fundamentales.



ENRIQUEZ DEL CASTILLO nos dice que Enrique IV : “ *Era persona de larga estatura y espeso en el cuerpo y de fuertes miembros; tenía las manos grandes, y los dedos largos y recios; el aspecto, feroz, casi a semejanza de león, cuyo acatamiento ponía temor a los que miraba; las narices, romas y muy llanas; no que así naciese, mas porque en su niñez recibió lesión de ellas; los ojos, garzos y algo esparcidos; encarnizados los párpados; donde ponía la vista, mucho le duraba el mirar; la cabeza, grande y redonda; la frente, ancha; las cejas, ltas; las sienes, sumidas; las quijadas luengas y tendidas a la parte del ayuso; los dientes, espesos y atropellados; los cabellos, rubios; la barba, luenga y pocas veces afeitada; la tez de la cara, entre rojo y moreno; las carnes, muy blancas; las piernas, muy luengas y bien entalladas; los pies delicados* “.

ALONSO DE PALENCIA lo describe como: “*Sus ojos eran feroces, de un color que ya de por si demostraba crueldad; siempre inquietos al mirar, revelaban con su movilidad excesiva, la suspicacia o la amenaza. La nariz bastante deforme, ancha y rechoncha en su mitad a consecuencia de un accidente que sufrido en su primera niñez, le daba gran semejanza con el mono; ninguna gracia prestaban a la boca sus delgados labios; afeaban el rostro*

los anchos pómulos, y la barba larga y saliente, hacia parecer cóncavo el perfil de la cara, cual si algo se hubiese arrancado del centro del rostro. El resto de su persona era de hombre perfectamente proporcionado, si bien siempre cubría su hermosa cabellera con feos casquetes o con un capuz o un birrete indecoroso” “la blancura de la tez, con lo rubio de los cabellos, borraba las líneas del semblante” “era de elevada estatura, las piernas y pies bien proporcionados”

Según las “*Generaciones y semblanzas e obras de los excelentes reyes de España Don Enrique el Tercero e Don Juan el Segundo*” ordenadas por FERNÁN PÉREZ DE GUZMAN, el aspecto físico de Enrique IV era similar al de su padre Juan II, que también era de talla alta y de grandes miembros, pero no de buen talle; de buen gesto, blando y rubio, los hombros altos y el rostro grande.

El aplastamiento de la nariz y el prognatismo inferior, debía dar lugar a que el perfil facial fuera cóncavo, prognatismo que como indicara F.AGUILAR en su Discurso de entrada en la Academia de Medicina , en 1933, era un rasgo facial iniciado en Alfonso VIII, que se transmitió a Fernando III, Pedro I el Cruel, Enrique de Trastámara, Juan II y Enrique IV y que a través de D^a Leonor, hija de Enrique II y casada con Eduardo I de Portugal , que fueron abuelos de Maximiliano de Austria, heredó también Carlos V, por una doble vía.

MARAÑÓN en 1930, en su “*Ensayo Biológico sobre Enrique IV de Castilla y su tiempo*”, realiza un estudio de la personalidad de Enrique IV en cuanto a las características físicas y psicológicas y piensa que: ” *una falta de secreción sexual provoca, en no pocas ocasiones, una actividad de la hipófisis que se traduce en la acromegalia que podía apreciarse en Enrique, que reunía manifestaciones como la estatura elevada, la longitud extraordinaria de las piernas,*

la dimensión exageradamente grande de las manos y los pies y el encorvamiento con el que caminaba “..... Su conducta, la relaciona con “*su inclinación homosexual*”, que en esta fase de decadencia de los árabes españoles, alcanzó tanta difusión como para convertirse en una relación casi habitual y compatible con las relaciones normales entre sexos distintos, considerándolo parcialmente impotente y por tanto posible progenitor de D^a Juana, opinión que comparten en la actualidad TARSICIO DE AZCONA, MANUEL FERNÁNDEZ ÁLVAREZ Y JOSÉ LUÍS MARTÍN.

Con posterioridad a este ensayo de Marañón, en 1942, KLINEFELTER, REIFENSTEIN y ALBRIGHT describen un síndrome clínico, que afecta aproximadamente a 1 de cada 1000 nacidos varones, del que BRAUDBURY en 1956 demostró que los individuos que lo padecían eran cromatinpositivos, POLANI en el 58 adelanta la existencia de dos cromosomas XX y JACOBS en 1959 describe su fórmula cromosómica habitual: 47 XXY.

La alteración es la consecuencia de la falta de división de un cromosoma X en la meiosis, en el momento de la fecundación, cromosoma que en el 54% de las ocasiones es de origen materno.

En 1946, de manera accidental al realizar unas obras en el monasterio jerónimo de Guadalupe, entre el retablo y la pared del ábside de la iglesia, aparecen los féretros y los cadáveres momificados de Enrique IV y su madre D^a Maria de Aragón. En ese momento la Real Academia de la Historia crea una comisión, de la que formó parte D.Gregorio Marañón encargada de supervisar ambas momias, que hace un dictamen de las mismas, informe que aparece desde la 13^a edición del ensayo del Dr.Marañón.

El acta de exhumación del cadáver dice textualmente lo siguiente: *“La talla actual de la momia es de 1,70 cmts. Se calcula que la momificación completa disminuye la talla del vivo en 12 a 15 centímetros, al desecarse los discos intervertebrales y el resto de los tejidos. Si a ello se une en nuestro rey el desprendimiento de alguna de las vértebras cervicales que ligaban la calavera a los hombros, puede, sin temor a errar, calcularse en más de 1,80 metros la talla que don Enrique tuviera en vida.*

La cabeza y el tronco son muy recios: la anchura del diámetro superior del vasto pecho alcanza a 50 cmts, igual que la de cualquier varón robusto vivo, y la anchura de las caderas era aproximadamente igual a la del tórax. En la fotografía se aprecia bien este detalle, que se acentúa y corrobora por la exagerada convergencia de los muslos, más parecida a la disposición de la mujer que a la del varón, en el que, por ser la pelvis menos ancha, las líneas de los muslos descienden caso paralelamente.

Las piernas son notoriamente largas, en proporción a la altura del tronco, según puede comprobarse en la fotografía, aun con el descuento a que obliga la forzada proyección con que fue tomada. Ningún detalle puede anotarse respecto de los brazos, cruzados, para el descanso eterno sobre la parte baja del pecho, ni respecto de las manos, con dedos que parecen recios y largos, en cuanto deja ver la destrucción del tiempo, así como los pies. Lo que queda de estos muestra una inclinación exagerada hacia fuera, en la posición llamada pie valgo.

El cráneo es de notable robustez por su masa total, redondeada, y por todos los detalles de su arquitectura ósea. La frente alta y dilatada, robusto el inicio del occipital y cada uno de los relieves del cráneo, que aparecen muy bien

definidos en las diversas fotografías, sobre todo en la de la base craneal.

Robusta es también la mandíbula inferior, muy bien conservada, con todos sus dientes, así como los de la superior, intactos y de fuerte contextura, aunque de mala implantación. En la fotografía lateral se observa la recia masa que forman el macizo de esta mandíbula inferior y el resto de la osamenta facial, comparándola con la masa del cráneo. De muelas faltan algunas, comprobando que padeció de ellas, como atestiguan los biógrafos.

Los huesos de la nariz aparecen intactos. Los ojos, cerrados y muy separados, como corresponde a la amplitud de desarrollo de los senos frontales, y la boca es grande, mostrando todavía el prognatismo inferior que le imponía la enérgica mandíbula: y esto es todo”, añadiendo... “Así era pues el infeliz monarca, alto, recio, desgarrado de cuerpo, anchas caderas, de cabeza redonda grande y prognática”. El informe está firmado en Madrid, el 28 de Marzo de 1947, por MANUEL GÓMEZ MORENO y GREGORIO MARAÑÓN.

Por sus características, Enrique IV, bien pudo tener un Síndrome de Klinefelter, ya que los varones que lo padecen son individuos: altos, de pelvis ancha y miembros largos, eunucoides y en ocasiones con escoliosis, con una virilización parcial e inadecuada, con testículos pequeños, en la que hay una atrofia de los túbulos hialinos, proliferación de las células de Leydig é hiperplasia de las células intersticiales. Tienen una ligera o moderada disminución de su coeficiente intelectual, manifestando psicológicamente : inmadurez, ansiedad, inseguridad, timidez y conductas poco realistas de jactancia y autoafirmación, agresivas e incluso actuaciones antisociales, y en los que hoy se reconoce que casi el 22% son mosaicos 46 XY/47 XXY, circunstancia que puede conducirlos, ocasionalmente, a poder ser fértiles.

El gigantismo, síntoma más manifiesto en sujetos acromegálicos, también aparece en estados de déficit androgénico como el síndrome de Klinefelter y en otros síndromes genéticos y cromosómicos como: el síndrome de Simpson-Golabi-Behmel, el de Sotos o el de Marfan é incluso en sujetos con cariotipo 48 XXYY.

En la actualidad conocemos que un 40% de las esterilidades de la pareja son de naturaleza masculina, siendo del 7% la prevalencia global de anomalías cromosómicas en varones estériles. La incidencia de alteraciones cromosómicas es inversamente proporcional a la concentración de espermatozoides, - 10-15% en azoospermicos, 5% en oligospermicos y 1% en sujetos con concentraciones espermáticas normales -, siendo con diferencia, la alteración cromosómica más frecuente el cariotipo 47 XXY o el mosaicismo XY/XXY, llegando a justificar cerca de las 2/3 partes de las anomalías cromosómicas en la población masculina estéril.

Hoy, en los sujetos que lo padecen, se sabe que es mayor la incidencia de Leucemias y Síndrome metabólico, y después de tratamientos hormonales, resulta posible obtener espermátides, por microdissección testicular, con las que conseguir embriones mediante Inyección Intracitoplasmática de gametos (ICSI), si bien parece que los 32 años de edad, marca el punto de corte de resultados favorables con este procedimiento.

Un posible mosaicismo del Síndrome de Klinefelter asociado a una acromegalia, o simplemente a las características fenotípicas de la Casa de Trastámara, en un bisexual, malinterpretado por la época, no sin el olvido de muchos intereses políticos, posibilitó el Reino de España y el que en él, poco después se instaurara la Casa de Austria.

Merecería la pena, ahora que, tanto preocupa, políticamente, la reposición de la memoria histórica, poder obtener muestras de la momia de Enrique IV, para conocer su cariotipo y aunque desgraciadamente no se pueda hacer lo mismo con los restos de D^a Juana “ la Beltraneja”, ya que el terremoto de Lisboa de 1755 hizo desaparecer el Monasterio de Baratoja y con él sus restos, enterrados allí desde 1530 y aunque esta circunstancia no permita el que jamás conozcamos si realmente fueron padre e hija, al menos conoceríamos más sobre el personaje y bien podríamos ayudar a reponer la dignidad de uno de los personajes más interesantes desde el punto de vista médico y más maltratado por la Historia de España.

II, 2, 1,2.- Trastornos autosómicos dominantes: Síndrome de Waardenbung

Cuando Isabel la católica es proclamada reina de Castilla, solo tiene una hija de 4 años, la infanta Isabel.

Su proclamación como reina de Castilla, desencadena una guerra con los defensores de los derechos dinásticos de D^a Juana, que le obliga a continuos desplazamientos a caballo, dando lugar a que en el comienzo del verano de 1475, viajando de Toledo a Ávila, se malogre su segundo embarazo, del que nace mediante un posible parto inmaduro, un varón muerto; el episodio obstétrico debió transcurrir sin complicaciones ya que dos días después la Reina cabalgaba de nuevo hacia Tordesillas.

Entre las 10 y 11 horas del 30 de Junio de 1478, en el Alcázar sevillano, concluye su tercer embarazo, con el nacimiento de un varón, el Príncipe D.Juan; 6 meses antes del nacimiento del heredero, el fallecimiento de Juan II de Aragón permite el que D.Fernando, su padre, se cña la

corona aragonesa el 19 de Enero de 1479, pasando a ser el Rey Fernando II de Aragón.

Por estos motivos, en 1480 se reúnen las Cortes de Toledo para jurar al príncipe como heredero de la corona de Castilla y tras el parto de la Reina el 6 de Noviembre de 1479, del que nace la infanta D^a Juana, los reyes partan hacía sus estados aragoneses, para que reunidas las Cortes aragonesas en Calatayud, el 20 de Mayo de 1481, sea jurado por estas como heredero de la Corona de Aragón.

El Príncipe Juan mostró debilidad desde su nacimiento, era tartamudo y algunos apuntan la posibilidad de que tuviera un labio leporino con posible afectación del paladar, que condicionó la tartamudez y la disartria. Rubio, con el rostro ovalado, como su madre, los labios gruesos y sensuales como su padre, pero con la espalda estrecha y menos corpulento que él.

El médico alemán JERÓNIMO MÜNZER al que le concede audiencia antes de su boda, cuenta lo siguiente del encuentro: *“El único hijo de estos monarcas es el serenísimo príncipe Don Juan; más para su poca edad, tan excelente retórico y gramático que causa maravilla. Le dirigí una arenga en latín que oyó con atención y se veía muy bien que hubiera querido darme respuesta por si mismo, pero por padecer una dolencia en el labio inferior y en la lengua que le impide hablar expeditamente, mandó al ayo que me contestase, mostrándome extremada cordialidad y benevolencia”*.

En Burgos el 5 de Abril de 1497, cuando tenía 19 años, se casa con D^a Margarita de Austria, hija del Emperador Maximiliano y de D^a Maria de Borgoña y hermana menor de D.Felipe el Hermoso, que contaba 17 años. La excesiva fogosidad de la pareja le hace comentar a

PEDRO MÁRTIR DE ANGLERIA, en una carta a su prelado que *“el joven príncipe empalice consumido por la pasión, con flacidez en el rostro y fatigoso andar, el mal ataca ya a la médula y tiene debilidad en el estómago”*, motivos que hacen a los médicos aconsejar a la reina que debe procurar frenar los impulsos de su hijo. D^a Isabel no da cuenta de los consejos y el 26 de septiembre al príncipe le arrebató una intensa fiebre, una extrema debilidad y fallece el 6 de Octubre del mismo año, dejando embarazada a D^a Margarita, que en abril de 1498, tiene un parto inmaduro, con un feto que debió estar muerto y retenido durante tiempo, ya que se describe el producto como una masa informe.

Parece que el príncipe Juan, más que de Amor, como idealizaron entre otros JUAN DE LA ENCINA en una de sus obras, murió como consecuencia de unas viruelas, siendo poco probable que tuviera un labio leporino, ya que Jerónimo Münzer al hablar de las dolencias del heredero hubiera referido algo, pero sus características fenotípicas: complexión delgada con hombros estrechos, labios gruesos, su hipotético labio leporino, su dolencia en el labio inferior y en la lengua, unidos a una debilidad desde el nacimiento, un fatigoso andar, que bien pueden traducir la existencia de una cardiopatía y el parentesco paterno, nos hacen elucubrar sobre un posible síndrome malformativo.

Existen cuatro síndromes en las que se asocian algunas de sus características:

- Síndrome de VAN DER WOUDE, con herencia autonómica dominante y una penetración del 80%, solo manifiesta alteraciones en el labio inferior.

- Síndrome de MOHR, con probable herencia autonómica recesiva, y en el que existe: hendidura parcial en la línea media del labio, hipertrofia de los frenillos, hendidura

media de la lengua y sordera por defectos del yunque, se acompaña de estatura baja, miembros cortos y malformaciones en las manos y en los dedos.

- Síndrome de Neuroma múltiple o Neoplasia endocrina múltiple, tipo 2b, se caracteriza por la existencia de Neuromas que se extienden desde la boca hasta el recto y se manifiestan por labios prominentes, lengua nodular e implicaciones nasales, laríngeas y de las mucosas intestinales. Son pacientes delgados con hábito asténico, tendencia a la escoliosis, que pueden desarrollar carcinoma medular de tiroides después de la adolescencia, feocromocitomas y/o cuadros de estreñimiento o diarrea, cuya manifestación suele ser anterior a la detección de las neoplasias endocrinas. Con herencia autonómica dominante con expresión muy variable, la gran mayoría son mutaciones “de novo”.

- Síndrome de WAARDENBURG, es quizás este último el que más se ajusta a las características del príncipe.

El síndrome de Waardenburg, se describió en 1951, como una enfermedad hereditaria, caracterizada por un puente nasal alto y ancho con las alas de la nariz hipoplásicas y un desplazamiento lateral en los cantos internos en el tipo I y ausente en el II, un ensanchamiento de las cejas que tienden a unirse en la línea media; mandíbula ancha; albinismo parcial bien en forma de mechón blanco y/o ojos azul claro isocrómicos con hipoplasia del estroma del iris o heterocromia ocular, sordera bilateral más frecuente en el tipo II y ocasionalmente: labios superiores llenos en forma de arco de cupido, labio y paladar hendido y anomalías cardíacas, especialmente defectos del tabique ventricular

Es una enfermedad rara, con una prevalencia de 1/42.000 nacidos, con herencia autosómica dominante fruto

de mutaciones de genes localizados en los cromosomas 2 y 3, que en el 35% de los casos son mutaciones “de novo”.

La biología molecular ha implicado múltiples genes en la etiopatogenia del síndrome, habiendo comprobado que la mutación de un mismo gen puede dar lugar a más de un subtipo clínico, si bien es cierto que, la gran mayoría responden a mutaciones en el gen PAX3.

Actualmente se reconocen 4 subtipos clínicos:

Tipo I: En el que se pueden encontrar:

Anomalías Faciales : Puente nasal ancho, ausencia del ángulo fronto-nasal, hipoplasia de las alas de la nariz, labio superior en arco de cupido, labio inferior grueso, mandíbula prominente, mechón de cabello blanco (40%), conjunción de las cejas -sinofridia-, labio leporino, desplazamiento lateral de los ángulos internos de los ojos –distopia cantorum-

Anomalías oculares: ojos azules isocrómicos o heterocromía del iris, microftalmia, cataratas

Anomalías auditivas: sordera (20-25%)

Tipo II: Con similares características que el tipo I, pero sin distopia catorum y con mayor incidencia de sordera. En los afectos se han encontrado mutaciones en SXO10 y MITF (Microphthalmia associated transcription factor).

Tipo III: también conocido como Síndrome de KLEIN-WAARDENBURG, en el que junto a las características del tipo I, se asocian alteraciones en las extremidades superiores: deformidades por contracturas en flexión, fusión de los huesos del carpo, sindactilia

Tipo IV: conocido por Síndrome de WAARDENBURG-SHAH, en el que junto a las alteraciones aparecidas en el tipo I, se encuentran asociadas manifestaciones de la Enfermedad

de Hirschprung, fundamentalmente estreñimiento por un megacolon aganglionar. Se han encontrado mutaciones en SMO10 y EDNRB (Endothelin-B receptor).

La sordera, que aparece en más del 50 % de los afectados, puede ser unilateral y bilateral y en ambos casos estacionaria o progresiva, habiéndose intentado los implantes cocleares como tratamiento, con éxito variable, ya que la anatomía patológica demuestra que el defecto auditivo es la consecuencia de una ausencia parcial o total de los órganos de Corti, con atrofia del ganglio espiral con escasez de fibras nerviosas.

II, .2, 2.- GERMANA DE FOIX

Esterilidad de origen femenino:

Disfunción ovulatoria

En Medina del Campo, con 53 años y de un posible cáncer de recto, fallecía el 26 de Noviembre de 1504, la reina Isabel; su marido tenía 52 años.

El 18 de Marzo de 1506, Fernando el católico, se casa con su sobrina-nieta Ursula Germana de Foix, hija de María de Orleans hermana de Luis XII de Francia y del hijo de D^a Leonor de Navarra, Juan Gastón de Etampes. El casamiento por razones de estado con una joven de 17 años, tenía como objetivo, el conseguir un heredero para la corona de Aragón, habida cuenta de la enajenación de su hija D^a Juana y del comportamiento poco leal de su yerno Felipe “el Hermoso”.

La nueva reina de Aragón era una mujer alta, corpulenta , más bien obesa, “corpulenta y rechoncha” comentan algunos y si contemplamos el cuadro que de ella se conserva en el Museo de Bellas Artes de Valencia, con rasgos androides. No tiene descendencia hasta 3 años

después, dando a luz el 3 Mayo 1509 un varón, que solo vivió unas horas, atendida por Maria Velasco, partera de la corte.



No supieron sus coetáneos y no sabremos jamás como fue el tamaño de sus ovarios, pero si conocemos que, fallecido el “Rey Católico”, tuvo dos matrimonios posteriores, sin descendencia y aunque desde hace pocos años conozcamos, el secreto mejor guardado de la Corona de Castilla y tal vez de la monarquía española, no por ello, la abuelastra del emperador, deja de ser un posible ejemplo de mujer con trastornos de la ovulación.

En este momento un inciso, para aclarar lo ocurrido entre Germana de Foix y Carlos V. El Académico de la Real Academia de la Historia, Ilmo.Sr.D.MANUEL FERNÁNDEZ ÁLVAREZ, en “*El inconfesable secreto de Carlos V*”, basándose en dos Documentos del mismo legajo del Archivo de Simancas: el Testamento de Germana de Foix: y la Carta del Duque de Calabría, ultimo marido de D^a Germana a la Emperatriz Isabel, demuestra como el emperador y D^a Germana, tenían una hija común.

En el testamento, que era el documento público, GERMANA DE FOIX deja claro que a quién ella llama Infanta Isabel y de la que solo hay una referencia en las crónicas como Isabel de Castilla, era hija de Carlos V: “*Item, llegamos (sic) y dexamos aquel hilo de perlas gruesas de nuestra persona, que es el mejor que tenemos, en el qual ay Ciento y treynta (sic) tres perlas, a la serenísima doña Isabel, Ynfanta de Castilla, hija de la Mat. Del Emperador, mi señor e hijo, y esto por el sobrado amor que tenemos a Su Alteza*”..., hecho que, en principio, a nadie extrañaba ya que la existencia de bastardos reales era algo conocido y aceptado.

Será la carta personal, y por tanto un documento no público, del DUQUE DE CALABRIA, quién destape el secreto de que doña Isabel era hija de la difunta, su mujer Germana de Foix:”*Con ésta ira la copia del dicho testamento auctenticada, porque por ella vea V.Mag. el legado de las perlas que dexa a la serma. infanta doña Ysabel, su hija. V.Mad.mandaré screuirme si es servida que se le envíen con hombre propio, o si será servida enviar por ellas, o lo que más fuere de su servicio... ”.*

La suerte de que ambos documentos se enviaron juntos y se archivaran unidos; la coincidencia de que el académico fuera miembro del tribunal de una Tesis Doctoral en la que tuvo noticia de la existencia de los mismos y su posterior investigación, ha permitido que el siglo XXI destape el secreto mejor guardado del Emperador Carlos V.

Se sabe que cuando Carlos V llegó a España, con 17 años, tuvo relaciones amorosas con D^a Germana, que por entonces tenía 28 años. En 1518, el rey le confirma a su amigo el Conde de Nassau, sus confidencias amorosas con una dama muy de su agrado, también conocemos que por esas fechas ambos vivían en Valladolid, que Germana de

Foix ocupaba la casa frontera a la de Carlos V y que entre ambas viviendas, se hizo construir un puente de madera que evitaba cruzar la calle. Para LAURENT VITAL el puente”... *hecho para el disfrute de las gentes de bien, y sobre todo para los enamorados, ya que fácilmente podían pasar por él para visitar a sus amantes y damas... “.*

La relación no debió durar mucho , ya que el cronista SANDOVAL hablando del desengaño que Carlos V se llevó con la reina viuda, indica : “ *Fue tanto- el respeto de Carlos a Germana- que si ella entraba y el rey estaba sentado, se levantaba de su asiento y se descubría y la hablaba la rodilla en tierra (...) No duró esta cortesía mucho tiempo, porque el rey luego cobró autoridad y ella miró poco la suya, gustando más de sus placeres, comidas, huertas y otras cosas ajenas de quién era, aunque ni en lo que toca a la limpieza de su persona, que de mirar por el respeto que sus tocas pedían...”.*

De la totalidad de esterilidades aproximadamente el 40 % tienen como única causa una esterilidad de origen femenino y entre ellas, las alteraciones de la ovulación representan el 40 %.

Según la clasificación de la OMS, la Disfunción hipotálamo-hipofisaria, es la causa más frecuente de anovulación, causa que aparece como etiología en el 95 % de mujeres estériles.

La anovulación se manifiesta clínicamente por: esterilidad, amenorrea, alteraciones menstruales, hirsutismo, acné, alopecia, en el contexto de un hiperandrogenismo que suele ser secundario a un Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP).

El SOP , con una prevalencia que oscila entre el 4,7-8,4%, es la endocrinopatía más frecuente en esterilidades de origen ovárico, cubriendo sus manifestaciones clínicas un amplio espectro que van desde casos leves con eumenorrea, escaso hirsutismo y ecografía compatible con ovario poliquístico, hasta formas graves que coinciden con la clásica definición de STEIN y LEVENTHAL de : oligomenorrea, obesidad e hirsutismo asociado a ovarios aumentados de tamaño que anatomopatológicamente tienen una naturaleza poliquística.

Es una endocrinopatía crónica y progresiva, en la que las alteraciones menstruales son el síntoma que aparece con mayor frecuencia (75-80 %), seguido por la esterilidad (30-70%) y diferentes manifestaciones de hiperandrogenismo: hirsutismo (60-70%), acné (25-30%), seborrea (10-20%) y alopecia ; la obesidad acompaña al 50 % y la presencia de una resistencia a la insulina determina el incremento de riesgos a largo plazo, entre otras patologías, de la aparición de una diabetes mellitus tipo II, con una frecuencia 4 veces superior a la de la población general.

Desde el año 1935 en que STEIN y LEVENTHAL describieron su síndrome las investigaciones realizadas han permitido poner de manifiesto , en las mujeres que lo padecen: una inadecuada secreción de gonadotropinas destacando lo altos niveles de LH, en 1976; en 1980 su asociación con la presencia de una resistencia a la insulina; un año después se publican las características ecográficas de los ovarios; en 1985 los criterios ecográficos de su diagnóstico y en 1990 durante la conferencia celebrada en Bethesda sobre SOP, el National Institute of Health (NHI) establece los primeros criterios diagnósticos.

Desde 1991 sabemos que, en estas mujeres, la resistencia a la insulina en los órganos diana conduce al

aumento de la insulina circulante y a la estimulación de la síntesis de andrógenos a nivel ovárico y suprarrenal, con disminución de la secreción hepática de la proteína transportadora (SHBG), que facilita también el aumento de los andrógenos circulantes que, por acción directa sobre el sistema hipotálamo-hipofisario, provoca una alteración en la secreción de gonadotropinas, a favor de la LH, lo que conduce a la anovulación.

La European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) y la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) en el año 2003, en Róterdam, alcanzaron el consenso para el diagnóstico de SOP, siempre que se reunieran 2 de los 3 siguientes criterios:

- a) Oligo y/o anovulación.
- b) Signos clínicos y/o bioquímicos de Hiperandrogenismo.
- c) Ovarios con apariencia ecográfica de SOP (presencia de 12 o más folículos de 2-9 mms. de diámetro y volumen ovárico superior a 10 cm³).

Hoy sabemos que las esterilidades de causa ovulatoria, se incrementan con el aumento de masa corporal - mujeres con IMC entre 24-31 Kg. /m² tienen una probabilidad 2,3 veces superior de presentarla que mujeres con IMC inferior a 24 - y que la tasa de gestaciones conseguidas con Inseminaciones de donante (IAD) es menor en mujeres con IMC superior a 33 kgr/m².

Las mujeres con una función ovárica normal y una edad inferior a los 30 años, consiguen el embarazo en una media de plazo de 4,07 meses; D^a Germana tardó casi 2 años y medio en quedarse embarazada, lo que ya nos indica una posible disfunción ovárica, disfunción que se fue agravando cuando superó los 30 los años - la hija con Carlos V la tuvo

poco antes de esta edad -, como consecuencia de su obesidad progresiva, que llegó a ser casi monstruosa en el final de sus días, fruto, posiblemente de una disfunción metabólica y una diabetes tipo II.

Sin conocer su baja fertilidad por esta posible causa y en su empeño de conseguir descendencia utilizó, sin éxito, todo tipo de brebajes con Fernando, que según cuentan los cronistas, deterioraron al monarca y lo condujeron a la muerte. Menos mal que por entonces no se tenía el concepto de inducción de la ovulación, que comenzó a utilizarse en los años 30 y tampoco se conocían los inductores de la misma, que empezaron a emplearse en los años 60, ya que de haber existido y haberlos tomado ella, en las mismas dosis que administraba las “*turmas de toro*” al Rey Fernando, cuando menos hubiera desarrollado un cuadro de hiperestimulación ovárica, cuanto más, hubiera conseguido un heredero para la corona de Aragón y en estos momentos todos nosotros seríamos cualquier cosa menos españoles.

Hoy la esterilidad de estas mujeres se trata con inductores de la ovulación asociados o no a Inseminaciones artificiales y de no conseguir gestaciones por estos procedimientos, recurriendo a la Fertilización “*in Vitro*”.

En el transcurso de estos tratamientos la respuesta anormalmente alta del ovario, puede dar lugar al Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO), como complicación más grave. Esta complicación puede aparecer hasta en el 33% de las pacientes y la incidencia de las formas graves oscila entre el 0,5-4%. Clínicamente cursa de forma variable y en las formas graves, por aumento de la permeabilidad capilar ocasionada por diversos mediadores de la acción de la HCG, tiene, entre otras manifestaciones: ascitis, derrame pleural, hemoconcentración y oliguria, y en casos extremos tromboembolismo.

II.2, 3.- MARIA TUDOR.

Esterilidad de origen tubárico y/o

Fallo ovárico Precoz

Una de las grandes desconocidas como reina española fue y es, Maria Tudor, Maria I de Inglaterra, segunda esposa de Felipe II, con quién reinaría en España durante 2 años, (1556-1558), sin haber pisado nuestro territorio.

Nació el 18 de febrero de 1515, del matrimonio de Catalina de Aragón, hija de los Reyes Católicos y Enrique VIII de Inglaterra; era por tanto prima hermana de su suegro el Emperador Carlos V.

La infanta Catalina de Aragón, en el año 1501, se casó con el Príncipe Eduardo de Inglaterra, cuando tenía 16 años, quedándose viuda muy pronto. Según la costumbre inglesa, debía aceptar casarse con su cuñado Enrique. Cuando Enrique es ya Enrique VIII de Inglaterra, se casa con ella en 1509, naciendo el 18 de febrero de 1515, una hija, Maria, proclamada Princesa de Gales. De la infanta Catalina sabemos que tuvo varios abortos, 5 partos prematuros y una sola hija viva y aunque en algún momento se especuló la posibilidad de una posible incompatibilidad Rh, otros opinan que una sífilis transmitida por su primer marido pudo ser la causa de su infertilidad.

Maria fue una niña que crecía poco, de rostro sonrosado, algo pecosa, con el pelo azafranado, pero alegre, abierta y simpática. Con 7 años concertaron su matrimonio con su primo el Emperador Carlos V, fijando el año de 1557, como el momento en que, la entonces Princesa de Gales, debía trasladarse a España, para el mejor conocimiento de las costumbres hispanas. Desde este concierto matrimonial recibió una esmerada educación - hablaba latín, francés, italiano y escribía y leía castellano -, pero su físico fue

empeorando: aunque disminuyeron las pecas, el pelo se le fue enrojando más, sus ojos verdes parecían dos cuentas opacas y sin brillo y los párpados se tornaron carnosos pareciendo una extraña prolongación de la frente.

A los 3 años del concierto matrimonial con Carlos V, Enrique VIII, hace otro concierto matrimonial de ella con Francisco I de Francia. Enterado el emperador, decide concertar un doble enlace, la boda de su hermana Leonor, Reina viuda de Portugal, con Francisco I y su propio enlace con Isabel de Portugal, con lo que deja a la princesa inglesa, sin sus dos pretendientes.

En 1527, Enrique VIII, que no había tenido más descendencia de Catalina de Aragón, se enamora de una dama de corte, Ana Bolena, que solo consiente amoríos como esposa y no como amante, lo que da lugar a que Enrique VIII solicite a Roma la anulación de su matrimonio con Catalina de Aragón, por ser la viuda de su hermano Eduardo. La anulación de este matrimonio, transformó a Maria, Princesa de Gales, en “Lady Tudor”, título de las hijas bastardas de los reyes ingleses, quedando además apartada de su madre, desde los 18 años, e incluso, llegándosele a negar que la viera poco antes de morir.

Casado Enrique VIII con Ana Bolena, tiene otra hija, Isabel, que también sería declarada bastarda por su padre, cuando decide ajusticiar a su madre, Ana Bolena, por adulterio.

Enrique se casa por tercera vez con Juana Seymour quién, en 1537, fallece como consecuencia del alumbramiento de un varón que sucedería a su padre como Eduardo VI. Enrique VIII se casaría 3 veces más: con Ana de Cleves a la que terminó repudiando; con Catalina Howard, a la que ajustició por adulterio y con Catalina Parr, que se

enamoró de Tomas Seymour, cuñado del rey, y que no llegó a ser ajusticiada , por que el rey falleció antes , en 1547.

Proclamado Eduardo VI como Rey de Inglaterra, el gobierno lo ejercería el Lord Protector Tomas Seymour quién, poco tiempo después, decide encarcelar a Maria “Lady Tudor” por considerarla instigadora de unas revueltas procatólicas.

Con 16 años, por tuberculosis, muere Eduardo VI y pese a que su deseo fuera que le sucediera en el trono su prima Juana Grey - hija de Francis Gordon y María Tudor, hermana de su padre- , se terminan cumpliendo los deseos expresos en el testamento de Enrique VIII y “Lady Tudor” pasa a ser Maria I de Inglaterra, cuando contaba 38 años.

En ese momento el Emperador Carlos V estaba viudo y por los acuerdos previos, debía ser el principal candidato a una boda con la Reina de Inglaterra, pero Carlos V al enviudar 14 años antes, había prometido que no se volvería a casar, motivo por el que concertó la boda con su hijo, de 26 años, el Príncipe Felipe, viudo de D^a Maria Manuela de Portugal, desde el 12 de Julio de 1545.

El 5 de Enero de 1554, Maria se casa con el heredero del trono español, quién ve por primera vez a su mujer, el 25 de Julio del mismo año.

D.RUY GÓMEZ DE SILVA, que llegaría a ser privado de Felipe II, marido de la Princesa de Éboli y Duque de Pastrana, le escribe una carta a Francisco Eraso, secretario del Emperador, en la que refiriéndose a Maria Tudor decía: *“Pareceme que si usase nuestros vestidos y tocados, que se le parecería menos la vejez y la flaqueza. Para hablar verdad con vuestra merced, mucho Dios es menester para tragar este cáliz”*, cáliz que el príncipe de D.Felipe debía tener muy

asumido, cuando antes de partir para Inglaterra, parece que manifestó: “*yo no parto para una fiesta nupcial, parto para una cruzada*”.



Pese a su fealdad la Reina de Inglaterra se enamoró perdidamente de D.Felipe y antes de que concluyera el año, al aumento del vientre y la ausencia de menstruaciones, dio lugar a que se anunciara el embarazo de D^a Maria, embarazo que como el enfermo de Moliere, fue imaginario; el Príncipe de Asturias dejó Inglaterra el 29 de agosto de 1555, once meses después de su llegada, no volviendo hasta marzo de 1557, siendo ya Felipe II, saliendo nueva y definitivamente de Inglaterra, cuatro meses después, en julio de ese mismo año.

Maria Tudor murió de hidropesía, 16 meses después, el 17 de noviembre de 1558, pasando la corona inglesa a su hermanastra Isabel, hija de Ana Bolena, que por las crónicas conocemos fue rechazada por Felipe II como esposa, por tener una malformación que le impedía concebir, posible malformación a la que hoy conocemos como Síndrome de ROKITANSKY.

Dos posibles patologías pudieron dar como consecuencia la esterilidad de Maria Tudor o una obstrucción tubárica fruto de una tuberculosis genital y/o abdominopélvica sola o bien asociada con lo que hoy denominamos fallo ovárico oculto y precoz.

El bacilo de Koch ha acompañado al hombre desde sus orígenes. Sus manifestaciones clínicas y su transmisibilidad se conocían antes del año 1000 a.C., habiéndose hallado lesiones tuberculosas en momias egipcias y precolombinas. En Europa la "peste blanca" fué responsable de una alta morbimortalidad y en los siglos XV y XVI, la causante de la cuarta parte de la mortandad de la época.

En el S.XVI el médico y poeta italiano JERÓNIMO FRACASTORO, menciona por primera vez la teoría del contagio, contagio que no perdonó a las clases más altas de la sociedad y prueba de ello fue la muerte por esta causa de Eduardo VI de Inglaterra y lugar en que se marca el inicio de la epidemia que alcanzó su punto más álgido a finales del siglo XVIII, en el XIX en Europa Occidental, a finales del S.XIX en Europa Oriental y América.

La tuberculosis genital suele ser una forma secundaria, a una tuberculosis primaria de otra localización, habitualmente pulmonar, que se disemina por vía hematógena. Es frecuente que la llegada del Bacilo de Koch al aparato genital, se produzca durante la adolescencia, – se calcula que en el 30% la colonización se produce en los primeros 12 meses, en el 56 % dentro de los 3 años y en el 75 % dentro de los 5 años posteriores a la primoinfección -, siendo las trompas el órgano diana, seguido del endometrio. Colonizado el aparato genital, la infección puede quedar

latente, reactivándose con: la menstruación, las relaciones sexuales, el parto y los estrógenos, de forma que el estado de hiperestronismo del climaterio puede poner de manifiesto una tuberculosis genital asintomático hasta ese momento.

A nivel tubárico la tuberculosis afecta fundamentalmente los tercios medio y externo de la trompa, ocasionando un proceso obstructivo de la misma y una esterilidad subsiguiente, obstrucción que en los años 70 se consideraba responsable del 10 % de las esterilidades de causa femenina y que con posterioridad en población inmigrante a Dinamarca y Francia parece afectar a 1 de cada 3 mujeres que consultan por esterilidad, ya que entre ellas las tasas de tuberculosis genital alcanzan el 25%.

Aunque la afectación tubárica puede darse de forma aislada, existe la posibilidad de diseminación miliar desde la trompa a la serosa peritoneal, cursando el proceso con ascitis y en las formas clínicas que se acompañan de caseificación endometrial, puede aparecer una amenorrea secundaria, a la destrucción del endometrio basal, con obliteración de la cavidad uterina.

Cuando María Tudor conoce a Felipe II tenía ya 39 años y ambos buscaban un heredero, lo que bien pudo ser la causa de una reactivación de una tuberculosis latente, en la que la siembra miliar desencadenó un cuadro de ascitis que contribuyó al incremento del vientre. Parece poco probable que, paralelamente se produjera una amenorrea como consecuencia de la destrucción masiva del endometrio basal, pero por su edad el proceso bien pudo coincidir con un trastorno menstrual climatérico o simplemente con un fallo

ovárico oculto y precoz, con lo que el diagnóstico de embarazo estaba servido.

Entre el 1-4 % de las mujeres en edad fértil puede existir un fallo ovárico precoz y oculto de etiología muy variada que va desde posibles alteraciones genéticas o enfermedades autoinmunes, hasta la iatrogénica del tabaquismo, y que lleva implícito una disminución de la reserva folicular.

En ocasiones el fallo es intermitente y pese a presentar hipoestronismo y elevación de gonadotropinas, a diferencia de la menopausia precoz, puede ser una situación reversible. En la epidemiología de esta forma de presentación del proceso aparecen las enfermedades sistémicas: varicela, sigelosis o malaria en el 3,5 % y parotiditis en el 3-7% de las mujeres que lo padecen.

Aunque en el fallo ovárico precoz que se acompaña de un cariotipo normal existe la probabilidad de embarazos espontáneos, en el 5-10% de las mujeres que lo padecen, hoy son, firmes candidatas a una donación de ovocitos, como tratamiento de su esterilidad.

De haber existido tratamiento para la tuberculosis en aquellos momentos, es muy probable que, pese a él, la reina hubiera quedado estéril, habiendo necesitado una Fertilización "*in Vitro*" como tratamiento de la esterilidad tubárica o bien una dama de su corte dispuesta a una "*donación de ovocitos*", para conseguir al tan deseado heredero de las coronas de Inglaterra y España.

La Fertilización “in Vitro” (FIV) es el procedimiento de reproducción asistida, por el que el proceso de la fecundación se produce fuera del organismo materno. Es una técnica aplicable a esterilidades tanto de origen femenino como masculino, ya que el proceso se inicia con una hiperestimulación ovárica y tras la captación ovular, los ovocitos son fecundados “in Vitro” con espermatozoides aptos para la fecundación rescatados por decantación del semen, transfiriendo a la cavidad uterina los embriones conseguidos.

Por FIV se consiguió el primer nacimiento en 1978, por STEPTOE y EDWARDS. En la actualidad existe una modalidad especial, encaminada al tratamiento de esterilidades con oligospermias severas, en la que la fecundación del ovocito se realiza manualmente con un espermatozoide, es lo que se conoce con Inyección Intracitoplasmática de gametos o ICSI, cuyos pasos son similares a los de cualquier otra FIV, salvo por la fecundación manual.

La donación de ovocitos es el procedimiento de reproducción asistida encaminado a la consecución de embarazos con ovocitos de donante y por tanto aplicables a mujeres en las que la causa de esterilidad es la escasa o nula dotación folicular o bien ser portadoras de determinados defectos congénitos. El proceso es similar a una FIV, en la que la hiperestimulación ovárica se realiza en la mujer donante y conseguidos los embriones, se transfieren a la mujer enferma. La tasa de embarazos con el procedimiento es del 45 % y las tasa de implantación el 20%.

II, 3.- Evolución de la Medicina de la Reproducción del S.XVI al S.XX

Paralelamente a la vida de estas 3 Reinas se produce en Europa la decadencia del sistema feudal imperante en la Edad Media, iniciándose el período histórico cuya principal característica será el interés por el mundo exterior, con el intento de explicar los fenómenos naturales con un espíritu crítico y de renovación intelectual; la ciencia pasa a manos seculares y el humanismo imperante, hace que el individuo vuelva a la empresa de conocerse a sí mismo: es el Renacimiento.

En esta época, vuelven a realizarse autopsias y estudios sobre el cadáver, circunstancia que favorece el gran desarrollo de la Anatomía Descriptiva, que queda plasmada en las obras de artistas como LEONARDO DA VINCI (1452-1519), y que permite a BERENGIO DA CARPI (1470-1530) mantener que en el interior de útero existe una sola cavidad, ANDREAS VESALIUS (1514-1564), médico de Felipe II, reproduce con exactitud el aparato genital femenino y GABRIELLE FALLOPIO (1523-1562) describe las trompas, en 1561, en su obra "*Observaciones Anatomicae*".

Si los anatomistas se aproximan a la realidad morfológica, la funcionalidad del aparato genital, sin embargo, sigue manteniendo interpretaciones clásicas, así la menstruación continua considerándose como un mecanismo depurador de la sangre inútil o corrompida y su regularidad, cantidad y propiedades son patognomónicas de salud o enfermedad en la mujer, salud de la que se cuida en los

nuevos hospitales, como el de S.Juan de Dios granadino, fundado en 1540.

La esterilidad y sus causas, preocupa al conocimiento médico renacentista, llegando algunos a alcanzar la fama gracias a su tratamiento, tal es el caso de ORIGINARIO DE CLERMONT, graduado en Paris en 1528, que trató de esterilidad a Catalina de Médicis y en nuestro país, los escritos de la época así lo traducen.

LUIS MERCADO (1525-1611), médico de la corte de Felipe II y Felipe III, llamado por SPRENGEL (1792) el Santo Tomás de la Medicina, en el tercer capítulo de su “*Opera Omnia*” habla de esterilidad; LUIS DE LOBERA DE ÁVILA en “*Régimen de la Salud y de la Esterilidad de los hombres y Mujeres*”, de 1511, indica que la esterilidad puede deberse a defectos del varón, de la mujer o de ambos, describiendo como causas: la frigidez de la pareja, el erotismo exagerado o la dificultad de acoplamiento de los órganos sexuales; habla de lo que hoy consideraríamos hipogonadismo o insuficiencia ovárica al aludir, como posibles mujeres estériles, a las que “ *tienen poco vello en la región de la madre.... y tocándola esta fría y tiene defecto del menstuo*”, estableciendo la obesidad femenina, como una posible causa de esterilidad; diferencia en la pareja estéril la causa femenina de la masculina, mediante pruebas con orina y utiliza la “prueba del ajo” (introducir ajo u otros sahumerios en la vagina observando si siente sabor u olor en la boca o en la nariz), para ver si la mujer está opilada. En el varón identifica como causas de esterilidad: “*la mala complexión de la simiente, poca simiente, flaqueza de los vasos spermáticos o que no se halla hábil para el acto venéreo*”, indicando como tratamiento en los casos de expulsión del semen postcoito, lo que hoy llamamos posición

de Trendelenburg o la dilatación del cuello mediante el empleo de mechas humidificadas, cuando “*el orificio intrínseco de la madre, este muy cerrado*”.

Después del triunfo del anatomismo renacentista, centrado fundamentalmente en Italia, el S.XVII y en él, el método científico que regiría en la Medicina Barroca, impulsa el conocimiento gracias a la incorporación de nuevos instrumentos de observación y medida, introduciéndose por FERNEL, en 1544, el término “*fisiología*” para recoger el conocimiento aristotélico que describía tanto la estructura como la función del cuerpo. F.BACON (1561-1626) hace surgir la idea de una sociedad de científicos, como una “Casa de Salomón”, que da como resultado la incipiente creación de academias y agrupaciones de científicos.

La contribución del microscopio y de la anatomía microscópica, permite a MARCELLO MALPIGHI (1628-1694) realizar investigaciones del endometrio, miometrio y ovario, a STENO (1638-1686) indicar que los testículos femeninos tienen “ova”, y a REGNIER DE GRAAF (1641-1673) denominar ovarios a los testículos femeninos y describir el folículo maduro, en 1672, en su obra “*De mulierem organis generationi inservientibus*”.

WILLIAM HARVEY (1578-1657) dedicó gran parte de su vida al estudio de la reproducción en ovíparos y en mamíferos ; en animales inferiores pensó que la generación se producía por metamorfosis a partir de una masa germinal informe, pero en animales superiores con sangre, como los mamíferos rechazó la participación de la sangre menstrual, afirmando que el embrión va creciendo según un orden fijo por epigénesis, una parte después de otra, sin preformación,

con 3 procesos simultáneos: la diferenciación cualitativa, la modelación de las partes y el aumento de tamaño. Mantenía que entre cada dos generaciones, tanto en ovíparos como en vivíparos, es el huevo la fase intermedia y constante en todas las especies, “*Omne vivum ex ovo*”, manteniéndose el ciclo vital a partir del huevo y en la especie humana surgiendo el feto del huevo, a partir de un punto que dirige la generación de las restantes partes.

ARNHEIM y de LEEUWENHOEK (1632-1723) observan por primera vez el espermatozoide y KERCKRING, en 1671, es el primero en relacionar menstruación y ovulación. Bien como materia acumulada en el folículo que después se transforma en sangre o como vapores espermáticos que recogidos por la sangre determinan la menstruación, OVERKAMP y VANDETTE, sospechan la posibilidad de una secreción intrínseca del ovario.

Mientras estos avances en el estudio de la funcionalidad ovárica se producían en el extranjero, en España, DIEGO ANTONIO DE ROBLEDO, hablaba de que se precisaba el consenso de ambos sexos para la concepción ... “*no solo el semen concurre a la generación, porque también la sangre menstrual concurre como principio material*”, y añade “*concepción se haze cuando el semen de entrambos sexos juntamente se expelen y se mezclan en la cavidad del útero y la virtud formatriz, que está en el semen se reduce de potencia a acto*” , dedicando el primer capítulo de su “*Compendio quirúrgico útil y provechoso*” de 1688, a la fisiología de la menstruación, para de acuerdo con los clásicos mantener: “*La sangre menstrual es el excremento del último alimento de las partes carnosas, el qual en ciertos términos y períodos se expurga por el útero en moderada cantidad y sirve para la generación y nutrición del feto* .

Resulta este excremento en as mujeres, y no en los hombres, por la utilidad del calor que hay en ellas.... el tiempo que se expele esta sangre es de dos maneras, universal y particular, el tiempo universal desde los doze a catorze años de edad, hasta el año cinquenta o cinquenta y cinco; el tiempo particular es la repelencia de cada mes, y este dura de ordinario por tres o quatro días. Los Astrólogos atribuyen en esta repelencia al movimiento de la luna, porque domina sobre los humores”.

De una forma progresiva el afán de saber, el interés por la filosofía y la economía, introduce el movimiento de secularización de la cultura en la sociedad, que conduce a cambios radicales en la estructura social tradicional que culminarán, entre los años 1789-1799, con la Revolución francesa.

El impulso cultural del denominado “*siglo de las luces*”, la Ilustración (S.XVIII), estuvo guiado por el racionalismo, por la confianza en el poder de la razón como facultad creadora del hombre, instaurándose el “*empirismo racionalizado*” que condujo a la conversión de la experiencia en la experimentación.

A nivel médico avanzó no solo la anatomía macroscópica, sino la funcional, que se aplicó a la fisiología y a la patología; se extendió la enseñanza clínica sobre la cabecera del enfermo y se introdujeron nuevos métodos diagnósticos. Bajo la ética social imperante, el médico acudió en ayuda de los trabajadores y no solo de la aristocracia, comprendió la importancia de la prevención y agrupó los síndromes dentro de sistemas de nosología. La cantidad de problemas militares dieron como consecuencia el avance de

la cirugía y la necesidad de formación de nuevos cirujanos y dado que las Universidades eran incapaces de formarlos, los países se vieron obligados a la fundación de colegios y academias de cirugía.

En España dos circunstancias permitieron el predominio de la Obstetricia sobre la Ginecología, en este período histórico: el paso progresivo de la práctica obstétrica a manos masculinas y la aparición de centros de enseñanza obstétrica específicos.

En el año 1697, se funda en España la primera *Academia de Medicina: la Sociedad de Medicina y demás Ciencias de Sevilla*, institución a la que el primer monarca Borbón, dió el título de Real, en el siglo siguiente. En 1734, la Regia Academia Médica Matritense, segunda Real Academia de nuestro país y 6 años después, en 1740, se crea el Real Colegio de Cirugía de Cádiz, para cirujanos de la Armada, al que siguieron los de Barcelona y el Real Colegio de San Carlos de Madrid creados para la instrucción de cirujanos civiles. En el plan de estudios del Real Colegio de Cirugía de Cádiz figuraba como asignatura la Obstetricia y Enfermedades de la mujer, publicándose en Barcelona, en 1765, “*El compendio del arte de partear para el uso de los Reales Colegios*”.

JUAN NAVAS, en el Colegio de Cirugía de S.Carlos de Madrid en 1787, fué el primer profesor de partos y enfermedades venéreas; en su obra “*Elementos del Arte de Partear*”, considerado el mejor libro español obstétrico-ginecológico desde el S.XVI, es quizás el mejor exponente del conocimiento de la reproducción y los órganos implicados en la misma, existente en España, por aquel

entonces. En sus apartados “Del útero, matriz o madre fuera de la preñez” y “De las trompas o tubas falopianas”, hace una exhaustiva descripción anatómica de estas partes del aparato genital indicando al referirse a las trompas “*El uso de estos conductos es el conducir algo de los ovarios al útero ú de este a aquellos*” y su apartado “*De los ovarios*”, merece la pena ser leído íntegra y detenidamente:

“Los ovarios son dos cuerpos blanquecinos ovalados algo aplanados, del tamaño de un pequeño huevo de paloma, situados cerca del vocado del diablo á dos dedos de la matriz envueltos en las alas inferiores de los ligamentos anchos. Ellos se mantienen á la distancia del útero expresada mediante un ligamento propio. Los antiguos tuvieron á este ligamento por un vaso deferente, que conducía al útero el licor seminal de la muger.

Los ovarios tienen dos membranas que los envuelven. La externa la forma la prolongación del ala inferior de los ligamentos anchos. La interna es propia, más fina y delicada. Ella se compone de un tejido esponjoso apretado, en cuyo medio hay una gran multitud de vexiguillas transparentes, en las que se tiene un humor parecido a la clara de huevo, pues tiene el mismo sabor, la misma consistencia, y el calor lo endurece como á la clara de huevo; en lo qual se distingue del que contienen las idátides que se forman en la superficie de los ovarios.

Stenon tuvo á estas vexiguillas por otros tantos huevos, los quales fecundados por el sémen viril dában principio a la criatura. Esta opinión prevaleció hasta que Haller observó en los experimentos que hizo con 40 ovejas, que el gérmen no se hallaba en las trompas hasta los 7 días después de haberlas cubierto el carnero. Antes de este tiempo solo descubrió en la trompa cerca del vario una especie de gelatina. De estas observaciones se sigue que la vexiguilla no pasa entera á la trompa si no el humor que contiene, del qual y del sémen masculino se forma el feto y

sus membranas pasdos 17 días, según observó constantemente Haller en todas las ovejas que examinó.

Esto conviene con la opinión de los antiguos, que decían se formaba el feto de la union del sémen de los dos sexos. Lo cierto es que en los animales cada sexo, concurre con algo á la propagación, pues no se verifica sin el concurso de los dos.

Las vexigullas externas son siempre mayores. Su volumen y número no siempre es el mismo. En las niñas y en las viejas apenas se perciben, y en las que se hallan capaces de concebir son desde el tamaño de un cañamon al de un guisante. Cuando las vexiguillas son chicas, cada una está contenida en una celdilla del texido celular; y quando es avultada se halla fuera sostenidade un pedículo adherido al hueco de la celdilla donde se formó.

En los ovarios de las embarazadas se observa un cuerpo roxizo amarillo, que principia á formarse después de la concepción, y desaparece ántes del parto. A este cuerpo llaman por su color amarillo corpus luteum. Nunca hay mas de uno aunque la concepcion haya sido de mas fetos, y su mayor volumen es igual al de una cereza, en cuyo estado ocupa la mayor parte del ovario en que se forma.

Quando es de la magnitud de un grano de mijo parece varicoso; en llegando á tener un tamaño de un guisante se observa en el centro una cavidad llena de licor; y luego que es como una cereza, la cavidad y el licor contenido son mayores.

El cuerpo amarillo se sospecha que es accidental al ovario, y que viene por una especie de inflamación que se sigue a la concepción. En el principio es una herid pequeña, y soplando por ella con un sinfocito se ve que el ayre penetra en una de las vexiguillas, lo cual denota que se rompió y derramó el licor que contenia. la membrana de la vexiguilla irritada es causa de la formción del cuerpo amarillo.

En los ovarios de las mugeres capaces de concebir, y en los de las que han parido se observan algunas cicatrices, las cuales, según algunos, son en igual número al de los partos que han tenido; esto lo contradice el que se han encontrado cicatrices expresadas en mugeres que no han dado motivo para concebir; y en lagunas de las que han parido en número excesivo al de los partos que han tenido, y aun á los que es capaz de tener una muger.

La concepción si no se hace siempre en los ovarios, estos dan algun licor para que se verifique”.

Al hablar de la menstruación, NAVAS indica que “*las mugeres mal regladas no son las mas propias para la generación*” y en el apartado “*De la fecundidad y esterilidad de las mugeres*”, hace lo que el llama “*... un breve resumen de los vicios orgánicos, y de las enfermedades que mas comunmente ocasionan la esterilidad.*”, en el que, como leemos a continuación, es capaz de describir muchas de las causas bien identificadas en la actualidad, como llegar a diagnosticarlas e incluso como tratarlas.

“ Se sabe que sin la introducción material del sémen viril hasta encontrar el huevo, ó licor que se halla en las vexiguillas de los ovarios, no se puede concevir: luego si la vagina, el orificio del útero, o las tubas falopianas tienen tapada su cavidad, la muger no podrá concebir; é igualmente si el ovario no se halla en estado de trabajar el licor prolífico femenino.

En las que ya han usado del matrimonio no hay que sospechar obturación del orificio de la vagina, ó próximo a él; pero puede haberla en su parte superior. Esto se conocerá por el tacto, pues introduciendo el dedo en lugar del orificio del utero y su cuello, se encontrará una membrana lisa é igual, la qual aunque tenga alguna abertura por donde salga la menstruación, puede dexar pasar el

sémen por no corresponder directamente al orificio del útero. Esta indisposición se remediará dilatando la membrana preternatural.

El orificio del útero inclinado demasiado hácia atrás ó hácia otra parte, puede impedir la recepción del sémen viril, y este defecto podrá remediarse con un pesario mas grueso en el lado hácia donde está inclinado el orificio, para apartandolo de aquel sitio lo ponga mas en el medio. (Caso sucedido.) Tambien podria hacer algo la situación en el tiempo del coito diferente de la comun (verificado en dos ocasiones.)

Los tumores de las partes que han de dar paso al sémen ó de las contíguas pueden ser causa de esterilidad, ya sea comprimiendo las paredes de los expresados conductos, ya mudando su direccion.

La dureza ó laxitud del “morsus diaboli” pueden impedir la concepción uterina por no aproximarse y adoptarse el ovario cuándo y cómo corresponde. esta indisposición no es capaz de conocerse.

Los ovarios escirrosos, endurecidos, ulcerados, y sus hidropesías pueden causar la esterilidad; pero estos accidentes rara vez se conocen en el principio, que es quando suelen remediarse.

Las hidropesías enkistadas, las hernias de la matriz, su procidencia, ó la de la vagina, aunque compatibles con la concepción, es muy probable que en las casadas que no conciben teniendo alguna de estas enfermedades, sean ellas la causa de la esterilidad, y se puede esperar sean fecundas si se curaran sus indisposiciones, y mientras no, sería prudencia abstenerse de medios que las pueden hacer concebir.

La falta de sensibilidad en el cóito, la aversión á este acto con la persona que le es permitido la depauperación por

enfermedad, ó por exceso de la venus, pueden estorvar la concepción, é igualmente el exceso de irritabilidad, la plétora, la mucha gordura, ó la demasiada fogsidad. Quando solo se sospecha que alguna de estas indisposiciones puede ser causa de la esterilidad, no es difícil remediarla, pues todas tienen remedios conocidos, y que no se oponen á las virtudes cristianas, como algunos que han asegurado practican los extranjeros, los quales omito referir por no dar ocasión á ejecutarlos contra los preceptores del Decálogo que deben observar.

Entre tanto número de causas de la esterilidad quién dará crédito á los muchos y vários remedios que venden los charlatanes, y compran los interesados en tener sucesion para hacer fértil á una muger estéril?. Tales remedios universales se deben despreciar como ridículos, é indagar escrupulosamente la causa de la esterilidad para seguir la indicacion que presenta”.

Veinte años después, 1815, en su obra “*Preceptos generales sobre las operaciones de los partos*”, JOSÉ VENTURA PASTOR, Cirujano del Hospital General de la Pasión de Madrid, que realiza en base a la contestación de más de 300 preguntas, en su Capitulo II “*De la Concepción, las circunstancias que son necesarias para que se efectue, y de la preñez*” indica que para la concepción son necesarias 6 circunstancias, 3 por parte del varón (erección, introducción y eyaculación) y 3 por parte de la mujer: “ *La primera, que esta no padezca vicio alguno de conformación en aquellas partes que sirven para la generación, (esto es) I. tener el cuerpo del útero muy sólido y las fibras de sus túnicas muy rígidas y compactas, de modo que esta víscera no pueda ejecutar sus movimientos de extensión y contracción en el tiempo del acto venereo; 2. estar las bocas de las tubas phalopianas muy estrechas, de modo que no pueda introducirse en estos conductos el semen espiritualizado para*

conducirle á los ovarios; 3. tener el cuello orificio del útero tan duro, calloso y cerrado, que impida la intromisión del semen en su fondo para introducirlo después en las tubas. La segunda, que la muger no sea valetudinaria, (esto es) que no padezca enfermedad habitual, como fiebre lenta, consumpcion universal, una total supresión de los menstros por obstrucción, una indiferencia para el uso del coyto, ó total insensibilidad para el placer. La tercera, que pase de los catorce años de edad, y que sus menstros se hayan empezado ä evacuar; y que no pase de los cincuenta de ancianidad”.

En la primera mitad del S.XIX - período Romántico - como contestación a la Ilustración, se reivindica la posibilidad de un conocimiento de la realidad, no necesariamente ligado a la razón; la revolución burguesa da paso al estado liberal y la medicina pasa del vitalismo al empirismo, con importantes avances en la anatomía y fisiología ginecológicas.

En 1827, ERNST VON BAER visualiza microscópicamente el óvulo por primera vez y aunque aún no se conocen las fases del ciclo, GRENDIN (1840) acepta que la rotura folicular se produce hacia la mitad del período intermenstrual, mientras que la menstruación es fruto del contacto del óvulo con la mucosa endometrial. Con posterioridad, KIWISCH, propone la génesis neural de la misma y PFLÜGER (1865) el que la distensión del folículo sobre la fina red nerviosa que se extiende por su superficie, transmite un estímulo desde allí a la médula espinal, que da lugar a la congestión de la mucosa uterina y a la consecuente hemorragia, teoría que se mantuvo hasta que HALBAN (1900) en estudios realizados en monas, demuestra que el

influjo del ovario sobre la menstruación es independiente de las vías nerviosas.

En el último tercio del S.XIX, WALDEYER (1870) y PALADINO (1879) demuestran el crecimiento folicular, la existencia del líquido folicular, la rotura folicular y la formación y regresión del cuerpo lúteo y aunque BROWN-SEQUARD (1817-1894) ya había comenzado sus estudios de las glándulas de secreción interna, será GOLTZ, en 1874, el que establezca la posible relación entre cerebro y ovario y KNAUER quién demuestre que el transplante de tejido ovárico impide la atrofia genital.

El último tercio del S.XIX, marca otros hitos para el avance de la Medicina: el inicio de las Sociedades Científicas y la incorporación profesional a la Medicina de la mujer.

La primera mujer médico americana, ELISABETH BLACKWELL (1821-1901), al incluirse en la Guía Médica Británica, provoca el que, en 1859, la Asociación Médica Británica modifique su reglamento para evitar que eso siguiera pasando en el futuro. La primera española inscrita en una corporación médica, en 1872, fué ELENA MASERAS I RIBERA y en 1874 comenzó los estudios DOLORES ALEU, que se doctoró en 1882 y ejerció la Ginecología y la Pediatría.

La entonces Asociación Ginecológica Española (A.G.E.), hoy Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), se fundó el 15 de Marzo de 1874, teniendo lugar el acto inaugural el 14 de Junio del mismo año. Su primer presidente fue ALONSO RUBIO y la primera mujer socio, CONCEPCIÓN ALEIXANDRE, que se incorporó como

socio numerario el 13 de Enero de 1892, hecho que, al igual que ocurriera en la Asociación Médica Británica, tuvo el rechazo como respuesta, con la dimisión voluntaria de algunos socios, por su incorporación.

Con la finalización del S.XIX y la llegada del S.XX, los avances médicos que repercutieron en la Medicina de la Reproducción, se van produciendo en forma de imparable cascada.

Desde que RECAMIER, en 1850, introdujera su legra uterina, se consiguió avanzar en los conocimientos del ciclo endometrial, cuyas características quedaron perfectamente descritas por HITSCHMANN y ADLER en 1908.

Gracias a GREGOR JOHANN MENDEL (1822-1884) surgirá una nueva ciencia: la Genética, que avanza paulatinamente gracias a figuras como: DE VRIES, TSCHERMAK y CORRENS, para que JOHANNSEN descubra el *gen* y MORGAN demuestre su realidad localizándolo en un punto físico del cromosoma, el *locus* y estableciendo la importancia de los estudios cromosómicos de la herencia; hechos a los que hay que unir el descubrimiento del ADN y su doble hélice, por WATSON y CRACK, en 1953; la existencia de más de un tipo de gen y el conocimiento del segmento del cromosoma capaz de codificar una proteína, el *citron*, por Benzer, en 1957 y el descubrimiento de los mecanismos de síntesis biológica de ARN y ADN, que les valió el Premio Nobel de Medicina, en 1959 a nuestro compatriota SEVERO OCHOA y A.KORNBERG, derivan en el nacimiento de la Biología molecular actual.

Los estudios de A.T.HERTIG y J. ROCK, llevados a cabo en el Carnegie Institut Americano, permiten conocer las primeras etapas del desarrollo humano.

Serán, sin embargo, los progresos en Endocrinología, los que permitan avanzar, de una forma prioritaria, a la Medicina de la Reproducción. Tras la demostración de la independencia nerviosa del ovario sobre la menstruación, en 1912, ADLER, consigue producir hipertrofias uterinas mediante la administración de extractos ováricos; FRANKEL demuestra la importancia del cuerpo lúteo en la anidación endometrial del óvulo fecundado y MEYER y RUGE establecen la relación entre los cambios endometriales y la actividad del cuerpo lúteo ovárico.

En 1926, ALLEN, consigue demostrar que la caída de los estrógenos circulantes, conduce a la hemorragia menstrual; en 1929 DOISY obtiene preparados estrogénicos a partir del líquido folicular y un año después, MARRIAN aísla el estriol de la orina. En esos momentos, de forma independiente K.OGINO y H.KNAUS difunden sus métodos de la fecha probable en la que tiene lugar la ovulación y los días fértiles del ciclo.

En el año 1932 en la Primera Conferencia de estandarización de los hormonas sexuales, en Londres, se acuñan los nombres de tres estrógenos: estrona, estradiol y estriol y hasta 4 grupos diferentes consiguen aislar la hormona del cuerpo lúteo, a la que en Londres, en 1935, se decide denominarla progesterona. CORNER, en 1939, establece que la menstruación es causada por la caída brusca de estrógenos y progesterona. Diez años después, 1949, G.A.JONES describe los defectos del cuerpo lúteo y

RUBINSTEIN, en 1951, comprueba que la vida media del óvulo antes de fecundarse, tiene una duración de 6 horas, y ese mismo año, CHANG, emite la teoría de la capacitación espermática en el interior del Ap.genital femenino.

Las bases del estudio del semen, espermiograma, se lanzan en 1951 por J.MAC LEOD y R.Z.GOLD y casi, paralelamente, GEMZELL utilizando FSH de hipófisis de cadáveres, consigue inducir la ovulación. En 1959 se demuestra la existencia de un pico de LH en la mitad del ciclo, que se relaciona con la ovulación (J.W.McARTHUR).

En 1945 se descubre un gestágeno activo por vía oral, la etisterona y casi 10 años después se sintetiza una nueva generación de sustancias gestagénicas, derivadas de la testosterona, que tienen una gran actividad antiovulatoria.

SAFFRAN y SCHALLY, en 1955, identifican los factores liberadores de hormonas en tejido hipotalámico de cerdo, no será hasta 1972, cuando MEITES demuestre que el control inhibitorio era ejercido por las secreciones hipotalámicas.

II, 2,3.- VICTORIA EUGENIA DE BATTENBERG.

Trastornos recesivos ligados al cromosoma X:

Hemofilia

La Medicina ha ido avanzando desde los tiempos de Felipe II y aunque la casa de Austria, desde el príncipe

Carlos, hijo de Felipe II, pasando por la no supervivencia de los varones de D^a Isabel de Portugal tercera esposa de Felipe II, hasta Carlos II, con quien termina la dinastía, gracias a la política y lema de los Habsburgo: “*deja que otros hagan la guerra, Tú, feliz Austria, casaté*”, tiene mucho de congénito, entendiendo por Defecto Congénito: “Toda anomalía en el desarrollo morfológico, estructural, funcional ó molecular presente en el nacimiento (aunque puede manifestarse posteriormente), ya sea de carácter interno ó externo, familiar ó esporádico, hereditario ó no, único ó múltiple “, también la historia de nuestras reinas debe avanzar.

Vamos a situarnos en Madrid, más de tres siglos después, en la mañana del 31 de Mayo de 1906, a la puerta de la Iglesia de los Jerónimos, donde la carroza real espera al Rey Alfonso XIII y a su ya esposa Victoria Eugenia de Battenberg, para partir hacia el Palacio de Oriente, tras su enlace, pocos minutos antes de que el anarquista, Mateo Morral, desde un balcón de la casa número 88 de la calle Mayor arroje un ramo de flores a la real pareja, que esconde una bomba.

La joven Ena, como se le conocía familiarmente, no cumplirá los 19 años hasta el 24 de Octubre y pese a ocupar, dentro de la monarquía inglesa, un rango dinástico inferior al de sus primas por la carencia de realeza de su padre, Enrique de Battenberg, desde ese momento, es ya la Reina de España.

Victoria Eugenia Julia Ena, hija de Beatriz, la hija menor de la reina Victoria de Inglaterra, era, al decir de muchos, su nieta favorita, alta y esbelta pese a no ser delgada, de tez sonrosada y cabello rubio, con grandes y luminosos ojos azules, de frente despejada, nariz recta y boca bien

dibujada. Superaba en belleza a sus primas y no es extrañar que, cuando Alfonso XIII, en 1905, llega a Londres en su periplo europeo en busca de novia, quede prendado de ella y pese a la posibilidad de que pueda transmitir la hemofilia, decida casarse y no, precisamente, por razones de estado, con la que se consideró como la mas guapa de las reinas europeas del momento.

El 10 de Mayo de 1907, nace el primer hijo de la pareja, un varón, Alfonso, al que se le otorga rápidamente el Título de Príncipe de Asturias. Para unos la vieja costumbre de circuncidar a los varones poco después de su nacimiento y para otros el golpe con una puerta cuando tenía 3 años, pone de manifiesto la hemofilia que padecía.

La hemofilia A es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, en el que mutaciones en el gen que codifica el factor VIII del sistema de la coagulación sanguínea, dan lugar a que dicho factor este ausente o exista un déficit en su actividad. Por su carácter recesivo lo padecen los varones, solo excepcionalmente las mujeres, pero estas son portadoras de la alteración.

La reina Victoria de Inglaterra, abuela de Victoria Eugenia, tuvo un hijo hemofílico, Leopoldo Duque de Albany y dos hijas portadoras Alicia y Beatriz, madre de la reina española, que tuvo dos varones hemofílicos, Leopoldo y Mauricio.

El 23 de junio de 1908, tienen un niño que nace libre de la enfermedad, el Infante Jaime, pero a los 4 años contrae una tuberculosis, que tratan durante 7 meses en un sanatorio suizo; en el viaje de vuelta contrae una mastoiditis bilateral

que obliga a realizarle las correspondientes trepanaciones, que lo dejan sordo y mudo desde ese momento.

El tercer hijo, la Infanta Beatriz, nace el 22 de Junio de 1909 y en el 21 de mayo del año siguiente, un varón muerto anteparto. Dos años después, el 12 de diciembre de 1912, viene al mundo la Infanta Cristina, que al igual que su hermana no sería portadora de la hemofilia. El 30 de junio de 1913 concluye el sexto embarazo, con el nacimiento de un niño sin hemofilia, Infante Juan, que crece con absoluta normalidad y a la postre sería declarado como sucesor de su padre.

Alfonso

Gonzalo



Tras este parto, el 24 de octubre de 1914, nace otro varón hemofílico, el Infante Gonzalo. La historia reproductiva de Victoria Eugenia de Battenberg concluye en 1916, con un aborto, 6 años antes de que fallezca su hermano

Leopoldo, como consecuencia de una hemorragia postoperatoria.

Pese a los cuidados que D.Alfonso y D.Gonzalo estuvieron sometidos desde su nacimiento, murieron jóvenes, el infante Gonzalo el 13 de Agosto de 1934, con 19 años, tres días antes que su tío Mauricio, que lo hace desangrado a consecuencia de una herida, en la batalla de Ypres, en Bélgica y D.Alfonso, por entonces Conde de Covadonga tras su renuncia a la sucesión al trono, el 6 de Septiembre de 1938, con 31 años; ambos por la hemorragia causada en sendos accidentes de tráfico.

Hoy sabemos que de las más de 30 mutaciones en el gen del factor VIII, no todas conducen a la misma gravedad en la enfermedad; la inversión de los intrones 1 y 22 es la forma más drástica produciendo la ausencia total de factor VIII, en las demás, el análisis estructural de las mutaciones permite correlacionar la gravedad con la localización en la estructura tridimensional del factor.

Alfonso XII fue padre de tres bastardos sanos: una niña, Juana Alfonsa Milán y Quiñones hija de la Nany irlandesa de sus hijos y M^a Teresa y Leandro hijos de la actriz Carmen Ruiz Moragas.

En la actualidad la posibilidad de administrar concentrados liofilizados de factor VIII, el plasma fresco y en hemofilias leves - con niveles de factor iguales o superiores al 5% - la administración de Desmopresina, - análogo sintético de la hormona antidiurética que ayuda a la liberación del Factor VIII que se encuentra almacenado en el

revestimiento interior del vaso -, son pautas terapéuticas que entonces no se pudieron seguir.

La impulsora de la Cruz Roja Española, de las Casas Cuna, de la Liga Antituberculosa, de la Lucha Contra el Cáncer, la poco valorada por el pueblo español, Ena de Battenberg y su marido, Alfonso XIII, de haber vivido 90 años después, hubieran tenido la posibilidad de un diagnóstico prenatal e intrauterino de la hemofilia mediante PCR (Polimerase Chain Reaction) en material procedente de biopsias coriales o amniocentesis y la posibilidad de diagnóstico preimplantatorio en blastómeras de embriones conseguidos por FIV, lo que permite la transferencia de embriones carentes de enfermedad; en nuestro país, en 1993, se realizó el primer diagnóstico preimplantatorio en el Instituto Dexeus, precisamente en una mujer portadora de hemofilia.

La técnica de PCR permitió, en los años 80, conocer el sexo amplificando una secuencia específica del cromosoma Y, en una blastómera de embriones conseguidos por FIV, que se encontraban en el estadio de 6-8 blastómeras. El procedimiento comenzó a aplicarse a parejas con problemas ligados al cromosoma X; la posterior aplicación de la Hibridación in Situ Fluorescente (FISH), permite en la actualidad la extensión del procedimiento del diagnóstico preimplantatorio, al estudio de problemas autonómicos y anomalías estructurales en parejas portadoras de traslocaciones. En el futuro la terapia con células madre capaces de fabricar factor VIII de la coagulación, ya conseguida en ratones y perros, puede ser una alternativa al tratamiento.

III.- Epílogo

Cuatro reinas españolas y su descendencia nos han permitido comentar algunas de las causas de esterilidad en la pareja y de defectos congénitos.

Por el momento en que vivieron, los motivos etiológicos que condujeron a sus padecimientos, eran desconocidos y la medicina carecía de los procedimientos diagnóstico-terapéuticos de los que dispone hoy.

Entonces obstetricia y ginecología eran prácticas médicas separadas, que evolucionaron hacia una única especialidad en el Siglo XIX. Los avances en reproducción y en el diagnóstico de los Defectos Congénitos lo largo del siglo XX y la casi primera década del siglo XXI, ha contribuido a la superespecialización y yo casi diría a la “*atomización de la especialidad*”, en aras al incremento del conocimiento, superespecialización que, llevada a sus extremos en la práctica médica diaria, esta permitiendo que muchas veces “las hojas no nos dejen ver el bosque”.

Las posibilidades que hoy ofrecería la Ciencia a la Reina Victoria Eugenia, nos debe hacer reflexionar sobre si la política del “*todo vale*”, debe asumirse por el especialista actual, en el ejercicio de su profesión, olvidando que la dignidad y los derechos del ser humano comienzan en el momento de su fecundación o si los manipulados y mediatizados conceptos de humanización de la asistencia médica y del derecho a la dignidad de morir no deben incluir

también, la humanización y dignidad del nacimiento y la dignidad de la parturienta en los paritorios.

No mediatemos nuestras actuaciones obstétrico-ginecológicas malinterpretando el avance y la modernización de la Obstetricia y la Ginecología, sin valorar sus repercusiones sobre la mujer o la reproducción y condicionando con ello la Salud Reproductiva de la propia especie.

Recordemos que el embarazo desde la fecundación al nacimiento, es un todo con el desarrollo embrionario y fetal y este, a su vez, un todo con los órganos que lo permiten y en los que tienen lugar, y tal vez, como propuso el Prof. BOTELLA LLUSÍA en la última edición de su "*Tratado de Ginecología*", una buena denominación de la especialidad, que evitaría fisuras en el conocimiento y en la práctica de la misma, sea la de Medicina Reproductiva o Medicina de la Reproducción.

He dicho.

Muchas Gracias.

IV.- BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Adams,J.;Franks,S.;Polson,DW.;MasonHD.; Abdulwahid, N.; Jacobs,H.S.” Multifollicular ovaries:clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotrofin releasing hormone” .Lancet,1985 ii,1475-1378

Adrai,J.;Blane,B.;Ruf,H.et als.” Sterility in North African immigrant women » Rev.Fr.Gynecol.Obstet.1985,80 :733-736

Aiman,J.;Smentek,C.” Premature ovarian failure”.Obst. Gyecol. 985,66:9-14

Aksklaede,L.;JorgensenN;Skakkebaek,NE.;Juul,A“Low semen volume in 47 adolescents and adults with 47,XXY Klinefelter or 46,XX male syndrome “. Int.J.Androl.2009,32:376-384

Anasti,J.N.” Premature ovarian failure.An update”.Fertil. Steril. 1998,70:1-15

Arteaga,A. de ” La Beltraneja.El Pecado oculto de Isabel la Católica”.La esfera de los libros S.L.(2001)

Azcona,T. de “ Isabel la Católica. Estudio crítico de su vida y su reinado”.BAC.Madrid 1993

Beck Peccoz,P.;Persan,L.” Premature ovarian failure”. Orphanet J.Rare.Dis.2006,1:9-14

Bermejo,M.C.;Clavera,I.;Michel de la Rosa,FJ.; Marin,B. ” Epidemiología de la Tuberculosis”.An.Sist.Sanit. Navar.2007,30: 7-19

Board,JA.;Redwine,FD.;Moucure,CW. et als. ”Identification of differing etiologies of clinically diagnosed premature menopause”. Amer.J.Obstet.Gynecol.1979, 134: 936-943

Bondurand,N.;dastot-Le Moal,F.;Stanchina,L.;Callot,N;Baral, V. ;Marlin,S.;Attie-Bitach,T.;Giurgea,I.;Skopinski, ;Reardon, W.;Toutain,A.;Sarda,P.;Echaieb, A.;Lackmy-Port-Lis,M.; Tuoraine,R.; Amiel,J.;Goossens, M.;Pingault,V.” deletions ot

the SOX10 gene locus cause Waardenburg syndrome types 2 and 4", *Am.J.Human. Genet.* 2007,81:1169-1685

Bosch,E.;Camargo,F.;Caligara,C.;Remohi,J.." Donacó de Ovulos". *Cuad.Med.Reprod.* 2000,6:231-252

Botella Llusiá,J.;Clavero Nuñez,J.A. " Tratado de Ginecología" 14ª ed. Editorial Diaz Santos, 1993

Botella Llusiá,J.;Clavero Nuñez,J.A." Tratado de Ginecología. Tomo III.Enfermedades de Aparato genital femenino" 10ªed. Editorial Científico-Médica.Madrid.1973

Braekeleer,M.de;Dao,T." Cytogenetic studies in male infertility: a riview" *Hum.Reprod.*6:245,1991-1996

Bruining,H.;Swaab,H.;Kas,M.;Engeland,H ." Psychiatric characteristics in a self-selected sample of boys with Klinefelter syndrome" *Pediatrics*,2009,123:865-870

Burghen,GA.;Givens,JR.;Kitabchi,AE. " Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease" *J.Clin.Endocrinol.Metab.*1980,50:113-116

Buxaderas,R.Coroleu,B." Inseminación artificial " en : *Fundamentos de Reproducción*, Ed.Bajo Arenas,J.M.Coroleu Lletget,B.SEGO,2009 pp.211-214

Calatroni,CJ.;Ruiz,V." Terapéutica Ginecológica" 9ªed. Panamericana. Buenos Aires. 1981 pp-520-534

Callejo Olmos,J.; González Núñez,S.;Salvador Alarcón,C.; Lailla Vicens,JM." Clínica" En : *Síndrome del Ovario Polquístico*. Checa.Espinos.Matorras (eds.) Editorial Médica Panamericana. Madrid.2005,pp-59-70

Chen,J.;Yang,SZ.;Liu,J.;Han,B.;Wang,GJ.;Zhang, X.; Kang, DY.;Dai,P.;Young,WY.; Yuan,HJ." Mutation screening of MITF gene in patients with Waardenburg síndrome type 2". *Yi Chuan*, 2008,30:433-438

Cohen,J." Las esterilidades masculinas, en la práctica ginecológica". Toray-Masson.Barcelona.1974

Corner,G.W." The ovariam hormones and experimental menstruation". *Am.J.Obstet.Gynecol.*1939,38:862

Corry,GN.;hendzel,MJ.;Underhill,DA.”Sunuclear localization and mobility are key indicators of PAX3 dysfunction in Waardenburg syndrome”.Hum.Mol.Genet.2008,17:1825-1837

Cruz y Hermida,J. “ Biografía obstétrica de Isabel la Católica (Comentarios histórico-médicos de los embarazos, partos y bortes de la reina). Anales de la Real Academia Nacionl de Medicina. (2004),Tomo CXXV, cuaderno cuarto,pp.689-703

Cruz y Hermida,J.”Biografía Histórico-Médica de Isabel la Católica (embarazos, partos y enfermedades que condujeron a su muerte).Anales de la Real Academia de Bellas Artes y Ciencias Históricas de Toledo.Toletum,nº 51, Noviembre 2005

Cruz y Hermida,J.” Las matronas en la historia.De la mitología a nuestros días”.Editores Habe.Madrid.2007

Dutton,K.;Abbas,L.;Spencer,J.;Brannon,C.;Mowbray,C.; Nikaido,M.;Kels,RN.;Whitfield,TT. “ A zebrafish model for Waardenburg syndrome typo IV reveals diverse roles for SOX10 in the otic vesicle”.Dis.Model.Mech. 2009,2:68-83

Ekerhovd,E.” Infertility treatment in men with Klinefelter síndrome”.Tidsskr.Nor. Laegeforen.2008,29: 1281-1283

Enskog,A.;Henriksson,M;Unander,M;Nilsson,L; Brannstrom ,M.” Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome development during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization” Fertil.Steril.1999,71:808-814

Espinos,JJ.;Polo,A.;Medina,C.” Síndrome de ovarios poliúísticos”. En: Fundamentos de Reproducción, Ed.Bajo Arenas,J.M.Coroleu LLetget,B.SEGO,2009 pp.133-142

Eyre,P.” Ena”.La esfera de los libros.Madrid.2009

Fabregas Gasol,F.” Epidemiología y conceptos generales” En : Síndrome del Ovario Poliúístico. Checa. Espinos.Matorras (eds.) Editorial Médica Panamericana. Madrid.2005,pp-13-24

Ferhi,K.;Avakian,R.;Griveau,JF.;Guille,F. “ Age as only predictive factor for successful sperm recovery in patients with Klinefelter´s syndrome”.Andrologia.209,41:84-87

Fernández Alvarez,M.” Isabel la Católica”. Espasa Calpe, S.A. 2003

Fernández Alvarez,M.” Juana La Loca. La cautiva de Tordesillas”. Espasa Calpe,S.A.2006

Ferrara,O. “ Un pleito sucesorio.Enrique IV.Isabel de Castilla y la Beltraneja”.Madrid.1945

Firpo,A.R. “ Los reyes sexuales (Ensayo sobre el discurso sexual durante el reinado de Enrique IV de Trastamara (1454-1474). “ Melanges de la Casa de velázquez”.Paris,1984,20:217-227;1985,21:145-158

Fisas,C.” Historias de la Historia” 16ª ed. Planeta. Barcelona, 1986

Gad,A.;laurino,M.;Maravilla,KR.;Matsushita,M.;Raskind,W H ” Sensorineural deafness,distinctive facial features, and abnormal cranial bones:a new variant os Waardenburg syndrome?”.Am.J.Genet.A.2008,146:1880-1885

Garcia Louapre,P.”Proceso al trono de Isabel la Católica”. Barcelona 1994

Gemzell,CA.;Diczfalusy,E.;Tillinger,K.G.” Clinical effects of human pituitary follicle stimulating hormone (FSH)”.J.Clin. Endocrinol.Metb.1958,18:1333

Gil Extremera,B.”La Medicina.Pasado y Presente”.Editorial Alhulia.Salobreña,Granada.2008

González Doria,F. “ Las Reinas de España” .Cometa. Madrid. 1986

González Navarro, G.” Historia de la Obstetricia y la Ginecología Española. Tomo primero” Habe Editores, Madrid, 2006

Gómez-Santos,M.; “ Gregorio Marañón”. Plaza Janes. Barcelona. 2001.

Gregor,V.;Sipek,A.;Sipek,A.Jr.;Horacek,J.; Langhammer, P.;Petrzilkova,L.;Calda,P.” Prenatal diagnostics of chromosomal aberrations Czech Republic” Ceska Gynekol.2009, 74:44-54

Guerra,F.” Historia de la Medicina”.Ed.Norma,S.A. Madrid, 1982

Habsburgo- Lorena,C. de “ Las Austrias. Matrimonio y razón de Estado en la monarquía española.Ed.La esfera de los libros S.L. Madrid, 2005

Handyside,AH.;Penketh,RJA.;Winston,RML (eds.) “ Biopsy of human preimplantation embryos and sexing by DNA amplification”.Lancet,1989,347-349

Handyside,AH.;Kontogianni,E.H.;Hardy,K. et als. ” Pregnancies from bipsed human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA ampliatio”.Nature.1990,344:768-770

Hardy,K.;Martin,KL.;Leesse,HJ. “ Human preimplantation development in vitro is not adversely affected by biopsy at the 8 cell stage”.Human Reprod.1990, 5:708-714

Harlow,TL.;Gonzalez-Alegre,P.” High prevalence of reported tremor in Klinefelter syndrome”.Parkinsonism relat. Disord.2009,15:393-395

Hererra Campos,R. “ La Inseminación Artificial. Aspectos doctrinales y Regulación Legal Española”.Servicio de Publicaciones de la Universidad de Granada.(1991).

Hitschmann,F.;Adler,I. “Der bau der uterus-schleimhaut des geschlechtsreifen weibes, mit besonderer berucksichtigung der menstruation”.Mschr.Gef.Gynaekol. 1908, 27:1-82

Höckner,M.;Pinggera,GM.;Günther,B.;Sergi,C.;Fauth, C.; Erdel, M.;Kotzot,D.” Unravelling the parenteral origin and mechanism of formation in the 47,Xy,i(X)(q10) Klinefelter karyotype variant”. Fertil.Steril.2008,90:13-17

Instituto de Investigación de Enfermedades raras.Instituto Carlos III. www.iier.isciii.es

Ishikawa,T.;Yamaguchi,K.;Kondo,Y.;Takenaka,A.; Fujisawa, M.” Metabolic síndrome in men with Klinefelter’s syndrome”. Urology,2008,71:1109-1113

Ishikawa,T.;Yamaguchi,K.;Chiba,K.;Takenaka,A.; Fijisawa, M.” Serum hormones in patients with nonobstructive azoospermia

after microdissection testicular sperm extraction”
J.Urol.2009,182:1495-1499

Jan,IA.;Stroedter,L.;Hag,AU.;Din,ZU.” Association of Shah-Waardenburg syndrome: a review of 6 cases” J.Pediatr.Surg. 208,43:744-747

Jimenez Muñoz,JM.”Medicos y Cirujanos” en :Quitaciones de Corte (1435-1715).Valladolid 1977,pp14 y 90

Jones,K.L.” Atlas de Malformaciones congénitas” 4ª ed. Interamericana-McGraw-Hill.Mejico 1990.

Junceda Avello,E. “ Ginecología y Vida íntima de las reinas de España”.Ed.temas de Hoy,S.A. Madrid, 1991.

Kalter,H.;Warkany,J.” Medical progress congenital malformations:etiologic, factors and their role in prevention”. N.Engl.J.Med.1983,308:424-431

Karaca,I.;Turk,E.;Ortac,R.;Kandirici,A. ” Waardenburg síndrome with extended aganglionosis:report of 3 new cases”.J.Pediatr.Surg. 2009,44:9-13

Kässer,O;Friedberg,V.;Ober,KG.;Thomsen,K.; Zaner,J.”Ginecologia y Obstetricia.Tomo III Ginecología especial”.Cap.1: Enfermedades inflamatorias de los genitales.Salvat.1974 pp.116

Kazlauskas,S.;Coroleu,B.;Bajo,JM. “ Esterilidad: Definiciones, Epidemiología y Etiología”. En: Fundamentos de Reproducción, Ed.Bajo Arenas,J.M.Coroleu LLetget,B.SEGO,2009 pp.41-47

Klinefelter,H.F.Jr.;Reifenstein,E.C.Jr,Albright,F. ” Syndrome characterized by gynecomastia,aspermato-genesis without aleydigism, and increased secretion of follicle-stimulating hormone (gynecomastia)” .J.Clin.Endocrinol. Metab.1942,2,615

KrauseW.;Rassner,G.;Happle,R. “ Die grosse Barb” in the museum of the University of Marburg.An early documentation of acromegaly”.Hautarzt.2009,60:502-504

Laín Entralgo,R. “Historia de la Medicina”. Salvat. Barcelona, 1982

Lezama,L.de. “ La rosa de David”.Algaida editores.Sevilla.2006, pp.237

López-Franco Pérez,M.”Desde la trastienda de la medicina del siglo XX” .Libros en Red. www.librosenred.com. 2006. ISBN:1-59754-195-198

Lopez Villaverde, “ Fallo ovárico precoz y oculto”. En : Fundamentos en reproducción.Bajo Arnas,J.M.;Coroleu Lletget, B.SEGO. 2009 pp-152-159

Maganto Pavon,E. “ Enrique IV de Castilla (1454-1474).Un singular enfermo urológico.Retrato morfológico y de la personalidad de Enrique IV “ El Impotente” en las crónicas y escritos contemporáneos (I).Arch.Esp.Urol.2003, 56:211-220

Maganto Pavon,E. “ Enrique IV de Castilla (1454-1474).Un singular enfermo urológico.Una endocrinopatía causa de los problemas uro-andrológicos del monarca.La litiasis renal crónica (II).Arch.Esp.Urol.2003,56:222-232

Maganto Pavon,E. “ Enrique IV de Castilla (1454-1474).Un singular enfermo urológico.Una endocrinopatía causa de los problemas uro-andrológicos del monarca. Impotencia y malformación de pene (III).Arch.Esp.Urol. 2003,56:233-241

Maganto Pavon,E. “ Enrique IV de Castilla (1454-1474).Un singular enfermo urológico.Una endocrinopatía causa de los problemas uro-andrológicos del monarca. Infertilidad o esterilidad (IV).Arch.Esp.Urol.2003,56:245-254

Marañón,G. “ Ensayo biológico sobre Enrique IV de Castilla y su tiempo”12ª ed.Espasa Calpe.Madrid,1975.

Martin,J.L.” Historia de España.Gran Historia General de los Pueblos Hispánicos.Tomo III.La Edad Media (Siglos XIII al XV)” .Instituto Gallach.Oceano.S.A.Barcelona, 1983.

Martinez,MC.;Rodrigo,I.;Rubio,C.” Diagnostico genético preimplantacional”.Cuad.Med.Reprod.2000,6:191-210

Matera,I.;Cockroft,JL.;Moran,JL.;Beier,DR.; Goldowitz,D.; Pavan,WJ.” A mouse model of Waardenburg syndrome type IV resulting from an ENU-induced mutation in endothelin 3” Pigment cell.Res.2007,20:210-215

McKusic,VA.” Mendelian inheritance in man: Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked phenotypes” 9th ed.Johns Hopkins University Press. Baltimore. 1992.

Meyer,R.” Über Corpus luteum bildung bei menschen”. Zbl.Gynäk,1911,35:1206

MilunskyJM.;Maher,TA.;Ito,M.;Milunsky,A.” The value of MLPA in Waardenburg syndrome”Genet.Test. 2007,11:179-182

Moon,SK.;Choi,HS.;Lee,SJ.;Choung,YH.;Park,K .” Cochlear implantation in a case with Waardenburg syndrome” Cochlear Implants Int.2004,5:212-214

Moreno Antamirano,L.” Desde las fuerzas mágicas hasta Roberto Koch: Un enfoque epidemiológico de la Tuberculosis” Rev.Inst.Nal.Enf.resp.Mex.2004,17:117-125

Morris,RS.;Saver,M.V.” New advances in the treatment on infertility in women with ovarian failure”. Curr.Opin Obstet. Gynecol.1993,5:368-377

Munzer,J.” Viaje por España y Portugal 1494-1495”. Versión del latin, noticia preliminar y notas por Julio Puyol y Alonso.Madrid, 1924

Navas,J.” Elementos del Arte de Partear. Primera Parte”. Imprenta Real.Madrid.1795.Edición Facsimil. Extramuros Ediciones.Mairena del Aljarafe.Sevilla.2006

O’Dowd,M.J.; Philipp,E.E.”Historia de la Obstetricia y la Ginecología” . Partenón Publishing Group, 1994

Ohara,S. “ La impotencia en el final del Siglo XV y el caso de Enrique IV “, en ” Propaganda política en torno al conflicto sucesorio de Enrique IV (1457-1474) ”.Biblioteca virtual Miguel de Cervantes www.cervantesvirtual.com

Paduch,DA.;Fine,RG.;Bolyakov,A.;Kiper,J.” New concepts in Klinefelter syndrome”.Cirr.Opin.Urol.2008, 18:621-627

Paduch,DA.;Bolyakov,A.;Cohen,P.;Travis,A.” Reproduction in men with Klinefelter síndrome: the past, the present, and the future”.Semin.reprod.Med.2009,27:137-148

Palencia,A de.” Crónica de Enrique IV” Tomo II. Madrid, 1905

Palermo,G.;Joris,H.;Devroy,P.;Van Steirteghem. ”
Pregnancies after intracytoplasmatic injection of single
spermatozoon into an oocyte”.Lancet,1992,340:17-18

Pau,H.;Gibson,WP.” Cochlear implantations in children with
Waardenburg syndrome: an electrophysiological and
psychophysical review”.Cochler Implants Int.2006,7:202-206

Paz y Melia, A.” El cronista Alonso de Palencia.Su vida y sus
obras.Sus décadas y las Crónicas contemporáneas”.The Hispanic
Society of America.Madrid,1914

Pérez Bustamante,R.;Ortega Palencia,J.M.” Enrique IV de
Castilla (1454-1474).Burgos 1998

Rabijewski,M.;Zgliczynski,W.” Pathogenesis, evaluation and
treatment of hypogonadism in men”. Endrokrynol.Pol.2009,
60:222-233

Raboei,EH.” Log-term outcome of total colonic aganglionosis”
Eur.J.Pediatr.Surg.2008, 18:300-302

**Ramasamy,R.;Ricci,JA.;Palermo,GD.;Gosden,LV.;Rosenwaks
, Z.;Schlegel,PN.** ” Successful fertility treatment for Klinefelter’s
syndrome”.J.Urol.2009,182:1108-1113

Rasmussen,K.L.”Genital tuberculosis in women”. Ugeskr.Laeger,
1990,152:1572-1574

Rebar,R.;Judd,HL.;Yen,SCC;Vandenberg,G.; Naftolin,F. ”
Characterization of the inappropriate gonadotrofin secretion in
polycystic ovary syndrome” J.Clin.Invest.1976, 57:1320-1329

Recamier,M. “Memorie sur les productions fibreuses et
fonguenses intra-uterines” Union Med.Paris,1850,4,266

**Remohí,J.;Galardo,E.;Gutierrez,A.;Guanes,PP.; Cano,F.;
Levy,M.;Yaul,S.;Gatner,B.** ” Donación de ovocitos” en:
Reproducción Humana.Remohí,J.Simon,C. Pellicer, Bonilla-
Musoles,F.(eds.) Mc.Graw Hill Interamericana.madrid.1996.pp
348-349

Requena Miranda,A;Landeras Gutierrez,J;Giles Jimenez,J.”
Fecundación in vitro” En : Síndrome del Ovario Polquístico.

Checa.Espinos.Matorras (eds.) Editorial Médica Panamericana. Madrid.2005,pp-149-167

Rich-Edwards,JW.;Goldman,MB.;Willet,WC. et al. ” Adolescent bod mass index and infertility caused by ovulatory disorder” Am.J.Obstet.Gynecol.1994,171:171-177

Roberti,MC.;La Starza,R.;Surace,C. ;Sirleto,P. ; Pinto, R.M.; Pierini,V.; Crescenzi,B.;Mecucci,C.; Angioni,A. ” RABGAP1L gene rearrangement resulting from a der(Y)t(Y;1) (q12;q25) in acute myeloid leucemia arising in a child with Klinefelter síndrome”. Virchows Arch.2009,454:311-316

Rodriguez Puertolas,J.” Fray Iñigo de Mendoza y sus “Coplas de Vita Christi”

Ronde,W.de;de Haan,A.;Drent,ML.” Quality of life is reduced in patients with Klinefelter syndrome on androgen replacement therapy”.Eur.J.Endocrinol.2009,160:465-468

The Róterdam ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS).Human. Reprod.2004,19:41-47

Rubio,M.J. “Reinas de España. Siglos XVIII-XXI. De Maria Luisa Gabriela de Saboya a Leticia Ortiz”.La espera de los libros.Madrid,2009

Ruge,C.”Ubre ovulation,Corpus Luteum ans Mnestruation” Archiv.Gynäk,1913,100 :20

Salvatierra,V. “ Apuntes de Ginecología” Tomo I, Gráficas del Sur.Granada.1973.pp143-157

Salvatierra,V.” Texto de Ginecología”.Gráficas del Sur. Granada.1986 pp76-84

Samsó,J. “ Las ciencias de los antiguos en Al-Andalus” . Ed.Mapfre,Madrid.1992

Sánchez-Cascos,A. “ Manual de genética Medica”. Editorial Científico-Médica.Barcelona.1980.

Sciurano,RB.;Luna Hisano,CV.;Rahn,MI.;Brugo Olmedo,S.;

Rey Valzacchi,G.;Coco,R.; Solari,AJ.” Focal spermatogenesis originates in euploid germ cells in classical Klinefelter patients”. Human Reprod.2009,24:2353-2360

Sitges,J.B.” Enrique IV y la excelente señora llamada vulgarmente doña Juana la Beltraneja (1425-1530).Madrid, 1912

Swanson,M.;Saverbrie,E.;Cooperberg,PL”Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovarios”.J.Clin.Ultrasound 1981,9:219-222

Sharlip,ID;Jarow,JP.;Bleker,AM.;Lipshultz,LL.;Sigman,; Thomas,AJ.;Schlegel,PN.;Howards,SS.;Nehra,A.;Damewood,; MD.;Overstreet,JW.;Sadovsky,R.” Best practice policies for male infertility”Fertil.Steril 77:873,2002

Speroff,L.;Fritz,M.A. “ Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad” 7ªed ingles-2ªed español.Wolters Kluwer Health España,S.A. Madrid. 2006

Shigeaki Hinohara y Hisae Niké. “Sir William Osler Un estilo de vida y otros discursos,con comentarios y anotaciones”.Fundación Lilly. Union Editorial.Madrid. 2007.

Stein,IF.;Leventhal,ML.” Amenorrea associated with bilateral polycystic ovarios”.Am. J.Obstet.Gynecol.1935,29: 181-191

Stoptoe,PC; Edwards,R.G.” Birth after reimplantation of a human embryo”.Lancet. 1978,2,366

Suarez,L.” Enrique IV de Castilla.La difamacion como arma politica”.Barcelona 2001

Tüysüz,B.;Colln,A.;Arapoglu,M.;Suyugül,N.”Clinical variability of Waardenburg.Shah syndrome in patients with proximal 13q deletion syndrome including the endothelin-B receptor lous”.Am.J.Med.Genet A. 2009,149: 2290-2295

Usandizaga Beriguistain,J,A.;Gonzalez Navarro,G .” Historia de la Obstetrícia y la Gnecolgía Española.Tomo Segundo”. Habe Editores,Madrid.2007

Ventura Pastor,J. “ Preceptos generales sobre las operaciones de los Partos.Primer Parte” 2ªed.Imprenta que fue de Garcia.Madrid. 1815. Edición Facsimil.Extramuros Ediciones S.L.Mairena del Aljarafe,Sevilla.207

Val Valdivieso,M.I.del “Isabel la Católica”.Ibid, Madrid.

Van Kasteren,YM.;Schoemaker,J.” Premature ovarian failure a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy” Human Reprod.Update,1999,5: 483-492

Van Rijn,S.;Aleman,A.; De Sonnovellie,L.;Swaab,H. ” Cognitive mechanisms underlying disorganization of thought in a genetic síndrome 47,XXY “ Schizophr.Res. 2009,112:91-98

Wikström,AM.;Dunkel,L.” Testicular function in Klinefelter syndrome”.Horm.Res. 2008,69:317-326

World Health Organization “ Infections, pregnancies, and infertility: perspectives on prevention” Fertile.Steril. 1987,47:964-968

Yamane,Y.;Okamoto,S.;Fukui,H.;Matsumura,Y.; Yoshikawa, M.; Tsujita,S.;Tsujii,T.“48 XXYY syndrome associated with acromegaloidism”.Intern.Med.1993,32:160-165

Yarali,H.;Polat,M.;Bozdag,G.;Gunel,M.;Alpas,I.; Esinler,I.; Dogan,U.;Tiras,B.” TESE-ICSI in patients with non-mosaic Klinefelter syndrome: a comparative study”.Reprod.Biomed. Online, 2009,18:756-760

Zaadstra,BM.;Seidell,JC.; Van Noord,PA.et al. “ Fat and female fecundity prospective study of effect of body fat distribution on conception rates.Br.Med.J.1993,306:484-487

Zawadzki,JZ.;Dunaif,A.” Diagnostic criteria for polycystic ovary Syndrome:towards a rational approach”. In:Dunaif,A. Givens, JR.Haseltine,F.Meriam,GR (eds.) Polycystic ovary Syndrome.Boston Blacwell.1992,pp377-384