



Historia contemporánea: las técnicas complejas de reproducción asistida

Jorge Alberto Álvarez Díaz*

RESUMEN

En este trabajo se hacen algunas consideraciones históricas acerca de la evolución de la embriología a principios del siglo XX y el inmenso avance que permitió el desarrollo de técnicas complejas de reproducción asistida. Posteriormente se examinan los adelantos que han tenido las variantes y posibilidades de las citadas técnicas. Finalmente, se proponen cuatro periodos históricos en relación con el progreso de las técnicas complejas de reproducción asistida.

Palabras clave: historia, bioética, técnicas complejas de reproducción asistida (TRA).

ABSTRACT

The work begins with historical considerations about the development of embryology at the beginning of the twentieth century and the vast advance obtained to the arriving of complex assisted reproductive techniques. Afterwards it is reviewed the development of variants and possibilities of the techniques. Finally, it is proposed four historic periods regarding the development of complex assisted reproductive technologies.

Key words: history, bioethics, complex assisted reproductive techniques (ART).

RÉSUMÉ

Dans ce travail on fait quelques considérations historiques sur l'évolution de l'embryologie dans les débuts du XXe siècle et l'immense progrès qui a permis le développement de techniques complexes de reproduction assistée. On examine ensuite les avancements qu'ont eu les variantes et possibilités de ces techniques. Finalement, on propose quatre périodes historiques en relation avec le progrès des techniques complexes de reproduction assistée.

Mots-clés : histoire, bioéthique, techniques complexes de reproduction assistée (TRA).

RESUMO

Neste trabalho se fazem algumas considerações históricas sobre a evolução da embriologia ao começo do século XX e o grande avanço que permitiu o desenvolvimento de técnicas complexas de reprodução assistida. Posteriormente se examinam os avanços que tiveram as variantes e possibilidades de ditas técnicas. Finalmente propõem-se quatro períodos históricos em relação com o progresso das técnicas complexas de reprodução assistida.

Palavras chave: história, bioética, técnicas complexas de reprodução assistida (TRA).

* Médico sexólogo clínico; magíster en bioética; doctorado en el Programa de Ciencias Sociosanitarias y Humanidades Médicas, Universidad Complutense de Madrid. Becado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), México.

Correspondencia: Dr. Jorge Alberto Álvarez Díaz, Universidad Complutense de Madrid, Ciudad Universitaria, Facultad de Medicina, Plaza de Ramón y Cajal s/n, Departamento de Historia de la Medicina, pabellón IV, sótano, despacho 3. CP 28040, Madrid, España. Tel.: (+34) 913 941 521. Fax: (+34) 913 941 803. E-mail: bioetica_reproductiva@hotmail.com
Recibido: febrero, 2007. Aceptado: abril, 2007.

Este artículo debe citarse como: Álvarez Díaz JA. Historia contemporánea: las técnicas complejas de reproducción asistida. Ginecol Obstet Mex 2007;75:293-302.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

La capacidad reproductiva del ser humano ha llevado a analizar problemas tales como la explosión demográfica, predominante en países menos desarrollados, y a fincar planteamientos de tipo bioético y biojurídico, como los métodos de control de la natalidad, la intercepción y el estatus del embrión, el interminable debate sobre la interrupción voluntaria del embarazo, etc. Otra problemática, además de las cuestiones epidemiológicas, como las tasas de natalidad, la mortalidad perinatal, la mortalidad materno-infantil, etc., que representan en sí mismas inconvenientes y desafíos, es la cara inversa de esta reproductividad aparentemente incontrolada: la infertilidad y la esterilidad.

El espectro infertilidad-esterilidad ha acompañado desde siempre al ser humano, y dependiendo de las concepciones socioculturales existentes en torno al significado de la parentalidad (paternidad y maternidad), el género (masculinidades y feminidades), la reproductividad, etc., ha sido mayor o menor su impacto en los grupos sociales. Los egipcios fueron precursores en el intento por alcanzar la predictibilidad de los problemas de la fertilidad y del diagnóstico de embarazo temprano.¹ En Mesoamérica, los aztecas usaban el yoloxóchitl, uno de los árboles ornamentales más apreciados en los jardines de Moctezuma, por sus propiedades aromáticas, mágicas, y por su utilidad como antiparasitario, astringente y contra la esterilidad femenina.² El *Corpus Hipocraticum*, metodología usada hasta el siglo XVIII, incluía el diagnóstico y el tratamiento de problemas de la fertilidad.³ De esta manera, desde épocas muy tempranas en la historia de la humanidad se ha intentado dar explicación a la realidad clínica de la fertilidad y su contraparte. Se considera a Sorano de Éfeso uno de los precursores, ya que desarrolló toda una teoría relacionada.⁴

El espectro infertilidad-esterilidad tiene múltiples facetas:⁵ biológicas, sociales, bioéticas, políticas, biojurídicas, religiosas, que lo convierten en un objeto de investigación cada vez más novedoso y desafiante para el ser humano. Las posibilidades de investigación han devenido en varias líneas, entre las que destacan: la solución de los problemas propios de la fertilidad y el conocimiento del desarrollo temprano del producto de la fecundación.

MARCO HISTÓRICO⁶

Como consecuencia de la primera Guerra Mundial, Europa se vio envuelta en una crisis económica general, agravada por el endeudamiento, las huelgas y una importante regresión demográfica. Algunos países adoptaron la dictadura como forma de gobierno, destacando el fascismo de Mussolini en Italia y el nazismo de Hitler en Alemania. En Rusia, a partir de la Revolución de Octubre, el país asumió el socialismo bajo el liderazgo de Lenin, lo que culminó con la fundación de la URSS en 1922 con Stalin. En América, entre 1919 y 1933, imperó la política

intervencionista de Estados Unidos. La Sociedad de Naciones, organismo multinacional destinado a preservar la paz mundial y la autonomía de las naciones, ejerció sus funciones con altas y bajas (1918 a 1946) antes de desaparecer y ceder su sitio a la Organización de las Naciones Unidas.

Eventos trascendentales del periodo entreguerras son la reorganización del Imperio Británico (Commonwealth), la Revolución China de Mao Tse Tung, los congresos panamericanos por la paz (Habana, Buenos Aires, Panamá y Río) y el vertiginoso desarrollo de algunas potencias como Estados Unidos y Japón. La Guerra Civil Española (1936-1939) preludió la segunda conflagración mundial.

La segunda Guerra Mundial (1939-1945) llevó a la pérdida de la hegemonía europea y al nacimiento de dos grandes nuevas potencias: Estados Unidos y la Unión Soviética. Los imperios coloniales se desmoronaron, a la vez que nacieron nuevos países, sobre todo en Asia y África. La creación de la ONU y diversas alianzas, tales como la OEA, la OTAN, el ANZUS, la SEATO y otras, no disminuyó las constantes tensiones entre las grandes potencias y sus países satélites. Guerras constantes (Indochina, Corea, Vietnam), insurrecciones en América y en Medio Oriente, revoluciones (Cuba), golpes de estado, movimientos estudiantiles (México, 1968), hicieron del siglo XX un periodo de violencia y angustia frecuentes.

Cinco eventos tuvieron una influencia decisiva en la segunda mitad del siglo XX en el mundo occidental.⁷ Primero, el Tratado de Roma (1957), precursor de la actual Unión Europea; luego, la adopción del dólar como patrón monetario (1957), con lo que la economía productiva cedió lugar a la economía financiera; posteriormente la desaparición de la URSS (1991), hecho que modificó el mapa ideológico del mundo (en especial el de Europa del este), impulsando la supremacía del capitalismo; el siguiente, estrechamente unido al anterior, fue la reunificación alemana, que cerró la última herida de la segunda Guerra Mundial; y finalmente los atentados del 11 de septiembre del 2001 contra las Torres Gemelas de Nueva York, poder hegemónico que estableció los vectores de la política internacional en función de intereses propios.

MARCO SOCIOCULTURAL⁶

Destacan en este periodo grandes figuras. En el ámbito de la filosofía sobresalen en Alemania Scheler, Keyserling, Hartmann, Freyer, Cassirer, Heidegger, Jaspers, Husserl, Schlick, Jonas, Appel y Habermas; en Francia, Levy-Bruhl, Lavelle, Maritain, Marcel, Sartre, Ricoeur; en Austria, Wittgenstein y Carnap; en España, Ortega y Gasset, Zubiri, Cortina; en Rusia, Berdiaeff. La filosofía americana está representada por Dewey y MacIntyre en Estados Unidos; Salazar Bondy en Perú; Caso, Zea y Vasconcelos en México; Korn y Maliandi en Argentina.

La religión predominante en occidente, el catolicismo, enfrentó ambas guerras y las duras críticas durante la segunda Guerra Mundial a Pío XII, quien estaba muy interesado en cuestiones de moral médica. En una época más reciente, tras la muerte aparentemente misteriosa de Juan Pablo I, rodeada por un gran escándalo mediático, sucede el tercer pontificado más largo de la historia, el de Juan Pablo II, quien asumió el mismo año del nacimiento del primer producto de una fertilización *in vitro*: 1978. Juan Pablo II elaboró 14 encíclicas, entre las que destaca para el ámbito médico el *Evangelium Vitae* (sobre la inviolabilidad de la vida humana).

Como puede apreciarse en este breve, por cuestiones de espacio, recorrido histórico, el siglo XX sufrió la conmoción de dos guerras mundiales y sus consecuentes cambios socioeconómicos, políticos y culturales. La ciencia y la tecnología se desarrollaron vertiginosamente. Todo esto tuvo repercusiones inmediatas en la medicina, tanto desde el punto de vista conceptual como en el orden práctico.

LA EMBRIOLOGÍA EN LA PRIMERA MITAD DEL SIGLO XX

Como en muchos terrenos de la medicina humana, existen antecedentes de estudios realizados en animales. La historia de la fecundación *in vitro* (FIV) tiene sus orígenes a finales del siglo XIX, concretamente en 1890, cuando Heape⁸ transfirió exitosamente embriones de conejo. Heape recuperó dos embriones al lavar las trompas de una coneja fecundada horas antes y luego los transfirió a las trompas de una coneja de

raza belga; de estos embriones nacieron seis conejos completamente sanos. No obstante, durante mucho tiempo persistieron las dudas sobre los resultados exitosos de la fecundación *in vitro* en animales, y fue hasta 1959 cuando se comprobaron inequívocamente, gracias a los experimentos de Chang también en conejos.⁹ Debido a los estudios de Heape, los científicos se mostraron más interesados en la posibilidad de cultivar embriones en laboratorio, y poco a poco fue perfeccionándose el estudio del desarrollo embrionario temprano. En casi todos los medios de la época se utilizaba plasma sanguíneo, suero o fluidos biológicos no bien descritos. En 1949 se reportó un medio complejo que permitió que un embrión de ratón de ocho células sobreviviera hasta ser blastocisto.¹⁰ Posteriormente se demostró que con medios más sencillos se podía tener el mismo resultado.^{11,12}

Durante el periodo moderno de la medicina,¹³ el avance principal de la embriología descriptiva, en la primera mitad del siglo XX, fue el conocimiento de las fases tempranas del desarrollo de los mamíferos y principalmente del ser humano. En 1908, Keibel resumió que los conocimientos sobre el embrión humano de menos de 26 días se basaban sólo en la existencia de cinco ejemplares, algunos de ellos en mediano o mal estado de conservación. De 1918 a 1945, solamente en *Contributions to Embryology* de Carnegie Institution of Washington, se publicaron 27 ejemplares en magnífico estado de conservación, cinco de menos de 16 días y uno de 7.5 días. Hasta 1954 había una ignorancia completa en cuanto al óvulo humano desde su fecundación a los siete días, durante los cuales avanza por la trompa para llegar al útero, es decir, en el periodo de pre-implantación. En dicho año se publicó un trabajo en el que se describían ejemplares humanos en ese estadio. Ahora puede establecerse no sólo el aspecto y la estructura del producto de la fecundación humana durante estos días, sino la cronología de su segmentación.

LA EMBRIOLOGÍA DE LA SEGUNDA MITAD DEL SIGLO XX

Los intentos para lograr la fecundación *in vitro* en humanos (técnica hegemónica y precursora de otras posibilidades de reproducción asistida compleja)

pasaron por varias etapas de investigación. Los científicos exponían los óvulos recuperados de las trompas, útero o folículos de conejos, ratones o hámsteres a espermatozoides provenientes del eyaculado o del epidídimo. Se creía que el solo hecho de reunir al espermatozoide con el óvulo resultaba en una fecundación.¹⁴ Desde luego, la presencia del espermatozoide dentro del óvulo, la salida del segundo cuerpo polar y la división son todos indicadores importantes de una fecundación, pero de manera independiente no son suficientes para distinguir una fecundación normal de otros fenómenos.¹⁵ Lo que se pensó que era una división embrionaria en estudios anteriores, muy probablemente fue el producto de la división espontánea de un óvulo no fertilizado. En 1951, Chang y Austin descubrieron, de forma separada, el fenómeno de capacitación espermática (cambios por los que el espermatozoide debe pasar para adquirir la capacidad fecundante).^{16,17} Después de este descubrimiento, los científicos se volvieron conscientes de la dificultad de seleccionar los criterios apropiados para la fecundación *in vitro* y de diferenciarlos de la activación partenogenética del óvulo. En 1959, Chang superó esta barrera y logró el nacimiento de unos conejos como resultado de la fecundación *in vitro*, cambiando la técnica por la transferencia de Heape.

De esta manera, los científicos de la década de 1960 tenían a su disposición varios procedimientos: la colección y la capacitación de espermatozoides, la recuperación de óvulos maduros al lavar las trompas, la fecundación *in vitro*, el cultivo del cigoto y su transferencia a la madre genética o a una madre sustituta. Durante las décadas de 1960 y 1970, los investigadores se vieron enfrentados a una gran presión para encontrar nuevos métodos para tratar el factor tubario severo de esterilidad en los seres humanos, debido en parte a que la adopción de niños en algunos países occidentales se complicó mucho por varios motivos; por un lado, la legalización del aborto y el aumento en los programas de apoyo social para las madres solteras, situaciones que elevaron el número de mujeres verdaderamente deseadas de hijos; por otro lado, porque los ginecólogos reconocieron que el éxito de la cirugía tubaria para reparar la obstrucción era muy bajo.

Un reto para la fecundación *in vitro* en humanos era poder coleccionar óvulos lo suficientemente madu-

ros para ser fecundados en el laboratorio, hasta que se demostró que la maduración ovular en mujeres a quienes se les administraba gonadotropina coriónica humana (HCG) ocurría de manera similar a un ciclo natural.¹⁸

A finales de 1960 comenzó a utilizarse el laparoscopia para visualizar los órganos pélvicos. Steptoe fue el precursor en el uso ginecológico de este aparato, y para finales de 1968 ya había realizado más de 1,300 procedimientos.¹⁹ Esta técnica demostró ser ideal para la recolección de ovocitos y se consolidó con las modificaciones de Wood, del grupo de Melbourne.²⁰

El primer gran éxito (entendido como un embarazo uterino llevado a término) conseguido en seres humanos lo lograron precisamente el ginecólogo Patrick C. Steptoe (1913-1988) y el biólogo Robert G. Edwards (1925). El hito fue en Inglaterra, y culminó con el nacimiento de un producto femenino, sano, de 2,700 g el 25 de julio de 1978 por vía cesárea.²¹ Previamente, el mismo equipo logró un embarazo, pero resultó ectópico. A más de un cuarto de siglo del desarrollo y perfeccionamiento de esta técnica –la FIV (fecundación *in vitro*) o IVF (de *in vitro fertilization*)–, parecería extraño al clínico de hoy escuchar que Steptoe aspiró el ovocito preovulatorio el 10 de noviembre de 1977 por vía laparoscópica a la mitad de su ciclo ovárico natural, identificando la evolución folicular con mediciones de estrógenos cada 24 horas y determinando el pico de hormona luteinizante por ensayos en muestras de orina tomada cada tres horas. El embrión de ocho células se desarrolló en el laboratorio de Edwards y fue transferido al útero de su madre 2.5 días después de la captura ovular, a través del canal cervical. Es la historia de Louise Joy Brown, que llamó la atención de la utilización de los ciclos naturales para la fecundación *in vitro*.²²

Otro adelanto técnico que permitió recuperar muchos óvulos maduros fue la hiperestimulación ovárica controlada. Usada por primera vez en animales en 1920, se convirtió en una herramienta indispensable en la veterinaria. La hiperestimulación ovárica en humanos se describió por primera ocasión a finales de 1960, cuando se aumentó la producción de óvulos en pacientes con posibles problemas citogenéticos, con la ayuda de la hormona folículo estimulante humana (FSH). El grupo de Melbourne utilizó citrato de clomi-

feno para inducir la ovulación, seguido de un refuerzo de gonadotropina coriónica humana.²³

Pronto fue obvio que la hiperestimulación ovárica aumentaba significativamente la posibilidad de un embarazo, debido a que se podían desarrollar más embriones para ser transferidos. El grupo de Australia informó que si se transferían tres embriones la tasa de embarazo por laparoscopia era de 40%, si se transferían dos era de 28%, y si se transfería uno era de 12%. Por ello, se llegaron a transferir hasta cinco embriones, aunque la cifra se estandarizó en tres en prácticamente todos los centros, y se contempló cada vez con mayor frecuencia la posibilidad de que fueran sólo dos, e idealmente uno.

Con el paso del tiempo, la fecundación *in vitro* en humanos, en comparación con la animal, ha sufrido numerosas modificaciones. Éstas incluyen el mejoramiento de los medios de cultivo para gametos, la propia fecundación y el cultivo del cigoto; la transferencia temprana de los embriones; la reducción del número de espermatozoides utilizados para lograr la fecundación; y adelantos en el equipamiento, por ejemplo, el ultrasonido transvaginal para la recolección de óvulos. Lenz reportó por primera vez, en 1981, que se auxilió del ultrasonido para aspirar percutáneamente los folículos.²⁴ En los años siguientes se difundieron más estudios exitosos sobre el uso de esta herramienta para aspirar folículos por vía transvaginal.^{25,26,27} Además de su enorme utilidad para el tratamiento de la mayoría de las parejas estériles, la fecundación *in vitro* ha despertado interés en otras áreas de investigación.

El desarrollo de esta técnica ha planteado no sólo problemas científicos y técnicos, sino que se han agregado los de naturaleza bioética por la intervención de la ciencia en la reproductividad humana (fuertemente ligada en ese momento, aún más que ahora, a la sexualidad y a la religiosidad). Steptoe y Edwards tuvieron que hacer frente a los ataques de sus pares, de la Iglesia Católica y de una sociedad que miraba con preocupación el embarazo de Lesley Brown, esposa de John Brown. El doctor Peter Brinsden, director de la Clínica Bourn Hall's, donde nació Louise (localizada en Bristol, aunque la fecundación se hizo en Oldham), recordaba que el trabajo de Steptoe y Edwards era llamado "una labor del demonio"; se

decía que Louise era la hija de Frankenstein, que no tenía alma o que los niños crecían en forma completa dentro de tubos de ensayo; sin embargo, a pesar del escándalo mundial por este hito técnico y científico, otros países iniciaron rápidamente su implantación para solucionar problemas de fertilidad. En junio de 1980, el grupo de la Universidad de Melbourne, bajo la dirección de Ian Johnston, logró el nacimiento de Candice Reed. Elizabeth Jordan Carr nació en 1984 en Estados Unidos, convirtiéndose en el primer embarazo logrado en América gracias a la fecundación *in vitro*. España se sumó en 1984 con el nacimiento de Victoria Ana Perea, y en cuanto a los países latinoamericanos, Chile fue el cuarto en el mundo que consiguió tal avance.²⁸

¿Y EL FACTOR MASCULINO?

Es en 1988 cuando se inauguró el gran capítulo de la micromanipulación de gametos con la técnica de SUZI (*subzonal sperm injection*), al lograrse entonces el primer embarazo de esta manera.²⁹ Al año siguiente, en 1989, se introdujo la PZD (*partial zonal dissection*), y se consiguió el embarazo por otra forma de micromanipulación de gametos.³⁰ En 1992 se produjo otro gran hito con la técnica de ICSI (*intra-cytoplasmic sperm injection*), que prácticamente ha desplazado a las otras formas de micromanipulación debido a su buena tasa de éxito.³¹

UNA AVALANCHA DE VARIANTES DE LA FECUNDACIÓN *IN VITRO*

En 1983 surgió una variante novedosa para el tratamiento de la infertilidad, que levantó menos objeciones de la Iglesia Católica:³² la transferencia de ovocitos a la trompa de Falopio (ya que evitaría así la masturbación, como lo señalaron McLaughlin, et al.), y aunque aquí no hay una fecundación extracorporal (*ex vivo* o *in vitro*), se hace posible el embarazo gracias al manejo de los gametos humanos en el laboratorio. En 1984 se encontró una variación más, que consistió en la transferencia de ambos gametos (ovocitos mezclados e incubados con espermatozoides capacitados) con la técnica GIFT (*gamete intra-fallopian transfer*).³³ Al año siguiente, en 1987, surgió la variante de transferir el cigoto a la trompa y no un embrión al útero, que tam-

bién dio buenos resultados. Hoy en día sigue siendo una opción clínica adecuada, ya que ambas formas de transferencia producen un éxito similar.³⁴

Se han desarrollado otras técnicas, como la TET (*tubal embryo transfer*) o EIFT (*embryo intra-fallopian transfer*), la PROSTAT (*pronuclear stage transfer*), o la aspiración de espermias para ICSI con MESA (*micro-epididimal sperm aspiration*); además de la DIFI (*direct intra-follicular insemination*), la FSP (*fallopian spermatic perfusion*) o la IVC (*peritoneal oocyte stage and sperm transfer and intra-vaginal culture*).³⁵

Más adelantos: la criopreservación

Si bien se tienen reportes de que la primera donación de semen se hizo en 1884, y de que su criopreservación comenzó hacia 1953,³⁶ es hasta 1986 cuando por vez primera se produjo el embarazo con un óvulo criopreservado.³⁷ Las razones son evidentemente biológicas: resultó mucho más sencillo criopreservar sin dañar a una célula pequeña, prácticamente sin citoplasma, como lo es el espermatozoide, que a una célula tan grande con un metabolismo tan complejo en su estado de quiescencia, como el óvulo.

Dejando a un lado los gametos, la criopreservación de embriones mamíferos se inició en 1972 con base en los estudios experimentales de Wilmut³⁸ y Whittingham,³⁹ quienes mostraron que el enfriamiento lento de embriones de ratón en etapas tempranas de división, a temperaturas por abajo de los 0°C en presencia de dimetil sulfoxido (DMSO), y su calentamiento lento durante la fase de descongelamiento, producía una buena supervivencia embrionaria y el desarrollo a término. Trounson y Mohr⁴⁰ criopreservaron por primera vez embriones humanos de manera satisfactoria usando una variación del método antes descrito y con ello se introdujo la criopreservación de embriones en los programas de la fecundación *in vitro*.^{41,42} Esta técnica incrementa la posibilidad de embarazo,^{43,44} sobre todo en mujeres en quienes se recolectan muchos óvulos y se forman más embriones de los que se pueden transferir en un ciclo de fecundación *in vitro*. Los embriones restantes pueden transferirse posteriormente en caso de que no exista implantación (y por lo tanto embarazo) o si se busca una nueva gestación. Esta alternativa también es útil cuando la transferencia de embriones no es recomendable; por

ejemplo, si la paciente sufre alguna enfermedad aguda durante el ciclo de la fecundación *in vitro*, en caso de hemorragia uterina o para prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica; o cuando no es posible, como por ejemplo en el caso de que la paciente tuviera un accidente que le impida acudir a la intervención en un lapso de 72 horas posteriores a la fecundación. Por estas consideraciones, es indispensable que una clínica de fecundación *in vitro* cuente con un programa de criopreservación embrionaria, no obstante que puede enfrentar serios problemas, como el destino de los embriones excedentes, actual dilema en los países desarrollados.

LOS PROGRAMAS DE DONACIÓN

El primer embarazo logrado mediante donación de óvulos ocurrió hasta 1983.⁴⁵ Este enorme retraso, en comparación con los embarazos conseguidos por donación de espermatozoides, se debe fundamentalmente a factores biológicos: es mucho más sencillo obtener espermatozoides que óvulos, aparte de que no siempre los óvulos son lo suficientemente maduros para ser fecundables, además de la complicación de sincronizar el proceso del desarrollo folicular de una donante con el de maduración endometrial de una receptora.

LAS POSIBILIDADES DE INVESTIGACIÓN CON EMBRIONES HUMANOS

La apertura hacia otras formas de reproducción, como la clonación, ha generado un debate mayor. La clonación embriónica, esto es, la división de blastómeros producto de un solo cigoto, la lograron en 1993 Jerry L. Hall y Robert J. Stillman utilizando ovocitos poliespérmicos que no se transfirieron a un útero, por lo que la investigación fue autorizada por el comité de bioética de la Universidad George Washington; sin embargo, no tuvieron la autorización del comité revisor, lo cual se supo hasta el año siguiente.⁴⁶ La posibilidad de clonar mamíferos mediante transferencia nuclear, como en el caso de la famosa oveja Dolly,⁴⁷ implicó la probabilidad de desarrollar esa técnica en humanos, hecho que se consiguió en el 2001.⁴⁸ En ese año, Advanced Cell Technology logró la transferencia nuclear, pero

no como una forma de clonación reproductiva, como lo fue Dolly, sino apelando a la posibilidad y enorme potencial teórico de la clonación terapéutica.

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

La utilización de las técnicas de reproducción asistida ha llevado al planteamiento de muchos dilemas bioéticos en la atención sanitaria.⁴⁹ Uno es que las parejas que tienen problemas de fertilidad cada vez son más, y no todas pueden acceder a este tipo de técnicas (existen programas que tratan solamente a parejas heterosexuales casadas, otros a parejas heterosexuales no casadas, mujeres solas, parejas homosexuales femeninas y raramente a parejas homosexuales masculinas, siendo verdaderamente excepcional ofrecer estos servicios a hombres solos, a pesar de que hay consensos bioéticos como el de la American Society for Reproductive Medicine –ASRM– que consideran estos comportamientos como discriminatorios⁵⁰). Otro dilema es que el pronóstico de los problemas de la fertilidad es muy importante para ofrecer el mejor servicio diagnóstico y terapéutico, con el fin de estar preparados para la derivación de las parejas hacia otros niveles de atención más complejos, como el paso de la atención primaria (médico general o de familia) hacia la atención secundaria (ginecología y obstetricia, y medicina reproductiva), contando idealmente con guías que deberían cumplirse en beneficio de la óptima atención de una pareja para la que el tiempo de espera antes de recibir este tipo de tratamientos puede ser decisivo.⁵¹ Un problema más es el de la justicia y el acceso a estas técnicas y procedimientos, ya que por su alta complejidad son de costo elevado, lo que hace que sólo un sector pequeño de la población tenga acceso a ellas. Esto incide en la cuestión de los límites de la atención sanitaria por parte de la medicina socializada (subsidiada por el Estado) y la intervención de compañías de seguros (la medicina prepagada), etc. El alto precio de los servicios implica un replanteamiento de la relación costo-beneficio para evaluar la aplicabilidad de las técnicas.⁵² Uno de los aspectos comentados por la ASRM ha sido el de la futilidad en medicina reproductiva, esto es, cuando un tratamiento en este campo tiene tan pocas probabilidades de éxito que es preferible no realizarlo.⁵³

El argumento bioético en torno a todo este tipo de adelantos ha sido un poco distinto en las últimas décadas: no tanto por las técnicas mismas de la reproducción asistida, sino por el ahora incesante debate sobre el estatus de los primeros estadios del desarrollo y la posibilidad de experimentación sobre los gametos o el cigoto humanos. En naciones desarrolladas, este debate ha sido intenso y se ha logrado tener, con altibajos y críticas a favor y en contra, ciertos consensos, guías de operación, etc. En países menos desarrollados, como los latinoamericanos, la discusión ha sido tal vez más intensa y problemática, prácticamente sin acuerdos para fines operativos; sin embargo, es innegable que la repercusión de la factibilidad de este tipo de experimentación cada vez es más de índole global, por lo que el debate debería incluir a todos.

La perspectiva de investigación directa se ha discutido más cuando, al existir en Europa y Estados Unidos muchos embriones criopreservados y en posibilidad creciente de ser desechados, se plantea que se utilicen para experimentación. Se ha propuesto que igualmente se podrían crear embriones sólo para investigación en genética y biología del desarrollo (investigación en patrones genéticos del desarrollo temprano y sobre las moléculas de adhesión del embrión al endometrio para aumentar la efectividad de estos tratamientos, analizar composiciones de biomoléculas en cigotos sanos y con problemas genéticos, etc.), evolución de las células troncales (*stem cells* o células estaminales), etc. Si eso se aprobara, entonces habría que acudir a donadores de gametos (espermatozoides y ovocitos) o de embriones para poder investigar libremente; se sugiere que serían estos donadores quienes podrían tener la potestad de esta decisión. Todo ello es indiscutiblemente importante en el mundo contemporáneo, pero ¿qué posibilidades reales existen en naciones menos avanzadas en este tema? Si técnicamente fuese posible la investigación con embriones humanos ¿los individuos tendrían la suficiente autonomía desde el punto de vista bioético para consentirlo? ¿Qué rol podrían jugar los incentivos para la donación de gametos o de embriones? ¿Cuál es el papel que debería jugar el Derecho en ello? ¿Cuál sería la labor de la bioética? ¿Cuál sería una postura adecuada para las naciones menos desarrolladas: el no considerar esta problemática, el prohibirla o el permitirla? Sin duda alguna, el vertigi-

noso desarrollo en este ámbito muestra que hay más preguntas que respuestas, por lo que la deliberación no es sólo importante, sino necesaria en este preciso momento histórico.

CONCLUSIONES

Se mencionó al inicio que el marco sociocultural construido por los episodios históricos del siglo XX impulsó un acelerado progreso de la ciencia y la tecnología. También, que esto ha tenido repercusiones inmediatas en la medicina, tanto desde el punto de vista conceptual como en el orden práctico. A partir de esto es que se pueden proponer cuatro periodos del desarrollo histórico de las técnicas complejas de reproducción asistida (cuadro 1), analizando los hechos (el orden práctico) y la reflexión sobre los mismos (el orden conceptual):

1. Periodo preparatorio: se distingue por el mejoramiento de la técnica al servicio de pacientes con problemas reproductivos; abarcaría desde los inicios hasta la obtención del primer producto mediante fecundación *in vitro* (Louise Joy Brown). No hay una discusión ética previa; además, la perspectiva bioética (que tradicionalmente se considera que nació a partir de los trabajos de Potter a principios de la década de 1970) es diferente cuando se tratan problemas relacionados con la reproducción (la eticidad o no del uso de los métodos anticonceptivos surgidos en el decenio de 1970).

2. Periodo de la manipulación de gametos: caracterizado por el desarrollo de las técnicas que llevan al manejo de los gametos en el laboratorio con el fin de que se aproximen para lograr la fecundación. La discusión bioética se centra en la técnica en sí misma, en su intervención en la reproducción humana, por lo que surge el debate sobre el estatus del embrión humano.

3. Periodo de la micromanipulación de gametos: las intervenciones ya no tienen la finalidad de aumentar la posibilidad de que los gametos se encuentren, sino de influir directamente sobre ellos para conseguir la fecundación. La discusión bioética se centra ahora en la eticidad o no de la manipulación del inicio de la vida humana, y las posibilidades reales de la intervención sobre los gametos humanos para modificarlos, mejorándolos o descartándolos. Surge el debate sobre la posibilidad de la clonación.

Cuadro 1. Periodos históricos del desarrollo de las técnicas complejas de reproducción asistida

Periodo preparatorio	
1790	Primer nacimiento mediante inseminación homóloga (semen del esposo)
1890	Primer nacimiento con inseminación heteróloga (semen de donador)
1951	Capacitación espermática
1953	Criopreservación de semen
1960	Desarrollo del laparoscopia en ginecología
1960-1970	Protocolos de hiperestimulación ovárica
1968	Fecundación del primer óvulo humano <i>in vitro</i>
1968	Steptoe y Edwards empezaron a trabajar en equipo
1972	Sentencia Roe vs Wade
1978	Nacimiento de Louise Joy Brown, primer producto de la fecundación <i>in vitro</i> en ciclo natural (Gran Bretaña)
Periodo de la manipulación de gametos	
1980	Uso de ultrasonido para aspiración de óvulos
1980	Nacimiento de Candice Reed, primer producto de fecundación <i>in vitro</i> en ciclo estimulado (Australia)
1981	Nacimiento de Elizabeth Jordan Carr, primer producto de la fecundación <i>in vitro</i> en América (EUA)
1983	Transferencia de ovocitos a la trompa de Falopio
1983	Nacimiento del primer producto de óvulo donado
1984	Primeros productos de fecundación <i>in vitro</i> en Latinoamérica
1984	Primer nacimiento producto de la transferencia de un embrión a una madre subrogada
1984	Nacimiento del primer producto de GIFT
1984	Primer nacimiento de un embrión donado
1984	Primer nacimiento producto de un embrión criopreservado
1986	Primer nacimiento de un óvulo criopreservado
1987	Primer nacimiento de un producto con ZIFT (zygote intrafallopian transfer)
Periodo de la micromanipulación de gametos	
1988	Primer nacimiento con SUZI (subzonal sperm injection)
1989	Primer nacimiento con PZD (partial zonal dissection)
1992	Primer nacimiento por ICSI (intracytoplasmic sperm injection)
Periodo de la clonación humana	
1993	Clonación embrionaria
2001	Clonación humana por transferencia nuclear (sin fin reproductivo)

4. Periodo de la clonación humana: se busca alcanzar lo planteado en la etapa anterior; la técnica hace posible clonar, por distintos medios, a un ser humano.

Se intensifica la discusión bioética sobre el estatus del embrión humano y la clonación. Se añade toda una avalancha de posibilidades, entre ellas el quimerismo (o cruza interespecies).

Esta propuesta surge del análisis de la historia de la medicina, con las dificultades propias de construirse en un presente que corresponde al cuarto periodo, por lo que observaciones posteriores pueden afinarla. Queda abierta, pues, la discusión.

REFERENCIAS

- Morice P, Josset P, Dubuisson JB. History of sterility in ancient times. I. Sterility in Egypt. Diagnostic recipes for sterility and pregnancy in ancient Egypt. *Contracept Fertil Sex* 1995;23(6):423-27.
- Waizel-Bucay J. Uso tradicional e investigación científica de la Talauma mexicana (D. C.) Don., o flor del corazón. *Rev Mex Cardiol* 2002;13(1):31-38.
- Morice P, Josset P, Dubuisson JB. History of sterility in ancient times. II. Sterility in Hippocrates treatise. *Contracept Fertil Sex* 1995;23(10):605-10.
- Morice P, Josset P, Dubuisson JB. The history of sterility in Antiquity. III. The anatomy and physiology of conception in the work of Soranos of Ephesus. *Contracept Fertil Sex* 1995;23(12):761-5.
- Morice P, Josset P, Chapron C, Dubuisson JB. History of infertility. *Hum Reprod Update* 1995;1(5):497-504.
- Herreman R. El Siglo XX. En: Herreman R. Historia de la medicina. México: Trillas; 1991;pp:163-9.
- La globalización y el nuevo orden mundial. En: Ricart J (coord.) Historia Universal. Tomo 16. La guerra fría y la globalización. Barcelona: Sol, 2004;90:65.
- Heape W. Preliminary note on the transplantation and growth of mammalian ova within a uterine foster mother. *Proc R Soc* 1891;48:457.
- Chang MC. Fertilization of rabbit ova in vitro. *Nature* 1959;184:406.
- Hammond JJ. Culture of mouse embryo using an egg saline medium. *Nature* 1949;163:28.
- Whitten WK. Culture of tubal mouse ova. *Nature* 1956;177:96.
- McLaren A, Biggers JD. Successful development and birth of mice cultivated in vitro as early embryos. *Nature* 1958;182:877.
- Orts Llorca F. Embriología. En: Laín Entralgo P, editor. Historia Universal de la Medicina. Tomo VII. Madrid: Salvat, 1972;pp:35-39.
- Brackett RG. The biology of the blastocyst. Chicago: University of Chicago Press, 1971;p:329.
- Bavister BD. *In vitro* fertilization: principles, practice and potential. *Arch Androl* 1980;5:53.
- Austin CR. Observations of the penetration of the sperm into the mammalian egg. *Aust J Sci Res* 1951;134:581.
- Chang MC. Fertilization capacity of spermatozoa deposited in the fallopian tubes. *Nature* 1951;168:697.
- Biggers JD. *In vitro* fertilization, embryo culture and embryo transfer in the human. Review prepared for Ethics Advisory Committee, US Department of Health, Education and Welfare, Washington, DC, 1978. Disponible en URL: <http://www.bioethics.gov>
- Stephoe PC. Laparoscopy: diagnostic and therapeutic uses. *Proc R Soc Med* 1969;62:439.
- Renou P, Trounson AO, Wood C, Leeton JF. The collection of human oocytes for *in vitro* fertilization. I. An instrument for maximizing oocyte recovery rate. *Fertil Steril* 1981;45:409.
- Stephoe PC, Edwards RG. Birth after implantation of a human embryo. *Lancet* 1978;2(8085):366.
- Evers JLH. The future role of using the natural cycle in IVF programs. *IFFS Newsletter* 2003;3:9-10.
- Trounson AO, Leeton JF, Wood C, Webb J, Wood J. Pregnancies in humans by fertilization *in vitro* and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. *Science* 1981;212:681.
- Lenz S, Lauritsen JG, Kjellow M. Collection of human oocytes for *in vitro* fertilization by ultrasonically guided follicular puncture. *Lancet* 1981;63:1.
- Lenz S, Lauritsen JG. Ultrasonically guided percutaneous aspiration of human follicles under local anaesthesia: a new method of collecting oocytes for *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 1982;38:673.
- Wikland M, Nilsson, Jansen P. Collection of human oocytes by the use of sonography. *Fertil Steril* 1983;39:603.
- Hamberger L, Wickland M, Sjoren A, Hillensjo T. Methods of aspiration of human oocytes by various techniques. *Acta Med Rom* 1982;20:370.
- Costoya AA, Schmitt YJM, Rey GM, Dujoune CS, Sánchez UMI, Godan MA, et al. Embarazo obtenido por fertilización "in vitro" y transferencia embrionaria. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1984;49(3):206-16.
- Ng SC, Bongso A, Ratnam SS, Sathananthan H, Chan CL, et al. Pregnancy after transfer of multiple sperm under the zona. *Lancet* 1988;2(8614):790.
- Malter HE, Cohen J. Partial zona dissection of human oocytes: A nontraumatic method using micromanipulation to assist zona pellucida penetration. *Fertil Steril* 1989;51:139.
- Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992;340(8810):17-18.
- McLaughlin DS, Troike DE, Tegenkamp TR, McCarthy DG. Tubal ovum transfer: A Catholic approved alternative to *in vitro* fertilisation. *Lancet* 1987;1(8526):214.
- Asch RN, Ellsworth LR, Balmaceda JP, Wong PC. Pregnancy after translaparoscopic gamete intrafallopian transfer. *Lancet* 1984;2(8410):134-5.
- Dale B, Fiorentino A, de Simone ML, di Matteo L, di Frega AS, et al. Zygote versus embryo transfer: a prospective randomized multicenter trial. *J Assist Reprod Genet* 2002;19(10):456-61.
- Pasqualini RS, Quintans CJ. Clinical practice of embryo transfer. *Reprod Biomed Online* 2002;4(1):83-92.
- Oyarzún EE, Manssur YA. Fertilización asistida: reflexiones frente a una nueva legislación. *Rev Med Chile* 1997;125:222-7.
- Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet* 1986;1(8486):884-6.
- Wilmut I. The effect of cooling rate, warming rate of cryoprotective agent, and stage of development in survival of mouse em-

- bryos during freezing and thawing. Life Sci 1972;11:1071.
39. Whittingham DG, Leibo SP, Mazur P. Survival of mouse embryos frozen to -1960C and -2690C. Science 1972;178:411.
40. Trounson AO, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight cell embryo. Nature 1983;305:707.
41. Mohr LR, Trounson AO, Freemann L. Deep freezing and transfer of human embryos. J In Vitro Fertil Embryo Transfer 1985;2:1.
42. Trounson AO, Wood C, Leeton J. Freezing of human embryos: an ethical obligation. Med J Aust 1982;2:332.
43. Fehilly CB, Cohen J, Simons RF, Edwards RG. Cryopreservation of cleavage embryos and expanded blastocysts in the human: a comparative study. Fertil Steril 1985;44:638.
44. Trounson AO. Preservation of human eggs and embryos. Fertil Steril 1986;46:1.
45. Buster JE, Bustillo M, Thorneycroft I, Simon JA, Boyers SP, et al. Nonsurgical transfer of *in vivo* fertilised donated ova to five infertile women: report of two pregnancies. Lancet 1983;2(8343):223-4.
46. Macklin R. Cloning without prior approval: a response to recent disclosures of noncompliance. Kennedy Inst Ethics J 1995;5(1):57-60.
47. Campbell KHS, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. Nature 1996;380(6569):64-66.
48. Cibelli JB, Kiessling AA, Cunniff K, Richards C, Lanza RP, et al. Somatic cell nuclear transfer in humans: pronuclear and early embryonic development. J Regenerative Medicine 2001;2:25-31.
49. Morán C, Azziz R, Huerta R. Tratamiento de los trastornos de la fertilidad antes de las técnicas de reproducción asistida. Ginecol Obstet Mex 2001;69(4):167-71.
50. The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Access to fertility treatment by gays, lesbians, and unmarried people. Fertil Steril 2006;86(5):1333.
51. Morrison J, Carroll L, Twaddle S, Cameron I, Grimshaw J, et al. Pragmatic randomised control trial to evaluate guidelines for the management of infertility across the primary care - secondary care interface. BMJ 2001;322:1-5.
52. Bhattacharya S. Cost-effective treatment of couples with subfertility. Lancet 2000;355:2.
53. The Ethics Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Fertility treatment when the prognosis is very poor or futile. Fertil Steril 2004;82(4):806-10.

Desprendimiento primitivo de las membranas. Las membranas situadas cerca de la placenta son arrastradas, arrancadas, por la placenta, que es empujada por la contracción uterina; el peso de la placenta puede obrar favoreciendo este movimiento: el huevo se vuelve del revés como el dedo de un guante.

Pero cuando la placenta ha pasado al conducto cérvico-uterino, la tracción sobre las membranas es nula, pues la progresión de la placenta está detenida. Cuando la placenta ha pasado a la vagina, no todas las membranas están desprendidas, y si se practican tracciones en el cordón de este momento, la placenta es extraída, pero las membranas quedan divididas en dos partes, una que es arrastrada afuera con la placenta y otra que ha quedado adherida a la cara interna del útero. Entonces interviene otro mecanismo más local, más íntimo, pero también más lento.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;pp:271-3.