

**DISCURSO DE RECEPCIÓN
DEL ACADÉMICO ELECTO ILMO. SR. DR.
D. Antonio Pellicer Martínez**

**DISCURSO DE CONTESTACIÓN
DEL ACADÉMICO NUMERARIO ILMO. SR. DR.
D. Fernando Bonilla Musoles**

Leídos el 27 de mayo de 2008
VALENCIA

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

Ilmo. Sr. D. Antonio Pellicer Martínez

El conocimiento del oviducto femenino: De Gabrielis Fallopius (1561) a Patrick C. Steptoe y Robert G. Edwards (1978)

EXCMO. SR. PRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA,
EXCMOS. E ILMOS. SRES. ACADÉMICOS,
SEÑORAS Y SEÑORES:

SEAN MIS PRIMERAS PALABRAS ante ustedes para expresarles mi más profundo agradecimiento. Agradecimiento que debe comenzar por los Académicos que presentaron y respaldaron mi candidatura a esta Ilustre Corporación, los profesores Bonilla-Musoles, Brines y Morcillo y por un sentido recuerdo a la memoria de mi padre, el Dr. Antonio Pellicer Pallarés y de mi otro maestro, el Prof. Miguel Tortajada.

El Prof. Bonilla-Musoles ha sido, y sigue siendo en la actualidad, algo más para mí que simplemente mi Maestro. Yo siempre le he considerado como mi hermano mayor, pues me he apoyado en él en muchos momentos de la vida, en los que los problemas tenían más que ver con los avatares diarios que con las relaciones laborales.

Pero en el campo estrictamente profesional, fue el Prof. Bonilla-Musoles, junto a mi padre, quienes dirigieron mis primeros pasos, siendo yo todavía estudiante de Medicina. Ya en 4º curso, aprendí de mi padre las primeras lecciones de la obstetricia práctica, pues no en vano fue un afamado obstetra en Gandía durante la segunda mitad del siglo pasado. Ya en 5º curso, entré como alumno interno en el Servicio de Obstetricia y Ginecología, que entonces dirigía D. Francisco Bonilla Martí y allí ya comencé a aprender la especialidad de una forma académica y ordenada. Publiqué mi primer trabajo con D. Paco antes de acabar la carrera y de que él se jubilara y puedo decir con orgullo de que fui el último discípulo de D. Paco.

Es realmente en el año 1979 cuando la vida de D. Fernando y la mía comienzan a mezclarse, es decir hace casi ya 30 años. Regresó de la Cátedra de Cádiz para hacerse cargo de la Cátedra de Valencia y comencé a trabajar a su lado durante 20 años, exactamente hasta junio de 1999, cuando obtuve la Cátedra de Obstetricia y Ginecología y la Jefatura de Servicio del Hospital Universitario Dr. Peset.

Durante todo ese tiempo, realicé mi Tesis Doctoral, publicamos juntos más de 10 libros y un número importante de artículos tanto en España, como en revistas internacionales de prestigio. Me dio su confianza para crear la Unidad de Esterilidad del Hospital Clínico Universitario, que llegó a ser la más reputada de España en la Medicina pública.

Y juntos creamos también el Instituto Valenciano de Infertilidad, junto al Prof. José Remohí, que ha pasado posteriormente a ser un Instituto adscrito a la Universidad de Valencia y con prestigio internacional ampliamente reconocido.

Al Prof. Brines le debo también muchas enseñanzas, y probablemente más vitales que profesionales. Fundador del Departamento al que pertenezco, es una persona que siempre me ha transmitido su apoyo, que me ha aconsejado en momentos importantes de mi vida y a quien tengo un profundo respeto y cariño. Es un universitario convencido y un ejemplo a seguir.

El Prof. Morcillo comenzó a formar parte de mi entorno mucho más tarde, apenas hace 3 ó 4 años. Pero debo decir que en este tiempo hemos establecido una entrañable amistad. Como él muy bien dice, nosotros nos entendemos con sólo mirarnos. Fue mi predecesor en el Decanato de la Facultad de Medicina y Odontología y de él aprendí todo lo necesario para intentar llevar esa difícil tarea con el mayor acierto posible. Además, colaboramos en la actualidad científicamente y es para mí un honor que se haya ofrecido a ser uno de los tres miembros de esta ilustre Institución que me presentan ante ustedes.

Quiero recordar a mi padre, a quien obviamente debo mucho más que parte de mi formación profesional. Imprimió en mí su carácter luchador y eso ha sido una de las características que posiblemente me han traído hasta aquí hoy.

D. Miguel Tortajada era mi segundo padre. Incluso me reñía más que el primero. Pero a lo largo de los años se fue forjando entre nosotros una relación muy hermosa que jamás olvidaré. A él le debo también gran parte de mi formación. Pero además, vengo a ocupar el sillón número 11 que su triste desaparición dejó libre. Ojala hubiera tenido que esperar yo unos cuántos lustros más para acompañarles en la Real Academia. Por ello, quisiera dedicar unos momentos a su memoria.

El Prof. Tortajada nació en Algemesí y estudio Medicina en Valencia, siendo compañero de curso de, entre otros, ilustres Académicos como la Prof. Terrada y el Prof. López Piñero. Realizó su especialidad en Barcelona, pero desde muy joven se incorporó al Servicio de D. Paco, al que admiró toda su vida, y con el que creció como persona y como profesional. D. Miguel tuvo dos obsesiones científicas en su vida: el estudio de las malformaciones uterinas y la cirugía vaginal y, además de sus publicaciones, fue siempre un referente en la formación de varias generaciones de ginecólogos valencianos y una de las personas que con más entusiasmo defendió la Escuela Valenciana de Obstetricia y Ginecología, que creara D. Paco. D. Miguel siempre tuvo la puerta de su despacho abierta para cualquiera de nosotros y su desaparición dejó un vacío que va a ser muy difícil de llenar.

Otras personas han influido en mi formación profesional de manera decisiva. De hecho, cuando apenas acabé la residencia, D. Fernando me envió durante año y medio a Alemania a aprender la cirugía tubárica y en la Universitäts-Frauenklinik de Mainz tuve el honor de trabajar con el Prof. Volker Friedberg, uno de los últimos componentes de una escuela alemana de Obstetricia y Ginecología que fue la más importante del mundo en la primera mitad del siglo pasado. Posteriormente, trabajé dos años y medio en el Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Yale con los Profesores Alan DeCherney y Frederick Naftolin.

Mi estancia en Yale fue determinante para lo que posteriormente ha sido mi carrera profesional, basada fundamentalmente en la práctica de la reproducción asistida y en la creación de una escuela de científicos que han contribuido con sus aportaciones científicas al desarrollo de nuestra especialidad tanto dentro, como fuera de nuestras fronteras. No en vano, creo no pecar de presuntuoso si afirmo que los profesores Remohí, Simón y Serra, hoy todos catedráticos de Obstetricia y Ginecología en nuestra universidad, son tan discípulos míos, como de nuestro común maestro D. Fernando.

Como es habitual en las ciencias biomédicas, los méritos docentes y de investigación que haya podido alcanzar los debo compartir con las personas del Instituto Valenciano de Infertilidad, del Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario Dr. Peset, mi equipo Decanal y los miembros del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina y Odontología de Valencia, en los que ha transcurrido la mayor parte de mi vida profesional.

Recuerdo a mis compañeros ginecólogos, profesores, embriólogos, científicos y becarios sin olvidar en modo alguno al personal técnico, enfermeras, matronas y administrativos de estas instituciones. Permítaseme que, sin dar nombres que tengo bien presentes y no olvido, exprese de modo genérico mi reconocimiento y gratitud por sus valiosas aportaciones.

No quiero dejar de recordar aquí a mi familia, con mención espacial a mi mujer Rosa y a mis tres hijos, y a mis amigos, por su afecto constante y por los sacrificios que generosamente han aceptado por mí.

Finalmente, pero de ninguna manera en menor medida, quiero dejar también constancia del agradecimiento a nuestro Presidente, D. Benjamín Narbona y a su Junta Directiva, así como a todos y cada uno de los Académicos por su unánime benevolencia en otorgarme este inmerecido honor. Pertenezco, afortunadamente, a una generación que ha sentido admiración por sus maestros, y un profundo respeto por el prestigio de instituciones como la Facultad de Medicina y Odontología y esta Ilustre Real Academia de Medicina.

Comprenderán ustedes, que experimente una gran satisfacción personal por el privilegio de poderme contar entre el número de los miembros de esta prestigiosa corporación, y manifiesto desde ahora mi voluntad de trabajo para ser digno de la alta distinción que vuestra benevolencia me ha otorgado.

Y dicho esto, paso a la lectura ante ustedes del Discurso de Recepción, pero antes me gustaría justificar la selección del tema elegido para este Discurso. Como ha quedado evidenciado anteriormente, mi carrera profesional ha girado fundamentalmente en torno al tratamiento de la esterilidad humana. Este año se cumplen 30 años desde que naciera en julio de 1978 Louis Brown, primera niña del mundo concebida en un laboratorio, primer nacimiento tras fecundación in Vitro. Dada la efemérides, pensé apropiado repasar el conocimiento del oviducto humano, la trompa de Falopio, desde su descripción histórica hasta el análisis de su conocimiento actual. Para lo primero, debo agradecer la inestimable ayuda de uno de mis profesores más Ilustres e insigne Académico, D. José María López Piñero. Para el análisis de los conocimientos sobre la trompa y lo que ha supuesto la fecundación in Vitro en el tratamiento de la esterilidad, me he basado en un análisis bibliométrico de la literatura, en el estudio de las mejores aportaciones a la literatura y, sobre todo, en nuestras propias aportaciones a lo largo de estos casi 30 años de trayectoria clínica y científica.

INTRODUCCIÓN

En el mes de abril de 1978 Carl J. Pauerstein, eminente profesor de Ginecología en la Universidad de Texas, recientemente fallecido, y autor de al menos 2 libros sobre las trompas de Falopio (Pauerstein 1969; Woodruff y Pauerstein, 1974), remitía para su publicación a la revista *Fertility and Sterility* el texto de una ponencia de la 34 Reunión Anual de la American Fertility Society titulado "From Fallopius to Fantasy" (Pauerstein, 1978).

Las fechas y el contenido de esta publicación tienen extraordinario interés para entender el sentido de nuestra investigación sobre el conocimiento del oviducto humano. No en vano, el 25 de julio de 1978 nació la primera niña concebida en un tubo de ensayo sin la hasta entonces necesaria contribución del oviducto (Steptoe y Edwards, 1978) y el artículo referido de Pauerstein veía la luz en el mes de agosto sin mencionar siquiera el trabajo pionero de los dos científicos británicos. Ni incluso cuando se refiere a la fantasía, el autor, consumado especialista en dicho órgano reproductivo, visualizaba lo que iba a acontecer apenas unos meses después de su disertación.

Y es que la aportación de Steptoe y Edwards a la Medicina moderna supuso, a mi modesto entender, uno de los mayores hitos logrados por la ciencia médica, algo que ni siquiera sus contemporáneos más próximos podían visualizar. Pero por encima de todo, supuso una demostración palpable de que el oviducto humano no es un órgano esencial, es sustituible por el laboratorio, como otros que precisan de la ayuda de la tecnología cuando su función está alterada. De esta manera, la denominada reproducción asistida es considerada hoy un método alternativo más de continuidad de la especie, que supone un 3-5% de los niños nacidos cada año (Nygren et al, 2002).

La prueba del hallazgo de Steptoe y Edwards reside en la evolución del conocimiento de la trompa de Falopio hasta ese momento y a partir de entonces. En 1969 (Woodruff y Pauerstein, 1969), 1974 (Pauerstein, 1974), 1986 (Siegler y Ansari, 1986) y 1994 (Grudzinskas et al, 1994) se publicaron los últimos tratados sobre la trompa de Falopio. Este último, como algunos que le precedieron en el tiempo, ya fueron dedicados fundamentalmente a la cirugía reparadora (Sotrel, 1990; Brosens y Gordon, 1990), al igual que un tratado que nosotros publicamos en 1984 (Inthraphuvasak et al, 1984).

Suponemos que lo que ha ocurrido en las últimas décadas es que el interés por el estudio de la fisiología y funcionamiento del oviducto humano ha decrecido al demostrarse que es sustituible. Un órgano tan importante que de él depende la captación ovular y su transporte hacia el útero, la fecundación, el transporte del embrión hasta que implante en la cavidad uterina y el ascenso de los espermatozoides, puede haber sido relegado hasta ser considerado un simple conducto de paso totalmente sustituible, y sin embargo de él ha dependido durante siglos y siglos la continuidad de nuestra especie.

Algo semejante ha ocurrido con el estudio de la función del esperma y de los métodos de estudio de la esterilidad masculina desde que se describió la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (Palermo et al, 1992). Cuando un órgano o función es superado por los avances médicos, su conocimiento se detiene o al menos se enlentece.

Nuestro trabajo pretende adentrarse en el conocimiento de la anatomía y función del oviducto humano, resaltando aquellos conceptos que han quedado por descubrir tras la descripción del trabajo de Steptoe y Edwards y que con una perspectiva de 30 años, hoy, podemos analizar.

EL PRINCIPIO: LA DESCRIPCIÓN DEL OVIDUCTO HUMANO

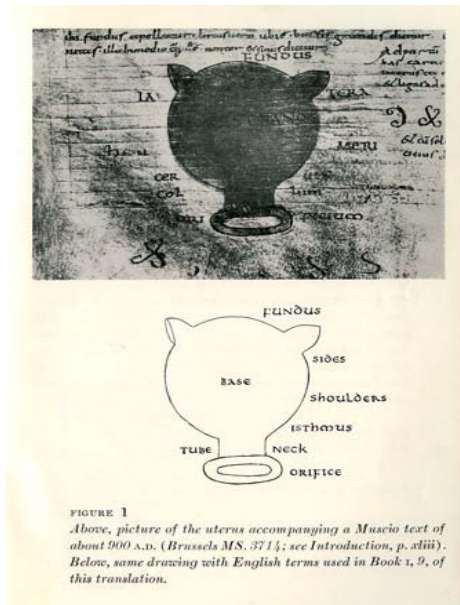
Ya 300 años antes de Jesucristo los oviductos fueron considerados por el eminente anatomista Herofilo como unos conductos que trasportaban el semen femenino de los ovarios a la vejiga de la orina, algo semejante a lo que son los conductos deferentes en el hombre. Esto se deduce de los escritos del propio Galeno (201-130 antes de Jesucristo).

Esta misma interpretación fue mantenida durante casi 18 siglos. Una de las explicaciones de esta detención en la evolución del conocimiento es que desde el siglo II hasta el XVI fue muy complicado disecar cadáveres. No estaba permitido por las autoridades civiles y religiosas y tan sólo se permitía disecar los de los criminales que vivían a más de 50 Km de la ciudad en cuestión (Speert, 1955). No es de extrañar, pues, que muy pocos perteneciesen a mujeres. Pero realmente este concepto no es cierto y volveremos a él más tarde.

El primero que destaca por su importancia manteniendo las doctrinas de Herofilo fue Sorano, nacido en Epheso, alrededor de la segunda mitad del primer siglo de nuestra era. Practicó medicina en Roma y publicó unos 20 trabajos, de los cuales uno fue titulado “Ginecología” y escrito en griego original (Temkin, 1956). Sorano nunca hizo una disección de cadáveres y fue realmente transmisor de los conocimientos de Herofilo.

A los testículos femeninos los denominaba los didymi y los describió unidos a la parte externa del útero, cerca del istmo, uno en cada lado.

“Son de textura suave y como las glándulas están cubiertos por una membrana particular. Su forma no es alargada como en los hombres; son más bien aplastados, redondos y un poco anchos en su base. El conducto seminal va desde el útero a cada didymo y se extienden por ambos lados del útero hasta implantar en el cuello. Por eso, la semilla femenina no parece estar envuelta en la generación porque es excretada externamente” (Figura 1) (Temkin, 1956).



Probablemente se estaba refiriendo a los oviductos y al ligamento ancho como una misma estructura por la que discurría también todo el sistema vascular.

Incluso el mismo Andreas Vesalius (1514-1564), uno de los anatomistas más conocidos que ha dado la historia, se refieren al los oviductos femeninos en los mismos términos (Vesalius, 1555; Herrlinger y Feiner, 1964), hasta el punto de que describe las trompas saliendo de los propios testículos, sin darse cuenta en sus cadáveres femeninos de la relación tan estrecha entre la fimbria y los ovarios (Figura 2).

Figura 1. Descripción de Sorano de Efeeso del aparato genital femenino donde se visualizan los oviductos como apéndices laterales a ambos lados del cuerpo uterino.

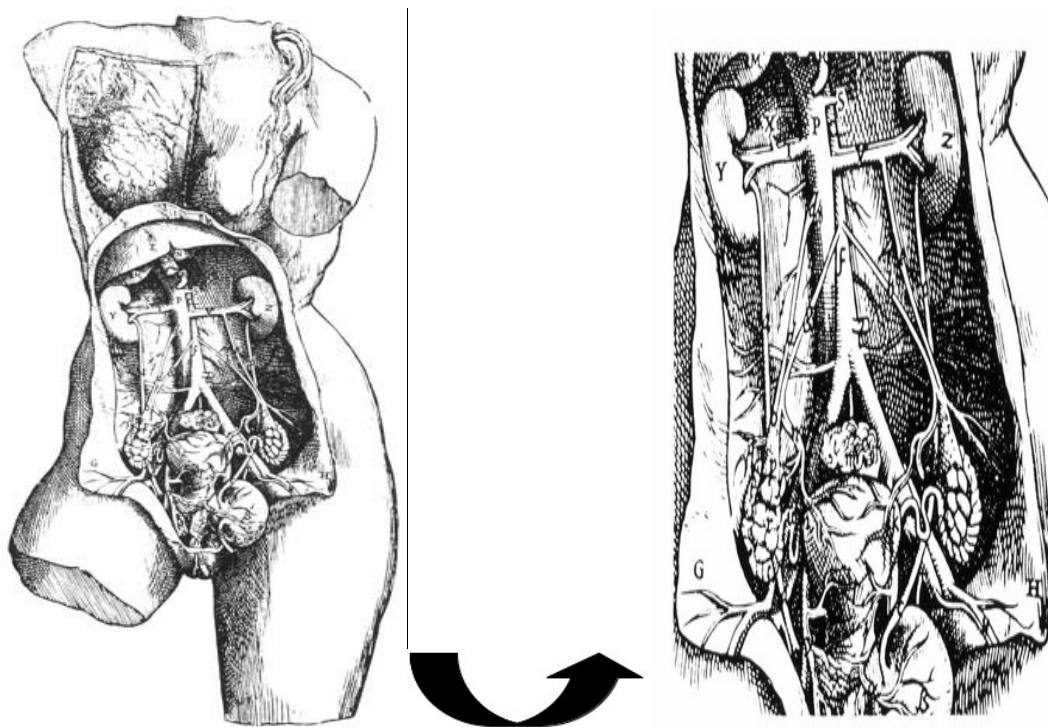


Figura 2. Representación de los órganos genitales femeninos (Vesalio, *De Humani Corpori Fabrica*, 1555)

Vesalio, pese a ser un conocido anatomista y a quien debemos dos conocidas obras publicadas en 1543 y 1555 (*De Humani Corporis Fabrica*) fue incapaz de describir los oviductos confundido con el concepto preponderante de que eran los equivalentes a los ductus deferentes en el hombre. Su descripción de la anatomía femenina es exquisita (Figura 2), pero fue incapaz de darse cuenta de que la trompa en su porción distal no estaba unida al ovario, no nacía de él, como ocurre en el testículo, y este error no le permitió apuntarse el descubrimiento (Herrlinger y Feiner, 1964)

Mucho se ha especulado y escrito sobre la descripción de Vesalio pero porque no se entiende cómo un anatomista tan ilustre fue incapaz de definir la anatomía de los oviductos humanos y se le escapara su relación con el ovario, como distinta a la que existe entre el testículo y el epidídimo. La única explicación histórica a estos hechos es la fe tan grande que el gran anatomista tenía en los maestros clásicos (Herrlinger y Feiner, 1964) y la escasa disponibilidad de cadáveres femeninos para su disección, como anteriormente hemos comentado.

Así pues, en esta parte de la historia analizada por nosotros, quedan dos importantes cuestiones a resolver: la verdad sobre la disección de cadáveres para los avances en anatomía hasta el siglo XVI y el mito de Vesalio. Ambas merecen consideraciones extensas.

En la Europa occidental, Mondino de Luzzi (ca. 1270-1324), catedrático en la Universidad de Bolonia, convirtió la disección de cadáveres humanos en una práctica obligatoria al servicio de la enseñanza médica. Su *Anatomia corporis humani* (1316), es un manual estrictamente atenido al galenismo que había llegado a la Europa occidental a través de traducciones desde el árabe.

Otro profesor que utilizó la disección sistemática de cadáveres humanos durante la primera mitad del siglo XIV fue Gentile da Foligno en la Universidad de Padua, iniciando la trayectoria que la convertiría en el principal centro europeo de indagación morfológica. También se institucionalizó durante la Baja Edad Media como método de la enseñanza para médicos y cirujanos en Venecia, Siena, Pavía, Florencia y otras ciudades italianas. Entonces servía fundamentalmente para mostrar o ilustrar las doctrinas morfológicas del galenismo. El profesor permanecía en su sitial o "cátedra" con un texto galénico en la mano y, a sus pies, un cirujano-barbero efectuaba la disección, cuyos detalles iba señalando a veces con un largo puntero una tercera persona, el llamado *ostensor*, que seguía la indicación del catedrático.

A partir del siglo XV, los artistas italianos de mentalidad más avanzada fueron incorporando el aprendizaje práctico de la anatomía humana a los fundamentos de su trabajo. La disección de cadáveres humanos se extendió durante la Baja Edad Media a varias escuelas médicas o quirúrgicas de la Corona de Aragón, mientras que en el resto de Europa sólo comenzó a ser practicada de forma regular desde el Renacimiento. Incluso en la Universidad de París, las disecciones públicas iniciadas en 1478 se interrumpieron y no volvieron a realizarse hasta 1505. Por el contrario, fueron tempranamente reglamentadas en la Universidad de Lérida (1391), en el *Studi de Medicina* de Barcelona (1402) y en las "escuelas" quirúrgicas de Valencia (1478) y Zaragoza (1488).

Su directa conexión con la tendencia que condujo a la superación del nivel artesanal de los cirujanos se refleja expresivamente en la *Escola de Cirurgia* de tipo italiano que funcionó en Valencia. El colegio o gremio de cirujanos valencianos, existente desde 1433, consiguió en 1462 que el municipio fundara una "lectura" o "Escola" de cirugía y que fuera obligatorio haber asistido a ella para recibir la correspondiente licencia municipal. La iniciativa contó con el apoyo del grupo de médicos con título universitario formados en Italia o de mentalidad prerrenacentista, algunos de los cuales se encargaron de la enseñanza. El año 1478, la *Escola* solicitó y obtuvo autorización para diseccionar cadáveres humanos. La *Escola* fue dotada en 1480 de un claustro fijo de profesores y, desde 1486, se convirtió en obligatorio haber cursado sus enseñanzas "cinco años continuos y sin intervalo" para presentarse al examen que facultaba para ejercer de cirujano. Al integrar esta notable institución, la Universidad de Valencia, fundada en 1499, se convirtió en una de las primeras de Europa que contó con cátedras de cirugía y de anatomía (García Ballester, 1971).

La ruptura con la autoridad de Galeno en el campo de la anatomía descriptiva y la conversión de la disección de cadáveres humanos en el fundamento de la enseñanza y la investigación morfológicas, un proceso que duró más de tres siglos, es atribuido exclusivamente por la tosca historiografía de las "grandes figuras" a cuatro años de trabajo de Andrés Vesalio, quizá la "figura" más toscamente mitificada.

Durante la segunda mitad del siglo XVI, los anatomistas italianos, además de corregir y ampliar la descripción del cuerpo humano, iniciaron estudios estructurales. Realdo Colombo, catedrático en Padua y más tarde en Pisa y Roma, trabajó en estrecha colaboración con su discípulo castellano Juan Valverde de Amusco. Ambos rectificaron numerosos errores que hay en *De corporis humani fabrica* (1543) de Vesalio, como, por ejemplo, el tratado de Valverde *Historia de la composición del cuerpo humano* (1556)

incluye una lámina relativa a una mujer gestante con la pared abdominal y el peritoneo abiertos para mostrar el útero grávido, que incluye una figura complementaria sobre un feto unido a una placenta, a diferencia de la del tratado de Vesalio, que corresponde a la de una perra (Valverde de Amusco, 1556). Las reediciones de sus tratados anatómicos superaron ampliamente las que antes de su mitificación tuvo el de Vesalio. Gabrielle Falloppio (1523-1562), que ocupó la cátedra de Padua desde 1551 hasta su muerte, corrigió en su libro *Observationes anatomicae* (1561) errores de la *Fabrica* mucho más numerosos.

Los mitificadores de Vesalio, casi todos sin formación anatómica ni leer siquiera latín, habían falseado la novedad que significó su obra, afirmando que consiste en rectificar descripciones erróneas de Galeno, basándose por primera vez en la disección de cadáveres humanos. El gran morfólogo Juan José Barcia Goyanes tenía, además, un increíble conocimiento de todos los idiomas clásicos, lo que le permitió tras su jubilación publicar los ocho volúmenes de *Onomatologia anatomica nova. Historia del lenguaje anatómico* (Barcia-Goyanes, 1978-1986) y *El mito de Vesalio* (Barcia-Goyanes, 1994). En ambas obras, realizó un detenido y riguroso análisis crítico del tratado de Vesalio, demostrando rotundamente que su contenido apenas se aparta del galenismo y que mantuvo una mentalidad bajomedieval.

Pero regresemos a nuestro concepto principal, que es la descripción del oviducto humano. Vemos pues que, hasta el mismo siglo XVI, es preponderante el concepto de que mujer y varón tienen testículos capaces de producir un semen. El semen femenino, puede no llegar incluso al útero, escapando como conductos laterales que lo expulsan al exterior (vasos del ligamento ancho) y que desde luego son utilizados cuando el útero está ocupado por una gestación, pues entonces las vías normales de salida parecían estar bloqueadas.

El concepto de semen femenino generó controversia durante este tiempo. Mientras Aristóteles (*De Generatione animalium*), Averroes o Avicena niegan que las mujeres puedan tener un semen capaz de producir niños, otros como Hipócrates (*De Genitura*) no sólo lo afirma sino que señala que hay dos tipos de poderes en la generación de cada sexo, uno fuerte y otro débil.

De esta manera, serían ambos sexos los que, a partir de sus propios testículos, producirían un semen de cuya unión resultaría el feto. La única diferencia entre el semen masculino y el femenino era que este último se liberaba mensualmente en forma de sangre menstrual, tras una digestión incompleta.

Un contemporáneo de Vesalio, Gabriele Fallopius, quien le sustituyó en la Cátedra de Padua, fue quien describió con exactitud la anatomía y estructura de las trompas con precisión (Fallopius, 1561):

“Ese delgado y estrecho pasaje seminal nace del cuerno del útero y es muy fino, pero cuando lo va abandonando se hace más ancho y se riza como las ramas de una vid hasta que llega al final, donde esas ramas encorvadas se desparraman, terminando en un final membranaceo de color rojizo. Este final está más cubierto y parece los flequillos de una ropa gastada y tiene una apertura amplia que siempre está cerrada por esos finales aflequillados que se juntan. Pero si se le abre con cuidado, parece una trompeta de bronce. Por esta forma, si reconsidera toda la estructura desde su porción uterina interna a su final, ha sido designada por mí como la trompeta (tuba) del útero”.

Aunque esta descripción de Fallopius fue correcta, el conocimiento de la reproducción humana fue confuso, en parte porque se siguieron aceptando los conceptos erróneos antes descritos. Así, el anatómico francés Riolan (*Riolanus*, 1618), confundió los oviductos con ligamentos ováricos, incluyendo además en ellos la descripción de las arterias uterinas y tubáricas. En la época se pensaba que el tortuoso camino que estas arterias describen era un camino de escape del semen femenino, el cual lo utilizaba cuando la ruta transuterina estaba bloqueada por un embarazo. Era la forma de interpretar la procreación en la época.

Fue De Graaf (1672) quien primero desacreditó a los anatomistas de la época en su descripción de las arterias uterinas como si de arterias espermáticas se tratase. Hizo una descripción más detallada todavía que Fallopius de los oviductos e incluso fue capaz de describir por primera vez la patología tubárica, como la presencia de hidátides o la obstrucción tubárica distal (Figura 3).

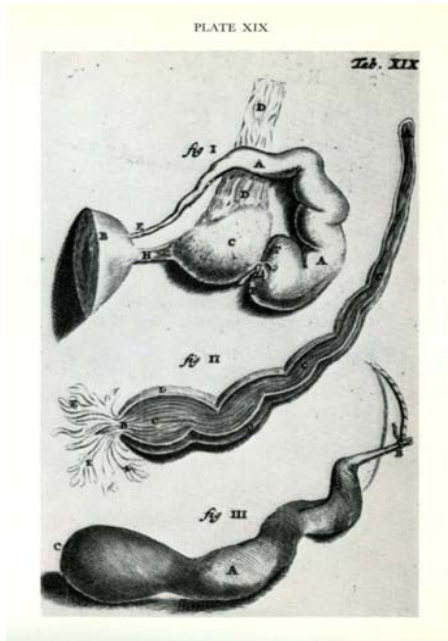


Figura 3. Descripción de DeGraaf de un oviducto normal y otro patológico, en el que es evidente la presencia de un sactosalpinx. Se trata de la primera evidencia de que las trompas acaban en un final abierto y cubierto por las fimbrias, pero sobre todo de la primera descripción de patología tubárica.

De Graaf fue también el primero en hacer distinción de las trompas como el “*pasaje de los huevos*” y describe cómo están cubiertas por el mesenterio, que él llama “*mesometrio*”, de manera que desacredita corrientes morfológicas anteriores que hacían del ligamento ancho un todo por el que los fluidos femeninos discurrían.

Desacredita, además, la existencia de ese líquido seminal y señala que claramente proviene de los pudendos, pero no de las trompas y considera que ese material líquido no tiene nada que ver con la generación, pues la naturaleza lo hubiera depositado en el útero en lugar de hacerlo en la vagina.

Explicó y documentó cómo el semen del varón puede ascender por el útero, pero no supo entender el momento en que la ovulación tenía lugar y habló de un vapor de semen que de alguna forma penetraría en los ovarios para fecundar un óvulo. Una vez fecundados, son expulsados del ovario, aunque obviamente no pudo comprobarlo en sus autopsias.

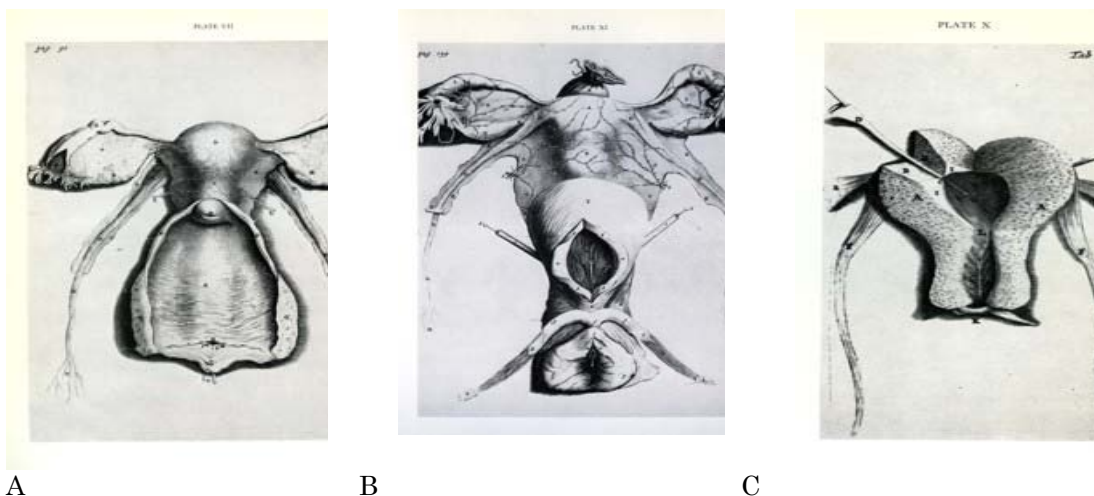


Figura 4. Distintas representaciones del aparato genital femenino realizadas por DeGraaf, en las que describe con precisión su final fimbriado independiente de los ovarios (A y B), así como su conexión clara con el útero (C)

Pero para probar la función que ejercían los oviductos en la época tuvo que basarse en un caso clínico que vivió con el cirujano Bendel en 1669, en el que se disecó un útero conteniendo un embarazo ectópico (Figura 5) y explicar que esto demostraba que los oviductos eran conductos por los que los óvulos pasaban desde los testículos femeninos u ovarios hacia el útero, quedando algunos atrapados a mitad de camino (Jocelyn y Sechtel, 1972).

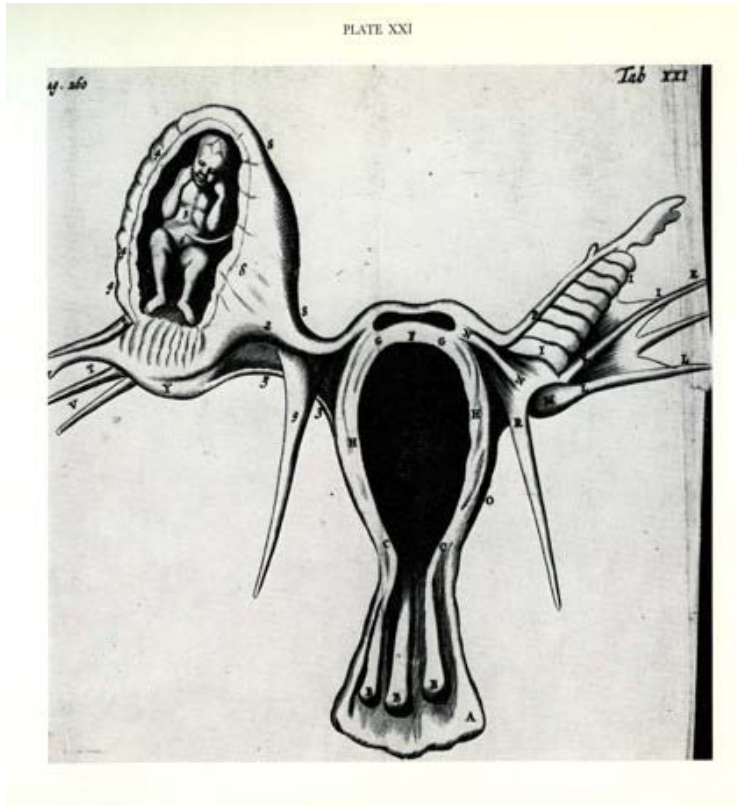


Figura 5. Representación de un embarazo ectópico que DeGraaf tuvo la oportunidad de operar con el cirujano Bendel. A través de este hallazgo, y por las observaciones en otras especies animales, concluyó que los óvulos fecundados viajan a través de los oviductos hasta el útero.

De tal importancia fueron los hallazgos de De Graaf que algunos autores han reclamado para él la denominación de “las trompas de De Graaf” y lo consideran el fundador de nuestros conocimientos sobre el proceso de la reproducción (Ankum et al, 1996; Houtzager, 2000). Estos autores son, obviamente, holandeses, pero no es menos cierto que de la lectura de su libro se deduce que De Graaf fue el primero en combinar los conocimientos de la anatomía, de los casos clínicos y de los hallazgos experimentales en animales, para llegar a conclusiones con soporte científico y, en ese sentido, puede considerarse un adelanto del científico moderno.

Casi simultáneamente a los hallazgos de DeGraaf, se descubrió la existencia de los espermatozoides por van Leeuwenhoek, como describe en su carta a la Royal Society en 1677 (Leeuwenhoek, 1941). Los denominó animalcules y como consecuencia se propuso la visión animalculista de la preformación del feto en la cual el espermatozoide contribuía de forma esencial como célula germinal que era nutrida dentro de la mujer.

Y este pensamiento perduró durante años, pues aunque por todo el mundo es conocido el dibujo de William Harvey en “*De Generatione Animalium*” en el que el creador abre un huevo y de él salen muchas criaturas, realmente nadie en la época creía que pudieran existir óvulos y que la mujer pudiera contribuir de forma tan decisiva a la procreación.

Ni siquiera los trabajos de DeGraaf, quien realmente describió el cuerpo lúteo, o los de Hunter, que en 1794 documentó la presencia de dos cuerpos lúteos asociados a varios casos de embarazos gemelares (Short, 1977), fueron capaces de dar respuesta a la búsqueda del gameto femenino.

Durante los primeros años del siglo XIX, Prevost y Dumas hicieron contribuciones decisivas en este aspecto con su trabajo en cerdos y conejos, observando los ovarios, antes y después del coito. Habiendo notado grandes cambios en los ovarios entre ambos momentos y la formación del cuerpo lúteo, unos días más tarde observaron unos pequeños cuerpos ovoides en los oviductos. Especularon que los ovocitos de mamíferos podían ser fecundados en los oviductos por primera vez (Clarke, 2006).

Otra contribución importante para nuestro conocimiento del proceso reproductivo fue la del embriólogo Carl Ernst von Baer, quien en 1826 describió los ovocitos de los mamíferos mediante sus estudios en los ovarios de una coneja (O'Malley, 1956; Poynter, 1968). Sin embargo, un análisis de sus publicaciones nos hace ver que realmente los experimentos fueron realizados allá por 1778 (O'Malley, 1956; Leese, 1997). Sus descripciones acertadas y exactas fueron pronto confirmadas por otros e incluso llegó a describir los primeros estadios de división del embrión en los oviductos.

Respecto a la constitución de la Obstetricia y Ginecología, debemos remontarnos a las contribuciones de los anatomistas italianos relativas al cuerpo femenino, que condujeron bastante pronto a fundamentar la asistencia al parto con mayor precisión morfológica. Geronimo Mercurio (1550-1616), cuyo nombre como monje dominico fue Scipione, estudió medicina en Bolonia y Padua. A pesar de vivir en un convento en Milan, su libro *La comare ricogitrice* (1596) fue la primera obra obstétrica como tal. Mauriceau (1668) describió por primera vez el embarazo tubárico y su libro fue incluso más famoso que el de Mercurio en Europa.

La obstetricia y Ginecología se constituyó como verdadera especialidad en la segunda mitad del siglo XIX (Rosen, 1944). Como toda especialidad con contenido quirúrgico, necesito de los avances en anestesia, hemostasia y asepsia para asentarse definitivamente. La nueva especialidad se basó en la medicina anatomoclínica de la primera mitad del siglo XIX, que había asociado la clínica con la anatomía patológica macroscópica mediante signos objetivos como la auscultación. Sin embargo, su fundamento objetivo es la llamada "medicina de laboratorio": anatomía patológica microscópica, endoscopia, fisiopatología y diagnóstico de las disfunciones, explicación de las causas de enfermedad con la toxicología, la parasitología y la microbiología médicas, la hereditopatología, la genética, etc. Por ello, no es extraña la extraordinaria complejidad de las aportaciones relativas al embarazo tubárico directa o indirectamente. Apenas hace falta decir la imposibilidad de resumirlas de forma seria y breve. Lo más adecuado parece remitir a una pequeña selección de los numerosos tratados y compendios sobre historia de la obstetricia (Siebold, 1902).

Para terminar resulta obligado referirse a Francisco de Paula Campá Porta (1838-1892), el principal fundador de la tocoginecología en Valencia, ya que fue catedrático de obstetricia y enfermedades de la mujer y de los niños en esta Facultad (1872-1889) e ingresó el año 1870 en esta Real Academia, donde poco más tarde pronunció el discurso inaugural de sus sesiones *Las dos edades críticas de la vida de la mujer* (1876). La segunda edición de su *Tratado completo de obstetricia* (1885) dedica, además, un amplio capítulo a "Error de lugar en el desarrollo del feto".

IMPORTANCIA DE LA PATOLOGÍA TUBÁRICA EN ESTERILIDAD

Distintas publicaciones a lo largo de la historia han señalado que hasta un 10-15% de las parejas en edad reproductiva son estériles (Evers, 2002). De todas las causas de esterilidad, hoy en día la más frecuente es la baja reserva ovárica de las mujeres, debido fundamentalmente a que han postpuesto la edad en la que desean gestar en nuestra sociedad actual. La edad representa la existencia de mayores aneuploidías en los ovocitos y como consecuencia más embriones con anomalías cromosómicas. Ello significa que es mucho más difícil conseguir un embarazo, que cuando este ocurre sea más probable que la mujer aborte y, en definitiva, más dificultades para llevar una gestación a término (Munné et al, 1995).

La segunda gran causa es la esterilidad masculina, sobre la que siempre ha existido poca información y se ha pensado que tenía poca importancia. Sin embargo, en las consultas de esterilidad vemos que casi el 50% de los varones tienen algún tipo de patología seminal. Una de las causas por las que la patología masculina ha aumentado es porque distintos tóxicos han disminuido la calidad del semen y de los ovocitos. Entre ellos se puede contar con los compuestos organoclorados y con el tabaco

(Toft et al, 2006; Toft et al, 2008; Axmon et al, 2006; Long et al, 2007; Villoria et al, 2005; Villoria et al, 2007; Soares et al, 2007).

La patología tubárica representa la segunda causa de esterilidad femenina junto a la anovulación. De todas las posibles causas de esterilidad de origen tubárico, ciertamente el status post-infección por chlamydia trachomatis y la endometriosis son las más frecuentes. Mientras en el mundo occidental posiblemente sea la endometriosis la que con mayor frecuencia altera la normal anatomía de las trompas, la existencia de inmigración ha hecho que volvamos a ver cuadros post-inflamatorios pélvicos que antes no veíamos.

Otra causa importante de esterilidad tubárica es el status post-esterilización definitiva empleando diversos métodos quirúrgicos. En nuestro País se ha visto poco hasta ahora, pero también por la inmigración y por cambios sociales que se van dando y que han hecho más frecuente el divorcio, son más las mujeres que acuden a nuestras consultas solicitando una reversibilidad de su esterilización.

Clásicamente el tratamiento de la patología tubárica por cualquiera de estos tres orígenes fundamentales ha sido la cirugía. La cirugía abierta dio paso a principio de los 70 a la microcirugía (Swolin 1967; Gomel, 1983; Intraphuvasak et al, 1984) concepto que más allá del empleo de lupas para tener un mejor campo visual, introdujo el trato delicado de los tejidos, evitando la desecación, empleando materiales finos y reabsorbibles y que fue considerado como un avance importante en el tratamiento de la patología tubárica que, insisto, en aquella época era más frecuente que hoy.

Se han intentado también sin éxito realizar trasplantes tubáricos (Paterson y Wood, 1980) e incluso se han diseñado distintos dispositivos artificiales para sustituir a las trompas enfermas (Wood et al, 1971), todo ello sin éxito.

Más recientemente, se introdujo el concepto del tratamiento laparoscópico de la patología tubárica, con lo que se ha disminuido la morbilidad, pero los resultados en términos de gestación son equiparables a los de la cirugía abierta y la microcirugía (Feinberg et al, 2007).

Cuando hoy analizamos en perspectiva lo que ha ocurrido con la cirugía tubárica, practicada en cualquiera de sus formas de acuerdo a las habilidades de cada cirujano, nos encontramos con un cuadro bastante semejante. Por un lado, hay una serie de desventajas claras de la cirugía cuando se compara con la reproducción asistida. El tiempo necesario para obtener un embarazo es mayor, próximo a los dos años, mientras que en reproducción asistida es mucho menor, apenas un mes. Por otro lado, la morbilidad de la cirugía con los riesgos de la anestesia y la estancia hospitalaria es ciertamente mayor. También es mayor el riesgo de embarazo ectópico tras la cirugía que tras la FIV (Feinberg et al, 2007).

Pero por encima de todos estos inconvenientes están los propios resultados que cada una de estas técnicas es capaz de proporcionarnos. Hoy en día se puede esperar de la FIV un 35% de tasa de niño nacido, mientras que los resultados de la cirugía van a variar dependiendo de la patología de la que se trate (Carey y Brown 1987; Jacobs et al, 1988; Feinberg et al, 2007).

La simple lisis de adherencias proporciona una tasa de niño en casa del 41%, con un 23% de ectópicos y 18 meses de tiempo de espera. La probabilidad de embarazo baja con la severidad de las adherencias, de manera que cuando son moderadas o severas es del 33%(Carey y Brown 1987; Feinberg et al, 2007).

Cuando la porción distal de la trompa está seriamente dañada la cirugía no es eficiente, pues apenas proporciona un 18% de posibilidad de niño en casa y muchos ectópicos (Carey y Brown 1987; Feinberg et al, 2007). Sin embargo, la simple fimbrioplastia laparoscópica llega al 69% de éxito, lo cual sí resulta ventajoso, al igual que la anastomosis post-esterilización, que nos lleva a tasas de embarazo satisfactorio del 67% (Jacobs et al, 1988; Feinberg et al, 2007). En estos casos, los ectópicos son también escasos aunque el tiempo de espera hasta la gestación es de 3 años.

Por todas estas razones, la FIV se ha convertido en el tratamiento de primera línea en las mujeres con patología tubárica. Sólo la presencia de un hidrosalpinx se ha asociado a una disminución de las posibilidades de éxito con la FIV (Camus et al, 1999) por mecanismos que son desconocidos, pero se sabe que el líquido de los hidrosalpinx es tóxico al menos para los embriones de ratón (Strandell et al, 2002).

Pero la prueba definitiva ha sido que extirpándolos, o simplemente bloqueando las trompas, se ha conseguido aumentar las tasas de embarazo en mujeres con hidrosalpinx sometidas a FIV (Jonson et al, 2004; Kontoravdis et al, 2006).

EL FINAL: LA FECUNDACIÓN IN VITRO (FIV) Y TÉCNICAS AFINES

En la medianoche del 25 de julio de 1978 nació Louis Brown (Steptoe y Edwards, 1978) y con ello cambió la historia de la Medicina Reproductiva, yo diría de toda la Obstetricia y Ginecología.

Pero como todos, este no fue un hecho casual, ni fue precedido de poco trabajo, sino más bien todo lo contrario. Las primeras publicaciones sobre la FIV utilizando gametos animales se deben a Shenk (1878) y Long (1912) (Clarke, 2006), pero realmente son publicaciones de dudosa significancia porque los criterios para definir la fecundación fueron relativamente exactos y porque los cambios que la temperatura podía ejercer en la activación partenogenética no fueron descritos hasta casi 30 años más tarde.

En 1934 Pincus y Enzmann, en la Universidad de Harvard (Pincus y Enzmann, 1934) fueron los primeros en fecundar ovocitos de conejo in Vitro y más tarde Chang (1959) consiguió los primeros resultados en esta especie cerrando el círculo de la FIV en animales.

En seres humanos, tan pronto como en 1948, se intentaron fecundar los primeros ovocitos humanos in Vitro sin resultados (Menken y Rock, 1948). Estos mismos intentos fueron llevados a cabo por Edwards et al (1966) también con éxito relativo. La primera publicación en la que se describe la FIV de embriones humanos es también de Edwards et al (1969), que un año más tarde publica el desarrollo embrionario hasta estadio de 16 células.

Unos años más tarde, Steptoe y Edwards formaron equipo en Inglaterra y llevaron a cabo los primeros intentos en seres humanos que resultaron en el nacimiento de Louis Brown (Steptoe y Edwards, 1978). Posteriormente, nacerían los primeros niños en Australia (Trounson et al, 1981), en USA (Jones et al, 1982) y el resto de Europa (Hamberger et al, 1982).

Los primeros ciclos en los que se captaban ovocitos eran ciclos naturales y se empleaba la laparoscopia (Steptoe y Edwards, 1978), pero los australianos introdujeron los ciclos estimulados con clomifeno y gonadotropinas (Trounson et al, 1981), mientras que en los EEUU se utilizaba sólo la hMG (Jones et al, 1982). Pronto comenzaron a haber transferencias de múltiples embriones, lo que 20 años después se ha convertido en un auténtico problema a desaparecer, pues como resultado de los embarazos múltiples ha habido demasiadas complicaciones en los niños derivadas fundamentalmente de la prematuridad.

Esta evolución, vista en perspectiva, tiene una explicación lógica. Los primeros intentos de realizar la FIV como tratamiento de la esterilidad, eran muy pobres, como no podía ser de otro modo, dado que la fecundidad en la especie humana se cifra en aproximadamente un 20% (Evers, 2002). La probabilidad de implantación de un embrión transferido al útero era del 6% en los inicios y hoy es ya del 30%. Todo se debe a la mejora tecnológica, pero la forma de suplir las deficiencias fue reponer varios embriones en el útero, lo que concomitante a los aumentos paulatinos de la implantación, llevó al mayor problema que hemos tenido, los embarazos múltiples. Logradas tasas de implantación embrionaria mucho más satisfactorias, ahora es tiempo de calibrar con mucha más precisión los embriones que se transfieren y que ya en muchos países está regulado que sea sólo uno.

Las indicaciones de la FIV se fueron expandiendo poco a poco, comenzando por la propia esterilidad de causa inexplicable (Mahadevan y Trounson, 1984). Pero el hallazgo más determinante se consiguió por casualidad en 1992 cuando se inyectó directamente un espermatozoide en el citoplasma de un ovocito (Palermo et al, 1992), dando paso a lo que hoy conocemos como inyección intracitoplasmática de espermatozoides, o ICSI, una técnica que ha revolucionado el mundo de la esterilidad masculina, pues apenas quedan casos que no puedan ser tratados con el empleo de esta poderosa metodología, por muy severa que sea la patología masculina.

Con los años se ha avanzado mucho en la tecnología necesaria para realizar la FIV. Probablemente el hecho más diferencial se dio cuando se introdujo la ecografía para la captación de ovocitos y desapareció la laparoscopia (Wikland et al 1985), pues todo el procedimiento resultaba mucho menos agresivo y las complicaciones eran menores, habida cuenta que en los primeros años la mayoría de las mujeres en las que se realizaba la FIV tenían patología tubárica, con extensas adherencias en la pélvis que hacían muy complicado el acceso laparoscópico a los ovarios.

Igualmente la técnica de criopreservación de embriones resultó un importante avance (Trounson y Mohr, 1983) porque permitió restringir el número de embriones a transferir y que las parejas dispusieran de otras oportunidades para gestar. Sin embargo, este método no ha sido perfeccionado hasta recientemente (Cobo et al, 2007), por lo que ha resultado difícil compaginar el éxito de la FIV, la transferencia de menos embriones y la reducción de gestaciones múltiples. Este hecho resulta curioso, pues mientras en las especies animales ha sido exitosa la congelación desde el principio, y ello ha hecho que se desarrolle enormemente la industria ganadera, en la especie humana no hemos dispuesto de métodos efectivos de congelación hasta fechas recientes.

Otra técnica afín de extraordinario interés fue la donación de ovocitos, técnica introducida en 1983 (Trounson et al 1983; Lutjen et al, 1984) para tratar a pacientes menopáusicas, pero cuyas indicaciones se han extendido hasta ser el cajón de sastre donde van a parar todas aquellas parejas cuya esterilidad no se soluciona. También porque la edad en que la mujer busca quedar gestante ha aumentado y cada vez son más las mujeres que acuden a nosotros pasados los 40 años, edad a la que la calidad ovocitaria está seriamente comprometida. El hecho más relevante, sin embargo, es que la donación de ovocitos demuestra que una mujer puede quedar gestante con dos gametos totalmente distintos genéticamente a ella y cómo su organismo es capaz de aceptar y no rechazar a ese embrión hasta llevarlo a término.

La donación de ovocitos es una de las técnicas afines a la FIV más controvertidas. Ha sido motivo de muchos debates, artículos, libros y seguirá siendo controvertida por muy distintas razones. En primer lugar por las propias donantes. El hecho de que en algunos países se haya comercializado hasta pagar cantidades inimaginables por unos ovocitos o los efectos secundarios que en ellas pueda tener la donación, y que nadie ha estudiado en detalle, son motivo de discusión. Y no digamos las receptoras, sobre todo por los escándalos acontecidos en mujeres que han gestado después de los 60 años. En nuestro País llamó especialmente la atención una mujer que, con 67 años, tuvo gemelos.

Hace unos años se introdujo el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) como un método para estudiar el sexo embrionario y también las mutaciones causantes de enfermedades monogénicas. La idea era que, bien mediante análisis de las mutaciones, bien mediante la selección del sexo, pudiésemos cortar la cadena de transmisión de graves enfermedades monogénicas (Handyside et al, 1992). Sin embargo, pronto se vio que estas técnicas podían ser empleadas para mejorar la eficacia de la FIV. Y ello era especialmente cierto en el caso de mujeres de edad avanzada que deseaban gestar, esto es, por encima de los 37 años. En ellas la incidencia de aneuploidías embrionarias consecuencia de ovocitos aneuploides es mucho mayor, hasta ser de casi el 100% a los 45 años (Munné et al, 1995; Rubio et al, 2002). Al emplear el DGP en mujeres >37 años, hemos conseguido mejorar la eficacia de la FIV tradicional y reducir los abortos.

Cuando se analizan los resultados de la donación de ovocitos a lo largo de los años, y ello tiene la ventaja de que las condiciones del útero están muy estandarizadas, se llega a la conclusión de que la calidad embrionaria ha mejorado con los años (Remohi et al, 1997; Budak et al, 2007). Todo ello es fruto de los adelantos tecnológicos en el laboratorio, de la introducción del DGP para seleccionar embriones sin aneuploidías en determinadas circunstancias como fallo de implantación, edad materna avanzada o patología seminal importante (Pehlivan et al, 2002) y del uso de mejores condiciones de cultivo en general. Como consecuencia, hemos reducido el número de embriones a transferir hasta el punto de que hoy se preconiza la transferencia de un embrión único en muchas circunstancias (Söderström-Anttila y Vilska, 2007; Styer et al, 2007).

La realidad es que para el tratamiento de la patología tubárica, si se excluye el daño que pueda ocasionar un hidrosalpinx y que obliga a extirparlo previamente (Strandell et al, 2002; Jonson et al, 2004), la FIV proporciona tasas de niño en casa de aproximadamente el 35%. Eso ha hecho que la cirugía tubárica esté descendiendo y algunos la den incluso por desaparecida (Feinberg et al, 2007).

Y esto explica también su rápida extensión. En 1979, los embarazos de FIV en el mundo eran simplemente 2. Esta cifra en 1989 era ya de 1905 y en 1999 ya ascendió a 4552, con un total de 40.585 nacidos durante todo ese tiempo (Hurst y Lancaster, 2001). Hoy en día se calcula que hasta 2001 habrían nacido ya 500.000 niños y en la actualidad puede que más de un millón. Lamentablemente, estos son datos inconsistentes por no haber registros totales y creíbles, pero lo cierto es que del 3 al 5% de los niños que nacen en Europa son debidos a la FIV y este dato, por sí sólo, habla de la extensión de la técnica.

NUESTRAS APORTACIONES AL TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA TUBÁRICA Y LA FIV

Desde apenas acabada la residencia, el Director de nuestro Departamento en el Hospital Clínico Universitario (HCU) de Valencia, Prof. Bonilla-Musoles, me encargó las consultas externas de Esterilidad y el desarrollo de las modernas tecnologías. Bajo la influencia de su interminable entusiasmo y constante apoyo, fuimos introduciendo todas y cada una de las técnicas desarrolladas para el tratamiento de la patología tubárica.

Con tal motivo, realicé mis dos salidas al extranjero de mayor duración. La primera, becado a la Universidad de Mainz (Alemania) donde aprendí las técnicas de microcirugía tubárica que más tarde desarrollamos en el HCU. La segunda, a la Universidad de Yale (EEUU) gracias a una beca Fulbright-MEC, que disfruté durante más de dos años y que me permitió dar el salto cualitativo en mi formación científica e incorporar definitivamente todas las técnicas de reproducción asistida del momento.

Nuestra experiencia clínica en microcirugía tubárica se plasmó en un tratado (Inthraphuvasak et al, 1984), posteriormente traducido al alemán (Inthraphuvasak et al, 1990), pero realizamos también publicaciones con resultados parciales (Inthraphuvasak y Pellicer, 1982). Estas publicaciones demuestran que alcanzamos un nivel muy aceptable con esta técnica quirúrgica en el HCU y debemos destacar con claridad que nuestra obra fue la única publicada en español y una de las dos que fueron publicadas en alemán, por lo que ambas ediciones se agotaron y constituyeron un clásico en la materia..

Intentamos avanzar para simplificar los métodos de anastomosis tubárica experimental y así empleamos sencillas técnicas quirúrgicas (Pellicer et al, 1985) e introdujimos el empleo de pegamento de fibrina para evitar las suturas microquirúrgicas (Pellicer et al, 1984).

También trabajamos sin demasiado éxito con modelos artificiales que pretendían sustituir a las trompas de Falopio (Pellicer et al, 1984; Pellicer et al 1985), pero nuestra experiencia negativa no fue mayor que la de otros autores (Wood et al, 1971). Estudiamos también la función del ovario tras la esterilización quirúrgica, tanto en animales de experimentación (Pellicer y Bonilla-Musoles, 1984) como en seres humanos (Pellicer et al, 1984).

Pero cuando se analiza de forma rápida los años de estas publicaciones, es evidente observar que el mundo giraba en un sentido distinto: se iba imponiendo la FIV en Europa, EEUU y Australia y el esfuerzo tan impresionante que habíamos realizado para estar entre los mejores que practicaban la cirugía tubárica, comenzaba a ser contemplado como inútil, al menos parcialmente, pues si bien introdujimos con estas técnicas la cirugía cuidadosa y el trato gentil a los tejidos, los embarazos logrados eran escasos.

Por esta razón di mi segundo gran salto en mi carrera y me desplazé a la Universidad de Yale, donde desarrollé mi subespecialización en Medicina Reproductiva y de la que emanaron las mejores publicaciones que, con mi grupo de trabajo, nos catapultaron a un lugar ciertamente relevante en la historia de la FIV. Debo expresar mi convencimiento de que nuestro grupo del Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI), adscrito a la Universidad de Valencia, es considerado hoy internacionalmente como un leader en el campo de la reproducción asistida, y todo comenzó en Yale y también con el decidido apoyo e inestimable ayuda de mi maestro, el Prof. Bonilla-Musoles. Pero analicemos los hechos más destacados.

Nosotros comenzamos a trabajar en FIV en el HCU en 1983. Por aquel entonces no había nacido todavía ningún niño en España mediante esta técnica y eran varios los grupos, fundamentalmente en Barcelona, que anhelaban conseguirlo. Con la escasez de medios propia del sistema sanitario público,

pero con el entusiasmo y la fuerza de la juventud y la inexperiencia, nos pusimos a trabajar duro. El Prof. Bonilla-Musoles se encargaba de encontrar los fondos necesarios para tal empresa, pues la ayuda de la Administración era escasa.

En 1984 publicamos nuestro primer embarazo (Pellicer et al, 1984), que resultó ser una gestación gemelar anembrionada de una mujer de Cuenca, que más tarde tuvo su bebé. Pero el primer embarazo a término lo tuvimos en diciembre de 1985, y fue una niña que resultó el primer embarazo a término en un hospital público español.

Nuestro grupo del HCU siguió trabajando, y en 1990 publicamos dos casos que sí fueron los primeros en España: la transferencia de embriones en las trompas, método llamado GIFT, y un caso de donación de ovocitos en una mujer previamente ooforectomizada (Ruiz A et al, 1990; Ruiz M et al, 1990).

Hemos trabajado en estos 25 años en distintos aspectos relevantes, tanto clínicos como de investigación básica, de la Medicina de la Reproducción. Sin embargo, dado que la orientación de esta sección es sólo mostrar lo que la FIV ha supuesto para el avance de la esterilidad, nos limitaremos a resaltar los hallazgos clínicos, dejando aparte todas las investigaciones fundamentales que nuestro grupo ha realizado y que nos llevaron, por ejemplo, a realizar una publicación en la revista Science, algo de lo que muy pocos ginecólogos pueden presumir. Por brevedad, resaltaremos sólo aquellas publicaciones en revistas con sistema peer review internacionales.

Un problema que siempre nos ha preocupado ha sido la estimulación ovárica para FIV y su problemática, tanto en las bajas respondedoras, como en las altas respuestas y su complicación mayor: la hiperestimulación ovárica. En los comienzos, comparamos dos preparados urinarios de pureza distinta (Lavy et al, 1985) y posteriormente hemos tenido la oportunidad de probar distintas dosis de FSH recombinantes (Out et al, 1999), de LH recombinante (Garcia-Velasco et al, 2007), distintas dosis de antagonistas de la GnRH (Escudero et al, 2004) o la conveniencia de usar píldoras anticonceptivas antes de comenzar la propia estimulación (Bellver et al, 2007).

También estudiamos complicaciones endocrinas de la estimulación ovárica, como fue la aparición de luteinización prematura (Bosch et al, 2003; Melo et al, 2006), el momento en que debe añadirse progesterona para dar soporte a la fase lútea (Escribá et al, 2006), o el significado de una reducción en la secreción ovárica de estradiol durante la estimulación ovárica (Cobo et al, 2007). Ensayamos también nuevos modelos de prevenir estos trastornos endocrinos con estrategias intuitivas (Escudero et al, 2005).

Las situaciones más complicadas resultantes de la estimulación ovárica han sido también objeto de nuestra atención a lo largo del tiempo. Fuimos los primeros en describir qué se entiende como baja respuesta (Pellicer et al, 1987) y definimos distintas causas que podían justificarla (Pellicer et al, 1994), aunque posteriormente la ecografía tridimensional nos proporcionaría la clave definitiva de porqué, aproximadamente el 10% de nuestras pacientes, iba a ser baja respondedora (Pellicer et al, 1998).

Intentamos varias estrategias para solucionar el problema, desde el uso de las gonadotropinas a más altas dosis (Garcia-Velasco et al, 2000), un mejor aprovechamiento de los ovocitos obtenidos utilizando el ICSI (Moreno et al, 1998), o el uso racional de la donación de ovocitos cuando no existía otra posibilidad (Remohí et al, 1993).

La alta respuesta también ha sido motivo de extraordinario estudio y de varias publicaciones por parte de nuestro grupo. Ya llamamos la atención, tan pronto como en 1989, sobre la conveniencia de forzar demasiado la estimulación ovárica y obtener tantos ovocitos que no nos llevaban a mejores resultados (Pellicer et al, 1989). Nos dimos pronto cuenta, realizando estudios citogenéticos, que esos ovocitos tenían más anomalías y eran más inmaduros (Tarín y Pellicer, 1990; Tarín et al, 1991).

Nuestros estudios nos llevaron a postular, por primera vez en la literatura, que una alta respuesta se asociaba a una baja implantación (Simón et al, 1995), lo cual demostramos que era debido a una relación estradiol/progesterona demasiado alta (Pellicer et al, 1996) y pudimos corregir modificando la forma de estimular a estas pacientes (Simón et al, 1998).

Posteriormente, publicamos por primera vez en la literatura que, además, los altos niveles de estradiol podían afectar a la capacidad de adherencia de los embriones al útero (Valbuena et al, 2001) y con estudios moleculares hemos descrito que el endometrio de las mujeres que responden de forma exagerada tiene un patrón de expresión génica distinto de los ciclos naturales, por lo que es esperable una menor implantación (Martínez-Conejero et al, 2007; Horcajadas et al, 2007).

La principal consecuencia de la alta estimulación ovárica no es la disminución de la implantación, sino el riesgo real de que acontezca una hiperestimulación ovárica, la complicación más grave de las técnicas de reproducción asistida y que puede llevar incluso a la muerte. Nosotros hemos descrito varias aproximaciones para disminuir el riesgo de hiperestimulación.

Así, hemos trabajado mucho el concepto del “coasting” o disminución de la estimulación hasta que el ovario está endocrinológicamente controlado (Isaza et al, 2002; Garcia-Velasco et al, 2006), o hemos analizado con detalle la implicación del sistema vascular endotelial growth factor (VEGF) en la fisiopatología del síndrome en la especie humana (Pau et al, 2006).

Hemos ensayado otros métodos de prevenir la hiperestimulación ovárica, como la administración de albúmina, que resultó ser insatisfactoria (Bellver et al, 2003), pero probablemente una de nuestras mayores aportaciones a la literatura fue descubrir la importancia del sistema VEGF en la fisiopatología del síndrome e intentar tratarlo con agonistas dopaminérgicos, tanto en animales (Gómez et al, 2006) como en humanos (Álvarez et al, 2007; Álvarez et al, 2007).

Hemos hecho diversas aportaciones para mejorar las condiciones de cultivo embrionarias y los resultados generales del laboratorio. Un hito en la literatura mundial fue la descripción de nuestro sistema original de cultivo embrionario en células epiteliales maternas. Se trata de un cultivo genuino que nos ha dado extraordinarios éxitos clínicos y prestigio internacional (Simón et al, 1999; Rubio et al, 2000; Mercader et al, 2003). Igualmente, ensayamos distintos factores añadidos a los medios de cultivo para mejorar la calidad de los ovocitos y embriones (Gómez et al, 1993; Gómez et al, 1993).

Fuimos de los primeros en publicar datos sobre la congelación de ovocitos (Pellicer et al, 1988) y recientemente hemos publicado un nuevo método de congelación de ovocitos, la vitrificación, que pensamos va a ser absolutamente revolucionaria en muchos aspectos de la Medicina Reproductiva (Cobo et al, 2007), pues las tasas de supervivencia y de embarazo son tan altas con este método que posiblemente estamos asistiendo al nacimiento de nuevas prácticas derivadas de este logro.

Podremos conservar ovocitos en mujeres jóvenes con cáncer sometidas a quimio y radioterapia, e incluso vamos a establecer bancos de ovocitos para conservar de alguna forma la capacidad genésica en mujeres que no desean hijos en un momento determinado. Además, vamos a cambiar con ello la práctica de la donación ovocitaria, pues ya se pueden mantener los ovocitos en cuarentena, como desde hace tantos años ocurre con los espermatozoides.

En concordancia con los intentos de mejorar la calidad de los ovocitos y embriones en el laboratorio de FIV, desarrollamos una línea de investigación tratando de conseguir madurar ovocitos humanos in Vitro, lo cuál podía tener extraordinaria importancia en mujeres con riesgo de hiperestimulación ovárica y en aquellas con cáncer en las que la posibilidad de recuperar su función ovárica tras el tratamiento oncológico podía estar mermada. En esta línea, describimos por primera vez cuál era el momento ideal para captar esos ovocitos inmaduros (Cobo et al, 1999), las condiciones endocrinas que recoger estos ovocitos creaban (Requena et al, 2001) y las posibilidades de usarlos en mujeres con baja respuesta (Requena et al, 2000).

La endometriosis ha sido uno de los aspectos de la Medicina Reproductiva al que más esfuerzos hemos dedicado. Aparte de los diversos estudios básicos intentando entender la relación entre la endometriosis leve-moderada y la esterilidad, hemos hecho diversas aportaciones clínicas que merecen ser comentadas.

Nuestro trabajo a principio de los años 90 supuso una importante controversia porque por primera vez se mostraba que los resultados de la FIV en mujeres con endometriosis eran peores que en las mujeres con esterilidad tubárica (Simón et al, 1994). Sin embargo, cuando empleamos el modelo de la donación ovocitaria, fuimos capaces de disecar perfectamente cuál era la responsabilidad del

endometrio y del ovocito (Diaz et al, 2000), llegando a la conclusión de que el problema residía en este último, aunque distintos trabajos posteriores que resumimos en una publicación fueron incapaces de identificar una sola característica que diferenciara a los ovocitos de mujeres con endometriosis de aquellas que no la padecía (Garrido et al, 2000).

Hemos publicado también otros trabajos que han sido muy citados, como es el efecto de la presencia de endometriomas sobre los resultados de la FIV (Garcia-Velasco et al, 2004) y recientemente la posibilidad real de diagnosticar la endometriosis leve-moderada mediante la determinación en suero de los niveles de interleuquina-6 (Martínez et al, 2007).

Otro aspecto de la reproducción asistida en el que nuestro grupo ha sido sin duda alguna pionero en el mundo es en la donación de ovocitos, hasta el punto de que somos considerados posiblemente el grupo que más datos ha aportado y más ha trabajado este método de reproducción asistida. Baste con señalar que dos publicaciones nuestras, separadas en el tiempo 10 años, han establecido con claridad la posibilidad de gestación con donación de ovocitos empleando tablas de vida (Remohi et al, 1997; Budak et al, 2007).

Al tratarse de un método donde la preparación uterina está tan estandarizada, ello nos ha permitido ver con una perspectiva de 20 años cómo hemos mejorado en el laboratorio de FIV y cuáles han sido las verdaderas claves de los avances en reproducción asistida a lo largo de los años.

Pero además de aportar por primera vez los resultados acumulados de embarazo, nosotros describimos cómo debían ser preparados convenientemente los endometrios para que la implantación fuera exitosa (Remohi et al, 1995). Además, describimos cómo este procedimiento puede ser de ayuda en mujeres con aborto de repetición, especialmente si la edad de las mismas era avanzada (Remohi et al, 1996).

También, en distintas publicaciones, establecimos cuáles eran las condiciones endocrinas más idóneas para realizar la donación de ovocitos (Remohi et al, 1997; Neuspiller et al, 1998).

Como consecuencia de toda esta experiencia, publicamos un trabajo en la sección “extensive clinical experience”, de la prestigiosa revista *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (Reis Soares et al, 2005), que evidencia cuál es nuestra posición internacional respecto a este método de reproducción asistida.

Algunos aspectos del ambiente que nos rodea y del estilo de vida han sido especialmente motivo de nuestra atención. Concretamente, hemos tenido siempre mucho interés por analizar los efectos que la obesidad tiene sobre la capacidad de embarazo y de llevar el mismo a término. Empleando una vez más la donación de ovocitos, hemos sido capaces de disecar con bastante exactitud el efecto de la obesidad y poder lanzar el mensaje al mundo científico de que la obesidad cursa con mayores pérdidas reproductivas (Bellver et al, 2003; Bellver et al, 2007).

Igualmente, hemos estudiado los efectos del tabaco sobre el sistema reproductivo en distintos aspectos. Primero, demostramos que la condición de fumador del padre puede afectar al sexo del recién nacido (Villoria et al, 2005) y cómo el hecho de ser fumador podía alterar la composición del ADN, aumentando su fragmentación (Villoria et al, 2007). También hemos descrito, empleando una vez más el modelo de la donación de ovocitos, que el tabaco puede afectar directamente a la capacidad de implantación de los embriones humanos, lo cual ha recibido extraordinaria atención por parte de los medios de comunicación (Soares et al, 2007).

Estudiamos a nivel básico y clínicos los efectos de la edad sobre el sistema reproductivo de hombres y mujeres. En este sentido, describimos cómo el útero, al contrario de lo que se pensaba como consecuencia de haberse reportado embarazos en mujeres de > 60 años, sí envejecía con la edad (Cano et al, 1995), cosa que corroboramos posteriormente en una importante publicación (Reis Soares et al, 2005). Este efecto, sin embargo, no se observa en la vascularización uterina (Guanes et al, 1996), pero sí en la implantación (Reis Soares et al, 2005).

También utilizamos el modelo de la donación de ovocitos para estudiar el efecto de la edad del varón sobre la fertilidad, concluyendo que al menos hasta los 65 años, la edad del varón no parecía jugar un papel determinante (Gallardo et al, 1996).

Otro importante campo de la Medicina Reproductiva que nosotros hemos explorado y aportado datos que han sido los primeros en el mundo y por ello han sentado precedente, son los datos obtenidos empleando el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) a mujeres con una historia de abortos de repetición. En estos casos, hemos demostrado por primera vez en la literatura que la incidencia de aneuploidías en estas parejas es significativamente mayor que en los controles, pero que además hasta un 22% de estas parejas presentan anomalías cromosómicas en el 100% de sus embriones y que esta situación tiende a repetirse con una probabilidad del 80% (Pellicer et al, 1999; Rubio et al, 2003), lo cuál es de extraordinario interés para aconsejar a las parejas que se presentan en nuestras consultas con este problema concreto.

Igualmente, dedicamos una línea de investigación a analizar el impacto de las anomalías müllerianas sobre el porvenir reproductivo de las mujeres. Por primera vez en la literatura describimos que se presentan hasta en un 3% de mujeres con una historia obstétrica normal (Simón et al, 1991) y que los septos uterinos, patología más frecuente, se asocian más a abortos precoces que tardíos, un concepto en contraste total con el dogma establecido en tantos libros de texto (Raga et al, 1997).

Desde que se describió la técnica del ICSI (Palermo et al, 1992), nuestro grupo comenzó a trabajar la esterilidad masculina con la ayuda de esta potente técnica. Publicamos importantes trabajos sobre el uso del ICSI en casos extremos, como era el caso de azoospermias obstructivas (Gil-Salom et al, 1995a; Gil-Salom et al, 1995b), o varones con FSH muy elevada (Gil-Salom et al, 1995c).

Sin duda, sin embargo, el aporte más importante que nuestro grupo ha realizado en esta línea ha sido la descripción de la técnica (Romero et al, 1996) y posteriormente los primeros embarazos del mundo (Gil-Salom et al, 1996) de congelación de espermatozoides testiculares, procedimiento que muchos han aprendido de nosotros y que se ha extendido por todo el mundo.

Además, demostramos que el ICSI era beneficioso en las parejas con esterilidad de causa desconocida en las que la inseminación no resultaba exitosa (Ruiz et al, 1997) y la influencia de la morfología de los espermatozoides en el éxito del ICSI (Gomez et al 2000).

Desde la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana, los esfuerzos se dirigieron a poder controlar el avance de la enfermedad desde el punto de vista epidemiológico. Simultáneamente, se produjeron avances terapéuticos que han conseguido que hoy en día consideremos a esta enfermedad como un proceso crónico. Esto llevó a que comenzaran a aparecer personas en edad reproductiva portadoras de anticuerpos, y en ocasiones del virus, en las que el contacto sexual directo estaba contraindicado. Paralelamente se han desarrollado muchos conocimientos y avances en la enfermedad causada por el virus de la hepatitis C y su transmisión.

Nosotros hemos tenido que adaptar una de nuestras líneas de investigación al momento y publicamos un trabajo muy citado en el que comparamos distintos métodos de detectar el virus VIH y hepatitis C en el espermatozoide (Meseguer et al, 2002) y las características del semen de estos pacientes (Garrido et al, 2005). Igualmente, publicamos los resultados clínicos de nuestro programa de tratamiento de parejas serodiscordantes en las que el varón estaba infectado (Garrido et al, 2004) y más recientemente hemos aportado algunas estrategias para mejorar los resultados clínicos cuando el semen de estos pacientes está muy afectado (Garrido et al, 2006).

Algo semejante ha ocurrido con los pacientes con cáncer. La supervivencia al cáncer infantil es ya superior al 85%, lo que hace que muchas personas en edad reproductiva sean supervivientes de un cáncer. Al haber utilizado quimioterapia y/o radioterapia, sus células germinales han sufrido daños irreparables, con lo que consecuentemente serán estériles. Se plantean nuevas estrategias para que la esterilidad no sea otra secuela del tratamiento del cáncer y en este sentido trabajamos (García-Velasco y Pellicer, 2007).

En varones, hemos analizado los resultados de la reproducción asistida después de 14 años de haberles conservado el semen (Meseguer et al, 2006) e incluso hemos descrito con precisión las posibilidades que utilizar el ICSI puede tener en estos casos (Meseguer et al, 2003).

En mujeres, hemos creado el primer y único banco que hay en España de tejido ovárico crioconservado. Tenemos más de 200 cortezas de mujeres conservadas en el Centro de Transfusiones de la Comunidad Valenciana y hemos realizado ya 4 implantes a pacientes curadas. La técnica desarrollada por nosotros ha sido publicada en una prestigiosa revista recientemente (Sánchez et al, 2007).

Uno de los procedimientos y conceptos más importantes derivados del desarrollo de las técnicas de reproducción asistida ha sido la posibilidad de estudiar a los embriones en el laboratorio y poder diagnosticar enfermedades hereditarias y cromosomopatías antes de que el embrión sea transferido al útero. Con ello, se evita que enfermedades muy graves sean transmitidas de padres a hijos, rompiendo las cadenas de transmisión de las mismas. Igualmente, diagnosticando las cromosomopatías en el laboratorio, las pacientes no tienen que enfrentarse a la difícil situación de decidir si abortar casi a mitad del embarazo con los procedimientos de diagnóstico prenatal actuales.

El diagnóstico de las enfermedades hereditarias fue puesto a punto por Handyside et al (1992) y nosotros lo hemos desarrollado en los últimos años en nuestros laboratorios (Martin et al, 2002). Gracias a ello, nuestro grupo ha sido en primero en diagnosticar niños libres de enfermedad tanto en España como en el mundo. Así por ejemplo, hemos conseguido que nacieran niños libres de fibrosis quística, atrofia muscular espinal, distrofia miotónica, síndrome de X frágil, poliquistosis renal, linfocitosis, hemofagocitosis familiar, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, neoplasia endocrina múltiple, entre otras.

La posibilidad de estudiar las cromosomopatías se ha introducido como un método para poder analizar mejor la viabilidad embrionaria, con la finalidad de seleccionar embriones cromosómicamente normales que den lugar a embarazos normales con mayor facilidad. El concepto es mejorar la implantación sin dañar al embrión en los casos difíciles y hemos acumulado experiencia en mujeres con edad avanzada, esterilidad masculina severa o parejas con repetidos fallos de implantación, todos ellos casos en los que las posibilidades de encontrar embriones aneuploides son el doble que en condiciones normales (Pehlivan et al, 2002; Rodrigo et al, 2004; Mateu et al, 2006).

Pero donde realmente nuestras aportaciones han tenido más impacto, por ser las primeras, es en los casos de aborto de repetición. La hipótesis que desarrollamos es que, en casos de aborto de repetición de causa desconocida, los embriones podían presentar mayor incidencia de aneuploidías. Así, describimos que efectivamente hasta un 70% de los embriones pueden ser anormales, pero aún más, que el 22% de las parejas tienen todos los embriones anormales y que este problema se puede volver a presentar con un 80% de probabilidad si se repite otro ciclo (Pellicer et al, 1999; Rubio et al, 2003).

Finalmente, la disponibilidad de embriones en el laboratorio que en muchas ocasiones las parejas no querían utilizar con fines reproductivos y el desarrollo de la medicina regenerativa, nos puso otra vez en la primera línea de los grupos que debieran obtener líneas de células madre embrionarias a partir de embriones humanos donados para investigación. No sin polémica, se desarrolló esta línea por parte del Prof. Carlos Simón y su equipo, trabajando en el Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia. Su trabajo, dio lugar a las dos primeras líneas celulares de España (Simón et al, 2005) y a las únicas 5 creadas en España que han sido publicadas en la literatura internacional (Simón et al, 2005; Valbuena et al, 2006).

EL IMPACTO DE LA FIV SOBRE EL ESTUDIO DE LA TROMPA: ANÁLISIS DE LA BIBLIOGRAFÍA

Utilizando la herramienta Ovid Sp se ha hecho una búsqueda exhaustiva de la literatura científica de los últimos 40 años, en un intento que trata de analizar cuál ha sido el impacto en la literatura del nacimiento de Louis Brown. Para ello se han utilizado como palabras clave de la búsqueda todas las

publicaciones sobre Obstetricia y Ginecología, sobre anatomía y fisiología del ovucto humano, sobre cirugía de la trompa de Falopio, y finalmente sobre la fecundación in Vitro.

Al analizar Obstetricia y Ginecología, pretendíamos ver la tendencia de la Especialidad en sí a lo largo de estos 40 años en cuanto a publicaciones se refiere. Como era de esperar, hay un incremento constante, fruto del interés progresivo, aunque algo tardío, de los ginecólogos por las publicaciones científicas (Figura 6). Este dato merece reflexiones que están al margen de esta disertación, pero posiblemente explique que el impacto de las publicaciones en nuestra Especialidad no haya despertado del letargo en que se encuentra y que tan sólo recientemente estemos viendo un incremento progresivo del mismo.

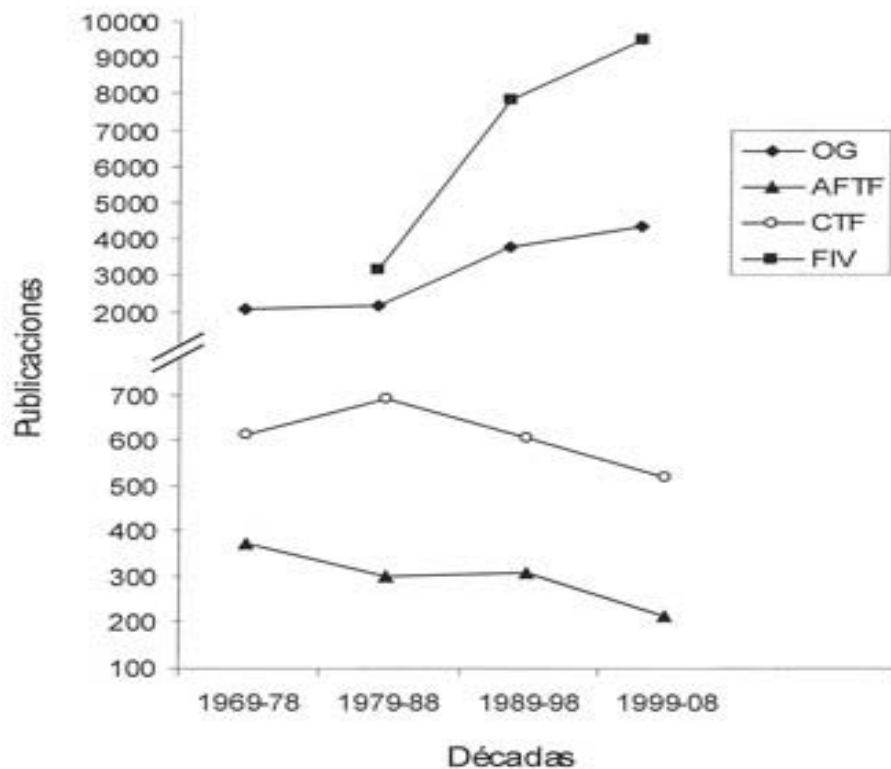


Figura 6. Estudio bibliométrico de las publicaciones en Obstetricia y Ginecología (OG), Anatomía y Fisiología de la trompa de Falopio (AFTF), Cirugía de la trompa de Falopio (CTF) y Fecundación in vitro (FIV),

Los hallazgos interesantes comienzan a verse cuando hemos querido ver las publicaciones dedicadas a la anatomía y fisiología de la trompa de Falopio. Siguiendo el razonamiento inicial de nuestro planteamiento, el hito conseguido por Steptoe y Edwards, haría que se perdiera el interés por estudiar un órgano cuya función podía ser suplantada por el laboratorio. Y ese es el caso. Si se observa la Figura 6, en la década 1969-1978 hubieron 371 publicaciones dedicadas a esta palabra clave. A partir del año 1979, la tendencia no ha hecho más que ir disminuyendo, publicándose respectivamente 298, 306 y 212, en las 3 siguientes décadas. Yo creo que este ha sido un efecto negativo de la fecundación in Vitro.

Pero clínicamente también este hallazgo ha tenido su impacto. La Figura 6 analiza también las publicaciones tomando como palabra clave cirugía tubárica. De las 611 de la década 1969-1978, se observó un incremento en los años posteriores a la implantación de la FIV, que posiblemente si se analiza en más detalle obedece a una reivindicación de aquellos que creían en la cirugía cuando la FIV comenzaba a estandarizarse y a generalizarse a lo largo y ancho del mundo. Sin embargo, en las dos últimas décadas, hemos asistido a un declinar constante de las publicaciones sobre cirugía de las trompas de Falopio, registrándose en la penúltima 604 publicaciones y tan sólo 518 en esta última (Figura 6).

Simultáneamente se ha desarrollado la FIV, de la cual sólo constan publicaciones en las tres últimas décadas, pero la Figura 6 muestra con claridad el crecimiento exponencial que ha tenido y la publicación de 3178, 7826 y 9474 en las décadas 1979-88, 1989-98 y 1999-08, respectivamente. El número de publicaciones sobre fecundación in Vitro casi triplica al de publicaciones en Obstetricia y Ginecología, lo que da también una idea del impacto que esta técnica ha tenido sobre nuestra Especialidad.

En resumen, el análisis de la bibliografía muestra claramente el impacto que, el método introducido por Steptoe y Edwards, tuvo sobre nuestra Especialidad, sobre el estudio de la trompa de Falopio en sus funciones básicas, y sobre los métodos empleados para solucionar la patología tubárica. El primer efecto fue que la Medicina Reproductiva se constituyó en la subespecialidad con mayor desarrollo en Obstetricia y Ginecología. La segunda, que se perdió mucho interés en estudiar la fisiología tubárica, con lo cuál muchos conocimientos sobre el oviducto humano han quedado estancados. La tercera es que la cirugía tubárica ha quedado completamente relegada como tratamiento de la esterilidad de este origen.

EL IMPACTO DE LA FIV SOBRE EL CONOCIMIENTO DE LA FECUNDACIÓN, DESARROLLO EMBRIONARIO E IMPLANTACIÓN

Como era previsible, y hemos demostrado en el apartado anterior, el oviducto ha perdido interés como órgano reproductivo y por ello han quedado pendientes una serie de fenómenos fisiológicos por responder y que puede que nunca resolvamos. Es cierto también que siempre que hablamos de describir funciones en la especie humana hay que considerar aspectos éticos de la investigación que impiden utilizar modelos humanos para ello. Pero, bien sea por unas razones o por otras, el resultado final es lo que expresa claramente nuestro análisis de la bibliografía.

Pero por otro lado, las investigaciones en el sentido contrario se han sucedido. No sólo las publicaciones sobre los aspectos clínicos de la FIV se han multiplicado de forma exponencial apareciendo hasta 3 nuevas revistas especializadas, sino que además, la investigación sobre el proceso intrínseco de la fecundación y el desarrollo embrionario en etapas tempranas ha experimentado un gran avance.

Todo ello se debe fundamentalmente a dos razones. La primera, sin duda, es la disponibilidad de los gametos en los laboratorios de investigación, incluso los humanos, lo que ha facilitado que se pusieran a disposición de los investigadores básicos las herramientas actuales (fundamentalmente biología molecular) para llegar al conocimiento intrínseco de los procesos señalados.

Pero por otro lado, la propia necesidad clínica de mejorar los resultados de la FIV ha hecho que se fuerce el conocimiento de los procesos que estamos trabajando en los laboratorios clínicos. Por ello, en los últimos 30 años hemos asistido a una estrecha colaboración entre los investigadores básicos y clínicos que ha dado como resultado importantes logros y un ejemplo claro de lo que hoy en día puede considerarse como la investigación aplicada. Algunos de todos estos conocimientos van a ser expuestos sucintamente en esta publicación.

Los ovocitos de mamífero son ovulados en estadio de metafase II (MII), por lo que lo primero que deben hacer es reanudar la meiosis. Los ovocitos estaban detenidos desde la vida fetal en la fase de dictiotene de la primera meiosis por la unión de la proteína Gs a un receptor llamado GPR3 (Mehlmann et al, 2004). La desaparición de este receptor por acción de la LH en el pico ovulatorio es lo que hará que completen su primera división meiótica para cuando sean expulsados al exterior en forma de complejo corona cumulus ovocito (CCCO). Al haber completado la meiosis en 32 horas, podrá ser fecundado por un espermatozoide.

La hipermotilidad que ha adquirido el espermatozoide a su paso por todo el aparato genital femenino le permite ir penetrando el cumulus oophorus, al tiempo que libera hialuronidasa que ayudará a dispersar este complejo celular que rodea al ovocito. Sabemos hoy que la penetración de la zona pelúcida se realiza por la existencia de una proteína específica en la superficie del espermatozoide, el enzima convertidor de la angiotensina (Kondoh et al, 2005), que se une a la ZP3, también con la ayuda

de ciertas proteasas; y la penetración citoplasmática es debida a la unión de dos proteínas, una específica en el espermatozoide (probablemente la Fertilina B) y otra en el ovocito (probablemente la CD9) (Primakoff y Myles, 2002). La descripción final de estas proteínas precisa confirmación.

La entrada del espermatozoide en el interior ovular, induce una serie de fenómenos que definen la *activación* del ovocito y cuyo denominador común es el aumento intracelular del ion Ca^{++} . Por un lado, se abren los canales de Ca^{++} por lo que entra desde el exterior celular, y por otro, la proteína IP3 vacía el retículo endoplásmico de Ca^{++} .

Entre la activación ovocitaria inicial y el estado interfásico, caracterizado por presentar niveles basales de actividad MPF y MAPK (Maturation / Meiosis / Mitosis - Promoting Factor, un complejo formado por cdk1 y Ciclina B1; MAPKs: c-mos y probablemente p90^{rsk}), existe un periodo durante el que se inicia la remodelación de la cabeza espermática (reducción de los puentes disulfuro de las protaminas, rotura de la envoltura nuclear, descondensación de la cromatina, sustitución de las protaminas por histonas), fenómenos que son controlados por diferentes factores citoplasmáticos y que transcurren cuando la cromatina materna se encuentra aún en estado condensado (desde metafase II a telofase).

Durante este periodo, y pese a existir una baja actividad MPF, el citoplasma ovocitario aún presenta actividad MPF y MAPK, de modo que cualquier núcleo interfásico incorporado en este momento en el ovocito, experimentaría la rotura de la membrana nuclear (NEBD: Nuclear Envelop BreakDown) y la PCC (Premature Chromosome Condensation); sin embargo, el núcleo espermático reacciona a este medio de manera diferente, ya que su cromatina se descondensa. Tras un breve periodo de condensación de la cromatina paterna y mantenimiento de la actividad MPF y MAPK a niveles basales, se vuelve a formar la envoltura nuclear en torno a la cromatina de ambos parentales, se inicia la fase S del ciclo celular, evidenciado morfológicamente por el swelling de ambos pronúcleos (Jansen, 2000; Sutovsky y Schatten, 2000).

Con todo ello, lo primero que ocurre es que se liberan gránulos corticales que viajan hacia la periferia del ovocito e impiden la penetración de otros espermatozoides, es decir, la poliespermia (Hoodbhoy y Dean, 2004). También, se induce la segunda división meiótica y expulsión del segundo corpúsculo polar (Navarro et al, 2005). Se inicia la formación del pronúcleo masculino y el femenino unas 17-19 horas después de penetrar el esperma (Hoodbhoy y Dean, 2004; Marangos et al, 2003). Y finalmente se inicia una división embrionaria siguiendo unos ejes determinados que llevan al embrión a su fase de blastocisto en aproximadamente 6 días (Marangos et al, 2003; Staton et al, 2003).

La vida fecundable de los ovocitos de mamífero es relativamente corta, en la mayoría de las especies rara vez sobrepasa las 10-12 horas. Así, la edad del ovocito en el momento de la fecundación puede verse incrementada por el tiempo requerido para la capacitación y para el encuentro gamético.

Con la edad ovocitaria post-ovulatoria, las actividades MPF y MAPK desaparecen gradualmente. Así, como resultado del envejecimiento ovocitario, es frecuente la aparición de anomalías dadas al agotamiento metabólico y por ende, a la desorganización de los microtúbulos del huso meiótico

La reactivación del ovocito provocada por el espermatozoide fecundante es seguida por una serie de mitosis, de forma que el cigoto unicelular se compartimentará en elementos celulares denominados blastómeras más y más pequeñas a medida que se multiplican, no produciéndose un incremento en el volumen embrionario total. El incremento en el número de células es exponencial (2^n , siendo n el orden de división mitótica).

La segmentación de los diferentes blastómeros de un embrión es asíncrona, por lo que es común observar embriones con un número impar de células, generalmente a partir del estadio de cuatro células aunque en ocasiones se pueden observar embriones en estadio de tres células. Esta asincronía en las divisiones también supone una clara asincronía en las fases de ciclo celular entre blastómeros, caracterizados por tener una fase G1 prácticamente inexistente (Plusa et al, 2005) .

Los embriones de 16-32 células, o mórulas, inicialmente permanecen totalmente independientes entre sí, pero pronto pierden su forma esférica y se unen estrechamente unas a otras en un proceso

denominado compactación y por el que se establecen uniones tipo epitelial. La estructura embrionaria resultante recibe el nombre de mórula compactada (Piotrowska-Nitsche et al, 2005).

Cuando el embrión contiene 8-, 16-, o 32-células, la posición espacial intraembrión que ocupan los blastómeros en cada momento, especialmente durante la fase de cavitación, define el destino último de los blastómeros. Así, grosso modo, los blastómeros que ocupan posiciones más exteriores formarán el trofoblasto o trofoectodermo, que dará lugar a gran parte de los tejidos extraembrionarios (corion) y cuya misión es establecer contacto con el útero materno, siendo característica el que a pesar de su complemento de antígenos extraños (paternos), el embrión no sea rechazado por los tejidos maternos durante el proceso de implantación. En este fenómeno juega un papel determinante la producción del enzima IDO, que destruye el triptófano existente alrededor del embrión, el cual es absolutamente necesario para el metabolismo de los linfocitos T, que inicialmente serían los encargados de rechazarlo, de manera que los hace inoperantes (Munn et al, 1998).

Por su parte, los blastómeros más interiores conforman la masa celular interna (ICM), embrioblastema o botón embrionario que dará lugar al embrión propiamente dicho y algunos de los tejidos extraembrionario. Con el blastocisto así definido empieza un crecimiento en el tamaño total del embrión. No excluyente con este supuesto, algunos autores sugieren que la entrada del espermatozoide o la disposición del corpúsculo polar determina el eje de simetría de la primera división de segmentación y por ende, predetermina a cada blastómero integrante hacia un linaje celular ulterior (i.e., ICM o trofoectodermo) (Plusa et al, 2005).

Sabemos también hoy que la zona pelúcida desempeña una función esencial durante el crecimiento ovocitario, la maduración ovocitaria, la fecundación y las primeras fases de la segmentación. Durante estas etapas iniciales del desarrollo embrionario, la zona pelúcida mantiene la cohesión de las blastómeras y debe ser eliminada para que el embrión pueda implantar.

La pérdida de la zona pelúcida resulta de una intervención conjunta del endometrio y del blastocisto, siendo la del primero esencialmente de tipo enzimático mientras que la del embrión es esencialmente mecánica. El endometrio segrega una proteasa que ataca la superficie externa de la zona pelúcida, provocando su adelgazamiento o la aparición de cavidades según la especie. En cualquier caso, dicha acción enzimática, para ser eficaz, exige la presencia del blastocisto en el interior de la zona pelúcida.

Por otra parte, el blastocisto contribuye también, de forma mecánica, a librarse de su zona pelúcida, por medio de una serie de contracciones y reexpansiones aunque la rotura de la zona pelúcida no resulta directamente de dichos movimientos, sino que algunas células del trofoblasto se hunden en la pelúcida en el curso de una expansión, provocando la formación de una dilatación local: la pelúcida se pega en dicha zona y se abre por las siguientes expansiones del blastocisto que finalmente escapa deformándose (Piotrowska-Nitsche et al, 2005).

Algunos hitos en el desarrollo embrionario preimplantacional, son también dignos de mención por su descripción a partir del desarrollo de la fecundación in vitro, como por ejemplo la transcripción embrionaria. Desde un punto de vista biológico, el desarrollo embrionario pre-implantacional puede dividirse a su vez en dos las etapas pre- y post-transcripcional.

En la primera, la competencia citoplasmática alcanzada por el ovocito MII durante la ovogénesis y la maduración permitirá, tras la fecundación, la consecución del programa de desarrollo embrionario pre-establecido hasta la activación transcripcional del genoma propiamente embrionario que ocurre en un determinado estadio característico de especie (cigótico en ratón, 4-células en humana y porcino, 8-16 células en ovino y 16-32 en vacuno y conejo).

Durante este periodo, los ciclos celulares se suceden merced a los transcriptos ovocitarios presentes en el citoplasma. Al mismo tiempo la cromatina embrionaria experimenta modificaciones en su composición y arquitectura. A medida que transcurre esta etapa inicial del desarrollo, la cromatina embrionaria madura mientras los transcriptos maternos van agotándose y recambiándose por aquellos propios del embrión, lo que se corresponde con la activación del genoma embrionario. A este fenómeno se le denomina transición materno-cigótica (MZT). Desde la fecundación y hasta la MZT, etapa en la que los blastómeros carecen de actividad transcripcional propia, muestran sin embargo la capacidad (en

condiciones experimentales) de dar lugar a todos los tipos celulares que constituyen el organismo adulto, característica que se denomina totipotencia. En general, una vez iniciado el programa, éste es imparabile e irreversible.

Con la cromatina madura, el desarrollo embrionario es ya exclusivamente dependiente de la transcripción embrionaria y comienza la etapa post-transcripcional. La plasticidad propia de los estados iniciales del desarrollo se va perdiendo en tanto en cuanto el desarrollo embrionario tiene lugar desde el cigoto hasta el individuo adulto.

La condición de totipotencia es mantenida en sólo algunos grupos celulares mientras que otros, a medida que los ciclos celulares se suceden, van especializándose en determinadas funciones.

En el blastocisto se distinguen dos linajes celulares, funcional y morfológicamente diferentes. In vivo, sólo las células de la ICM conservan su pluripotencia, por cuanto son capaces de diferenciarse hacia cualquiera de los dos linajes celulares (ICM "hijas" o trofoectodermo).

Finalmente, en estadio de blastocisto, las ICMs aisladas sólo muestran capacidad de diferenciarse en estructuras compuestas de endodermo y ectodermo primitivo, dando lugar a cualquiera de las tres capas germinales principales (ectodermo, mesodermo y endodermo embrionario), por lo que se comportan como células pluripotentes o multipotentes. En este estadio, la totipotencia queda restringida a un número muy reducido de células que, en un proceso continuo, darán lugar más adelante a las células germinales. Estas células se denominan células germinales primordiales (PGC: Primordial Germ Cells).

Otro fenómeno muy interesante que ha sido descrito gracias a los avances en el conocimiento de estas etapas de la vida en los mamíferos y en la especie humana es la epigénesis y diferenciación celular que tienen lugar durante el desarrollo embrionario. La plasticidad propia de los estados iniciales del desarrollo se va perdiendo en tanto en cuanto el desarrollo embrionario tiene lugar desde el cigoto hasta el individuo adulto. Así, además de la información procedente de la secuencia primaria de ADN debe existir una información adicional que especifica para el uso selectivo de dicha información genética durante el desarrollo (epigénesis).

La organización del ADN en diferentes tipos de cromatina constituye las bases para la activación y represión de la transcripción génica. Las variaciones en la expresión génica no debidas a cambios en la secuencia de ADN se denominan genéticamente como epigénesis. Así, el fenómeno epigenético se define como un cambio heredable mitóticamente y meióticamente en la función génica y que no se explica por cambios en la secuencia del ADN (Reik et al, 2001).

Igualmente, las modificaciones epigenéticas en el ADN han sido descritas con detalle. En el genoma de los mamíferos, la metilación del ADN ocurre en el dinucleótido simétrico CpG mediante adición de grupos metilo en la posición 5 de las citosinas del anillo de nucleótidos y por acción de la metiltransferasa (Dnmt 1). El ADN carente de metilación puede metilarse de novo por acción de la Dnmt 3a y Dnmt 3b. Una de las propiedades clave de la metilación del ADN es que es fielmente restablecida tras cada ciclo de replicación de forma que el patrón de metilación del ADN en las células somáticas es generalmente estable.

Las modificaciones epigenéticas en los mamíferos son la clave del imprinting, tanto en el silenciamiento de ciertos genes (H19) como en la activación de otros (Igf2, Igf2r). La inactivación del cromosoma X es también dependiente de metilación, en cierta medida.

La fosforilación, acetilación y metilación de las histonas constituyen también mecanismos dinámicos de modificación del ADN y por tanto de la expresión génica.

A nivel post-transcripcional, otros mecanismos reversibles de regulación de la expresión génica se basan en pequeñas secuencias de RNA no codificante (Reik et al, 2001).

El imprinting gamético, genómico o parental es la marca epigenética existente en un gen de acuerdo a su origen parental, resultando en la expresión monoalélica y este también ha sido objeto de concienzudo estudio en las últimas décadas. En el ratón, cuando las PGCs empiezan su migración hacia

el puente gonadal (E9.5-E10.5) se encuentran fuertemente metilados, improntados, incluyendo, en las hembras, la inactivación de uno de los dos cromosomas X. Con la entrada de las PGCs en el puente genital se inician una desmetilación rápida y activa en todo el genoma, tanto en hembras como en machos, completándose, en ratón, en torno al día E13-14. Transcurridos dos días, prácticamente todo el genoma se encuentra desmetilado, incluyendo la reactivación del cromosoma X, inactivo en las células germinales de las hembras. Este mismo mecanismo también “borra” cualquier modificación epigenética aberrante, previniendo la herencia de epimutaciones (Tesarik et al, 2005).

Una vez los genomas de las PGCs de machos y hembras han sido desmetilados, las células entran en secuestro mitótico (machos) o meiótico (hembras). Existen distintos timings de remetilación. La remetilación (incluyendo la inactivación del X) en los machos tiene lugar tempranamente, precediendo a la entrada de las células en mitosis y después en meiosis. La remetilación genómica (excepto la inactivación del X) en la línea germinal de las hembras tiene lugar después del nacimiento, durante la fase de crecimiento ovocitario.

Los genes improntados están implicados en diversos procesos del desarrollo desde la embriogénesis, el crecimiento fetal y placentario, diferenciación celular, metabolismo, y comportamiento del adulto.

También la inactivación del cromosoma X tiene extraordinario interés. La compensación de dosis en los mamíferos se logra mediante la represión de la expresión génica de un cromosoma X en las células somáticas de las hembras, proceso conocido como inactivación del X. El cromosoma X inactivo (Xi) difiere de los cromosomas X activos (Xa) y de los autosomas en su heterocromatina y en el estado silenciado transcripcionalmente.

Elegido el cromosoma X a inactivar y habiendo sido silenciado transcripcionalmente, el estado heterocromático impuesto sobre el Xi es estable y pasa mitóticamente a todas las células hijas. Un RNA, codificado por el gen *Xist* (X-inactive specific transcript) sólo expresado por el cromosoma Xi, es necesario y suficiente para el inicio de la inactivación del X.

En la línea germinal de las hembras de ratón, existe una inactivación del X aleatoria pero transitoria durante la fase de migración de las PGCs. Tras la entrada y proliferación de las PGCs en el puente genital, el Xi es reactivado con el inicio de la meiosis, alrededor del día E12.5-E13.5. Este cromosoma X, ahora activo permanece activo hasta la ovulación y la fecundación.

En las células germinales masculinas, un único cromosoma X permanece activo hasta el inicio de la meiosis; entonces, se torna condensado y transcripcionalmente inactivo y se reactiva poco después de la fecundación.

Durante las etapas iniciales del desarrollo embrionario de los embriones hembra ambos cromosomas X están activos, detectándose RNA *Xist* tempranamente, en torno al estadio de 2-células en los embriones de ratón y bovinos. Estos *Xist* RNA se expresa inicialmente desde el alelo paterno mientras que el alelo materno permanece reprimido. En mamíferos euterios ocurre una inactivación preferencial del cromosoma X paterno. El RNA *Xist* cubre el cromosoma X paterno en el estadio de 2-4 células, lo que podría servir como un primer signo de inactivación del X en el TE del blastocisto. Por contra, en el linaje embrionario, la inactivación del cromosoma X es al azar (Tesarik et al, 2005).

Los embriones partenogénéticos de ratón que tiene dos cromosomas X maternos, fallando en inactivar uno de los cromosomas X en las células extraembrionarias sugiriendo que los mecanismos de imprinting dan lugar a cromosomas X maternos resistentes a la inactivación.

Finalmente, tiene también interés repasar lo que hemos aprendido sobre la reprogramación epigenética en el desarrollo embrionario temprano. Además de los procesos de desmetilación que tienen lugar durante la formación de los gametos y la re-impronta que ocurre durante la maduración de los mismos, una segunda etapa de reprogramación del imprinting genómico tiene lugar durante el desarrollo embrionario. Los gametos maduros, tanto masculinos como femeninos se encuentran totalmente metilados (con las particularidades de los cromosomas X: activos en los ovocitos e inactivo en los espermatozoides); sin embargo, a lo largo del desarrollo pre-implantacional ocurre una desmetilación del ADN, manteniéndose el imprinting gamético al menos en algunas especies como el ratón (Reik et al, 2001).

En el proceso de fecundación, en ratón, rata, cerdo y humano (pero no en conejo y oveja) ocurre una desmetilación asimétrica en el ADN, únicamente observable en el pronúcleo paterno pero no en el materno. Las protaminas son eliminadas de la cromatina espermática y el espermatozoide descondensado es simultáneamente asociado con histonas movilizadas desde el citoplasma ovocitario. Esta remodelación proporciona la posibilidad de que la maquinaria ovocitaria pueda acceder al genoma espermático, generando una desmetilación selectiva del ADN y metilación de novo de los genomas parentales. Todo este proceso de desmetilación del ADN paterno ocurre en ausencia de replicación en el ADN y se refiere a un proceso de desmetilación activa.

En la segunda fase, ocurre un proceso de desmetilación pasiva, dependiente de la replicación de ADN, que implica fundamentalmente al genoma materno. Dicha etapa discurre, en el ratón, desde el estadio de cigoto hasta el estadio de blastocisto.

EL IMPACTO DE LA FIV SOBRE EL CONOCIMIENTO DEL OVIDUCTO: CUESTIONES POR RESOLVER

El oviducto, que se divide anatómicamente en el infundíbulo, la ampolla, el istmo y la unión utero-tubárica, juega papeles importantes en la reproducción de los mamíferos. El infundíbulo es el responsable de recoger el ovocito, mejor el CCCO, después de la ovulación y movilizarlo hacia la ampolla, donde tiene lugar la fecundación.

Simultáneamente, el oviducto mueve los espermatozoides exacto en la dirección opuesta desde la unión utero-tubárica hacia la ampolla (42). Pero también el oviducto proporciona el microambiente necesario para que se produzcan la capacitación del espermatozoide, la fecundación, el desarrollo embrionario precoz y el transporte del embrión hacia el útero, a dónde debe llegar justo en el momento en que debe producirse la implantación y no más tarde. Todas estas importantes funciones han sido reemplazadas por el laboratorio.

Muchos de estos comentarios han sido basados en datos experimentales, obtenidos tanto in vitro como in vivo. Nuestra intención en esta sección es señalar en qué estado del conocimiento nos encontramos y algunos temas que juzgamos importantes y que, a nuestro entender, deben ser resueltos.

FISIOLOGÍA TUBÁRICA

El infundíbulo es la porción del oviducto más próximo al ovario y responsable de la recogida del CCCO en la ovulación. Este complejo, consta de unas 5000-8000 células, dependiendo de la especie, que están separadas entre ellas por una matriz extracelular que juega un papel fundamental en el proceso de captura. Esta matriz es rica en ácido hialurónico, que está de alguna forma ligado formando un complejo con un inhibidor de la alfa-tripsina y TSG-6 (el producto secretado por el tumor necrosis factor stimulated gene 6). La importancia de esta disposición es tal, que los animales knockout para este gen no consiguen poner junta esta estructura y son infértiles (Carrette et al, 2001; Mukhopadhyay et al, 2001; Rugg et al, 2005; Fulop et al, 2003)

Cuando el infundíbulo toma el CCCO intervienen dos elementos: los movimientos ciliados y la capacidad adherente de este complejo. En realidad, el infundíbulo tiene cilios en su cara interna y externa (Cleve y Mastroianni, 1958; Blandau, 1969; Blandau y Verdugo, 1976; Magi-Brown y Yanagimachi, 1983; Norwood et al 1978; Norwood et al, 1980; Nakatani et al, 1985; DiCarlantonio et al, 1995; Huang et al, 1997; Lam et al, 2000; Talbot et al, 2003; Dickson y Satir, 1972). Inicialmente el CCCO se une a la cara externa del infundíbulo y entra en el oviducto por el ostium (Talbot et al, 1999; Gordts et al, 1998).

Utilizando un modelo in Vitro de explante de infundíbulo de hamster es como se han conocido muchas aportaciones que hoy se suponen que pueden ocurrir también en la especie humana, pero no lo sabemos con certeza. Así sabemos de la poca importancia de la musculatura en este proceso e incluso de la escasa colaboración de los movimientos ciliares, pues parece todo más dirigido por la propia adhesión

del CCCO, que inexpugnablemente se dirige hacia el ostium (Gaddum-Rosse y Blandau, 1976) pegado a los cilios.

Pero, por ejemplo, un problema del modelo es que en el hamster el CCCO es mayor que el ostium, cosa que no ocurre en los humanos. Aparentemente en nuestra especie el fenómeno es semejante, pues ha sido observado in vivo durante una hidrolaparoscopia (Gordts et al, 1998).

Para establecer la relativa importancia que pueden tener en el transporte ovular los cilios, la musculatura tubárica y las secreciones tubáricas, se ha inhibido la actividad muscular con agonistas beta-adrenérgicos, como el isoproterenol, y no se ha observado un efecto negativo en el tiempo total de transporte ovular (Halbert et al, 1976; Halbert et al, 1989). Igualmente, las mujeres con un síndrome de cilios inmóviles o con síndrome de Kartagener sufren subfertilidad (Afzelius et al, 1978; Pederson, 1983).

La capacidad de adhesión es un fenómeno muy importante en la captación ovular y de hecho ni se consigue captar ovocitos desnudos (Magi-Brown y Yanagimachi, 1983) ni cuando se usan compuestos que inhiben dicha adhesión (Norwood et al, 1978). Es interesante señalar que en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis hay una sustancia que ensayada in Vitro tiene precisamente estas propiedades antiadherentes (Suginami et al, 1986; Suginami et al, 1988). De la capacidad de adherencia va a depender la captación del CCCO y eso se ha demostrado en distintos experimentos animales (Lam et al, 2000).

La ampolla es el reservorio del CCCO y allí se produce un fluido tubárico bajo control hormonal, que va a ser muy importante para crear un ambiente adecuado para que tenga lugar la fecundación y el desarrollo embrionario inicial (Puikkinene, 1995; Menezo y Guerin, 1997; Mastroianni, 1999; Buhi et al, 2000).

La dificultad de estudiar el transporte ovular en la especie humana es obvia y los estudios que más se aproximan se remontan a los años 70, en los que se intervenían pacientes en momentos distintos tras el pico de LH y se buscaba la presencia de los óvulos en sus trompas. Así, Croxatto y colaboradores (Croxatto y Ortiz, 1975; Croxatto et al, 1978) fueron capaces de definir que el tiempo de tránsito tubárico es aproximadamente de 80 horas. El ovocito tarda unas 8 horas llegar a la unión itsmico-ampular, donde tienen lugar la fecundación, y posteriormente el embrión tardará unas 72 horas en llegar al útero. Estos datos contrastan con la evidencia que paralelamente se desarrolló en el laboratorio de Edwards, pues con el tiempo aprendimos que los embriones humanos transferidos a las 48 horas de su fecundación, van a ser capaces de implantar. Desconocemos si quedan en un reservorio dividiéndose hasta implantar, si viajan a las trompas y descienden, o realmente lo que ocurre.

Una vez se ha producido la fecundación, fenómeno que hemos analizado anteriormente, probablemente el transporte desde la ampolla hacia el istmo se deba a la acción combinada de los cilios y del músculo liso, pues de hecho si al conejo se le da la vuelta a la trompa experimentalmente, no hay embarazo (McComb et al, 1980). El istmo es muy importante para la reproducción y, si no está presente, la resultante es la infertilidad (McComb et al, 1981).

Es interesante saber que el oviducto puede distinguir entre ovocitos no fecundados y embriones en división, de manera que estos últimos siempre llegan al útero un día antes que los ovocitos (Velásquez et al, 1995) y parece ser que es la producción de platelet activating factor (PAF) la que acelera este viaje incrementando los movimientos ciliares (Hermoso et al, 2001).

Los embriones humanos producen PAF in Vitro y la trompa humana tiene receptores para el PAF y produce una hidroxilasa que lo degrada, de manera que el PAF puede ser uno de los muchos elementos que participan en este diálogo (Velásquez et al, 2001). Un experimento interesante fue transferir al oviducto murino embriones más jóvenes y de más días de vida. Los más viejos fueron transportados al útero de forma más rápida que los de estadios más tempranos, sugiriendo un transporte condicionado a la edad del embrión (Ortiz et al, 1989). Pero también la edad de la madre puede controlar la velocidad de transporte embrionario, como ha sido comprobado en hamster (Trejo et al, 2005).

La contribución de los cilios y del músculo en el transporte embrionario no es conocida. Sabemos que ampolla e istmo son ricos en cilios y que estos decrecen a medida que aumenta el grosor de la capa

muscular, sugiriendo que en el istmo es más importante el músculo (Woodruff, 1969) y que puede ser la fuerza conductora final del embrión hacia el interior de la cavidad uterina.

Desconocemos mucho sobre los factores que pueden regular esta actividad muscular. Sabemos que este músculo está inervado por el sistema nervioso simpático (Owman et al, 1967; Paton et al, 1977) y que si se estimulan los receptores alfa se estimula la contracción y con los beta se inhibe (Paton et al, 1977; Samuelson y Sjostrand, 1986). Pero cuando se ha denervado la musculatura tubárica, no se ha impedido el transporte ni se ha disminuído la fertilidad (Harper, 1994).

Probablemente las contracciones musculares estén dirigidas por sustancias que son producidas por el propio embrión, entre las que podrían encontrarse los esteroides (Lindblom y Hamberger, 1980), las prostaglandinas (Spilman y Harper, 1975; Lindblom et al, 1978; Tan et al, 2005) o el óxido nítrico (Ekerhord et al, 1999; Ekerhord et al, 1997). De hecho, si en la rata se inhibe el NOS, se acelera el transporte embrionario (Perez-Martinez et al, 2000). Otros productos como la endotelina-1 (Priyadarsana et al, 2004), la angiotensina-II (Wijayagunawardane et al, 2001), o el factor de necrosis tumoral alfa (Wijayagunawardane et al, 2001), pueden regular también el transporte embrionario.

Otro paradigma que resulta difícil de explicar cuando se contempla lo que ocurre en la FIV es que aparentemente, todo está coordinado para que el embrión llegue al útero en el momento que la ventana de implantación está abierta. Si se acelera, como se hizo en la rata con un pesticida, los embriones no implantan (Cummings y Perrault, 1990). Algo parecido se ha documentado en la especie humana cuando se ha empleado maleato de ergonovina, un potente estimulante de las contracciones uterinas, lo que se asoció a una disminución de las tasas de embarazo (Coutinho et al, 1976).

Respecto del ascenso de los espermatozoides a través del tracto genital, su llegada al útero supone la colonización de las criptas endometriales. La presencia de espermatozoides en el útero induce una respuesta leucocítica endometrial que determina la fagocitosis del exceso de espermatozoides vivos y de todos los espermatozoides muertos.

Una vez los espermatozoides han entrado en el tracto genital femenino, se almacenan en un reservorio cerca de la unión útero tubárica (Suarez, 2002). Algunos de ellos escapan del reservorio, siguen el camino tubárico hacia la ampolla y se convierten en capacitados, es decir, adquieren una hipermotilidad o hiperactividad (Hunter y Rodríguez-Martinez, 2004; Suarez et al, 1991; Suarez y Ho, 2003), la cual es crítica para poder penetrar el CCCO y que se produzca la fecundación.

En la especie humana se supone que este reservorio también existe, pero no se sabe con certeza. Sabemos que un embarazo puede resultar incluso si las relaciones sexuales tienen lugar 5 días antes de la supuesta ovulación (Wilcox et al, 1995) y todo sugiere que es la propia trompa el reservorio espermático, concediendo el epitelio tubárico el entorno apropiado a los espermatozoides para sobrevivir, y de hecho sabemos que los contactos del esperma con el endosalpinx presevan su viabilidad in vitro (Kervancioglu et al, 1994; Murria y Smith, 1997). Pero un reservorio como tal en la especie humana no se ha encontrado (Williams et al, 1993).

La actividad contráctil del tracto reproductor femenino en dirección útero-tubárica de la musculatura oviductal (excitación coital y prostaglandinas del eyaculado) desempeña una función primordial en el transporte de los espermatozoides a través del útero. La frecuencia y amplitud de las contracciones del miosálpinx están controladas por las concentraciones circundantes de hormonas ováricas, sistema nervioso simpático y parasimpático así como por la presencia de prostaglandinas en el plasma seminal, aunque desconocemos los mecanismos intrínsecos que modulan realmente el mismo.

Los espermatozoides recién eyaculados para ser fecundantes deben experimentar su maduración en las vías genitales de las hembras, proceso denominado capacitación. Más específicamente podemos definir la capacitación como el cambio que permite a los espermatozoides experimentar la reacción acrosómica. Durante la capacitación se produce una desestabilización en la región anterior de la cabeza espermática que permitirá liberar los enzimas acrosómicos solubles por los que el espermatozoide puede acceder a la membrana vitelina del ovocito. Además, también se ha observado una mayor actividad respiratoria y flagelar al término de la capacitación.

El conocimiento de los cambios experimentados por el espermatozoide durante el tránsito epididimario ha permitido una visión más clara de la posible naturaleza de la capacitación. La capacitación no tiene lugar en un sitio específico y puede producirse artificialmente en una amplia gama de medios artificiales.

En el tracto reproductor de la hembra, la capacitación resulta de la acción secuencial y complementaria que se ejerce sobre los espermatozoides tanto a nivel del útero como del oviducto y comprende dos fases: la primera, no específica (de especie), que puede incluso producirse por otro órgano distinto del reproductor, bien en otra especie animal; la segunda fase es por el contrario específica, no pudiendo realizarse más que en el tracto reproductor de hembras de la especie considerada.

La capacitación es un fenómeno reversible por efecto del fluido epididimario, plasma seminal, suero homólogo o medios biológicos. El tiempo requerido para la misma varía de una especie a otra e incluso dentro de especie, puede variar en función del tiempo transcurrido entre la monta y la ovulación.

Los espermatozoides localizados en el istmo y otros que ya lo han abandonado exhiben un tipo de motilidad vigorosa denominada hiperactivación. La hiperactivación parece ser resultado de una serie de cambios moleculares en la membrana plasmática de la cola del espermatozoide, determinada por el contacto con el epitelio ístmico, permitiendo la interacción de los últimos reservorios y su migración hacia el ántrix y paso a través de las cubiertas ovocitarias.

La reacción acrosómica sigue a la capacitación como un cambio evidente en la parte anterior de la cabeza, esencial para la fecundación en mamíferos. Supone la aparición de múltiples zonas de fusión entre la membrana acrosómica externa y la membrana plasmática espermática, permitiendo la liberación de los enzimas líticos contenidos en el acrosoma (hialuronidasa, enzima de penetración de la corona y varias hidrolasas ácidas) así como la exposición de otros enzimas no solubles, fijados a la membrana acrosómica interna (acrosina-tripsina).

Debido a los cambios metabólicos y estructurales que siguen a la capacitación y a la reacción acrosómica, los espermatozoides se tornan frágiles y de vida media corta. La maduración espermática como etapa reversible de la maduración epididimaria es por tanto un proceso de diferenciación espermática terminal.

ETIOLOGÍA DEL EMBARAZO ECTÓPICO

Asumiendo los escasos conocimientos que tenemos sobre el transporte embrionario, poco se ha avanzado también en la etiología del embarazo ectópico. El embarazo ectópico es una causa importante de morbilidad y mortalidad materna y entre un 1,3 y 2% de todos los embarazos son ectópicos (Anon, 1995; Coste et al, 1996; Egger et al, 1998; Sarayia et al, 1999). Aunque las muertes asociadas con el embarazo ectópico han disminuido de 35,5 a 3,8 por 10.000 mujeres, aún las muertes maternas por embarazo ectópico representan el 9-13% y por lo tanto estudiar los factores de riesgo y las causas por las que se produce esta patología parece muy importante (NCHS, 1994).

Existen muchas publicaciones que han analizado los factores de riesgo del embarazo ectópico (Ankum et al, 1996; Bouyer et al, 2003; Bouyer et al, 2000; Mol et al, 1995; Xiong et al, 1995; Fernandez y Gervase, 2004). Como consecuencia del análisis de todas ellas se puede decir que un tercio son explicables por las infecciones genitales, sobre todo por la *chlamydia trachomatis*, otro tercio son achacables al tabaco, tanto en fumadoras como en las que lo fueron en el pasado; pero otro tercio son de causa desconocida (Farquhar, 2005).

Muchos son los factores que se han estudiado, pero todavía hoy no hemos dado con la causa que explique esos embarazo ectópico de origen desconocido, ni con los mecanismos que están afectados cuando una infección o el hábito de fumar están presentes.

La implantación en la especie humana es un complejo mecanismo en el que participan muchas moléculas, ninguna de ellas absolutamente relevante, pues de no ser redundante el sistema, nuestra especie hubiera desaparecido hace ya muchos años. Estas moléculas son producidas por el embrión y

por el endometrio, estableciéndose un diálogo que les permite a ambos madurar y realizar su función, que al final es adherirse e invadir en endometrio (Simón et al, 1996).

De todas estas moléculas, llama la atención el LIF (Leucemia Inhibiting Factor), puesto que es expresado en cantidades importantes en el epitelio tubárico y podría jugar un papel en el desarrollo del embrión temprano (Fry, 1992).

Del mismo modo, debemos señalar la importancia de la inflamación, pues en todo proceso inflamatorio se liberan citoquinas, que son parte también del proceso implantatorio. Es más, la implantación se asemeja mucho al proceso inflamatorio (Simon et al, 1995). En este sentido, tanto TNF- α , IL-6, IL-11, IL-1 y otros (Mannel y Echtenacher, 2000; Gadiant y Patterson, 1999), son importantes en este proceso y por ejemplo una inflamación por chlamydia trachomatis se ha asociado con un incremento de cinco veces en la expresión de TNF- α en el fluido tubárico (Toth et al, 1992).

También los leucocitos deben ser analizados con detalle, pues son una población importante en el endometrio humano, especialmente linfocitos granulados, macrófagos y células T (Earl, 1987). No se han encontrado diferencias en su número en los embarazo ectópico, pero sin embargo los linfocitos granulados no están presentes en estas circunstancias (Vassiliadou y Bulmer, 1998; Stewart-Akers et al, 1997). Y estas exploraciones deben continuar (Attar, 2004).

Otro aspecto que debe ser analizado en los embarazo ectópico es la capacidad de invasión del trofoblasto. Distintos eventos en los que está implicada la remodelación tisular están modulados por los activadores del plasminógeno, de los cuales varias formas han sido localizadas inmunohistológicamente en los embarazo ectópico. Es más, en esta patología se ha detectado un incremento del receptor del activador del plasminógeno tipo urokinasa (Hofmann et al, 1994).

El papel de las hormonas debe ser investigado también en detalle ya que estas pueden afectar a la movilidad de las trompas y al transporte a través de las mismas, lo que podría darse un embarazo ectópico. El transporte de los gametos implica una reorganización compleja de la actividad eléctrica del músculo liso de la trompa que precede a su actividad mecánica. Como antes comentábamos, el transporte del embrión en el liquido tubárico depende fundamentalmente del movimiento de los cilios y de las contracciones musculares, sobre todo en la zona istmico-ampular y en la unión utero-tubárica, donde una acción esfintérea es estimulada por los estrógenos y atenuada por la progesterona. Además, se piensa que otras sustancias como la oxitocina, catecolaminas y prostaglandinas pueden estar también implicadas en el transporte ovular, aunque su papel no es claro (De Cecco et al, 1984; Attar, 2004).

Más recientemente se ha implicado a la familia de las activinas, concretamente a la expresión de dos tipos diferentes de activinas, folistatina y el receptor tipo II de la activina con el embarazo ectópico (Refaat et al, 2008). Las activinas e inhibinas son miembros de la familia del TGF- β y habían sido implicadas en la función ovárica, pero menos en la implantación. Se había demostrado previamente (Bahathiq et al, 2002; Refaat et al 2004) que todos estos miembros de la familia de las activinas se expresaban en las trompas premenopáusicas y que podrían jugar un papel paracrino o autocrino importante en el desarrollo embrionario temprano y transporte embrionario. Más recientemente, Refaat et al (2008) han publicado que la activina y su receptor están sobre-expresados en las trompas con embarazo ectópico en comparación con sujetos controles en los que consiguen un pseudo-embarazo para poder hacer una comparación adecuada. Esto podría explicar una decidualización acelerada en estas trompas y una rápida invasión trofoblástica.

El papel que puede jugar que la mujer sea, o haya sido, fumadora es también extraordinariamente interesante. En el hamster, se consiguieron niveles de cotinina semejantes a los de las mujeres que fuman, incluso que son fumadores pasivas, y se evidenció un retraso en la velocidad del transporte ovular (DiCarlantonio y Talbot, 1999; Castles et al, 1999; Bouyer et al, 1998).

Queda también mucho que aprender sobre la existencia de aneuploidías en el embrión como consecuencia de un semen o de unos ovocitos aneuploides y su relación con el embarazo ectópico. Se ha relacionado la aneuploidía espermática con el embarazo ectópico por producir teóricamente embriones aneuploides (Kaukoski et al, 1993; Cohen et al, 1993). Sin embargo, cuando se han estudiado los cariotipos de piezas de embarazo ectópico y se han comparado con lo que ocurre en las gestaciones

intrauterinas, no se han visto diferencias o un aumento de aneuploidias (Block et al, 1998; Goddijn et al, 1996). De hecho, ni siquiera es preponderante uno u otro sexo (Dotters et al, 1984).

Más recientemente se ha utilizado la amplificación del AND para estudiar el cariotipo de los productos de un embarazo ectópico y responder a la razonable duda de si existía una mayor porcentaje de aneuploidías en los productos del embarazo ectópico. Los resultados han mostrado que un 96% de los productos estudiados son normales, aunque también es cierto que la técnica es reproducible en un 77% de los casos.

PAPEL DEL HIDROSALPINX EN ESTERILIDAD DE CAUSA TUBÁRICA

Una serie de microorganismos son especialmente patógenos para los oviductos humanos. Aparte del bacilo de Koch, los gérmenes que con mayor frecuencia afectan a los oviductos son la neisseria gonorrhoeae y la chlamydia trachomatis. En ambos casos se produce un efecto directo tóxico sobre la mucosa tubárica, que lleva a una pérdida de los microvilli y disrupción de las uniones celulares, que se asocian a la ruptura de las células epiteliales (Cooper et al, 1990). Se producen una serie de citoquinas post-inflamatorias, como el tumor necrosis factor alfa (Lyons et al, 2006) y además este daño es permanente e irreversible (Donnez et al, 1984). La salpingitis se asocia a una obstrucción distal del oviducto.

Desde hace tiempo es conocido el mal pronóstico que la obstrucción tubárica tiene sobre su reconstrucción quirúrgica, precisamente por el daño irreversible de los gérmenes patógenos. Pero lo que no se supo hasta años después es que, incluso cuando nos decidimos por no operar los oviductos y recurrir a la FIV, la presencia de una obstrucción tubárica puede afectar a los resultados de la misma.

Efectivamente, la sólo presencia de un hidrosalpinx se ha asociado a una disminución de las posibilidades de éxito con la FIV (Camus et al, 1999) por mecanismos que son desconocidos. Sabemos, que el líquido de los hidrosalpinx es tóxico al menos para los embriones de ratón, pero los mecanismos moleculares envueltos en dicho proceso nos son desconocidos (Strandell et al, 2002).

También hay evidencia de que la presencia de un hidrosalpinx debe afectar a los eventos que acontecen en las etapas tempranas del desarrollo embrionario. Así, las mujeres que tienen un hidrosalpinx tienen más tasas de embarazos ectópicos (Cohen et al, 1999), incluso si no existe evidencia ecográfica de la presencia de una trompa obstruida y dilatada (Barman et al, 1999).

Pero la prueba definitiva ha sido que extirpand la trompa enferma, o simplemente bloqueándola, se ha conseguido aumentar las tasas de embarazo en mujeres con hidrosalpinx sometidas a FIV (Jonson et al, 2004; Kontoravdis et al, 2006). Básicamente sabemos hoy que las posibilidades de embarazo intrauterino tras FIV están reducidas a un tercio en presencia de hidrosalpinx y que la extirpación quirúrgica de los mismos nos lleva a restablecer el mismo pronóstico que en mujeres que no tienen hidrosalpinx.

Una vez más, la solución ha sido simplificar el concepto del oviducto humano como un mero conducto, extirparlo y realizar la FIV, con lo que los mecanismos intrínsecos por los que una falta de cilios, de movimientos musculares adecuados, de tránsito de fluidos a través del oviducto, puede dificultar la implantación en el útero, han quedado por esclarecer.

BIBLIOGRAFIA

Afzelius BA, Camner P and Mossberg B. On the function of cilia in the female reproductive tract. *Fertil Steril* 1978; 29:72–74.

Alvarez C, Alonso-Muriel I, Garcia G, Crespo J, Bellver J, Simon C, Pellicer A. Implantation is apparently unaffected by the dopamine agonist Cabergoline when administered to prevent ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction treatment: a pilot study. *Hum Reprod* 2007; 22: 3210-4.

Alvarez C, Martí-Bonmatí L, Novella-Maestre E, Sanz R, Gómez R, Fernández-Sánchez M, Simón C, Pellicer A. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2931-7.

Ankum WM, Houtzager HL, Bleker OP. Reinier De Graaf (1641-1673) and the fallopian tube. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 365-9.

Ankum WM, Mol BWJ, Van der Veen F, BNossuyt PMM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta analysis. *Fertil Steril* 1996; 65:1093–99.

Anon, Ectopic pregnancies: United States, 1990–1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44: 46–48.

Attar E. Endocrinology of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004; 31: 779–94.

[Axmon A](#), [Thulstrup AM](#), [Rignell-Hydbom A](#), [Pedersen HS](#), [Zvyezday V](#), [Ludwicki JK](#), [Jönsson BA](#), [Toft G](#), [Bonde JP](#), [Hagmar L](#) Time to pregnancy as a function of male and female serum concentrations of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)-ethylene (p,p'-DDE). [Hum Reprod](#). 2006;21:657-65.

Bahathiq AO, Stewart RL, Wells M, Moore HD, Pacey AA, Ledger WL. Production of activins by the human endosalpinx. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5283–5289.

Barmat LI, Rauch E, Spandorfer S, et al. The effect of hydrosalpinges on IVF-ET outcome. *J Assist Reprod Genet* 1999;16(7):350–4.

Barcia-Goyanes JJ. El mito de Vesalio, Valencia, Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana-Universitat de Valencia, 1994.

Barcia-Goyanes JJ. Onomatologia anatomica nova. Historia del lenguaje anatómico, 8 vols., Valencia, Universidad de Valencia, 1978-1986.

Bellver J, Albert C, Labarta E, Pellicer A. Early pregnancy loss in women stimulated with gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols according to oral contraceptive pill pretreatment. *Fertil Steril* 2007; 87: 1098-101.

Bellver J, Melo MA, Bosch E, Serra V, Remohí J, Pellicer A. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil Steril*, 2007; 88: 446-51.

Bellver J, Muñoz E, Ballesteros A, Reis S, Bosch E, Simón C, Pellicer A, Remohí J. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 2003; 18: 2283-8.

Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zúñiga A, Corona JT, Meléndez F, Gómez E, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Obesity and the risk of spontaneous abortion following oocyte donation *Fertil Steril* 2003; 79: 1136-40.

Blandau R, Verdugo P: An overview of gamete transport – comparative aspects. In *Ovum Transport and Fertility Regulation* Edited by: Harper MJK, J. PC, Adams CE, Coutinho EM and Paton DM. Copenhagen, Scriptor; 1976:138-146.

Blandau R: Gamete transport - comparative aspects. In *The Mammalian Oviduct* Edited by: Hafez ESE and Blandau R. Chicago, University of Chicago Press; 1969:129-162.

Block Jr WA, Wolf GC, Best RG. Chromosomal abnormalities in ectopic pregnancy chorionic villi. *J Soc Gynecol Investig* 1998;5:324– 6.

Bosch E, Escudero E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Serum luteinizing hormone in patients undergoing ovarian stimulation with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone and its relationship with cycle outcome. *Fertil Steril* 2005; 84: 1529-32.

Bosch E, Valencia I, Escudero E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2003; 80: 1444-9.

Bouyer J, Coste J, Fernandez H, et al. Tabac et grossesse extra-utérine. Arguments en faveur d'une relation causale. [Tobacco and ectopic pregnancy. Arguments in favor of a causal relation]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1998;46:93– 9 [in French].

Bouyer J, Coste J, Shojael T, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population based study in France. *Am J Epidemiol* 2003; 157:185–94.

Bouyer J, Rachou E, Germain E, et al. Risk factors for extrauterine pregnancy in women using an intrauterine device. *Fertil Steril* 2000; 74: 899–908.

Brosens I, Gordon A. Tubal infertility. Gower Medical Publ. , London, 1990.

Budak E, Garrido N, Reis-Soares S, Melo MA, Meseguer M, Pellicer A, Remohi J, Improvements archived in an oocyte donation program over a 10-year period: sequential increase in implantation and pregnancy rates and decrease in high-order multiple pregnancies. *Fertil Steril* 2007; 88: 342-9.

Buhi WC, Alvarez IM, Kouba AJ: Oviductal regulation of fertilization and early embryonic development. *Journal of Reproduction and Fertility* 1997, 52:285-300.

Buhi WC, Alvarez IM, Kouba AJ: Secreted proteins of the oviduct. *Cells Tissues Organs* 2000, 166:165-179.

Campá-Porta FP. Tratado completo de Obstetricia, 2ª ed., Valencia, Librería de Pascual Aguilar, 1885, vol. 2, p. 129-144

Camus E, Poncelet C, Goffinet F, et al. Pregnancy rates after in-vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx: a meta-analysis of published comparative studies. *Hum Reprod* 1999;14:1243–9.

Cano F, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Effect of aging on the female reproductive system: evidence for a role of uterine senescence in the decline in female fecundity. *Fertil Steril* 1995; 64: 584-9.

Carey M, Brown S. Infertility surgery for pelvic inflammatory disease: success rates after salpingolysis and salpingostomy. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:296–300.

Carrette O, Nemade RV, Day AJ, Brickner A, Larsen WJ: TSG-6 is concentrated in the extracellular matrix of mouse cumulus oocyte complexes through hyaluronan and inter-alpha-inhibitor binding. *Biol Reprod* 2001, 65:301-308.

Castles A, Adams EK, Melvin CL, et al. Effects of smoking during pregnancy. Five metaanalyses. *Am J Prev Med* 1999;16:208– 15.

- Chang MC (1959) Fertilization of rabbit ova in vitro. *Nature* 184,466 – 467.
- Clarke GN. ART and history, 1678-1978. *Hum Reprod* 2006; 7: 1645-50.
- Clewe TH, Mastroianni LJ: Mechanisms of ovum pickup. I. Functional capacity of rabbit oviducts ligated near the fimbria. *Fertil Steril* 1958, 9:13-17.
- Cobo A, Kuwayama M, Perez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohí J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril* doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.05050.
- Cobo AC, Requena A, Neuspiller F, Aragonés M, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Maturation in vitro of human oocytes in unstimulated cycles: selection of the optimal day for ovum pick-up based on follicular size. *Hum Reprod* 1999; 14:1864-8.
- Cobo AC, Rubio MC, Pellicer A, Remohí J. Use of fluorescence in situ hybridisation to assess the chromosomal status of embryos obtained from cryopreserved oocytes. *Fertil Steril* 2001; 75: 354-60.
- Cohen D, Bragos I, Berta C, Fodor M, Alonso E, Nasio C, Kreiman L, Pineda R. Rapid karyotyping in ectopic pregnancies. *Prenat Diagn* 1993; 13: 349-53.
- Cohen MA, Lindheim SR, Sauer MV. Hydrosalpinges adversely affect implantation in donor oocyte cycles. *Hum Reprod* 1999;14(4):1087– 9.
- Cooper MD, Rapp J, Jeffery-Wiseman C, Barnes RC and Stephens DS. Chlamydia trachomatis infection of human fallopian tube organ cultures. *J Gen Microbiol* 1990; 136,1109–1115.
- Coste J, Bouyer J, Job-Spira N. Epidemiology of ectopic pregnancy: incidence and risk factors. *Fertilite Contraception Sexualite* 1996; 24: 135–39.
- Coutinho EM, Maia H, Nascimento L: The response of the human Fallopian tube to ergonovine and methyl-ergonovine in vivo. *Am J Obstet Gynecol* 1976, 126:48-54.
- Croxatto HB and Ortiz ME. Egg transport in the fallopian tube. *Gynecol Invest* 1975; 6,215–225.
- Croxatto HB, Ortiz ME, Diaz S, Hess R, Balmaceda J and Croxatto HD. Studies on the duration of egg transport by the human oviduct. II. Ovum location at various intervals following luteinizing hormone peak. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132,629–634.
- Cummings AM, Perreault SD: Methoxychlor accelerates embryo transport through the rat reproductive tract. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990, 102:110-116.
- De Cecco L, Capitano GL, Croce S, et al. Biology of nidation and ectopic implantation. *Acta Eur Fertil* 1984;15:347–55.
- De Graaf R, Israel N *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. Reprint. Nieuwkoop, Amsterdam, Holanda, 1963-1964.
- De Graaf R. *De Mulerium Organis Generationi Inservientibus*. Lugduni Batavorum ex officina Hackiana, Leyden, Holanda, 1672.
- Díaz I, Navarro J, Blasco L, Simón C, Pellicer A, Remohí J. Impact of stages III-VI of endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril* 2000; 74: 31-4.
- DiCarlantonio G, Shaoulian R, Knoll M, Magers T, Talbot P: Analysis of ciliary beat frequencies in hamster oviducal explants. *J Exp Zool* 1995, 272:142-152.

DiCarlantonio G, Talbot P. Inhalation of mainstream and sidestream cigarette smoke retards embryo transport and slows muscle contraction in oviducts of hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Biol Reprod* 1999;61:651–6.

Dirksen ER, Satir P: Ciliary activity in the mouse oviduct as studied by transmission and scanning electron microscopy. *Tissue Cell* 1972, 4:389-404.

Donnez J, Casanas-Roux F, Ferin J and Thomas K. Fimbrial ciliated cells percentage and epithelial height during and after salpingitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984; 17:293–299.

Dotters D, Davis JR, Christian CD. Sex ratio in ectopic gestations. *Fertil Steril* 1984;41:778–80.

Earl U, Lunny DP, Bulmer JN. Leucocyte populations in ectopic tubal pregnancy. *J Clin Pathol* 1987;40::901–5.

Edwards RG, Bavister BD and Steptoe PC. Early stages of fertilization in vitro of human eggs matured in vitro. *Nature* 1969; 221,632–635.

Edwards RG, Donahue RP, Baramki TA and Jones HW, Jr (1966) Preliminary attempts to fertilize human oocytes matured in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 96,192 – 200.

Edwards RG, Steptoe PC and Purdy JM. Fertilisation and cleavage in vitro of preovulatory human oocytes. *Nature* 1970; 227,1307–1309.

Egger M, Low N, Smith GD, Lindblom B, Herrmann B. Screening for chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy in a county in Sweden: ecological analysis. *BMJ* 1998; 316: 1776–86.

Ekerhovd E, Brannstrom M, Alexandersson M, Norstrom A: Evidence for nitric oxide mediation of contractile activity in isolated strips of the human Fallopian tube. *Hum Reprod* 1997, 12:301-305.

Ekerhovd E, Brannstrom M, Weijdegard B, Norstrom A: Localization of nitric oxide synthase and effects of nitric oxide donors on the human Fallopian tube. *Mol Hum Reprod* 1999, 5:1040-1047.

Escribá MJ, Bellver J, Bosch E, Sánchez M, Pellicer A, Remohí J. Delaying the initiation of progesterone supplementation until the day of fertilization does not compromise cycle outcome in patients receiving donated oocytes: a randomized study. *Fertil Steril* 2006; 86: 92-7.

Escudero E, Boerrigter P, Coelingh Bennink H, Epifanio R, Horcajadas JA, Olivennes F, Pellicer A, Simón C. Mifepristone is an effective oral alternative for the prevention of premature luteinizing hormone surges and/or premature luteinization in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2081-8.

Escudero E, Bosch E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Comparison of two different starting multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols in a selected group of in vitro fertilization-embryo transfer patients. *Fertil Steril* 2004; 81: 562-6.

Evers HL. Female subfertility. *Lancet* 2002; 360: 151-9.

Fallopian (Fallopia G). *Observationes Anatomicae*. Venecia, 1561.

Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet* 2005; 366: 583-91.

Feinberg EC, Levens ED, DeCherney AH. Infertility surgery is dead: Only the obituary remains? *Fertil. Steril* 2007; 89: 232-6.

Fernandez H, Gervase A. Ectopic pregnancies after infertility treatment: modern diagnosis and therapeutic strategy. *Hum Reprod* 2004; 10: 503–13.

Fry RC. The effect of leukaemia inhibitory factor (LIF) on embryogenesis. *Reprod Fertil Dev* 1992;4:449–58.

Fulop C, Szanto S, Mukhopadhyay D, Bardos T, Kamath RV, Rugg MS, Day AJ, Salustri A, Hascall VC, Glant TT, Mikecz K: Impaired cumulus mucification and female sterility in tumor necrosis factor-induced protein-6 deficient mice. *Development* 2003, 130:2253-2261.

Gaddum-Rosse P, Blandau RJ: Comparative observations on ciliary currents in mammalian oviducts. *Biol Reprod* 1976, 14:605-609.

Gadient RA, Patterson PH. Leukemia inhibitory factor, interleukin 6, and other cytokines using the GP130 transducing receptor: roles in inflammation and injury. *Stem Cells* 1999; 17:127– 37.

Gallardo E, Simón C, Levy M, Guanes PP, Remohí J, Pellicer A. Effect of age on sperm fertility potential: oocyte donation as a model. *Fertil Steril* 1996; 66: 260-4.

García-Ballester L. El privilegio concedido en 1478 a los cirujanos de Valencia para disecar cadáveres. En: *III Congreso Nacional de Historia de la Medicina. Actas*, Valencia, Sociedad española de Historia de la Medicina, 1971, vol. II, p. 73-78.

García-Velasco JA, Isaza V, Requena A, Martínez Salazar FJ, Landazábal A, Remohí J, Pellicer A, Simón C. High doses of gonadotrophins combined with stop versus non-stop protocol of GnRH analogue administration in low responder IVF patients: a prospective, randomized, controlled trial. *Hum Reprod* 2000; 15: 2292-6.

García-Velasco JA, Isaza V, Quea G, Pellicer A. Coasting for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: much ado about nothing? *Fertil Steril* 2006; 85: 547-54.

García-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zúñiga V, Giles J, Arici A, Pellicer a. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril* 2004; 81: 1194-7.

García-Velasco JA, Pellicer A. Cancer treatment and fertility: a time to reassess realistic opportunities. *Clin Transl Oncol* 2007; 9: 681-2.

Garrido N, Meseguer M, Bellver J, Remohí J, Simón C, Pellicer A. Report of the results of a 2 year programme of sperm wash and ICSI treatment for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus serodiscordant couples. *Hum Reprod* 2004; 19: 2581-6.

Garrido N, Meseguer M, Remohí J, Simón C, Pellicer A. Semen characteristics in human immunodeficiency virus (HIV)-and hepatitis C (HCV)-seropositive males: predictors of the success of viral removal after sperm washing. *Hum Reprod* 2005; 20: 1028-34.

Garrido N, Navarro J, Remohí J, Simón C, Pellicer A. Follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 67-74.

Garrido N, Remohí J, Pellicer A, Meseguer M. The effectiveness of modified sperm washes in severely oligoasthenozoospermic men infected with human immunodeficiency and hepatitis C viruses. *Fertil Steril* 2006; 86: 1544-6.

Gil-Salom M, Mínguez Y, Rubio C, De los Santos MJ, Remohí J, Pellicer A. Efficacy of intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 1995a; 10: 3166-70.

Gil-Salom M, Mínguez Y, Rubio C, Remohí J, Pellicer A. Intracytoplasmic testicular sperm injection: an effective treatment for otherwise intractable obstructive azoospermia. *A. J Urol* 1995b; 154: 2074-7.

Gil-Salom M, Remohí J, Mínguez Y, Rubio C, Pellicer A. Pregnancy in an azoospermic patient with markedly elevated serum follicle-stimulating hormone levels *Fertil Steril* 1995; 64: 1218-20.

Gil-Salom M, Romero J, Mínguez Y, Rubio C, De los Santos MJ, Remohí J, Pellicer A. Pregnancies after intracytoplasmic sperm injection with cryopreserved testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 1996; 11: 1309-13.

Goddijn M, van der Veen F, Schuring-Blom H, Ankum WM, Leschot N. Cytogenetic characteristics of ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1996; 11: 2769-71.

Goddijn M, van Stralen M, Schuring-Blom H, Redeker B, van Leeuwen L, Repping S, Leschot N, van der Veen F. Detection of chromosome abnormalities by quantitative fluorescent PCR in ectopic pregnancies. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 60: 139-44.

Gomel V. *Microsurgery in female infertility*. Little Brown , Boston, 1983.

Gómez E, De los Santos MJ, Ruiz A, Tarín JJ, Remohí J, Pellicer a. Effect of epidermal growth factor on human oocyte maturation and early embryo development. *Hum Reprod* 1993; 8: 691-4.

Gómez E, Pérez-Cano I, Amorocho B, Landeras J, Ballesteros A, Pellicer A. Effect of injected spermatozoa morphology on the outcome of intracytoplasmic sperm injection in humans. *Fertil Steril* 2000; 74: 842-3.

Gómez E, Tarín JJ, Pellicer A. Oocyte maturation in humans: Effect of gonadotropins and growth factors. *Fertil Steril* 1993; 60: 40-6.

Gómez R, González-Izquierdo M, Zimmermann RC, Novilla-Maestre E, Alonso-Muriel I, Sanchez-Criado J, Remohí J, Simón C, Pellicer A. Low-dose dopamine agonist administration blocks vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated vascular hyperpermeability without altering VEGF receptor 2-dependent luteal angiogenesis in a rat ovarian hyperstimulated model. *Endocrinology* 2006; 147: 5400-11.

Gordts S, Campo R, Romauts L, Brosen I: Endoscopic visualization of the process of fimbrial ovum retrieval in the human. *Human Reproduction* 1998, 13:1425-1428.

Grudzinskas JG, Chapman MG, Chard T, Djahanbakhch. *The fallopian tube. Clinical and surgical aspects*. Springer-Verlag , Heidelberg, 1994.

Guanes PP, Remohí J, Gallardo E, Valbuena D, Simón C, Pellicer A. Age does not affect uterine resistance to vascular flow in patients undergoing oocyte donation. *Fertil Steril* 1996; 66: 265-70.

Halbert SA, Becker DR and Szal SE. Ovum transport in the rat oviductal ampulla in the absence of muscle contractility. *Biol Reprod* 1989; 40,1131–1136.

Halbert SA, Tam PY and Blandau RJ. Egg transport in the rabbit oviduct:the roles of cilia and muscle. *Science* 1976; 191,1052–1053.

Hamberger L, Wikland M, Nilsson L, Janson PO, Sjögren A and Hillensjö T (1982) Methods for aspiration of human oocytes by various techniques. *Acta Med Rom* 20,370– 378.

[Handyside AH](#), [Lesko JG](#), [Tarin JJ](#), [Winston RM](#), [Hughes MR](#). Birth of a normal girl after in vitro fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1992; 327: 951-3.

Harper JK: Gamete and Zygote Transport. In *The Physiology of Reproduction* second edition. Edited by: Knobil E and Neill JD. New York, Raven Press; 1994:123-185.

Hermoso M, Barrera N, Morales B, Perez S, Villalon M: Platelet activating factor increases ciliary activity in the hamster oviduct through epithelial production of prostaglandin E2. *Pflugers Arch* 2001, 442:336-345.

- Herrlinger R, Feiner E. Why did Vesalius not discover the Fallopian tubes? *Med Hist* 1964; 8: 335-41.
- Hofmann GE, Glatstein I, Schatz F, et al. Immunohistochemical localization of urokinase-type plasminogen activator and the plasminogen activator inhibitors 1 and 2 in early human implantation sites. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:671– 6.
- Hoodbhoy T, Dean J. Insights into the molecular basis of sperm-egg recognition in mammals. *Reproduction* 2004; 127: 417-22.
- Horcajadas JA, Diaz-Gimeno P, Pellicer A, Simon C. Uterine receptivity and the ramifications of ovarian stimulation on endometrial function. *Semin Reprod Med* 2007; 25: 454-60.
- Houtzager HL. Reinier De Graaf and his contribution to reproductive biology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 90: 125-7.
- Huang S, Driessen N, Knoll M, Talbot P: In vitro analysis of oocyte cumulus complex pick-up rate in the hamster *Mesocricetus auratus*. *Molecular Reproduction and Development* 1997, 47:312-322.
- Hunter RH, Rodriguez-Martinez H: Capacitation of mammalian spermatozoa in vivo, with a specific focus on events in the Fallopian tubes. *Mol Reprod Dev* 2004, 67:243-250.
- Hurst T and Lancaster P. Assisted Conception, Australia and New Zealand 1999 and 2000. National Perinatal Statistics Unit. Australian Institute of Health and Welfare, Sydney, Australia, 2001.
- Inthraphuvasak J, Pellicer A. Tratamiento quirúrgico de la esterilidad tubárica con la ayuda de la microtécnica con Láser. *Rev Esp Obst y Gin* 1982; 41: 585-601.
- Inthraphuvasak J, Pellicer A, Friedberg V, Bonilla-Musoles F. Microcirugía tubárica. Editorial JIMS, Barcelona, 1984.
- Inthraphuvasak J, Pellicer A, Friedberg V, Bonilla-Musoles F. Mikrochirurgie des Eileiters. Physiologie, Pathologie und Operationstechnik. Editorial Schattauer, Stuttgart, 1990.
- Izasa V, García-Velasco JA, Aragonés M, Remohí J, Simón C, Pellicer A. Oocyte and embryo quality after coasting: the experience from oocyte donation. *Hum Reprod* 2002; 17: 1777-82.
- Jacobs LA, Thie J, Patton PE, Williams TJ. Primary microsurgery for postinflammatory tubal infertility. *Fertil Steril* 1988;50:855–9.
- Jansen RPS. 2000. The bottleneck: Gamete and Embryo Mitochondria in Humans. *Hum Reprod* 2000; 15 (Suppl 2): 259- 75.
- Jocelyn HD, Setchell BP. Regnier De Graaf on the human reproductive organ. An annotated translation of *Tractatus de virorum organis generationi inservientibus* (1668) and the *mulierum organis generationi inservientibus tractatus novus* (1672). *J Reprod Fertil, Suppl.* 17, Blackweel Sci Publ 1972.
- Johnson NP, Mak W, Sowter MC. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002125.
- Jones HW, Jr, Jones GS, Andrews MC, Acosta AA, Bundren C, Garcia J, Sandow B, Veeck L, Wilkes C, Witmyer J et al. The program for in vitro fertilization at Norfolk. *Fertil Steril* 1982; 38,14 – 21.
- Karikoski R, Aine R, Heinonen PK. Abnormal embryogenesis in the etiology of ectopic pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1993;36:158– 62.

Kervancioglu ME, Djahanbakhch O and Aitken RJ. Epithelial cell coculture and the induction of sperm capacitation. *Fertil Steril* 1994; 61,1103–1108.

[Kondoh G](#), [Tojo H](#), [Nakatani Y](#), [Komazawa N](#), [Murata C](#), [Yamagata K](#), [Maeda Y](#), [Kinoshita T](#), [Okabe M](#), [Taguchi R](#), [Takeda J](#). Angiotensin-converting enzyme is a GPI-anchored protein releasing factor crucial for fertilization. *Nature Med* 2005; 11: 160-6.

Kontoravdis A, Makrakis E, Pantos K, Botsis D, Deligeoroglou E, Creatsas G. Proximal tubal occlusion and salpingectomy result in similar improvement in in vitro fertilization outcome in patients with hydrosalpinx. *Fertil Steril* 2006;86:1642–9.

Lam X, Gieseke C, Knoll M, Talbot P: Assay and importance of adhesive interaction between hamster (*Mesocricetus auratus*) oocyte-cumulus complexes and the oviductal epithelium: *Biol. Reprod.* 2000; 62: 579-88.

Lavy G, Pellicer A, Diamond MP, De Cherney AH. Ovarian stimulation for in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET), human menopausal gonadotropin (hMG) vs. pure human follicle: a randomized prospective study. *Fertil Steril* 1988; 50: 74-78.

Leese HJ. The 200th anniversary of the first published observations of ova in the Fallopian tubes. *Hum Reprod* 1997; 12: 150-2.

Leeuwenhoek A. *The Collected Letters, Volume II, 1676–1679*. Edited by a Committee of Dutch scientists. Swets and Zeitlinger Ltd, Amsterdam, 1941.

Lindblom B, Hamberger L, Wiqvist N: Differentiated contractile effects of prostaglandins E and F on the isolated circular and longitudinal smooth muscle of the human oviduct. *Fertil Steril* 1978, 30:553-559.

Lindblom B, Hamberger L: Cyclic AMP and contractility of the human oviduct. *Biology of Reproduction* 1980, 22:173-178.

[Long M](#), [Stronati A](#), [Bizzaro D](#), [Krüger T](#), [Manicardi GC](#), [Hjelmborg PS](#), [Spanò M](#), [Giwerzman A](#), [Toft G](#), [Bonde JP](#), [Bonefeld-Jorgensen EC](#) Relation between serum xenobiotic-induced receptor activities and sperm DNA damage and sperm apoptotic markers in European and Inuit populations. [Reproduction](#). 2007;133:517-30.

Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C and Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature* 1984; 307,174 – 175.

Lyons RA, Saridogan E, Djahanbakhch O. The reproductive significance of human Fallopian tube cilia. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 363-72.

Mahadevan MM and Trounson AO . The influence of seminal characteristics on the success rate of human in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1984; 42, 400 – 405.

Mahi-Brown CA, Yanagimachi R: Parameters influencing ovum pickup by oviductal fimbria in the golden hamster. *Gam Res* 1983, 8:1-10.

Mannel DN, Echtenacher B. TNF in the inflammatory response. *Chem Immunol* 2000;74: 141– 61.

[Marangos P](#), [FitzHarris G](#), [Carroll J](#). Ca²⁺ oscillations at fertilization in mammals are regulated by the formation of pronuclei. *Development* 2003 ; 130:1461-72.

[Martin J](#), [Mercader A](#), [Rubio C](#) y [Remohí J](#). Diagnóstico genético preimplantacional con reacción en cadena de la polimerasa (PCR). *Manual de esterilidad y reproducción humana*. McGRAW-HILL. Interamericana, 2004 ; 503-510.

Martínez S, Garrido N, Coperias JL, Pardo F, Desco J, García-Velasco JA, Simón C, Pellicer A. Serum interleukin-6 levels are elevated in women with minimal-mild endometriosis. *Hum Reprod* 2007; 22: 836-42.

Martínez-Conejero JA, Simón C, Pellicer A, Horcajadas JA. Is ovarian stimulation detrimental to the endometrium? *RBM Online* 2007; 15: 45-50.

Mastroianni LJ: The fallopian tube and reproductive health. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 1999, 12:121-126.

Mateu E, Rodrigo L, Prados N, Gil-Salom M, Remohí J, Pellicer A, Rubio MC. High incidence of chromosomal abnormalities in large-headed and multiple-tailed spermatozoa. *J Andrology* 2006; 27: 6-10.

Mauriceau F. *Les maladies des femmes grosses et accouchés*, Paris, Chez l'auteur, 1668

McComb PF, Halbert SA, Gomel V: Pregnancy, ciliary transport, and the reversed ampullary segment of the rabbit fallopian tube. *Fertil Steril* 1980, 34:386-390.

McComb PF, Newman H, Halbert SA: Reproduction in rabbits after excision of the oviductal isthmus, ampullary-isthmic junction, and uteroisthmic junction. *Fertil Steril* 1981, 36:669-677.

[Mehlmann LM](#), [Saeki Y](#), [Tanaka S](#), [Brennan TJ](#), [Evsikov AV](#), [Pendola FL](#), [Knowles BB](#), [Eppig JJ](#), [Jaffe LA](#). The Gs-linked receptor GPR3 maintains meiotic arrest in mammalian oocytes. *Science* 2004; 306, 1947-50.

Melo MA, Meseguer M, Garrido N, Bosch E, Pellicer A, Remohí J. The significance of premature luteinization in an oocyte donation programme- a model to discriminate the impact of progesterone on oocyte-embryo quality, and on endometrium. *Hum Reprod* 2006; 21: 1503-7.

Menezo Y, Guerin P: The mammalian oviduct: biochemistry and physiology. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 1997, 73:99-104.

Menken I and Rock J (1948) In vitro fertilization and cleavage of human ovarian oocytes. *Am J Obstet Gynecol* 55,440 – 451.

Mercader A, García-Velasco JA, Escudero E, Remohí J, Pellicer A, Simón C. Clinical experience and perinatal outcome of blastocyst transfer after coculture of human embryos with human endometrial epithelial cells: a 5-year follow-up study. *Fertil Steril* 2003; 80: 1162-8.

Mercurio G. *La comare o riccogitrice*, Venetia, G. B. Ciotti, 1596.

Meseguer M, Garrido N, Gimeno C, Remohí J, Simón C, Pellicer A. Comparison of polymerase chain reaction-dependent methods for determining the presence of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in washed sperm. *Fertil Steril* 2002; 78: 1199-1202.

Meseguer M, Garrido N, Remohí J, Pellicer A, Simón C, Martínez-Jabaloyas JM, Gil-Salom M. Testicular sperm extraction (TESE) and ICSI in patients with permanent azoospermia after chemotherapy. *Hum Reprod* 2003; 18: 1281-5.

Meseguer M, Molina N, García-Velasco JA, Remohí J, Pellicer A, Garrido N. Sperm cryopreservation in oncological patients: a 14-year follow-up study. *Fertil Steril* 2006; 85 640-645.

Mol BWJ, Ankum WM, Bossuyt PMM, Van der Veen F. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta analysis. *Contraception* 1995; 52: 337-41.

Moreno C, Ruiz A, Simón C, Pellicer A, Remohí J. Intracytoplasmic sperm injection as a routine indication in low responder patients. *Hum Reprod* 1998; 13: 2126-9.

Mukhopadhyay D, Hascall VC, Day AJ, Salustri A, Fulop C: Two distinct populations of tumor necrosis factor-stimulated gene-6 protein in the extracellular matrix of expanded mouse cumulus cell-oocyte complexes. *Arch Biochem Biophys* 2001, 394:173-181.

[Munn DH](#), [Zhou M](#), [Attwood JT](#), [Bondarev I](#), [Conway SJ](#), [Marshall B](#), [Brown C](#), [Mellor AL](#): Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science* 1998; 281 : 1191-3.

Munné S, Alikani M, Tomkin G, Grifo J, Cohen J: Embryo morphology, developmental rates, and maternal age are correlated with chromosomal abnormalities. *Fertil Steril* 1995; 64: 382-91.

Murray SC y Smith TT . Sperm interaction with fallopian tube apical membrane enhances sperm motility and delays capacitation. *Fertil Steril* 1997; 68,351–357.

Nakatani T, Shinohara H, Takeda S, Morisawa S, Matsuda T: Morphology of the intercapsular segment of the oviduct of the golden hamster with special reference to ovum-transit from ruptured follicles to the ampulla. *Experientia* 1985, 41:368-370.

Navarro PA, Liu L, Trimarchi JR, Ferian RA, Keefe DL. Noninvasive imaging of spindle dynamics during mammalian oocyte activation. *Fertil Steril* 2005; 83: 1197-205.

NCHS. Advanced report of final mortality statistics, 1992. Hyattsville: US Department of Health and Human Services, Public Health Services, CDC, 1994.

Neuspiller F, Levy M, Remohí J, Ruiz A, Simón C, Pellicera. The use of long-and short-acting forms of gonadotrophin-releasing hormone analogues in women undergoing oocyte donation *Hum Reprod* 1998; 13: 1148-51.

Norwood JT, Anderson RGW: Evidence that adhesive sites on the tips of oviduct cilia membranes are required for ovum pickup in situ. *Biol Reprod* 1980, 23:788-791.

Norwood JT, Hein CE, Halbert SA, Anderson RGW: Polycationic macromolecules inhibit cilia-mediated ovum transport. *Proc Natl Acad Sci* 1978, 75:4413-4416.

Nygren KG and Nyboe Andersen A (2002) Assisted reproductive technology in Europe, 1999. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2002; 17,3260 –74.

O'Malley CD. On the genesis of the ovum of mammals and of man by Karl Ernst von Bauer (English translation of von Bauer, 1827). 1956; *Isis*, 47, 117-153.

Ortiz ME, Lladós C, Croxatto HB: Embryos of different ages transferred to the rat oviduct enter the uterus at different times. *Biology of Reproduction* 1989, 41:381-384.

Owman C, Rosenbren E, Sjoberg NO: Adrenergic innervation of the human female reproductive organs: a histochemical and chemical investigation. *Obstet Gynecol* 1967, 30:763-773.

Palermo G, Joris H, Devroey P and Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 2,17 – 18.

Paterson P and Wood C Micro vascular transplantation of the human fallopian tube. Proceedings of the First International Meeting on the Transplantation of the Fallopian Tube, Glenbole 1980.

Paton DM, Widdicombe JH, Rheume DE, Johns A: The role of the adrenergic innervation of the oviduct in the regulation of mammalian ovum transport. *Pharmacol Rev* 1977, 29:67-102.

Pau E, Alonso-Muriel I, Gómez R, Novella E, Ruiz A, García-Velasco JA, Simón C, Pellicer A. Plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 may determine the onset of early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2006; 21: 1453-60.

Pauerstein CJ. From Fallopius to fatasy. *Fertil Steril* 1978; 30:133-40.

- Pauerstein CJ. The fallopian tube: A reappraisal. Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1974.
- Pederson H. Absence of dynein arms in endometrial cilia: cause of infertility? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62,625–627.
- Pehlivan T, Rubio MC, Rodrigo L, Romero JL, Remohí J, Simón C, Pellicer A. Impact of preimplantation genetic diagnosis on IVF outcome in implantation failure patients. *RBM Online* 2002; 6: 69-74.
- Pellicer A, Ardiles G, Neuspiller F, Remohí J, Simón C, Bonilla-Musoles F. Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal FSH levels using three-dimensional ultrasound. *Fertil Steril* 1998; 70: 671-5.
- Pellicer A, Ballester MJ, Serrano MD, Mir A, Serra-Serra V, Remohí J, Bonilla-Musoles F. Aetiologic factors involved in the low response to gonadotrophins in infertile women with normal basal serum follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 1994; 9: 806-11.
- Pellicer A, Bonilla-Musoles F. Ovulatory function after microsurgical reversal of sterilization in the rabbit. *Clin Exp Obst Gyn* 1984; 11: 6-10.
- Pellicer A, Inthraphuvasak J, Bonilla-Musoles F. Arterial umbilical cord as tubal replacement: A preliminary report. *Acta Europaea Fertilitatis* 1984a; 15 (1); 31-7.
- Pellicer A, Inthraphuvasak J, Bonilla-Musoles F, López A. Anastomosis tubárica en el conejo con pegamento de fibrina. *Clin Invest Gin Obst* 1984b; 11: 146-51.
- Pellicer A, Inthraphuvasak J, Remohí J, Bonilla-Musoles F. Uso de la prótesis vascular Gore-Tex en el oviducto del conejo. *Rev Esp Obst y Gin* 1985; 44: 513-8.
- Pellicer A, Lightman A, Parmer TG, Behrman HR, De Cherney AH. Morphological and functional studies of immature rat oocyte-cumulus complexes after cryopreservation. *Fertil Steril* 1988; 50: 805-810.
- Pellicer A, Pérez-Gil M, Tortajada M, Bonilla-Musoles F. Fertilización “ in vitro”, transferencia embrionaria y gestación gemelar anembrionada. *Rev Esp Obst y Gin* 1984; 43: 569-74.
- Pellicer A, Remohí J, Tortajada M, Bonilla-Musoles F, García A. Función hipofisaria y ovárica tras esterilización quirúrgica. *Rev Esp Obst y Gin* 1984; 43: 798-804.
- Pellicer A, Remohí J, Bonilla-Musoles F. Resultados experimentales con la técnica de Swolin en la anastomosis de la trompa de Falopio. *Rev Esp Obst y Gin* 1985; 44: 627- 32.
- Pellicer A, Rubio MC, Vidal F, Mínguez Y, Giménez C, Egozcue J, Remohí J, Simón C. In-Vitro Fertilisation plus preimplantation genetic diagnosis in patients with recurrent miscarriage: An analysis of chromosome abnormalities in human preimplantation embryos.. *Fertil Steril* 1999; 71:1033-9.
- Pellicer A, Ruiz A, Castellví RM, Calatayud C, Ruiz M, Tarín JJ, Miró F, Bonilla-Musoles F. Is the retrieval of high number of oocytes desirable in patients treated with gonadotrophin releasing hormone analogues (GnRHa) and gonadotrophins?. *Hum Reprod* 1989; 4: 536-540.
- Pellicer A, Valbuena D, Cano F, Remohí J, Simón C. Lower implantation rates in high responders: evidence for an altered endocrine milieu during the preimplantation period. *Fertil Steril* 1996; 65: 1190-5.
- Pellicer A, Lightman A, Diamond MP, Russell JB, De Cherney AH. Outcome of in vitro fertilization in women with low response to ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1987; 47: 812-815.

Perez-Martinez S, Viggiano M, Franchi AM, Herrero MB, Ortiz ME, Gimeno MF, Villalon M: Effect of nitric oxide synthase inhibitors on ovum transport and oviductal smooth muscle activity in the rat oviduct. *Journal of Reproduction and Fertility* 2000, 118:111-117.

Pincus G and Enzmann EV Can mammalian oocytes undergo normal development in vitro? *Proc Natl Acad Sci USA* 1934; 20; 121 –122.

Piotrowska-Nitsche K, Perea-Gomez A, Haraguchi S, Zernicka-Goetz M. Four-cell stage mouse blastomeres have different developmental properties. *Development*, 2005; 132: 479-90.

[Plusa B](#), [Hadjantonakis AK](#), [Gray D](#), [Piotrowska-Nitsche K](#), [Jedrusik A](#), [Papaioannou VE](#), [Glover DM](#), [Zernicka-Goetz M](#). The first cleavage of the mouse zygote predicts the blastocyst axis. *Nature*. 2005;434:391-5.

Poynter FNL. Hunter, Spallanzani, and the history of artificial insemination. In Stevenson LG and Multhaupt RP (eds) *Medicine, Science and Culture*. The Johns Hopkins Press, Baltimore, MD, 1968.

Primakoff P, Myles DG. Penetration, adhesion, and fusion in mammalian sperm-egg interaction. *Science* 2002; 296: 2183-5.

Priyadarsana M, Wijayagunawardane B, Miyamoto A: Endothelin-1 system in the bovine oviduct: a regulator of local contraction and gamete transport. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004, 44 (Suppl 1): S248-51.

Raga F, Bauset C, Remohí J, Bonilla-Musoles F, Simón C, Pellicer A.. Reproductive impact of congenital müllerian anomalies. *Hum Reprod* 1997; 12: 2277-81.

Refaat B, Amer S, Ola B, Chapman N, Ledger W. The Expression of Activin-*A*- and -*B*-Subunits, Follistatin, and Activin Type II Receptors in Fallopian Tubes Bearing an Ectopic Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 293-9.

Refaat BA, Bahathiq AO, Sockanathan S, Stewart RL, Wells M, Ledger WL. Production and localization of activins and activin type IIA and IIB receptors by the human endosalpinx. *Reproduction* 2004, 128:249–255.

[Reik W](#), [Dean W](#), [Walter J](#). 2001 Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science*. 2001;293:1089-93.

Reis Soares S, Troncoso C, Bosch E, Serra V, Simón C, Remohi J, Pellicer A. Extensive Clinical Experience: Age and uterine receptiveness: Predicting the outcome of oocyte donation cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4399-404.

Remohi J, Ardiles G, Garcia-Velasco JA, Gaitan P, Simón C, Pellicer A. Endometrial thickness and serum oestradiol concentrations as predictors of outcome in oocyte donation. *Hum Reprod* 1997; 12: 2271-6.

Remohí J, Gallardo E, Levy M, Valbuena D, De los Santos MJ, Simón C, Pellicer A. Oocyte donation in women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 1996; 11: 2048-51.

Remohí J, Gartner B, Gallardo E, Yalil S, Simón C, Pellicer A. Pregnancy and birth rates after oocyte donation. *Fertil Steril* 1997; 67: 717-23.

Remohí J, Gutierrez A, Cano F, Ruiz A, Simón C, Pellicer A. Long oestradiol replacement in an oocyte donation programme. *Hum Reprod* 1995; 10: 1387-91.

Remohí J, Vidal A, Pellicer A. Oocyte donation in low responders to stimulation for IVF. *Fertil Steril* 1993; 59: 1208-15.

Requena A, Neuspiller A, Cobo AC, Aragonés M, Remohí J, Simón C, Pellicer A. The potential use of maturation in vitro of human oocytes in low responder patients. *J Assist Reprod Genet* 2000, 1: 11-13.

Requena A, Neuspiller F, Cobo AC, Aragonés M, García-Velasco JA, Remohí J, Simón C, Pellicer A. Endocrinological and ultrasonographic variations after immature oocyte retrieval in a natural cycle. *Hum Reprod* 2001; 16: 1833-7.

Riolanus (Riolan J) *Anthropographia*, Paris, 1618.

Rodrigo L, Rubio MC, Mateu E, Simón C, Remohí J, Pellicer A, Gil-Salom M. Analysis of chromosomal abnormalities in testicular and epididymal spermatozoa from azoospermic ICSI patients by fluorescence in-situ hybridization *Hum Reprod* 2004; 19: 118-23.

Romero J, Remohí J, Mínguez Y, Rubio C, Pellicer A, Gil-Salom M. Fertilization after intracytoplasmic sperm injection with cryopreserved testicular sperm. *Fertil Steril* 1996; 65: 877-9.

Rosen G. *The specialization of medicine*, New York, Froben, 1944.

Rubio MC, Rodrigo L, Pérez-Cano I, Mercader A, Mateu E, Buendía P, Remohí J, Simón C, Pellicer A. FISH screening of aneuploidies in preimplantation embryos to improve IVF outcome. *RBM Online* 11; 2002: 497-506.

Rubio MC, Rodrigo L, Mercader A, Mateu E, Buendía P, Pehlivan T, Vilorio T, De los Santos MJ, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Impact of chromosomal abnormalities on preimplantation embryo development. *Prenat Diagn* 2007; 27: 748-53.

Rubio MC, Simón C, Mercader A, García-Velasco JA, M, Remohí J, Pellicer A. Clinical experience employing co-culture of human embryos with autologous human endometrial epithelial cells. *Hum Reprod* 2000; 15: 31-8.

Rubio MC, Simón C, Vidal F, Rodrigo L, Pehlivan T, Remohí J, Pellicer a. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod* 2003; 18: 182-8.

Rugg MS, Willis AC, Mukhopadhyay D, Hascall VC, Fries E, Fulop C, Milner CM, Day AJ: Characterization of complexes formed between TSG-6 and inter-alpha-inhibitor that act as intermediates in the covalent transfer of heavy chains onto hyaluronan. *J Biol Chem* 2005, 280:25674-25686.

Ruiz A, Remohí J, Calatayud C, Castellví RM, Ruiz M, Miró F, Tarín JJ, Bonilla-Musoles F, Pellicer A. Transferencia intratubárica de embriones. Caso clínico. *Obstet y Ginec Españ* 1990; 1: 43-44.

Ruiz A, Remohí J, Mínguez Y, Guanes PP, Simón C, Pellicer A. The role of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in couples with unexplained infertility after failed intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1997; 68: 171-3.

Ruiz M, Matallín P, Ruiz A, Calatayud C, Miró F, Tarín JJ, Castellví RM, Pérez M, Remohí J, Pellicer A. Gestación tras donación de Ovocitos en una paciente ooforectomizada. Caso Clínico. *Obstet y Ginec Españ* 1990; 1: 31-33.

Samuelson UE, Sjostrand NO: Myogenic and neurogenic control of electrical and mechanical activity in human oviductal smooth muscle. *Acta Physiol Scand* 1986, 126:355-363.

Sánchez M, Alamá P, Soares SR, Simón C, Pellicer A. Fresh human orthotopic ovarian cortex transplantation: long-term results. *Hum Reprod* 2007; 22: 786-91.

Saraiya M, Berg CJ, Shulman H, Green CA, Atrash HK. Estimates of the annual number of clinically recognized pregnancies in the United States, 1981–1991. *Am J Epidemiol* 1999, 149: 1025–29.

Short RV. The discovery of the ovaries. In Zuckerman S and Weir BJ (eds) *The Ovary*, 2nd edn. Academic Press, New York, 1977.

Siebold ECJ. Versuch einer Geschichte der Geburtshilfe, 2^a ed., 2 vols., Tübingen, F. Pietzcher, 1902

Siegler AM, Ansari AH.. The fallopian tube. Basic studies and clinical contributions. Futura Publ Co, Mount Kisco NY, 1986.

Simón C, Cano F, Valbuena D, Remohí J, Pellicer A. Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity og high serum oestradiol concentrations in high and normal responder patients. *Hum Reprod* 1995; 10: 2432-7.

Simón C, Escobedo MC, Valbuena D, Genbacev O, Galan A, Krtolica A, Asensi A, Sánchez E, Espulgues J, Fisher S, Pellicer A First derivation in Spain of human embryonic stem cell lines: use of long-term cryopreserved embryos and animal-free conditions. *Fertil Steril* 2005; 83: 246-9.

Simón C, Francés A, Pellicer A, Polan ML. Cytokines in implantation. *Sem Reprod Endocrinol* 1995;; 13: 142-51.

Simón C, García-Velasco JA, Valbuena D, Peinado JA, Moreno C, Remohí J, Pellicer A Increased Uterine Receptivity by Decreasing Estradiol Levels during the Preimplantation Period in High Responder Patients by Using an FSH Step-Down Regimen *Fertil Steril* 1998; 70: 234-9.

Simón C, Gimeno MJ, Mercader A, Francés A, García Velasco JA, Remohí J, Polan ML, Pellicer A. Cytokines-adhesion molecules-invasive proteinases. The missing paracrine/autocrine link in embryonic implantation?. *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 405-24.

Simón C, Gutierrez A, Vidal A, De los Santos MJ, Tarín JJ, Remohí J, Pellicer A. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from IVF and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9: 725-9.

Simón C, Martínez L, Pardo F, Tortajada M, Pellicer A. Mullerian defects in women with normal reproductive outcomE. *Fertil Steril* 1991; 56: 1192-3.

Simón C, Mercader A, García-Velasco JA, Nikas G, Moreno C, Remohí J, Pellicer A. Co-Culture of human embryos with autologous human endometrial epithelial cells in patients with implantation failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2638-46.

Soares SR, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Cigarette smoking affects uterine receptiveness. *Hum Reprod* 2007; 22: 543-7.

[Söderström-Anttila V](#), [Vilksa S](#). Five years of single embryo transfer with anonymous and non-anonymous oocyte donation. [Reprod Biomed Online](#). 2007;15: 428-33

Sotrel G. Tubal reconstructive surgery. Lea and Febiger, Philadelphia, 1990.

Speert H. Gabriele Falloppio and the fallopian tube. *Obstet. Gynecol.* 1955; 6: 467-70.

Spilman CH, Harper MJ: Effects of prostaglandins on oviductal motility and egg transport. *Gynecologic Investigation* 1975, 6:186-205.

[Stanton JA](#), [Macgregor AB](#), [Green DP](#). Gene expression in the mouse preimplantation embryo. *Reproduction* 2003; 125: 457-68.

Stephoe PC and Edwards RG Birth after reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 2 ,366.

Stewart-Akers AM, Krasnow JS, DeLoia JA. Decidual leukocyte populations in ectopic pregnancies. *Fertil Steril* 1997;68:1103– 7.

Strandell A, Lindhard A. Why does hydrosalpinx reduce fertility? The importance of hydrosalpinx fluid. *Hum Reprod* 2002;17:1141–5.

[Styer AK](#), [Wright DL](#), [Wolkovich AM](#), [Veiga C](#), [Toth TL](#). Single-blastocyst transfer decreases twin gestation without affecting pregnancy outcome. *Fertil Steril*. 2007 Jul 17 [Epub ahead of print].

Suarez SS, Ho HC: Hyperactivation of mammalian sperm. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2003, 49:351-356.

Suarez SS, Katz DF, Owen DH, Andrew JB, Powell RL: Evidence for the function of hyperactivated motility in sperm. *Biol Reprod* 1991, 44:375-381.

Suarez SS: Formation of a reservoir of sperm in the oviduct. *Reproduction in Domestic Animals* 2002, 37:140-143.

Suginami H, Yano K, Watanabe K, Matsuura S: A factor inhibiting ovum capture by the oviductal fimbriae present in endometriosis peritoneal fluid. *Fertil Steril* 1986, 46:1140-1146.

Suginami H, Yano K: An ovum capture inhibitor (OCI) in endometriosis peritoneal fluid: an OCI-related membrane responsible for fimbrial failure of ovum capture. *Fertil Steril* 1988, 50:648-653.

Sutovsky P, Schatten G. Paternal contributions to the mammalian zygote: fertilization after sperm-egg fusion. *Int Rev Cytol* 2000;195:1-65.

Talbot P, Geiske C, Knoll M: Oocyte pick-up by the mammalian oviduct. *Molec Biol Cell* 1999, 10:5-8.

Talbot P, Shur BD, Myles DG: Cell adhesion and fertilization: steps in oocyte transport, sperm-zona pellucida interactions, and sperm-egg fusion. *Biol Reprod* 2003, 68:1-9.

Tan HN, Liu Y, Diao HL, Yang ZM: Cyclooxygenases and prostaglandin E synthases in preimplantation mouse embryos. *Zygote* 2005, 13:103-108.

Tarín JJ, Gómez E, Pellicer a. Chromosome anomalies in human oocytes in vitro. *Fertil Steril* 1991; 55: 964-9.

Tarín JJ, Pellicer A. Consequences of high ovarian response to gonadotropin releasing hormone analogs (GnRHa) and gonadotropins: a cytogenetic analysis of unfertilized human oocytes. *Fertil Steril* 1990; 54: 665-70.

Temkin, O. Soranus' Gynecology. Publications of the Institute of the History of Medicine, The John Hopkins University, Vail-Balou Pres, 1956.

Tesarik J. 2005. Paternal effects on cell division in the human preimplantation embryo. *Reprod Biomed Online* 2005;10:370-5.

[Toft G](#), [Axmon A](#), [Lindh CH](#), [Giwerzman A](#), [Bonde JP](#). Menstrual cycle characteristics in European and Inuit women exposed to persistent organochlorine pollutants. *Hum Reprod*. 2008;23:193-200.

[Toft G](#), [Rignell-Hydbom A](#), [Tyrkiel E](#), [Shvets M](#), [Giwerzman A](#), [Lindh CH](#), [Pedersen HS](#), [Ludwicki JK](#), [Lesovoy V](#), [Hagmar L](#), [Spanó M](#), [Manicardi GC](#), [Bonfeld-Jorgensen EC](#), [Thulstrup AM](#), [Bonde JP](#) Semen quality and exposure to persistent organochlorine pollutants. *Epidemiology*. 2006 ;17:450-8.

Toth M, Jeremias J, Ledger WJ, et al. In vivo tumor necrosis factor production in women with salpingitis. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:359– 62.

Trejo CA, Navarro MC, Ambriz GD, Rosado A: Effect of maternal age and parity on preimplantation embryo development and transport in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *Lab Anim* 2005, 39:290-297.

Trounson A and Mohr L Human pregnancy following cryopreservation thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature* 1983; 305: 707 – 709.

Trounson A, Leeton J, Wood J, Webb J and Wood C Pregnancies in the human by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. *Science* 1981;212,681– 2.

Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C and Conti A Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilized in vitro. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286,835 – 838.

Valbuena D, Galán A, Sánchez E, Poo ME, Gómez E, Sanchez-Luengo S, Melguizo D, García A, Ruiz V, Moreno R, Pellicer A, Simón C. Derivation and characterization of three new Spanish human embryonic stem cell lines (VAL-3-4-5) on human feeder and in serum-free conditions. *RBM Online* 2006; 13: 875-86.

Valbuena D, Martin J, De Pablo JL, Remohí J, Pellicer A, Simón C Título: Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. *Fertil Steril* 2001; 76: 962-8.

Valverde de Amusco J. Historia de la composición del cuerpo humano, Rome, Antonio Salamanca, 1556.

Vassiliadou N, Bulmer JN. Characterization of tubal and decidual leukocyte populations in ectopic pregnancy: evidence that endometrial granulated lymphocytes are absent from the tubal implantation site. *Fertil Steril* 1998;69:760–7.

Velasquez LA, Aguilera JG, Croxatto HB: Possible role of plateletactivating factor in embryonic signaling during oviductal transport in the hamster. *Biol Reprod* 1995, 52:1302-1306.

Velasquez LA, Maisey K, Fernandez R, Valdes D, Cardenas H, Imarai M, Delgado J, Aguilera J, Croxatto HB: PAF receptor and PAF acetylhydrolase expression in the endosalpinx of the human Fallopian tube: possible role of embryo-derived PAF in the control of embryo transport to the uterus. *Hum Reprod* 2001, 16:1583-1587.

Vesalius A: *De Humani Corporis Fabrica*, Vol V, Basle, 1555: 659.

Vesalius, A., *De Humani Corporis Fabrica*, Basle, 1543.

Villoria T, Garrido N, Fernández JL, Remohí J, Pellicer A, Meseguer M. Sperm selection by swim-up in terms of DNA fragmentation as measured by the sperm chromatin dispersion (SCD) test is altered in heavy smokers. *Fertil Steril* 2007; 88: 523-5.

Villoria T, Rubio MC, Rodrigo L, Calderon G, Mercader A, Mateu E, Meseguer M, Remohí J, Pellicer A. Smoking habits of parents and male: female ratio in spermatozoa and preimplantation embryos. *Hum Reprod* 2005; 20: 2517-22.

Wijayagunawardane MP, Miyamoto A, Taquahashi Y, Acosta TJ, Nishimura M, Sato K: Angiotensin II and atrial natriuretic peptide in the cow oviductal contraction in vitro: direct effect and local secretion of prostaglandins, endothelin-1, and angiotensin II. *Biol Reprod* 2001, 65:799-804.

Wikland M, Hamberger L and Enk L Transvesical and transvaginal approaches for aspiration of follicles by use of ultrasound. III World Congress of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer, Helsinki 1984. *Ann NY Acad Sci* 1985; 442:182 – 194.

Wilcox AJ, Weinberg CR and Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995; 333,1517–1521.

Williams M, Hill CJ, Scudamore I, Dunphy B, Cooke ID and Barratt CLR. Sperm numbers and distribution within the human fallopian tube around ovulation. *HumReprod* 1993; 8,2019–2026.

Wood C, Leeton J and Taylor R. A preliminary design and trial of an artificial human tube. *Fertil Steril* 1971; 22, 446 – 450.

Woodruff JD, Pauerstein CJ. *The fallopian tube: structure, function, pathology and management*. Ed. Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1969.

Xiong X, Buekens P, Wollast E. IUD use and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis of case-control studies. *Contraception* 1995; 52: 23–34.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

Ilmo. Sr D. Fernando Bonilla Musoles

EXCELENTÍSIMO SEÑOR PRESIDENTE
ILUSTRÍSIMOS MIEMBROS DE LA ACADEMIA
AMIGOS DEL PROFESOR ANTONIO PELLICER
SEÑORAS Y SEÑORES:

Es un auténtico placer contestar el discurso de ingreso en esta Real Academia del nuevo miembro Decano de nuestra Facultad y premio Rey D. Jaime de Medicina Clínica 2004, Prof. Antonio Pellicer Martínez,

Lo hago con inmenso afecto por haber sido, junto con el fallecido Prof Tortajada los dos que propusimos su candidatura.

Mi contestación al discurso de ingreso versará sobre dos puntos:

- 1- La personalidad del nuevo ingresado**
- 2- El contenido de su discurso**

Pero es tal el cariño que le profeso que me van a permitir la libertad de mencionar hechos y anécdotas que espero sean de su comprensión y deseo sirvan para aumentar aun más si es posible nuestro común afecto.

SOBRE LA PERSONALIDAD

Heredé hace muchos años el afecto hacia la familia Pellicer, a través de nuestros respectivos padres.

Su padre Don Antonio, que hubiera disfrutado estar hoy con nosotros, fue un prestigiosísimo ginecólogo en Gandía que poseía una excelente clínica en la Avenida de Argentina.

Lina y Antonio tuvieron cuatro hijos a los que pretendieron hacer ginecólogos para continuar con la saga. Sólo lo lograron con uno y medio, pues Lina, la única hija, se hizo pediatra, pero se fue a Madrid.

Yo conocí a Toni, que es como siempre le he llamado y le llamaré, siendo estudiante de Medicina. Era ya arrollador.

La cátedra que dirijo concede anualmente un premio en quinto año para aquellos estudiantes que obtienen sobresaliente o matrícula de honor. Este premio, López Sancho, muy prestigiado, es, en realidad, una miseria pues conlleva un diploma precioso y una dotación económica de 870 pesetas, aún en pesetas, ya que no ha sido actualizado desde que fue creado hace 70 años. Así se escribe la Ciencia.

Toni se presentó, y como no, lo ganó.

Dios me ha dado algún que otro defecto, aunque pocos, pero me ha coronado con numerosas virtudes, una de ellas es la visión de futuro, con años de antelación, de la valía de la gente y de la situación de la Ciencia.

Cuando valoré su examen, le eché “gambeta”, para ver si había suerte y se pegaba conmigo.

El pez picó.

Fue así que comenzó a trabajar en lo que era su vocación empezando a hacerlo como alumno interno.

Desde el inicio enfoqué su formación hacia la docencia, la investigación y el amor a la Universidad. Todo se ha cumplido.

Así empezó a trabajar y publicar en lo que entonces era lo más puntero: La Medicina Perinatal.

Pero pronto me manifestó su interés por la Esterilidad.

Por aquel entonces se había dado de baja al haber sido sometido a un transplante cardiaco del que sobrevivió el jefe clínico Dr. Vicente Jorro y acababa de ganar la cátedra de Oviedo mi primer discípulo, muy joven, el Catedrático D. Javier Ferrer Barriendos. El gabinete de esterilidad quedó vacante. Se lo adjudiqué a él.

Los conocimientos de la época eran tan escasos que se basaban en la HSG y la hidrotubación de la famosa trompa de Falopio, algo que dañaba más que curaba, y, en la práctica de análisis de semen. No dábamos para más ni teníamos más medicaciones.

Para la esterilidad masculina, de la que no se sabía nada de nada, recomendábamos zumos de naranja y zumos de limón, por aquello de que la vitamina C aumentaba la potencia sexual. Para comprobar su efecto se repetían, insistentemente, los espermogramas. Con tanto cítrico, el tratamiento en nuestra comunidad, resultaba barato, no así su eficacia. Pero con tanta repetición de los espermogramas, dejábamos a los varones como el queso suizo, fundidos.

Recuerdo revisar historias. Todas eran esterilidades sine causa o eran varones que quedaban más estériles de lo que estaban.

Cada éxito era más una casualidad que una terapéutica.

Los celebrábamos con un café que elaboraba el Dr. Torres senior en el laboratorio de hormonas, junto a las ranas que empleaba para los análisis en orina de las embarazadas. A pesar de ello no estaba malo.

Nada se sabía de la inducción de la ovulación y mucho menos de Reproducción Asistida ni apenas se conocía la Endocrinología Ginecológica.

Vista la situación, pronto solicitó desplazarse a Alemania, junto al Prof. Friedberg, en Maguncia que disponía del mejor centro europeo de microcirugía regentado por un tailandés el Dr. Inthraphuvasak.

Ello me satisfizo enormemente. Estamos al final de la década de los 70 y yo era y soy germanófilo de corazón. Conozco la Ginecología de aquel país casi mejor que la nuestra. (Fig. 1)

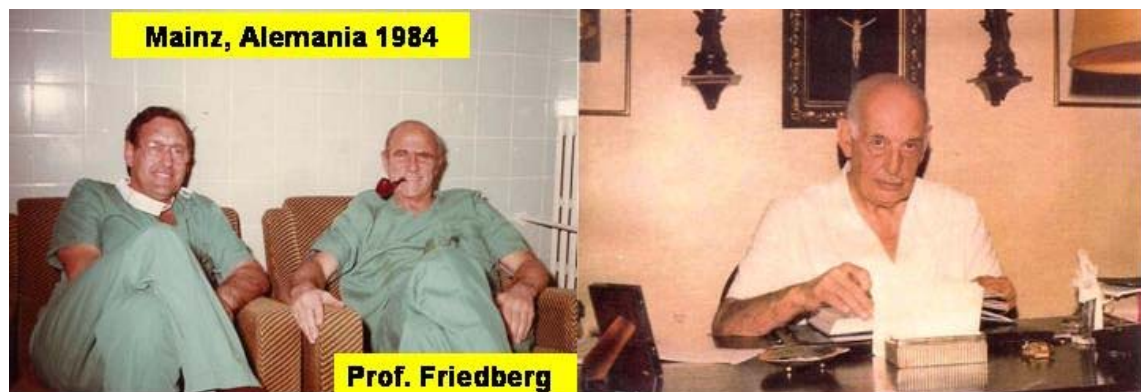


Figura 1

Los profesores Bonilla Martí y Volker Friedber maestros de Pellicer

Su tesina y su tesis doctoral que yo dirigí, ambas Sobresaliente Cum Laude y ambas premio extraordinario, fueron presentadas en Valencia pero realizadas durante su estancia en dicho país.

Aproveché para ello algo modernísimo, el estudio de los movimientos respiratorios fetales, que entonces estábamos llevando a cabo.

Aún recuerdo el pasmo que le dio al Rector Magnífico de entonces, en la inauguración en este Paraninfo del curso académico de la Universidad, cuando hizo subir y, por dos veces, a un chaval llamado Toni. Una para darle el premio extraordinario de licenciatura y otra para darle el título de doctor y el premio extraordinario del doctorado. Algo que no siendo ilegal, resultaba totalmente inhabitual.

Estando en Alemania se desplazó a Erlangen con Trotnow, primero en conseguir un bebé probeta en Alemania, donde lo aprendió todo.

Un día Toni me propuso desde Alemania adquirir el primer láser de España para cirugía tubárica, montar la tecnología imprescindible para FIV y empezar a realizar en Valencia Reproducción Asistida. Me pareció extraordinario. Por teléfono, y sin dinero, lo fuimos montando.

Aún estoy pagando los intereses al banco.

De repente me dijo: D. Fernando me quiero ir con la mejor del Mundo, Mary Poland, a Los Ángeles.

Allí que se fue. Y es allí donde realmente le enseñaron a investigar. No fui yo, fue el quién me enseñó a investigar a mí.

Permaneció dos años.

Volvió a Valencia hecho un berraco e iniciamos la singladura que hoy celebramos.

Se consiguió así el primer bebé probeta de España, que posteriormente comentaré y que lamentablemente finalizó en un aborto, pero que dio tiempo para que otra institución lo lograra en el ínterin. Toni fue el biólogo, es decir, el importante, y yo fui el cirujano.

Nació en diciembre de 1985, una niña, primero de una institución pública, y que hoy va ya por su tercer novio.

En 1989 montamos conjuntamente el IVI que hoy debería ser parte del Clínico, pues la Seguridad Social, tanto entonces como ahora, no nos capitalizaba y nos boicoteaban. Así nació el hoy Instituto mundialmente conocido, y del que formé triunvirato, con Pepito Remohí hasta el año 1999, en que me quedé en el Hospital Clínico, mi vocación, y porque los años no pasan en balde.

Ganó por tres veces el premio de la American Fertility Society, algo inaudito. Ni los propios yanquis lo habían visto.

Y a partir de ahí fue meteórico, ganó la cátedra, ganó la jefatura del Hospital Peset y ganó todo lo que se le puso por delante.

Ha publicado trabajos científicos, a cientos, en las mejores revistas del mundo. Léanse por favor su curriculum verdaderamente minimizado que acompaña a este discurso. Siéntanse tan orgullosos como yo.

He pasado 30 años de mi vida diciendo que la obligación del catedrático es enseñar y crear escuela y el que no lo haga que abandone la Universidad.

Que mayor satisfacción para un catedrático que tener discípulos catedráticos que sigan con la labor. Algo que heredé y que he intentado y logrado contagiarle. Uno ve garantizada la continuación personal y la de la Escuela de Obstetricia y Ginecología Valenciana, la más prestigiosa de España.

SOBRE EL CONTENIDO DE SU DISCURSO

Curiosidades y coincidencias de la vida hacen que solo los trece centímetros de la longitud de las tubas de Falopio han dado pie para que, al igual que hizo hace 50 años otro de los maestros del Profesor Pellicer, mi padre, nos mostraran en sus discursos, de una forma espectacular e inolvidable, los conocimientos de aquel entonces y los actuales vericuetos que oocito y espermatozoides realizan hasta lograr lo más grande que Dios crea: un nuevo ser. (Fig. 2)

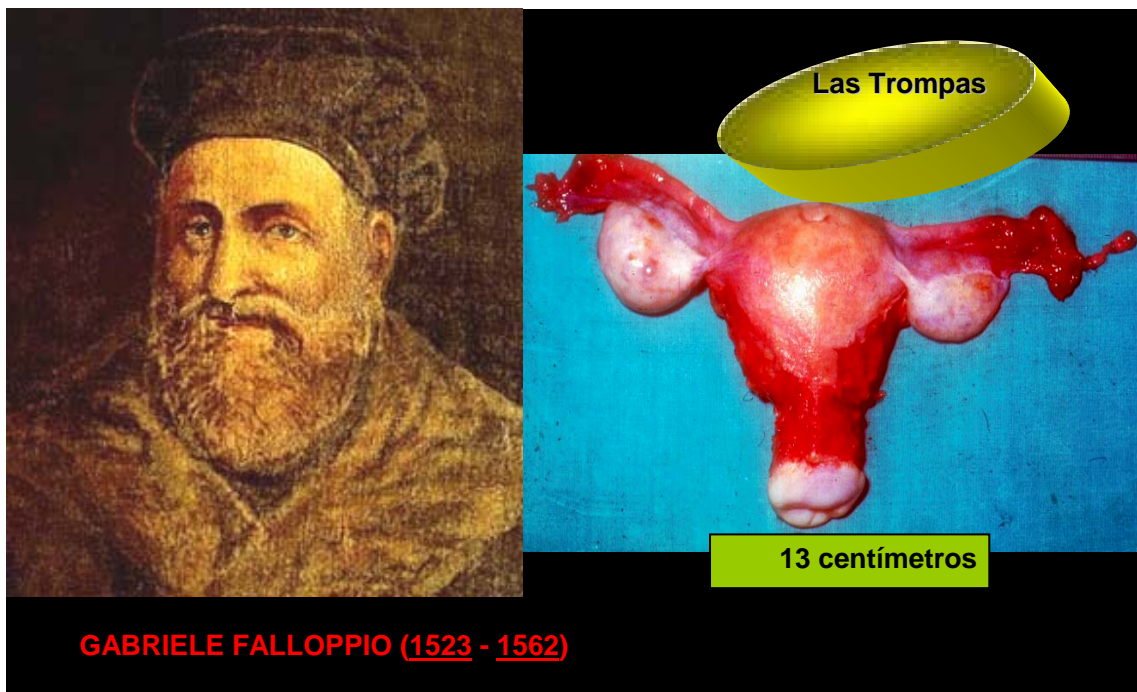


Figura 2
Gabriele Falloppio y los 13 centímetros de las trompas.

Lo he estructurado siguiendo sus propios apartados:

1. RESPECTO AL BOSQUEJO HISTÓRICO

Nos ha narrado lo importantes que fueron Herófilus de Calcedonia y Sorano de Efeso quienes las describen uno desembocando en la vejiga y otro el cervix.

Andreas Vesalio las muestra saliendo de los testículos femeninos y sin relación con útero, algo similar a lo que realizó Berengarius en 1551 (Fig. 3)



Figura 3
Berengario y Andreae Vesalii

Para Leonardo da Vinci ni existían y para Bartisch (1595), Rueff (1580) y Schwammerdam (1672) eran ligamentos sin conexión uterina o vasos sanguíneos. (Fig. 4).

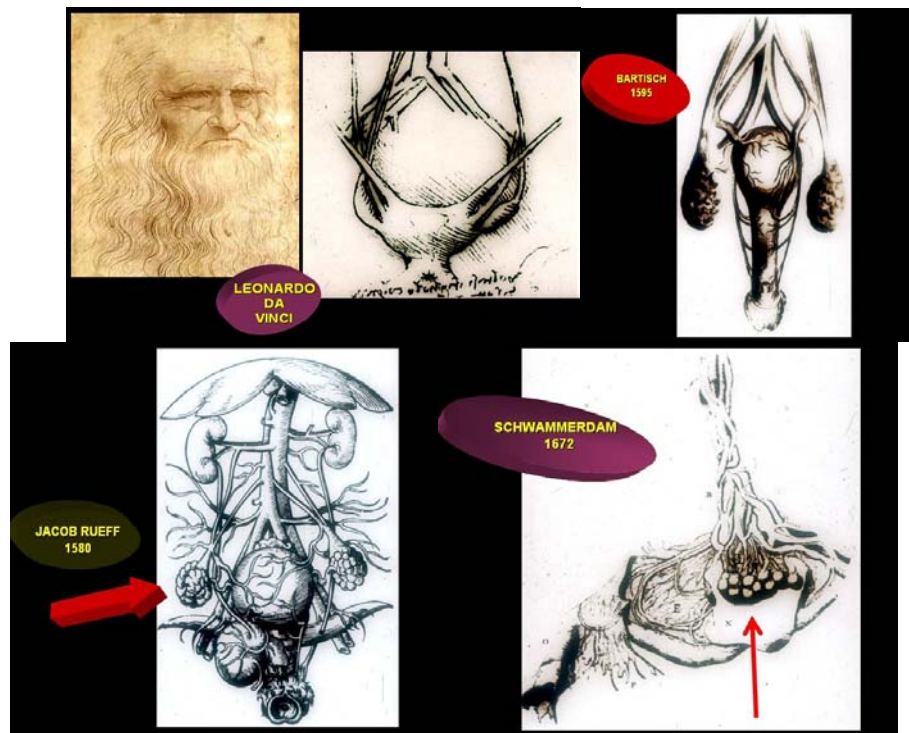


Figura 4
Leonardo da Vinci Bartich, Ruff y Schwammerdam

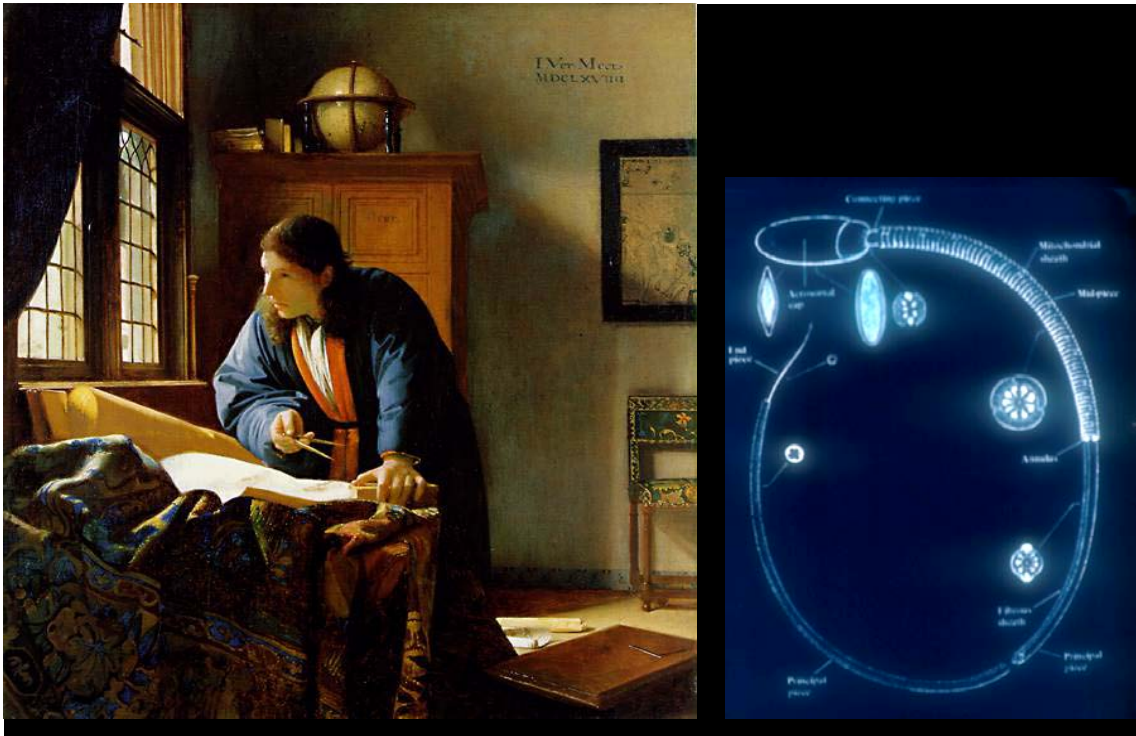


Figura 6
 Leeuwenhoek pintado por Veermer. Esquema del espermatozoide.

Finalmente, nos ha mostrado que la siguiente contribución importante, fue la descripción del oocito por Carl Ernst von Baer, en 1826. (Fig.7)

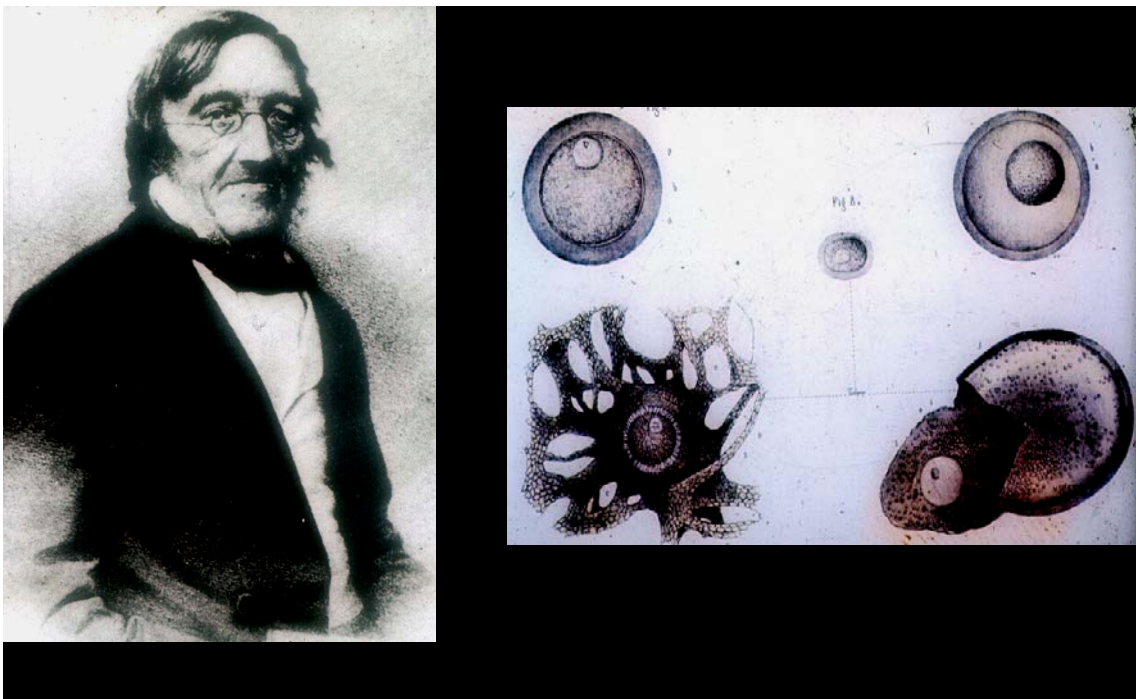


Figura 7
 Von Baer.

Quizás Ustedes estén pensando en la redundancia de mis imágenes. No lo duden las muestro no para corregir al nuevo académico, sino para comprueben que también yo me lo he estudiado y de esta forma responderle adecuadamente. No pretendo ser un Chulo, soy un enamorado de la historia de la Ginecología.

2. RESPECTO A LA IMPORTANCIA DE LA PATOLOGÍA TUBÁRICA EN LA ESTERILIDAD

Pellicer nos cambia los conocimientos clásicos sobre la esterilidad. Nos ha enseñado que hoy lo más trascendental para la mujer es la baja respuesta o por mejor llamarlo la pérdida con la edad de la reserva ovárica, algo básico en nuestro país donde la concepción del primer hijo se ha retrasado cada vez más hacia los 35 años. Nada se conocía al respecto y fue motivo de una publicación en la revista más importante de nuestra especialidad (Fig. 8).

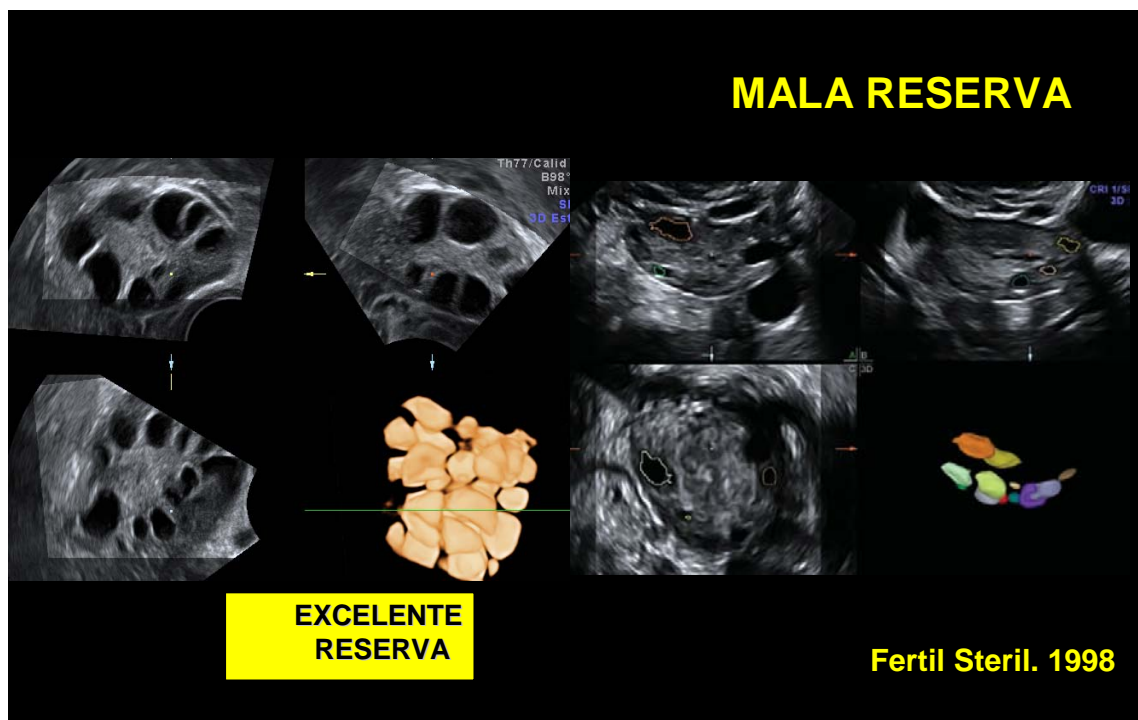


Figura 8

Nos indica que la patología tubárica representa la segunda causa de esterilidad femenina. Ciertamente el status post-infección por chlamydia trachomatis y la endometriosis son las más frecuentes.

Clásicamente el tratamiento de la patología tubárica ha sido la cirugía. Pero como ha mencionado prácticamente no se emplea debido a las ventajas del FIV. Sin embargo, dio motivo a la publicación por Pellicer de uno de los primeros libros del mundo, primero español y traducido al alemán, que merece un comentario muy especial, y jocoso, que solo yo sé, y que les narro.



Figura 9

Estamos al inicio de la década de los 80, Pellicer ya en los EEUU. Decidimos editar el libro de microcirugía. El material procedía de las cirugías realizadas por los dos autores en Maguncia y todo el texto de Pellicer. La obra era firmada por Toni, el Tailandés, Friedberg y por mí. Nosotros dos hacíamos de sparrings ya que nuestro interés era promocionar a los dos discípulos. Friedberg ni se enteró de la obra hasta ser mandada a la imprenta, y yo colaboré con algunos capítulos de microscopía electrónica.

Todos tenemos a lo largo de nuestra vida un “hijo de su madre”.

También Toni y yo lo tuvimos hoy ginecólogo en Teruel.

Se había formado durante 4 años y yo le había parido a sus dos hijas. Pretendía encontrar trabajo rápido, en aquellas épocas difícilísimo, así que solicitó hacer, mejor dicho que le hiciéramos y regaláramos la tesis doctoral. 3,5 puntos de baremo, más que ser premio Nobel, y menos que los puntos que se conceden hoy por conocer el “valencià”. Pensado y hecho. Aproveché nuestras investigaciones para redactarla y presentarla. “Sobresaliente Cum Laude”.

Algunas de las fotos de esa Tesis formaron parte del capítulo del libro. Al ser publicado el libro, presentó una querrela contra nosotros por plagio.

A mi personalmente no me resultó nada difícil en el juzgado demostrar que existían publicaciones previas sin su participación, que el 90% de la bibliografía era alemana y el resto inglesa, que el demandante ni hablaba alemán, desconocía el inglés y no tenía ni el elemental de valencià. Y lo que es más importante no supo ni darle al botón de encendido del microscopio electrónico cuando el Juez se lo requirió.

Toni no sabía nada al respecto, y no recuerdo si era viniendo o partiendo hacia USA. en el control de pasaportes de Barajas la policía lo detuvo por estar en paradero desconocido. Me llamó por teléfono desde los calabozos de la plaza del sol de Madrid. El gobierno le pagó una noche gratis de estancia.

3- RESPECTO A: EL FINAL: LA FECUNDACIÓN IN VITRO Y TÉCNICAS AFINES Y APORTACIONES AL TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA TUBARICA

En la medianoche del 25 de julio de 1978 nació Louise Brown y con ello cambió la historia de la Medicina Reproductiva y la de toda la Obstetricia y Ginecología.

Nos ha narrado su desarrollo científico, lo que supuso la introducción de la ecografía vaginal, los avances con la criopreservación, la ovodonación y el diagnóstico preimplantacional, todos poco a poco

implantados por él en Valencia pero poco les ha dicho sobre las vicisitudes y vericuetos por las que pasamos y que solo yo conozco.

Con perdón de todos Uds. y de Toni voy a narrarles. Perdonen mi osadía...

Vuelvo a 1983.

Estamos solo 5 años tras Edwards y Steptoe. Pellicer inicia su andadura.

Por teléfono y desde Alemania, compramos tubos de cristal para poderlos lavar, agujas de punción para poderlas re-esterilizar, una incubadora con una beca y se forma un equipo médico ad honorem, es decir, no cobraban.



Figura 10

El nuevo miembro de la Academia en 1984.

Muy pocos saben que a mediados de 1984 lográbamos el primer embarazo de España, una gestación que evolucionó a un huevo degenerado y que a pesar de grandes dosis de progesterona intramuscular, por cierto muy dolorosa, y durante casi un mes, pretendimos mantenerla, pensando que, como Lázaro, iba a resucitar. Lógicamente no fue así. Fue una pena, pero aún guardo la imagen ecográfica



Figura 11

Imagen ecográfica transvaginal del primer bebe probeta de España, un huevo degenerado. 1984

Al inicio del 85 logramos la siguiente gestación que nace en Diciembre y que por ser la primera de una institución pública, fue motivo en toda la prensa, radio y televisión. (Figura 12)



Figura 12
Anuncios de prensa del primer bebe probeta valenciano

El equipo estuvo formado por muchos hoy aquí presentes y que probablemente ni se reconozcan. ¡Éramos tan jóvenes! (figura 13)



Figura 13
El equipo: de izquierda a derecha, Pellicer, Bonilla-Musoles, Dra. Moreno, Ruiz, Pérez-Gil, Tortajada, Marcos, Moreno y Fagoaga.

De común acuerdo, Toni y yo, decidimos hacer una rueda de prensa con las autoridades políticas de aquél entonces pensando en así lograr medios económicos. No hubo suerte. Vinieron, se pusieron las medallas, se fueron, y si te he visto no me acuerdo.



Figura 14

Rueda de prensa con políticos y directores. Se ponen las medallas pero no nos dan aparataje ni medios.

Pero lo más lamentable fue que, como ha ocurrido siempre con la Facultad de Medicina ya anunciaban una concesión económica para “el buque insignia” cuando no disponían ni de un cuarto.

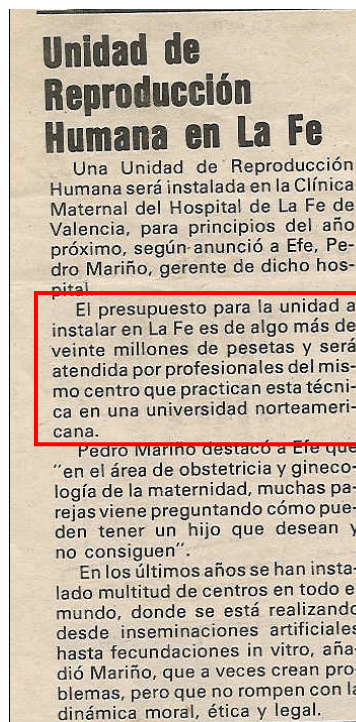


Figura 15

Recorte de Prensa de las Provincias 23-09-86, Anunciando concesión de medios para el Hospital la Fe, que no había iniciado y a nosotros nada.

Pudimos anunciar ya entonces que venían muchos más en la cola, gestaciones únicas, gemelares y los primeros trillizos de España.



Figura 16
 Primeros trillizos FIV españoles. En la imagen solo dos pues la hembra fue a
 Pediatría por bajo peso.

Fuimos también los primeros en España en introducir la ecografía vaginal para la captación de los oocitos.



Figura 17
 Recorte de prensa anunciando las primeras aspiraciones foliculares de España con ecografía vaginal.

Finalmente, Pellicer pasó a ser uno de los más grandes y se unió para siempre a ellos.



Figura 18

Pellicer con Edwards primero en el mundo en lograr un bebe probeta.

Más muy pronto se iniciaron los problemas por que lo hubo que crear, fuera del Clínico el IVI para poder seguir investigando y trabajando.



Figura 19

Se inician los problemas, la Ley nos prohíbe una técnica ya montada.

4- Respecto a sus aportaciones al tratamiento de la patología tubárica y la FIV, El impacto de la FIV sobre el estudio de la trompa, sobre el conocimiento de la fecundación, desarrollo embrionario e implantación:

Pellicer nos ha dado una lección verdaderamente magistral de lo que han sido sus investigaciones, sus publicaciones y sus trascendentales resultados mundialmente reconocidos.

Es probable que ustedes, como yo, hayan entendido sólo de la misa la mitad, pero no lo duden son de un futuro que sólo Dios sabe donde finalizarán.

5- Finalmente y al hablar en el último punto sobre EL IMPACTO DE LA FIV SOBRE EL CONOCIMIENTO DEL OVIDUCTO: CUESTIONES A RESOLVER

Pellicer nos abre las puertas al camino para continuar investigando sobre dos problemas básicos ginecológicos: el origen del embarazo ectópico, aún hoy la causa más importante de muerte materna en el primer trimestre y sobre el impacto del hidrosalpinx en la esterilidad.

Esto no se ha acabado, verán ustedes en un futuro próximo aparecer nuevas y trascendentales investigaciones de Toni.

He pasado 30 años de mi vida diciendo que la obligación del catedrático es enseñar y crear escuela.

Que mayor satisfacción para un catedrático que tener discípulos catedráticos que sigan con su labor. Se lo he contagiado.

Que mayor satisfacción para un catedrático que parir a un fuera de serie. Se lo he contagiado.

Que mayor satisfacción para un catedrático que tener un discípulo que le supera en todo: en conocimientos, en ciencia, en curriculum, en ímpetu, vamos, en todo. Se lo he contagiado.

Que mayor satisfacción para un catedrático que tener entre sus pupilos a un Decano y además premio más prestigiado de Medicina Clínica Rey D. Jaime 2004. No se lo he contagiado, que más quisiera yo.

Que mayor satisfacción para una Academia de Medicina que ver incorporado un nuevo miembro joven, que le dará savia y enorme prestigio.

La Real Academia lo logra hoy con Antonio Pellicer, y yo también lo he conseguido, ya lo tengo.

He dicho.