



ASEMEYA

<https://asemeya.com>

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE MÉDICOS ESCRITORES Y ARTISTAS

CONFERENCIA INVITADA

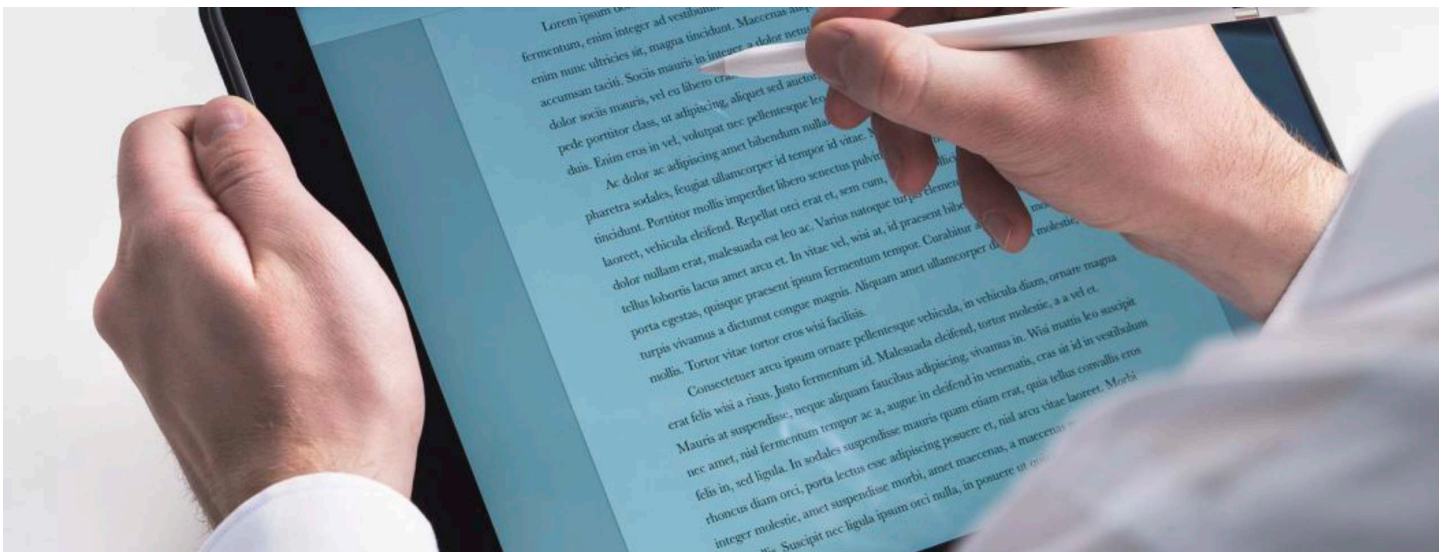
EL FUTURO DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA Y SUS CONSECUENCIAS

Celebrada en Madrid el 19 de abril de 2017 a las 19 horas

LUGAR

ORGANIZACIÓN MÉDICO COLEGIAL

Plaza de las Cortes 11, 3ª Planta, 28014 Madrid



IMPARTIDA POR EL SOCIO DE NÚMERO

PROF. DR. D. JOAQUÍN DE JUAN HERRERO

MÉDICO ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA Y CATEDRÁTICO DE BIOLOGÍA CELULAR

DIRECTOR DE LA CÁTEDRA DE MEDICINA REPRODUCTIVA

Departamento de Biotecnología. Universidad de Alicante

Como citar este trabajo:

De Juan, J. (2017). *El futuro de la reproducción humana y sus consecuencias*. Asociación Española de Médicos Escritores y Artistas (Conferencia invitada). Universidad de Alicante, Repositorio Institucional (RUA): <https://rua.ua.es/dspace/simple-search?query=%22De+Juan+Herrero%22>

EL FUTURO DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA Y SUS CONSECUENCIAS

DR. JOAQUÍN DE JUAN HERRERO

(Conferencia impartida el día 19 de Abril de 2017)¹

RESUMEN

La reproducción es uno de los fenómenos más fascinante de la naturaleza, especialmente la humana. Como todo fenómeno vital, se puede analizar siguiendo cuatro ejes fundamentales: 1) desde el nivel molecular al nivel de organismo, 2) desde el nivel de individuo hasta el nivel social, 3) desde el pasado hasta el futuro y 4) desde las concepciones “mágicas” hasta las estrictamente científicas. El objetivo de ésta conferencia es doble: Primero, describir como han evolucionado los conocimientos sobre la reproducción humana, desde los albores de la humanidad hasta nuestros días. Segundo, reflexionar sobre el devenir de la reproducción humana, atendiendo al desarrollo de la Medicina Reproductiva. Esta disertación se desarrollará en los siguientes apartados: 1) Introducción (Concepto de organismo y de reproducción), 2) Reproducción y población (salud reproductiva de la población y del individuo), 3) Pasado presente y futuro de la reproducción humana, 4) Nuevas técnicas de investigación en biología reproductiva y 5) Posibles consecuencias de las nuevas tecnologías: ¿Se producirán *ad libitum* óvulos y espermatozoides humanos en el laboratorio? ¿Se desarrollarán embriones humanos en úteros artificiales? ¿Dejará de ser el coito el principal modo de tener descendencia? ¿Se producirán bebés a la carta? ¿Modificará esto la estructura de la sociedad?

Palabra clave: Concepto de reproducción, Reproducción y población, Salud reproductiva, Historia de la reproducción humana, Nuevas tecnologías de reproducción asistida, Clonación humana, El sistema CRISPR/CAS9, El futuro que viene.

Como citar este trabajo:

De Juan, J. (2017). El futuro de la reproducción humana y sus consecuencias. Asociación Española de Médicos Escritores y Artistas (Conferencia invitada). Universidad de Alicante, Repositorio Institucional (RUA): <https://rua.ua.es/dspace/simple-search?query=%22De+Juan+Herrero%22>

¹ El texto ha sido revisado posteriormente y actualizada la bibliografía.

INTRODUCCIÓN

Antes de comenzar con el tema específico de mi conferencia me gustaría resaltar que sus contenidos se irán entrelazando guiados por los cuatro ejes fundamentales recogidos en la Figura 1. El eje principal corresponde al “pasado-futuro”, implícito en el título de la conferencia. En él confluirán los otros tres, a saber: los ejes “molécula-organismo”, “individuo-sociedad” y “magia-ciencia”. Estos tres últimos me permitirán llenar de contenido los fundamentos del proceso reproductor, desde la molécula al organismo y desde el individuo a la sociedad, tratando de establecer la línea de demarcación, entre el “saber mágico” y el “saber científico”, en el sentido que le dio el filósofo Eugenio Trías en sus obras: *La Filosofía y su sombra* (1969) y *Metodología de pensamiento Mágico* (1970).

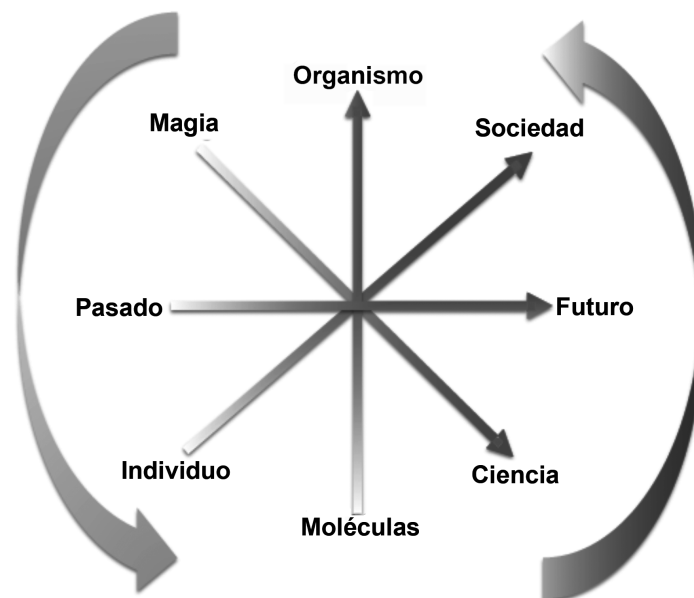


Figura 1. Para analizar la reproducción humana se utilizarán los cuatro ejes de la figura: El eje del nivel molecular al nivel de organismo, del nivel de individuo al nivel social. Del pensamiento mágico al científico y del pasado al futuro (Fuente: elaboración propia).

Una vez establecido el andamiaje básico del tema y antes de continuar con el siguiente apartado, me gustaría realizar una somera descripción de los conceptos de organismo y de reproducción.

El concepto de organismo

La palabra organismo es un término común, tanto en el lenguaje cotidiano como en el científico. En efecto, habitualmente hablamos de organismo tanto para referirnos a los seres vivos como para hablar de nuestro propio cuerpo. Sin embargo, en el ámbito científico al hablar de

organismo surgen tres preguntas a considerar: ¿existen realmente los organismos? ¿Qué entendemos por organismo? y finalmente ¿Son sinónimos organismo y cuerpo?.

La primera pregunta no es una invención mía. En el año 1989, el filósofo de la ciencia, **Michael Ruse**, publicó en la revista *American Zoology*, un artículo titulado *Do organism exist?*. Aunque para Ruse, los organismos existen, sin embargo, para él, desde un punto de vista ontológico carecen de un estatus, esencia o de una “sustancia” especial. Para él, desde el punto de vista metodológico y evolucionista, los organismos están dotados de una organización aparentemente diseñada. Sin embargo, desde un punto de vista epistemológico algunos aspectos de los organismos son susceptibles de reduccionismo y otros no. Dicho de otro modo, hay cosas de los organismos que pueden ser explicadas desde la química y la física y otras no. O como se pregunta **Yuval Noah Harari** en su *Homo Deus*, ¿son nuestras emociones auténticos algoritmos moleculares?.

En 2010, **Charles T. Wolff** en un artículo publicado en *History and Philosophy of the Life Sciences*, titulado *Do organisms an ontological status?* comenta que la “categoría organismo” posee un estatus ambiguo al no estar claro si es de naturaleza científica o filosófica, por lo que esta cuestión encaja perfectamente en el **eje Magia-Ciencia** ya comentado.

Finalmente, respecto a la tercera pregunta planteada, ¿Son sinónimos los términos organismo y cuerpo? Podemos decir que en el ámbito de la vida cotidiana acostumbramos a referirnos a nuestro “ser material” con ambas términos. Tanto en el lenguaje común como en los mensajes publicitarios, la palabra cuerpo es utilizada con alta frecuencia: “cuida tu cuerpo”, “tener un cuerpo sano”, “tener un cuerpo bonito”, “me he levantado con mal cuerpo”, “vivir a cuerpo de rey”, “el cuerpo del delito” etc. El uso del termino organismo es mucho menos frecuente. Sin embargo, en el ámbito médico, solemos utilizar con frecuencia e indistintamente los términos “economía” u “organismo” como sinónimos de “cuerpo”.

Estas preguntas no son baladíes si tenemos en cuenta, a la hora de explicar la naturaleza de la materia viviente, el extraordinario auge experimentado por la Biología y la Genética Molecular. De las reflexiones que acabo de realizar se podría decir que los organismos no son más que construcciones o **categorías teóricas y abstractas**, destinadas a clasificar y catalogar a esos entes que desde siempre hemos denominamos **seres vivos**. Es más, coincido plenamente con el planteamiento del Prof.

John Tyler Bonner (1995), cuando en su libro *Ciclos vitales. Confesiones de un biólogo evolutivo*, nos dice que los organismos no somos solo adultos, realmente somos *ciclos vitales* (Figura 2). Dicho de otra forma, un organismo es una entidad temporal desde el estadio germinal hasta su desaparición, pasando por todos sus estadios intermedios.

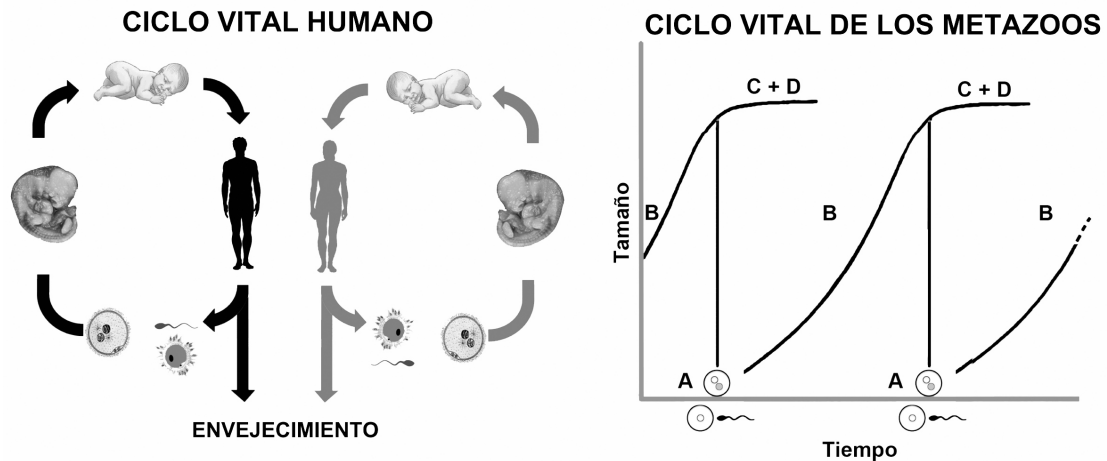


Figura 2. Los organismos no somos solo los adultos, somos ciclos vitales que pasamos por diferentes estadios a lo largo del tiempo. A la izquierda, representación simplificada del ciclo vital humano, desde el cigoto (fecundación del ovocito por un espermatozoide), hasta el adulto, el envejecimiento y la muerte. A la derecha las cuatro etapas del ciclo vital de un organismo: A. Fase unicelular (cigoto), B. Crecimiento y desarrollo, C. Maduración y D. Capacidad reproductiva. (Fuente: elaboración propia inspirada en nuestros datos y en los de Bonner, 1995.).

El concepto de reproducción

¿Qué entendemos por reproducción? En *El azar y la necesidad* (1970), el Premio Nobel **Jacks Monod**, analizando las principales características de los seres vivos, introdujo el concepto de *invarianza reproductiva* como la capacidad de los organismos (o seres vivos) para “**hacer copias de si mismos**”, es decir la capacidad de replicarse o reproducirse.

No es mi intención aquí profundizar sobre la biología de la reproducción. Únicamente me gustaría resaltar los aspectos comunes más relevantes de cualquier proceso biológico reproductivo, ayudándome para ello en la Figura 3. De ella tan solo quiero resaltar dos cosas: el concepto de *unidad reproductora* (Paul B. Weisz, 1969) y los dos grandes tipos de reproducción existentes: la *reproducción vegetativa* y la llevada a cabo *mediante células reproductoras* y dentro de esta última forma, nos interesa la producida **mediante gametos** obviando la producida por *esporas*.

Aunque en nuestra forma de reproducirnos **la unidad reproductora son los gametos**, no debemos desdeñar la reproducción vegetativa que también se puede dar en los humanos, como ocurre con los gemelos univitelinos y también en los experimentos de clonación que comentaremos más adelante.

REPRODUCCIÓN Y POBLACIÓN

En esta segunda parte de mi exposición, el objetivo fundamental será establecer el nexo de unión entre la reproducción, como fenómeno individual, a partir del cual se genera una poblaciones. Dicho de otro modo, fijaré mi atención en el eje **“individuo-sociedad”** de la Figura 1. Resulta pues evidente que el hecho reproductor está íntimamente relacionado con el **concepto de población**. En este sentido, el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española (RAE) define así el termino población:

Del lat. tardío *populatio*, *-ōnis*, en lat. 'saqueo', 'devastación'.

- 1. f. Acción y efecto de poblar.**
- 2. f. Conjunto de personas que habitan en un determinado lugar.**
3. f. Conjunto de edificios y espacios de una ciudad. 'Atravesó la población de una parte a otra'
- 4. f. Conjunto de individuos de la misma especie que ocupan determinada área geográfica.**
5. f. Sociol. Conjunto de los elementos sometidos a una evaluación estadística mediante muestreo.

Punto de vista demográfico

Desde el punto de vista demográfico, el número de personas que habitan en un determinado lugar, por unidad de tiempo, es su **tasa de crecimiento** (Figura 4) que resulta de combinar cuatro factores: el número de **sujetos que nacen (N)** menos el número de **sujetos que mueren (M)**, más aquellos que se incorporan, los **inmigrantes (I)**, menos los sujetos que se van o **emigrantes (E)**. De ahí la íntima relación existente entre la reproducción y la tasa de crecimiento de una población y su influencia en los fenómenos de **despoblación** o

superpoblación de un determinado lugar. La tasa de crecimiento se obtiene al someter a la siguiente fórmula los factores comentados (N, M, E y I): $(N-M) + (I-E)$.

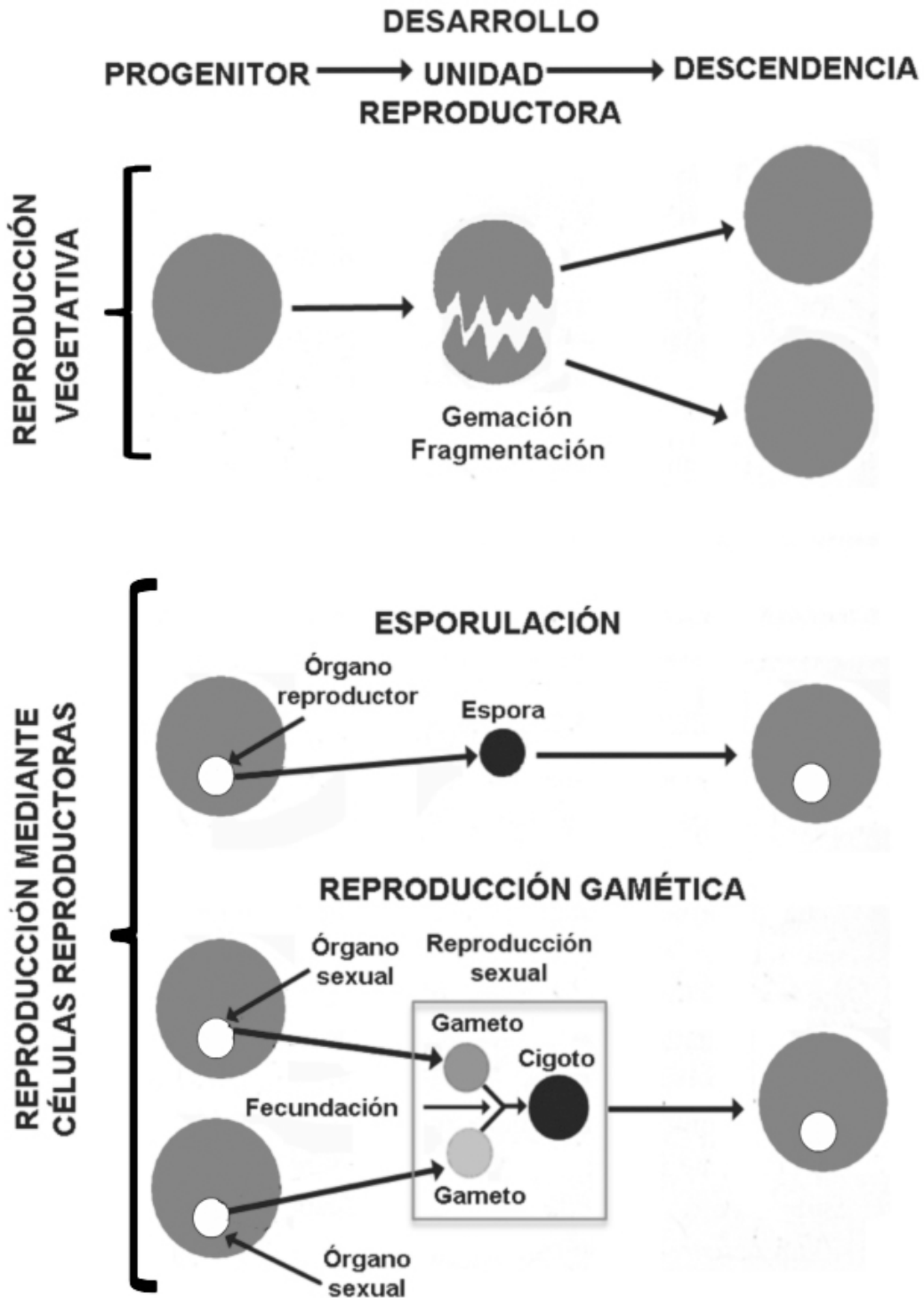


Figura 3. Representación esquemática de los tipos de reproducción Biológica (Modificado de Peter B. Weisz, 1969. Ver bibliografía). Todo organismo deriva de una “unidad reproductora” que puede ser la parte de un organismo (la yema de un pólipo, p. ej.) o sus células reproductoras (esporas o gametos).

A lo largo de la historia el crecimiento poblacional ha sido muy escaso (Figura 4). Hace unos 10.000 años, al comienzo de la agricultura, la población de nuestro planeta era aproximadamente de **5 millones** de *Homo sapiens*. Durante los primeros 8.000 años que transcurrieron hasta el comienzo de nuestra era (Era común o EC), es decir hace 2018 años, el crecimiento total de la población mundial no superó los **200 ó 300 millones** de habitantes, con una tasa de crecimiento inferior al **0,05% anual**. Dicho de otro modo, hasta los albores de la **Revolución Industrial** (segunda mitad del siglo XVIII, año 1760), el crecimiento de la población, a nivel mundial, era muy discreto.

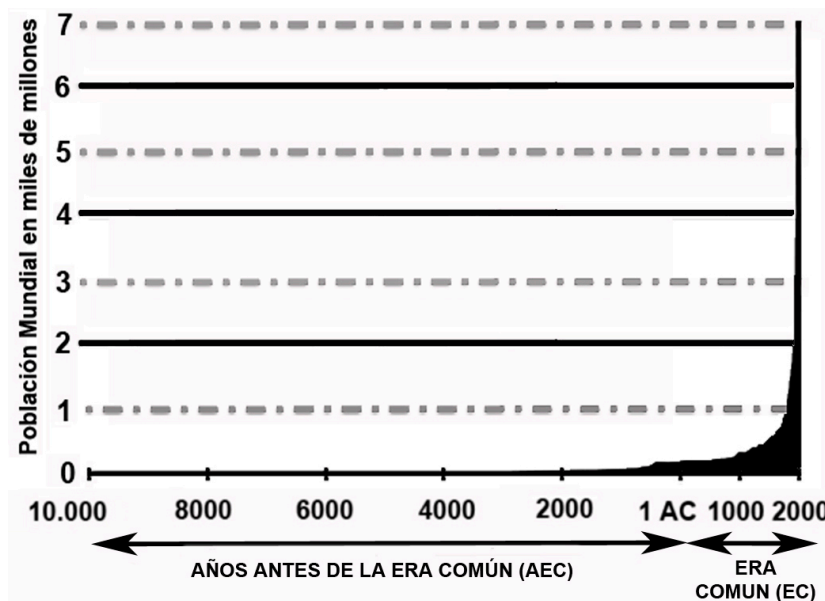


Figura 4. Crecimiento global de la población humana en los últimos 12.000 años. Obsérvese como algo mas de los 7000 millones de los habitantes actuales del planeta se han producido en los dos últimos milenios. (Fuente: Modificado de Wikimedia Commons. 2018, January 28. Population curve.svg. Retrieved 15:55, mayo 21, 2018).

Hasta principios del siglo XIX (año 1804) no se alcanzó el valor de **mil millones de habitantes** en la Tierra. Fue la **Revolución Industrial**, a partir de 1760 (Figura 5), la que determinará la duplicación de la población, hasta alcanzar **dos millones de habitantes** en 1927, **tres mil millones** en 1960, **cuatro mil millones** en 1974 y **cinco mil millones** en 1987. Tan solo hace 47 años, el numero de habitantes era la mitad de los aproximadamente **siete mil millones y medio actuales**. Solo en el **siglo XX**, la población mundial **paso de 1650 millones** de habitantes a **6000 millones**. Dicho de otro modo, en el siglo XX, el número de nacimientos se multiplicó **3,66** veces.

Aunque tras la **Segunda Guerra Mundial**, la tasa de crecimiento experimentó un notable incremento, **de 1,8 hasta 2,2** (el denominado “**baby boom**”), paradójicamente a partir de los **años 1962-1963**, la tasa de crecimiento global ha ido disminuyendo progresivamente desde el 2,2 hasta los valores actuales del 1,11 (Figura 6). Valor que se prevé será menor del 1% en 2020 y menor del 0,5% en 2050. Debido a esta drástica disminución de las tasas de crecimiento, se tardará más de 200 años para su duplicación y alcanzar los valores actuales. Se ha calculado que para 2038 se habrán alcanzado los **9.900 millones** de habitantes y para el **2056 los 10.000 millones**, seis años después de lo previamente estimado.

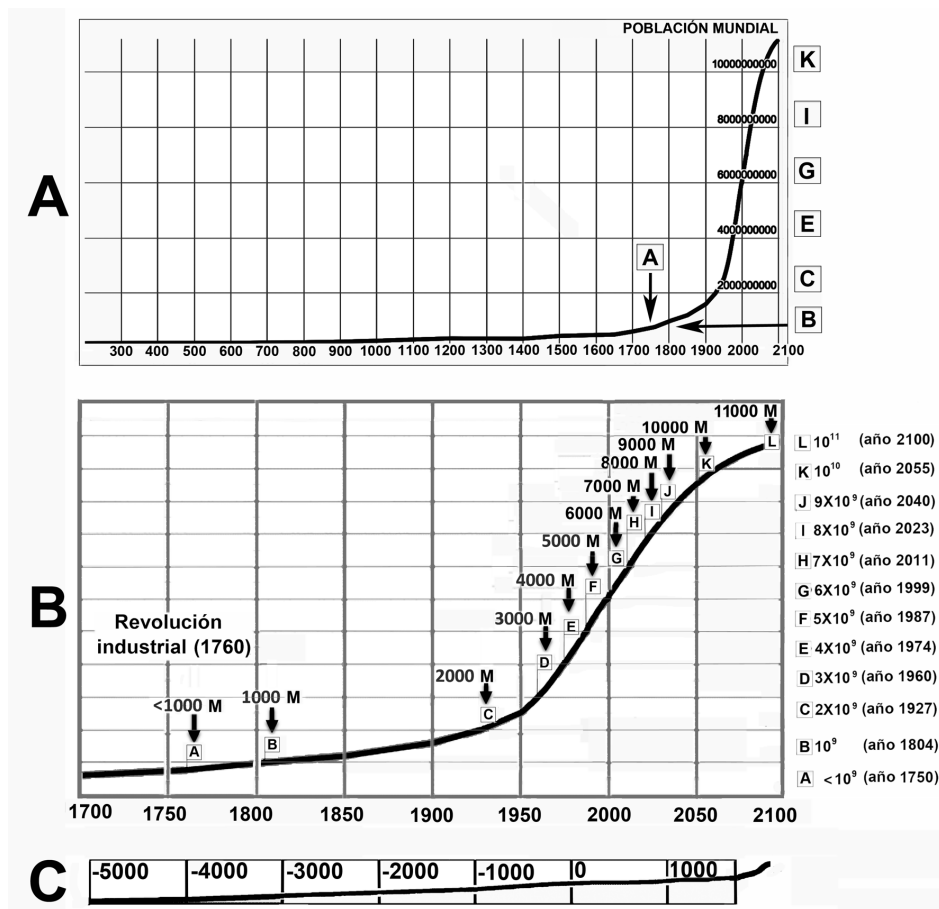


Figura 5. Gráfico A (superior): Visión panorámica de la población mundial desde el año 300 de la era común (EC), hasta el 2100. El año 1760 se inició la Revolución Industrial (letra A pequeña de esta gráfica). El año 1804 (letra B pequeña de esta gráfica) se alcanzó el valor de mil millones de habitantes. Este valor se duplicó en 1927 creciendo de modo exponencial hasta nuestros días. **Gráfico B:** Muestra los datos desde la revolución industrial (letra A pequeña de esta gráfica). Llama la atención el marcado crecimiento desde los años 50 del siglo XX. **Gráfico C:** Muestra el escaso crecimiento entre el 5000 anterior a la era común (AEC) y el 1000 de la EC. (Fuente: elaboración propia inspirada en datos obtenidos y adaptados de Worldometers.info. 25 May, 2018 World Population: Past, Present, and Future. <http://www.worldometers.info/world-population/>)

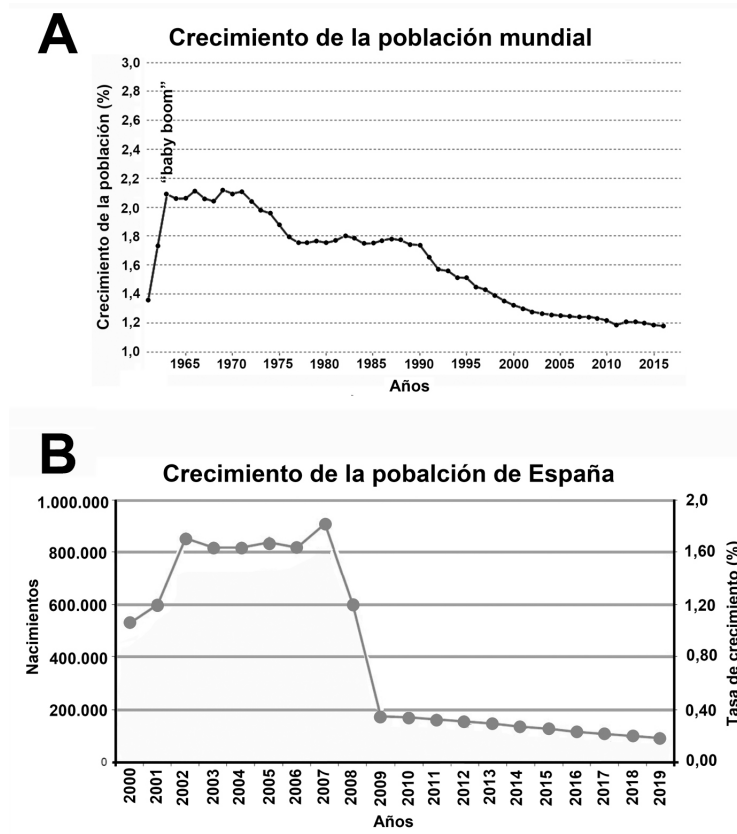


Figura 6. Gráfico A (superior): Tasa de crecimiento poblacional mundial. Después de la Segunda Guerra Mundial, entre 1946 y 1964, se produjo un incremento notable de la natalidad (*baby boom*). Fuente: Elaboración propia con datos del World Bank Open Data (Ver Bibliografía). Desde entonces se ha ido produciendo una desaceleración constante de la tasa de crecimiento. **Gráfico B** (inferior): Tasas de crecimiento de la población española. (Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos de *Notas de prensa del Instituto Nacional de Estadística* (7/10/2010) sitio web del INE: www.ine.es).

En íntima relación con la reproducción humana y el crecimiento poblacional se encuentra la salud reproductiva de los pueblos. En lo que sigue y a modo de botón de muestra analizaremos el grado de consecución de algunos de los **Objetivo de Desarrollo del Milenio (ODM)** o de los establecidos por la **Organización Mundial de la Salud (OMS)** que pueden verse en las referencias nº 29 y 33 respectivamente.

La salud reproductiva de la población

El análisis de los indicadores de los **ODM**, tales como el **acceso universal a la salud reproductiva**, la **“ratio” de mortalidad materna**, la **mortalidad de menores de cinco años** y la **prevalencia del VIH/SIDA**, indican que:

Cada día, **alrededor de 800 mujeres mueren** debido a complicaciones del embarazo y del parto. En algunos países, **menos del 10% de las mujeres** que quieren evitar quedarse embarazadas, tienen acceso a algún método anticonceptivo. En la Figura 7.A, ninguna de las regiones mundiales alcanzó las metas relacionadas con el acceso universal a la salud reproductiva (Meta 5.B), ni a la atención prenatal (al menos una consulta), ni a la planificación familiar.

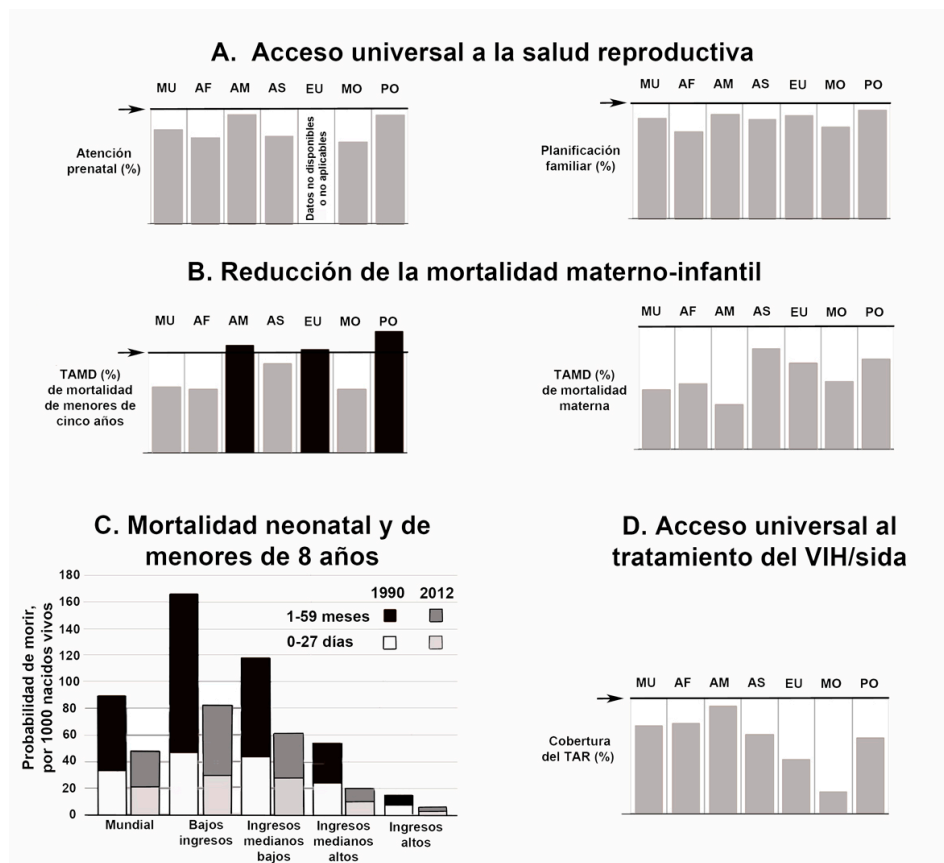


Figura 7. Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) relacionados con la salud reproductiva. (A) Logros en el 2015 en el “acceso universal a la salud reproductiva” (Meta 5.B): Porcentajes de cobertura a la “atención prenatal” y de las “necesidades en planificación familiar”. (B) Reducción, entre 1990 y 2015 (Meta 4.A), en dos tercios la “mortalidad de los menores de cinco años” y en tres cuartas partes la ratio de mortalidad materna (Meta 5.A). (C) Tasas de mortalidad neonatal y de menores de cinco años, mundiales y por grupos de ingresos, entre 1990 y 2012. (D) Conseguir, en 2010, el “acceso universal al tratamiento del VIH/sida para todas las personas que lo necesiten” (Meta 6.B). Las líneas horizontales señaladas por una flecha indican la meta del ODM (cuando se dispone de ella) o la meta correspondiente de la OMS o el organismo asociado. Significado de las siglas: TAMD (tasa anual media de disminución); TAR (tratamientos anti-retrovirales); MU (Mundial); AF (África); AM (América); AS (Asia); EU (Europa); MO (Mediterráneo oriental); PO (Pacífico Occidental). Fuente: Elaborado a partir de datos de las Estadísticas Sanitarias Mundiales 2014 de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Por otra parte, en 2010, las **principales causas de muerte de niños menores de 5 años fueron**, durante el periodo neonatal (primeros 28 días), un 14% por complicaciones debidas a la **prematuridad** y un 4% a **neumonías**. En niños entre 1 y 59 meses, el 14% murió por **neumonía**, el 7% por **malaria**, el 5% por **traumatismos**, el 2% de **VIH/SIDA** y un 20% por otras causas.

La **Tasa Anual Media de Disminución (TAMD)**, entre 1990 y 2015 o entre 1990 y el último año disponible, y la **TAMD global** necesaria para que un país lograra en 2015, las metas correspondientes de los **ODM** o los **Objetivos de la OMS** fueron, entre otros, las siguientes:

A) Lograr en 2015 el **acceso universal a la salud reproductiva**. Los datos de 2014 indicaban un **progreso insuficiente** tanto a nivel mundial como en cada una de las regiones de la OMS estudiadas, a saber: **Africa (AF)**, **América (AM)**, **Asia Sudoriental (AS)**, **Europa (EU)**, **Mediterráneo Oriental (MO)** y **Pacífico Occidental (PO)**. En efecto a nivel mundial, tanto el objetivo de conseguir una **cobertura de la atención prenatal** (al menos una consulta) como la **necesidad de atender la planificación familiar**, progresan insuficientemente. En cuanto a las regiones, salvo la **Europa (EU)**, donde la **cobertura de la atención prenatal** está prácticamente cubierta, el resto de regiones siguen la tónica general. Las regiones más cumplidoras son EU, AM y PO (Figura 7.A).

B) La estimaciones de la **Ratio de mortalidad materna (RMM)**, o sea, las muertes maternas por 100.000 nacidos vivos, y el riesgo a lo largo de la vida, por regiones de la OMS, proporcionan datos muy esclarecedores (Figura 7.B): La RMM a nivel mundial es de 210 con un riesgo de 190. Entre las regiones, África es la que presenta la mayor RMM y el riesgo más alto. Le siguen de lejos las regiones Asia Sudoriental y Mediterráneo Oriental. Europa es, con mucho, la región con menor RMM y riesgo, seguida de las regiones del Pacífico Occidental y de América.

C) En cuanto a la **reducción en dos terceras partes, entre 1990 y 2015, la mortalidad de los menores de 5 años** (Figura 7.B), en 2012, a tres años de la meta en la que se deberían haber alcanzado este ODM, se observaron, en general, importantes avances. En ese periodo (1990-2012) la mortalidad de los menores de cinco años descendió en un 47%, de 90 a 48 muertes por cada 1000 nacidos vivos, lo que significa que **en 2012 murieron, cada día, 17.000 niños menos en el mundo que en 1990**. No obstante, el riesgo todavía sigue siendo

elevado en la región de África pues su mortalidad es ocho veces mayor (95 por 1000 nacidos vivos) que en la región de Europa (12 por 1000 nacidos vivos) aunque se observan signos de mejoría. Aun así, **en 2012 se produjeron casi 18.000 muertes infantiles diarias**, y el ritmo de descenso de la tasa de mortalidad a nivel mundial sigue siendo insuficiente para alcanzar la meta de reducir en dos terceras partes, para 2015, la mortalidad de 1990.

Por otra parte, todavía persisten grandes desigualdades, respecto a la mortalidad infantil, entre países ricos y pobres (Figura 7.C). En 1912 la tasa de mortalidad en menores de cinco años era de 82 muertes por cada 1000 nacidos vivos, en los países con bajos recursos, casi 14 veces mayor que en los países ricos. Al respecto, el periodo neonatal es la etapa más vulnerable, en ella se produjeron el 44% de las muertes de los menores de 5 años, frente al 37% en 1990.

La salud reproductiva y su impacto en el individuo

En el extremo opuesto a la **población** nos encontramos con el **individuo** (Figura 1) al que también afecta el proceso reproductor, como descendiente y como progenitor. Del primer estatus, una vez nacido, nadie se puede escapar, sin embargo del segundo no siempre se está en condiciones de ejercerlo, de ahí que le dedique unos minutos a reflexionar sobre algunos conceptos generales de la salud reproductiva del individuo, tales como: Capacidad reproductiva, fertilidad y fecundidad.

Según Pluzhnikov, et al., (2007) **capacidad reproductiva** (*reproductive fitness*) es la proporción relativa de genes con los que contribuimos a las siguientes generaciones. Dicha capacidad se debe a complejos fenotipos determinados por **factores genéticos y ambientales**. En cambio, la **fertilidad**, según Wald (2005), es la “**capacidad para tener prole**”. Finalmente, entendemos por **fecundidad**, la facultad biológica de la mujer para la reproducción, basada en su capacidad mensual de concebir, siendo la manifestación objetiva de la fertilidad. Dicho de otro modo **la fecundidad se objetiva por el número de crías que se tienen** (Figura 8).

En la figura 8 observamos las **tendencias de la fecundidad**, entre **1960 y 2015**, en varios países que he seleccionado según su nivel de ingresos, divididos éstos en bajos (A), medios (B) y altos (A). En la figura se observan los siguientes hechos llamativos:

1) Los países con bajo nivel de ingresos (Nigeria y Mali) y/o con ingresos medios (Kenia, Bolivia y Brasil) poseen altas tasas de fecundidad, comparados con los países con niveles de ingresos altos (Francia, Alemania, Japón y España).

2) Las elevadas tasas de fecundidad de los países con bajos ingresos (Nigeria y Mali), se han mantenido altas, en los últimos 55 años, a pesar de que la tasa de mortalidad global e infantil, en dichos países, ha ido disminuyendo, progresivamente y la esperanza de vida al nacer se ha ido aumentando.

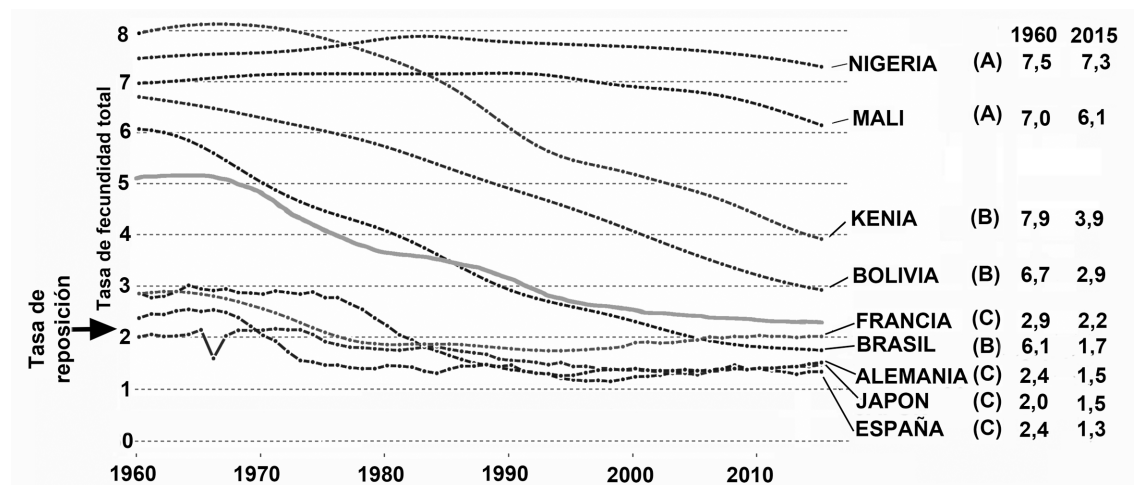


Figura 8. Tasa de fecundidad en nueve países seleccionados según su nivel de ingresos: bajos (A), medios (B) y altos (C). En la gráfica se recoge la tendencia de la fecundidad entre 1960 y 2015. La flecha señala el nivel de reemplazamiento de 2,1 niños por mujer (Fuente: Elaboración propia a partir de los datos obtenidos desde World Bank Open Data, 2012.)

3) En los países con ingresos medios (Kenia, Brasil y Bolivia), la tasa de fecundidad entre 1960 y 2015 ha ido descendiendo de forma muy marcada y progresiva, especialmente en Brasil.

4) Los países con altos ingresos, entre 1960 y 2015, siempre han tenido una tasa de fecundidad muy baja, por debajo de 3, sin embargo a mitad de la década de los 80 se sitúa en todos ellos, al igual que Brasil, entre 1 y 2.

5) Los datos comentados nos ponen de manifiesto que en la tasa de fecundidad existe una relación estrecha entre los niveles de ingresos de los países, pero también influye el entorno cultural.

Por otra parte, actualmente sabemos que **existen cientos de genes** que afectan directamente a la fertilidad y **miles de alteraciones genéticas que influyen sobre la capacidad reproductiva**. Cada vez

hay más pruebas sobre **la influencia genética de dicha capacidad**. En este sentido, son de interés los estudios realizados en **comunidades endogámicas**, como el caso de los **anabaptistas huteritas**, en los que se ha comprobado la relación del gen **CFTR** (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) con el incremento de la **fertilidad** (Pluzhnikov, et al., 2007).

Por otra parte la salud reproductiva es una de las principales demandas de las regiones desarrolladas (Andersen y Erb. 2006). Según diferentes autores, el porcentaje de parejas, alrededor del mundo, en edad reproductiva que sufren infertilidad, oscila entre el **8 y 12 %** (Ombelet et al., 2008a,b; Boivin et al., 2007) y un **15 %** (Healy, et al., 1994; Howards, 1995; Dawson y Whitfield. 1996).

Cuadro 1: Los conceptos de esterilidad e infertilidad

CONCEPCIÓN	EMBARAZO	NACIMIENTO	DENOMINACIÓN	CENTRO	PROBLEMA
NO	NO	NO	ESTERILIDAD	I. BERNABEU	INCAPACIDAD
SI	SI	NO	INFERTILIDAD	I. BERNABEU	INCAPACIDAD
NO	NO	NO	ESTERILIDAD	UTAH UNIVERSITY	NUNCA
NO	NO	NO	INFERTILIDAD	UTAH UNIVERSITY	INCAPACIDAD
NO	NO	NO	INFERTILIDAD	WIKIPEDIA	INCAPACIDAD
NO	NO	NO	INFERTILIDAD	OMS	INCAPACIDAD



Figura 9: Las causa de la infertilidad puede ser tanto masculina como femenina, en una proporción muy similar (30%). En ocasiones puede afectar a ambos miembros de la pareja (10%) y en una cuarta parte de los casos ser de naturaleza idiopática (25%). (Fuente: Elaboración propia a partir de diferentes datos)

Para nosotros el problema de la **esterilidad** consiste en la **ausencia**, tras el concurso sexual, de **concepción**, de **embarazo** y de **nacimiento**, mientras que la **infertilidad** sería la **incapacidad de tener descendencia viable** tras la concepción y el embarazo. En la practica clínica, el significado de ambos términos no está exento de **controversias** como recogemos en el cuadro 1.

Entre las principales causas de infertilidad tenemos los siguientes grupos (Figura 9): 1) **Infertilidad masculina** que representa el 30%, según Howards (1995), y entre el 40-50% para Oehninger (2000). Por otra parte, hay datos suficientes para decir que existe una clara tendencia a la disminución de la calidad seminal (Mendiola et al., 2013). 2) **Infertilidad femenina**, en un 30%, 3) **Infertilidad combinada**, en un 10% de los casos, 4) De **causa desconocida**, en un 25% y 5) **Otras causas**, en un 5%.

La infertilidad es, pues, la **imposibilidad de llevar un embarazo a término**. Puede ser **primaria**, cuando nunca se ha conseguido dicho objetivo o **secundaria**, cuando ya se ha tenido descendencia pero se tienen problemas para un nuevo nacimiento. La infertilidad, en cierto modo, es un **aborto de repetición o aborto habitual**, catalogado como tal si se dan **2 abortos consecutivos** o **3 abortos intercalados entre algún parto**. Las causas más frecuentes de **abortos de repetición** pueden ser de diferentes tipos: **Genéticas, anatómicas, endocrinológicas y hemato-inmunológicas**.

Entre las **causas genéticas** se encuentran las **alteraciones cromosómicas balanceadas en los progenitores** (translocaciones e inversiones), **susceptibles de producir un aborto**. El incremento de la edad materna se asocia con un mayor riesgo de aborto de causa genética.

En la mujer, las **causas anatómicas** generalmente son **malformaciones de su tracto genital** (Figura 10) cuyo diagnóstico se basa en la ecografía transvaginal (2D y 3D), la **histerosalpingografía (HSG)**, la **Resonancia Magnética Funcional (RNM)** y sobre todo la **histeroscopia**. Entre las alteraciones anatómicas adquiridas destacan los **leiomiomas uterinos**, conocidos coloquialmente como **miomas**.

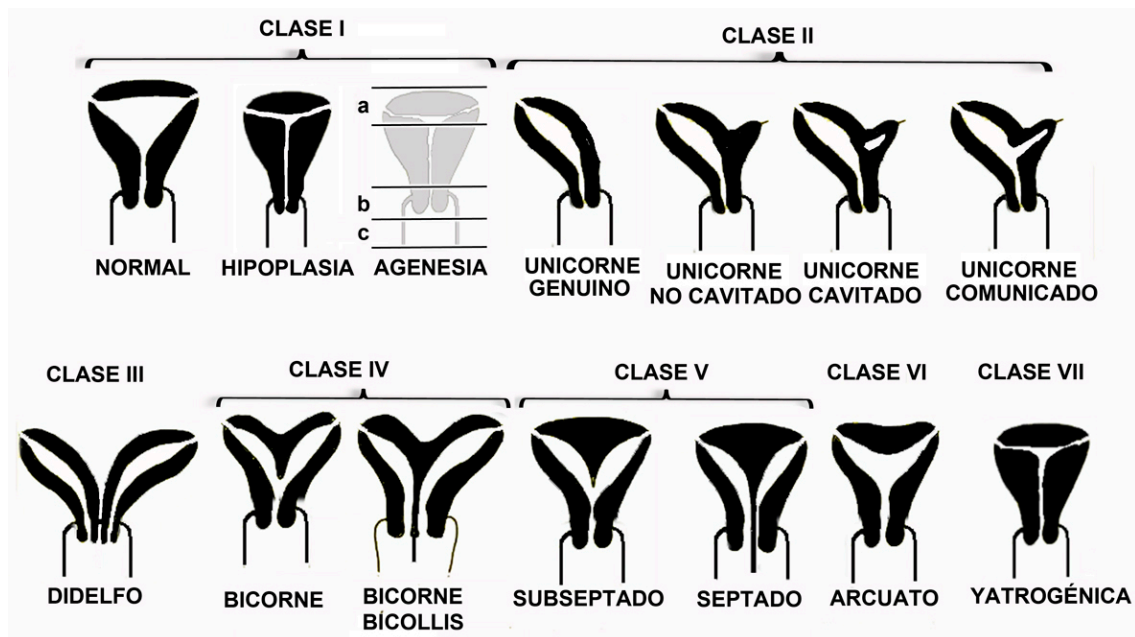


Figura 10. Malformaciones congénitas de útero y vagina. Para simplificar se han obviado las trompas uterinas. Las imágenes representan secciones frontales de útero y vagina. En negro está representada la pared del útero y de la vagina que delimitan la luz de ambos órganos. En la agenesia, el útero y la vagina (representados en gris) no se desarrollan total o parcialmente: a) ausencia del fundus, b) ausencia del cervix y b) y c) ausencia de la vagina. (Fuente: elaboración propia).

Desde el punto de vista **inmunoematológico** destacan la presencia en sangre de **autoanticuerpos**, capaces de provocar **abortos espontáneos**. Los más frecuentes son los **anticuerpos antifosfolípidos** y **anticardiolipina**. En cuanto a los trastornos hematológicos, son **trastornos genéticos del sistema de coagulación** de la paciente que van a determinar un estado de hipercoagulabilidad, asociados a abortos de repetición. Entre ellos destacan el **Factor V Leiden**, la **protrombina 20210**, la **hiperhomocisteinemia**.

Entre las causas endocrinas, se encuentran la **diabetes insulino-dependiente** mal controlada y sobre todo el **hipotiroidismo** que pueden asociarse con abortos de repetición.

Además de estas causas de carácter fisiopatológico, un factor importante en la mujer actual es el **retraso de la edad gestacional**, debido al **progreso de los países avanzados** y por lo tanto la disminución de la **reserva ovárica** con la edad.

Cuando la causa de la infertilidad se debe al varón (factor masculino), en **más del 90% de los casos**, se debe a la **mala calidad espermática**: Ausencia o bajo número de espermatozoides

(**azoospermia** y **oligozoospermia**), escasa movilidad de los mismos (**astenozoospermia**), formas anormales de ellos (**teratozoospermia**).

El **resto de los casos** (~10%) se deben a múltiples condiciones que podemos resumir en las siguientes: **problemas anatómicos** (**varicocele**, **hipospadias**, trastornos endocrinos (**hipogonadismo**) y defectos **genéticos** (Figura 11).

Al igual que en la mujer el **progreso de los países avanzados** es una de las principales causas de infertilidad masculina debido a la **contaminación** ambiental (productos químicos, toxinas, medicamentos, etc.) y el surgimiento de numerosos **factores de riesgo** como son: el **abuso de sustancias** (tabaco, drogas, etc.), el **sedentarismo** y el **sobrepeso**, etc., la exposición a **factores físicos** (altas temperaturas, ruido asociado al trabajo, radiaciones, ondas electromagnéticas, etc.) y el envejecimiento (Figura 12).

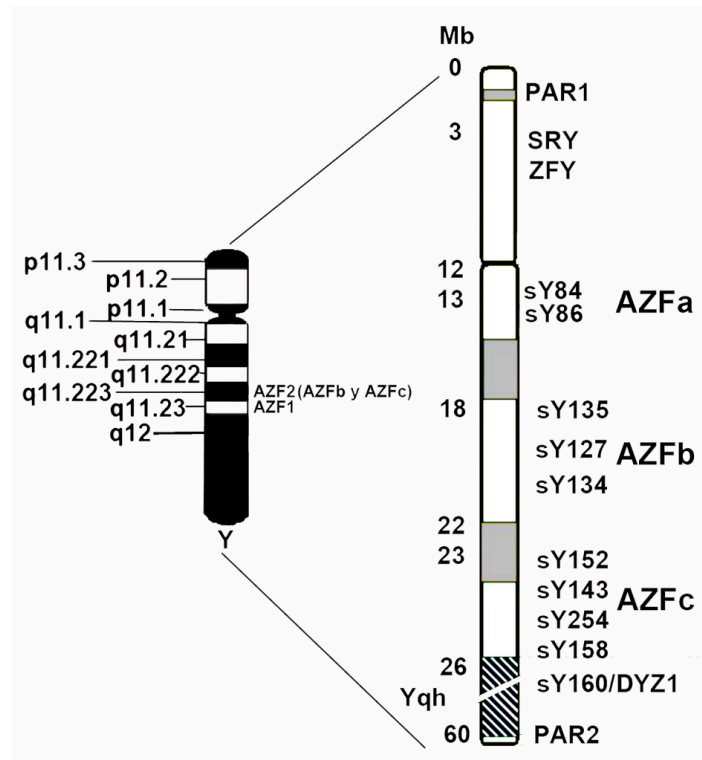


Figura 11. Algunos genes codificantes y regiones de microdelección del cromosoma Y. En el brazo largo se observa una región con genes y sus proteínas asociadas denominada Factor de Azoospermia o AZF. Esta zona posee dos subregiones: AZF1 o AZFa y AZF2 (formada por AZFb y AZFc). AZF2 se asocia con azoospermia/oligospermia. En AZFc se encuentra el gen DAZ (*Deleted in Azoospermia*) que codifica una proteína implicada en la espermatogénesis y asociada a la infertilidad masculina en caucásicos. (Fuente: Elaboración propia)

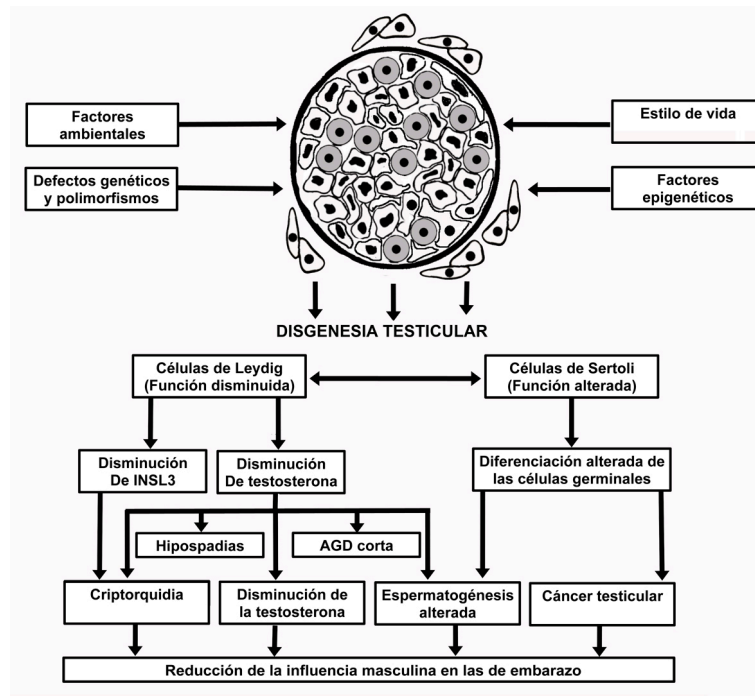


Figura 12. Arriba en el centro se observa un tubo seminífero en cuyo interior se observan células germinales fetales, de la serie espermática (redondas y grises) mezcladas con células de Sertoli (irregulares y blancas). En la periferia se ven varias células fetales de Leydig alargadas. A derecha e izquierda se describen los factores que pueden producir disgenesia testicular, por alteración de las células de Leydig y de Sertoli. INSL3: Insulin-like peptide 3; AGD: Ano-genital distance; GCNIS: Germ cell neoplasia in situ. (Fuente: Redibujado y traducido de Jensen et al., 2017).

PASADO, PRESENTE Y FUTURO DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

Hasta aquí hemos reflexionado sobre varios temas relacionados con la reproducción, tanto desde un punto de vista individual como colectivo. Sin embargo, **las concepciones y creencias acerca de la reproducción** (El eje magia-ciencia de la Figura 1) han sido diferentes y han ido cambiando a lo largo de la historia de la humanidad (Figura 13) como exploraremos de manera sucinta al principio de este tercer apartado. En una segunda parte especularemos brevemente sobre el **futuro** que nos depararán las recientes y florecientes nuevas tecnologías y trataremos de organizar, si es posible, toda esta maraña de datos en unas **conclusiones provisionales**, dado el cambiante panorama en el que vivimos inmerso.

Breve paseo por la historia de la reproducción humana

Para mayor claridad, dividiré esta brevísima historia de la reproducción humana, en cinco sub-apartados, a saber: Prehistoria, Edad antigua (Oriente medio y Antigüedad Clásica), Edad Media, Edad

Moderna y Edad Contemporánea (Figura 13). Con el paso de los siglos la cantidad de datos sobre la reproducción humana se han ido incrementando de un modo exponencial, por eso solo esbozaré y resaltaré los más relevantes, acordes con el contenido de este tema, cuyas principales características se encuentran resumidas en 6 tablas. En el texto y en las tablas, el lector interesado hallará las referencias bibliográficas más relevantes.

En la Figura 13 se recogen las principales *concepciones estequiológicas biomédicas* sobre la composición de los organismos (De Juan, 1999). Su objetivo es ponerlas en relación con los conocimientos, sobre la reproducción humana, existentes en cada una de las cinco épocas mencionadas más arriba.

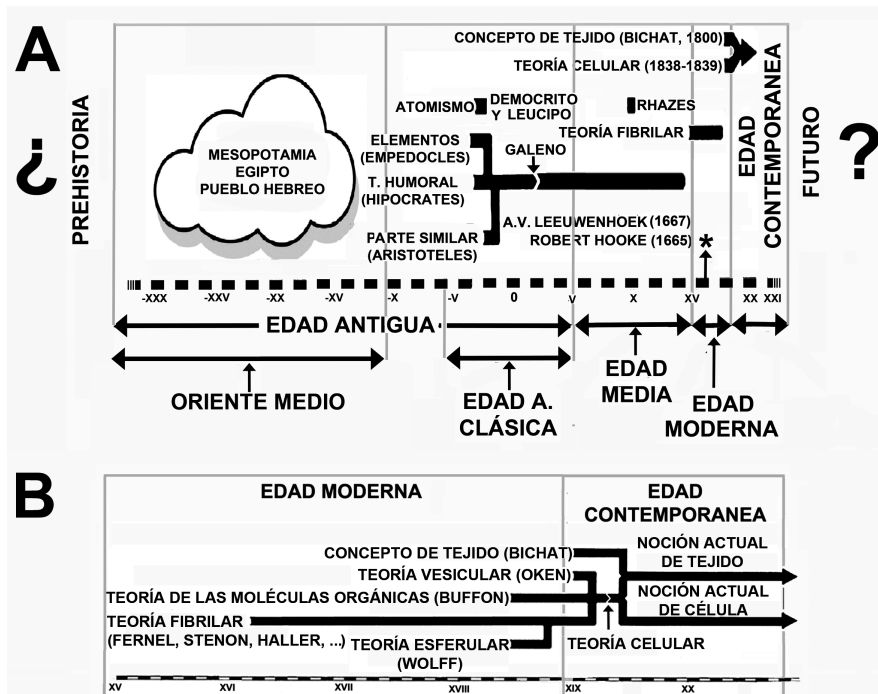


Figura 13. A) Historia de los conocimientos biomédicos flaqueada por dos momentos cuyos saberes son una incógnita: la prehistoria y el futuro. Entre ambos se recogen los principales hitos de la historia sobre la composición del organismo. B) Detalle de los conocimientos estequiológicos en la Edad Moderna y Contemporánea. (Fuente: Redibujado y modificado de De Juan, 1999).

1. La reproducción en la prehistoria (Tabla 1)

Los datos acerca de la reproducción humana en la Prehistoria son una incógnita, muy escasos y de difícil interpretación. Las características observadas en las venus rupestres (*Venus de Willendorf*, 24.000-22.000 AEC y *Venus de Lespugue*, 26.000-24.000 AEC) parecen indicar una cierta preocupación por la fertilidad a juzgar por la importancia dada sus

pechos y prominente esteatopigia. En opinión de algunos autores (Vila-Mitjà, 2017) el proceso reproductor en la prehistoria no se limita a lo meramente biológico, sino que también estaba regulado por normas sociales para garantizar su continuidad. Lo que ha quedado plasmado en actividades y materiales de carácter arqueológico.

2. La reproducción en la edad antigua (Tabla 1)

En general, tampoco existen muchos datos, bien fundados, sobre la reproducción en este periodo de la historia, aunque existen diferencias de unas culturas a otras, como resumimos en la tabla 1.

En el **Antiguo Oriente Próximo**, actualmente conocido como Oriente Próximo u Oriente Medio (Tabla 1), la Cultura Mesopotámica fue la inventora de la escritura y por consiguiente una fuente segura para conocer su forma de entender el mundo. Gracias a ella sabemos que fueron los pioneros en varias disciplinas científicas y sociales como las matemáticas, la astronomía y las leyes. Sin embargo sus aportaciones al conocimiento médico fueron muy pobres. En relación con la reproducción, sabemos que desconocían el papel del varón en la misma, lo que explicaría la existencia de múltiples diosas de la fertilidad como **Anath**, **Ishar**, y **Astarte**.

En el **Antiguo Egipto**, papiros como el de Ebers (1550 AEC) y de Kahun (1900 AEC), entre otros, nos han permitido saber que los egipcios poseían mejores conocimientos médicos que los miembros de la Cultura Mesopotámica. Así, el papiro de Kahun es el texto médico más antiguo de Egipto y el primer tratado de Ginecología y fertilidad conocido. En general, los egipcios tenían un elevado interés por el estado de bienestar de su pueblo, considerando que el estatus legal de la mujer era como el del hombre. En relación con la reproducción entendían que las causas de la infertilidad podían ser tanto del hombre como de la mujer, por lo que la vivían sin estrés y con total normalidad. Dada su preocupación por la fertilidad, desarrollaron diferentes técnicas para el diagnóstico del embarazo, a partir de la orina de la mujer y semillas de cereales. Podríamos decir que fueron los precursores del “predictor”.

En el caso del **Pueblo hebreo**, sus conocimientos médicos y reproductivos básicamente eran los que dimanaban del *Antiguo Testamento* y debidos a la intervención divina.

En la **Antigüedad Clásica** o periodo greco-romano de la Edad Antigua, representada por la Grecia y Roma clásicas, los conocimientos

de Medicina estaban inspirados en la Medicina egipcia. En el caso concreto la reproducción fueron surgiendo diferentes formas de entenderla. Para **Hipócrates** de Cos (460-377 AEC) y su escuela (hipocráticos), la fertilidad se basaba en los humores y sus propiedades (teoría humoral), a saber: sangre (caliente y húmedo), flema (frio y húmedo), bilis amarilla (caliente y seco) y bilis negra (frio y seco), aunque también admitían una cierta intervención divina en los procesos patológicos. Hipócrates defendía con fuerza la existencia de un semen femenino que al unirse con el masculino darían lugar a un embrión.

El médico griego, **Sorano de Efeso** (98-177 EC), ejerció como tal en Alejandría y en Roma y escribió un tratado sobre las enfermedades de la mujer donde abordó diferentes problemas relacionados con la reproducción: la menstruación, el embarazo y el parto. Por su obra es considerado también uno de los padres de la ginecología.

De ese mismo periodo, es la obra de **Galeno de Pergamo** (129-199 EC), médico romano de origen griego. Galeno ha sido, con toda seguridad, uno de los médicos de la antigüedad con más influencia a lo largo de la historia de la medicina. Sus teorías; síntesis de la teoría de los cuatro elementos de Empédocles de Agrigento (aire, agua, tierra y fuego), de la teoría humoral hipocrática, ya comentada, y del concepto de parte similar de Aristoteles; se mantuvieron firmes por más de un milenio (Figura 13). Para Galeno el semen femenino, descrito por Hipócrates, sería un derivado de la nutrición. Esta teoría se mantuvo hasta la Edad Moderna generando una gran confusión entre los conceptos de ovulación, secreción cervical y lubricación vaginal (Moreno Rosset, 2000) e incluso más recientemente sobre la controvertida “eyaculación femenina” y las funciones de las glándulas de Skene y Bartolino; descritas respectivamente, por Alexander Skene (1837-1900) y Caspar Bartholini (1655-1738); siendo las primeras homologas de la próstata masculina.

3. La reproducción en la Edad Media (Tabla 1)

En general el concepto medieval de fertilidad se basaba en el placer. Sin placer no había fecundación ya que el placer era el signo de que se había producido la eyaculación femenina. Para ello era necesario que el placer de ambos fuera simultáneo.

La más importante escuela médica durante la Edad Media fue, sin duda, la Escuela Árabe (700-1200 EC), basada en la medicina griega. De esta escuela merecen ser destacados médicos como **Avicena** (980-1037 EC) que ya admitía la existencia del factor masculino en la infertilidad,

debido a las alteraciones del tracto genital y también a factores psicológicos. **Rhazes** o **Al-Razi** (865-925 EC) fue otro importante médico de la escuela Árabe, de origen persa, filósofo, académico y autor de más de 180 escritos.

En el ámbito medieval cristiano, los conocimientos médicos estaban ligados a la escolástica y así, **Tomas de Aquino** (1225-1274 EC) afirmaba, respecto a la reproducción, “*la naturaleza busca la generación de descendientes para preservar el bien de las especies*”. Por otra parte, **Arnau de Villanova** (1240-1311 EC) consideraba a la obesidad como causante de la infertilidad. Para él “la grasa asfixia la semilla del hombre”.

4. La reproducción en la Edad Moderna (Tabla 2)

Durante los siglos XVI, XVII y parte del XVIII, como se recoge con más detalle en la Tabla 2, se produce una auténtica explosión de nuevos conocimientos relacionados con la reproducción humana.

En el siglo XVI (Tabla 2), la mayoría de estas aportaciones surgen en Italia, Francia e Inglaterra: En Italia merecen ser destacadas las figuras de los siguientes autores: **Andres Vesalio** (1514-1564), **Bartolomeo Eustachio** (1510-1574) y **Gabriel Falopio** (1523-1562). En Francia destacó el cirujano **Abroise Paré** (1517-1590) y en Inglaterra **William Harvey** (1578-1657). Harvey, en su *Exercitationes de Generatione Animalium* (1651), desmonta la teoría del *preformacionismo* que defendía que el embrión era un homúnculo en miniatura situado en el espermatozoide. Para él el embrión se iba formando, progresivamente. A partir de estructuras indiferenciadas procedentes del ovocito. A esta teoría que Harvey condensó en el aforismo “*ex ovo omnia*”, posteriormente **Conrad Hal Waddington** (1905-1975) la denominó *epigénesis*.

En el siglo XVII (Tabla 2) resaltan las obras de autores como el alemán **Jean Huccher** (1570-1630), los franceses **Louis Borgeous** (1564-1644) y **François Blondel** (1603-1703) y los holandeses **Reignier De Graaf** (1641-1673) y **Anthony Van Leeuwenhoek** (1632-1723).

Durante el siglo XVIII (Tabla 2) las aportaciones científicas sobre la reproducción vienen de la mano de autores de Alemania, Inglaterra e Italia como: el alemán **Martin Nabet** (1675-1721), el inglés **William Smellie** (1697-1763), el italiano, **Giovanni Battista Morgagni** (1682-1771), el italiano **Lazaro Spallanzani** (1729-1799) y el británico **John Hunter** (1728-1793).

Tabla 1

1. PREHISTORIA
Datos muy escasos y sometidos a diferentes interpretaciones. A juzgar por las obras de arte; concretamente las venus rupestres como la Venus de Willendorf (24.000-22.000 AEC) o la Venus de Lespugue (26.000-24.000 AEC); La mujer era un símbolo de la fertilidad y es probable que existiera un culto a las diosas madre .
2. EDAD ANTIGUA
Oriente medio
<p>Mesopotamia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Existen pocos datos •Inventaron la escritura y fueron pioneros en muchas de las ramas del conocimiento (matemáticas, astronomía, leyes, etc.) •Son escasos sus aportaciones al conocimiento médico. •Un dato muy relevante de esta cultura, era la ignorancia absoluta del papel del varón en la reproducción •Toda la responsabilidad de la fertilidad recaía en la mujer. De ahí la abundancia de representaciones femeninas relacionadas con la fertilidad como Anath, señora del nacimiento y la muerte y Astarté, diosa babilónica del amor y la belleza, de la vida y de la fertilidad. <p>Egipto:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Tenemos mayor información a través de los papiros de Ebers (1550 AEC) y de Kahun (1900 AEC) •El papiro de Kahun, es el texto médico más antiguo de Egipto y el primer tratado de Ginecología y fertilidad •Los egipcios estaban interesados por el estado de bienestar de su pueblo •El estatus legal de la mujer era como el del hombre •La infertilidad era vivida sin dramatismo, como enfermedad y las causas no eran solo de la mujer. •Los egipcios disponían de recetas destinadas al diagnóstico del embarazo, utilizando la orina de la mujer y semillas de cereales (Pioneros del “predictor”) <p>El pueblo hebreo y el Antiguo Testamento</p> <ul style="list-style-type: none"> •Los conceptos sobre la reproducción se fundamentaban casi exclusivamente en las sagradas escrituras y en la noción de pecado. •La infertilidad se consideraba un castigo divino y el embarazo un regalo de Dios. •La culpa de la infertilidad era atribuida exclusivamente a la mujer
Grecia y Roma Clásicas
<p>Grecia</p> <ul style="list-style-type: none"> •En Grecia la Medicina, estaba inspirada en parte en la Medicina de Egipto •Se desarrolló bajo el influjo de Hipócrates de Cos (460? AEC) que escribió varios tratados sobre problemas ginecológicos y obstétricos. •Su Medicina se basaba en los cuatro humores de su teoría humoral: Sangre, bilis amarilla, bilis negra y flema •Para él la infertilidad se debería a problemas mecánicos del tracto genital (obstrucciones, malposiciones, etc.) •También se creía en la influencia divina sobre la salud y la enfermedad <p>Roma clásica</p> <ul style="list-style-type: none"> •Los dioses seguían teniendo predicamento. •Sorano de Éfeso (98-177 EC) fue una gran figura y uno de los padres de la ginecología. Escribió tratados sobre las enfermedades de la mujer. Ejercía la Medicina con criterio científico, alejándose de las teorías mágicas y mitológicas. Se preocupó por conocer y describir la anatomía y funcionamiento de los genitales femeninos y su relación con la menstruación y el embarazo. •Galeno (129-199 EC), fue otra figura relevante, no tanto para el tema que nos ocupa, pero si porque recogió la teoría humoral que perduró siglos, hasta los comienzos de la edad moderna.
3. EDAD MEDIA
Escuela árabe
Basada en la medicina griega
<p>Avicena (980-1037 EC) admitía el factor masculino en la infertilidad, alteraciones del tracto genital y factores psicológicos.</p> <p>Rhazes (865-925 EC) o Al-Razi fue un sabio persa, médico, filósofo, y académico autor de más de 180 escritos.</p>
Escuela europea
<p>Tomas de Aquino: <i>“la naturaleza busca la generación de descendientes para preservar el bien de las especies”.</i></p> <p>Arnau de Villanova (1240-1311 EC). Es famosa su frase sobre la obesidad, <i>“la grasa asfixia la semilla del hombre”</i></p>

Tabla 2

4. EDAD MODERNA (Siglo XVI)
Italia
Andrés Vesalio (1514-1564): Impulsa la Anatomía con su obra <i>De Humani corporis Fabrica</i>
Bartolomeo Eustachio (1510-1574). Anatomista y médico italiano. Dibujó el útero humano y sus vasos. Recomendaba a los varones que tras el coito introdujera el dedo en la vagina , pudiéndose entender esto como el prelude de la inseminación artificial .
Gabriel Falopio (1523-1562): describió las trompas que llevan su nombre, la placenta, la vagina y el clítoris.
Francia
Abroise Paré (1517-1590): Cirujano del reino de Francia. Recomendaba la dilatación del cérvix para tratar la infertilidad. Fue el primero en eliminar una tabicación vaginal.
Inglaterra
William Harvey (1578-1657): desmontó la teoría del preformacionismo que defendía que el embrión era un homúnculo situado en el espermatozoide. Para Harvey el embrión se iba formando, progresivamente, a partir de estructuras indiferenciadas procedentes del ovocito. A esta teoría que Harvey condensó en el aforismo “ <i>ex ovo omnia</i> ”, posteriormente se denominó epigénesis . Actualmente la epigenética está de moda.
4. EDAD MODERNA (Siglo XVII)
Jean Hucher (1570-1630): Publica su <i>De sterilitate Utriusque Sexus</i> , sobre la infertilidad.
Louis Borgeous (1564.1644): Publica sus <i>Observations diverses sur la stérilité</i>
François Blondel (1603-1703): Afirmaba que las mujeres delgadas son más fértiles que las obesas .
Reignier De Graaf (1641-1673): Describe, en su obra <i>De Mullerium Organis</i> (1672), el ovario y el ciclo folicular, rechazando las teorías aristotélicas al uso, sobre la fecundación.
Anthony Van Leeuwenhoek (1632-1723): En 1677, observa por vez primera un espermatozoide .
4. EDAD MODERNA (Siglo XVIII)
Martin Nabot (1675-1721): En 1707, Publica un tratado de infertilidad (<i>De Sterilitate</i>).
William Smellie (1697-1763) fue el primero en describir la fecundación y en realizar experimentos al respecto.
Giovanni Battista Morgagni (1682-1771): en <i>The Seats and Causes of Diseases</i> , describe la agenesia folicular, y a anomalías de los genitales como causa de infertilidad.
Lazaro Spallanzani (1729-1799): Realizó con éxito las primeras inseminaciones en mamíferos .
John Hunter (1728-1793) realizó la primera inseminación artificial humana en 1790 .

5. La reproducción en la Edad Contemporánea (Tablas 3 y 4)

A) Siglo XIX (Figura 13 y Tabla 3)

En el siglo XIX, al comienzo de la Edad Contemporánea, destacaron por sus contribuciones a la Medicina reproductiva, los norteamericanos **Marion Sims** (1813-1883), *William Pancoast* (?) y el británico **Walter Heape** (1885-1929), cuyas principales aportaciones se recogen en la Tabla 3.

A) Siglo XX (Figura 13 y Tabla 3)

a) Primera mitad del siglo XX

En la primera mitad del siglo XX todavía existían numerosas lagunas en el conocimiento de la reproducción y desarrollo embrionario humano. Todo lo que se sabía del embrión humano hasta el día 26 de su desarrollo, estaba basado en tan solo 5 embriones, como puso de manifiesto **Franz Keibel** en 1908. Entre 1918 y 1945, la *Carnegi Institution* aportó tan solo 27 embriones a su conocida colección.

b) Segunda mitad del siglo XX

En cuanto a las aportaciones científicas de la segunda mitad del siglo XX (Tabla 3) podemos dividir las en dos momentos, claramente definidos por el nacimiento de Louis Brown, primer bebé nacido mediante fertilización in vitro: Periodos anterior (Tabla 3) y posterior (tabla 4) a dicho nacimiento.

- Periodo anterior al nacimiento de Louise Brown

Durante los primeros 20 años del siglo XX comenzó a desarrollarse la endocrinología reproductiva al introducirse el uso de gonadotrofinas para estimular e inducir las funciones del ovario. En 1936 **Carl Gottfried Hartman** (1879-1968), observó que en un ciclo de 28 días, el período fértil (ovulación) se situaba entre los días 11 y 14 posteriores al primer día de la regla. Sin embargo, hasta 1954, pasada la primera mitad del siglo XX, los conocimientos sobre el desarrollo embrionario humano entre la fecundación y el día 7, eran prácticamente nulos. Desde el punto de vista del varón, los conocimientos no eran mejores ya que el primer recuento de espermatozoides fue realizado por primera vez por Macomber y Sanders en 1929.

En cuanto a la infertilidad, los nuevos métodos de diagnóstico surgieron en EEUU en los años 30. Entre estos métodos tenemos el test de insuflación tubárica, creado por el ginecólogo americano **Isidor Clinton Rubin** (1883-1958), utilizado en las obstrucciones de la trompa uterina.

1944 fue un año importante por dos razones, en primer lugar por la creación de la **Asociación Americana de Medicina Reproductiva (ASRM)** y en segundo porque **John Rock** y sus colaboradores, de la Universidad de Harvard, comunicaron la realización de una fecundación in vitro (FIV) en ovocitos humanos no transferidos. Por otra parte, **Hammond**, en 1949 introdujo un medio de cultivo complejo que permitió la supervivencia de un embrión de ratón hasta el estadio de blastocisto.

Tabla 3

5. EDAD CONTEMPORANEA: Siglo XIX
<p>James Marion Sims (1813-1883), en 1866 publicó su principal tratado llamado: <i>Clinical Notes on Uterine Surgery with Special Reference to the Management of the Sterile Condition</i></p> <p>John Hunter (1728-1793), anatomista y cirujano escocés, fue el primero en realizar una inseminación artificial en humanos en 1785,</p> <p>William Pancoast (??) realizó una inseminación artificial con un nuevo procedimiento en 1884. Fue la primera donación de semen por un estudiante.</p> <p>Walter Heape (1855-1929): En 1890, fue el primero en recuperar un embrión preimplantatorio, lavando el oviducto de una coneja, y transferido a otra coneja receptora que continuó su desarrollo normal.</p>
5. EDAD CONTEMPORANEA: PRIMERA MITAD (SIGLO XX)
<p>Franz Keibel (1861-1929). Fue un anatomista y embriólogo alemán. En 1908 demuestra que todo lo que se sabía del embrión humano, menor de 26 días, se basaba en solo 5 ejemplares.</p> <p>Carnegi Institution: Entre 1918-1945 la institución aportó 27 embriones humanos.</p> <p>Hasta 1954 existía un gran desconocimiento sobre el ovulo humano desde la fecundación al día 7,5.</p> <p>Desarrollo de la endocrinología reproductiva: En los primeros 20 años del siglo XX. Uso de gonadotrofinas para estimulación e inducción ovárica.</p> <p>Recuentos espermáticos: Por vez primera en 1929. Macomber, D. and Sanders M. D. (1929). <i>N. Engl. J. Med.</i> 200, 981-984.</p> <p>Carl Gottfried Hartman (1879-1968), en 1936, observó que en un ciclo de 28 días el período fértil (ovulación) estaba entre 11 y 14 días tras el primer día de la regla.</p> <p>Nuevos métodos de diagnóstico de la infertilidad: Años 30 en EEUU: Test de insuflación tubárica, en obstrucción de trompas, creado por Isidor Clinton Rubin (1883-1958), ginecologo americano.</p> <p>Creación de la Asociación Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) en 1944.</p> <p>John Rock y cols. (Harvard) comunican la realización de fecundación in vitro (FIV) en ovocitos humanos no transferidos (1944).</p> <p>Hammond, en 1949 introdujo un medio de cultivo complejo que permitió la supervivencia de un embrión de ratón hasta el estadio de blastocisto.</p>
5. EDAD CONTEMPORANEA: SEGUNDA MITAD (SIGLO XX). Antes del nacimiento de Louise Brown
<p>Wilett et al., (1951) realizan la primera transferencia satisfactoria de embriones bovinos.</p> <p>Chang, MC (<i>Nature</i> 1951; 168, 697-698) y Austin, CR (<i>J. Sci. Res.</i> 1951; 134, 581-596; <i>Nature</i>, 1952; 170, 326) descubrieron el fenómeno de la capacitación espermática.</p> <p>Chan, MC. Publica sus resultados de FIV y desarrollo embrionario en Conejos <i>Nature</i>, 1951; 168, 697-698; <i>Nature</i>, 1959; 184, 466-467).</p> <p>Whitten (1956) y McLaren y Biggers (1958) demostraron que con medios más sencillos se podía tener el mismo resultado que con el medio de Hammond.</p> <p>Bunge et al., (1953) obtienen los primeros embarazos conseguidos con espermatozoides criopreservados en hielo seco. A -80°C.</p> <p>Gemzell et al., (1958), aplicaron los primeros extractos de gonadotrofinas hipofisarias humanas (FSH y LH).</p> <p>Greenblatt et al., (1961), Utilizaron el cittrato de clomifeno oral para la inducción de la ovulación controlada (1961).</p> <p>Edwards et al. (1966). Obtención de los primeros ovocitos humanos por laparoscopia, técnica que quedó consagrada con las modificaciones de Wood en el grupo de Melbourne (1981).</p> <p>Yanagimachi y Chang (1963) y Uehara y Yanagimachi (1976) describen los primeros procedimientos de micro manipulación sobre gametos animales.</p> <p>Wu (1978): Introduce varios métodos de monitorización para inducir la ovulación.</p> <p>Stephoe and Edwards (<i>Lancet</i> 1978; 2, 336). Publican el nacimiento de la primera niña (Louise Brown) en el mundo tras fecundación in vitro y reimplantación embrionaria.</p>

• Periodo posterior al nacimiento de Louise Brown (Tabla 4)

Los logros producidos después del nacimiento de Louis Brown se recogen en la Tabla 4.

Tabla 4

5. EDAD CONTEMPORANEA: SEGUNDA MITAD (SIGLO XX). Después del nacimiento de Louise Brown
Buster et al. (<i>Lancet</i> 1983; 2, 223-224.) consiguieron las primeras gestaciones con ovocitos de donantes mediante inseminación.
Trounson and Mohr (<i>Nature</i> 1983; 305, 707-709). Criopreservación de embriones humanos por vez primera.
Lutjen et al. (<i>Nature</i> , 1984; 307, 174-175). consiguieron las primeras gestaciones con ovocitos de donantes mediante FIV (Fertilización "in vitro") .
Temple-Smith et al. (<i>J. In Vitro Fert. Embryo Transf.</i> 1985; 2, 119-122). MESA (Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration) . Una de las primeras referencias a esta técnica: Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis.
Aasch et al. (<i>Fertil. Steril.</i> 1986; 45, 366-371) introducen la técnica denominada GIFT (Gamete Intrafallopian Transfer) consistente en la transferencia de uno o más ovocitos junto a espermatozoides lavados y capacitados en la trompa de Falopio mediante laparoscopia.
Devroey et al. (<i>Lancet</i> 1986; 1, 1329) realizan una técnica similar, en la cual se transfieren cigotos, o sea, ovocitos fecundados en las trompas. La técnica se denominó ZIGT (Zygote Intrafallopian Transfer) . Una variedad es la EIFT (Embryo Intra-Fallopian Transfer)
Chen C. (<i>Lancet</i> 1986; 327, 884-886). Primer nacimiento tras congelación-descongelación de ovocitos humanos y seguida de FIV-TE (Fecundación in vitro/ transferencia de embriones) .
Russell et al. (<i>Fertil. Steril.</i> 1987; 47, 350-352.) utilizan la ecografía transvaginal y la recogida de ovocitos sin necesidad de laparoscopia .
Yovich et al. (<i>Fertil. Steril.</i> 1987; 48, 851-857. PROST (Pronuclear Stage Tubal Transfer) . Oocitos fertilizados in vitro son tranferidos a las trompas de Falopio en el estadio pronuclear are fertilized in vitro and subsequently transferred into the fallopian tubes at the pronuclear stage (18 horas después de la inseminación)
Ng SC, et al. (<i>Lancet</i> 1988; 2, 790). primer embarazo utilizando la técnica SUZI (Subzonal Sperm Insertion) consistente en inyectar uno o varios espermatozoides directamente a través de la zona en el espacio perivitelino.
Malter HE y Cohen J. (<i>Fertil. Steril.</i> 1989; 51, 139-148). Introducen la técnica PZD (Partial Zonal Dissection) consistente en realizar un orificio en la zona pelúcida para facilitar el ingreso del espermatozoide.
Handyside, et al. (<i>Nature</i> 1990; 344, 768-770) primer embarazo en humanos tras biopsia embrionaria para el diagnóstico genético preimplantacional o DGP (Pre-implantation genetic diagnosis o PGD o PIGD) para determinar el sexo e embriones con riesgo de padecer enfermedades ligadas al sexo.
Kahn, J.A, et al. (<i>Ann. NY Acad. Sci.</i> 1991; 626, 452-460). FSP (Fallopian Spermatic Perfusion) . Inseminación intrauterina
Palermo G, et al. (<i>Lancet</i> 1992; 340, 17-18). Introducen la técnica denominada ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) técnica consiste en la inyección de un único espermatozoide directamente en el ovulo. Es la técnica indicada para situaciones de factor masculino grave.
Handyside, et al. (<i>N. Engl. J. Med.</i> 1992; 327, 905-908) Publicaron el nacimiento de un niño sano tras realizarle una DGP para detectar la fibrosis quística.
Jerry L. Hall y Robert J. Stillman (1993) . Aunque sin todos los permisos, lograron la clonación de embriones humanos a partir de un cigoto. Ver: Macklin R. Cloning without prior approval: a response to recent disclosures of noncompliance. <i>Kennedy Inst. Ethics J.</i> 1995; 5, 57-60.
Pasqualini and Quintans (<i>Reproductive Biomedicine Online</i> 2002 4, 83-92). IVC (Peritoneal oocyte stage and sperm transfer and intra-vaginal culture) ; Transferencia de oocitos de toma peritoneal con esperma de capacitancia intravaginal).
ESRHE establece dos categorías de DGP : DGP de alto riesgo (enfermedades genéticas importantes) y de bajo riesgo o SGP (Screening genético preimplantacional) en pacientes infértiles que necesitan de una FIV para aumentar la tasa de éxito (edad materna avanzada, parejas con fallos repetidos de implantación, abortos de repetición.).

DE AQUÍ A LA ETERNIDAD: EL FUTURO QUE VIENE

Hasta aquí hemos abordado dos importantes temas sobre la fecundidad humana. En primer lugar, su incidencia en la estructura poblacional, especialmente sobre el número de habitantes a lo largo de la historia, y sobre la salud reproductiva de los individuos a partir del análisis de algunos **Objetivos de Desarrollo del Milenio de la OMS (ODM)**. En segundo lugar hemos centrado nuestra atención en el impacto que la economía de los países y los factores biomédicos tienen sobre la **fertilidad/fecundidad** de la población y de los individuos, respectivamente.

Tabla 5

PERIODOS HISTÓRICOS DEL DESARROLLO DE LAS TÉCNICAS COMPLEJAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA
<p>Periodo preparatorio</p> <p>1790 Primer nacimiento mediante inseminación homóloga (semen del esposo) 1890 Primer nacimiento con inseminación heteróloga (semen de donante) 1951 Capacitación espermática 1953 Criopreservación de semen 1960 Desarrollo del laparoscópico en ginecología 1960-1970 Protocolos de hiperestimulación ovárica 1968 Fecundación del primer óvulo humano in vitro 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 in vitro en ciclo natural (Gran Bretaña)</p> <p>Periodo de la manipulación de gametos</p> <p>1980 Uso de ultrasonido para aspiración de óvulos 1980 Nacimiento de Candice Reed, primer producto de fecundación in vitro en ciclo estimulado (Australia) 1981 Nacimiento de Elizabeth Jordan Carr, primera nacida por fecundación in vitro en América (EUA) 1983 Transferencia de ovocitos a la trompa de Falopio 1983 Nacimiento del primer bebé de un óvulo donado 1984 Primeros nacimientos tras fecundación in vitro en Latinoamérica 1984 Primer nacimiento por transferencia de un embrión a una madre subrogada 1984 Nacimiento del primer bebé por GIFT (Gamete Intrafallopian Transfer) 1984 Primer nacimiento de un embrión donado 1984 Primer nacimiento a partir de un embrión criopreservado 1986 Primer nacimiento de un óvulo criopreservado 1987 Primer nacimiento de un producto con ZIFT (Zygote Intrafallopian Transfer)</p> <p>Periodo de la micromanipulación de gametos</p> <p>1988 Primer nacimiento con SUZI (Subzonal Sperm Injection) 1989 Primer nacimiento con PZD (Partial Zonal Dissection) 1992 Primer nacimiento por ICSI (Intracytoplasmatic Sperm Injection)</p> <p>Periodo de la clonación humana</p> <p>1993 Clonación embrionica 2001 Clonación humana por transferencia nuclear (sin fin reproductivo)</p>

A continuación dedicaremos este último apartado a reflexionar sobre como los avances tecnológicos pueden influir en el futuro de

nuestra especie, tomando como paradigma la conducta reproductiva humana. Para ello analizaremos, en primer lugar, la importancia de los nuevos logros tecnológicos y seguidamente su posible impacto en la reproducción humana en un futuro no tan lejano como pudiera pensarse.

1. Nuevas tecnologías biomédicas y de reproducción

A) El concepto de técnicas de reproducción asistida

El objetivo de este apartado no es realizar una descripción exhaustiva de los métodos y técnicas utilizados en la **reproducción asistida**. Una visión panorámica de las mismas se recoge en la tabla 5 y cuyo significado se puede analizar en la revisión de Álvarez Díaz (2007).

Por reproducción asistida entendemos el conjunto de métodos y técnicas médicas y biomédicas para facilitar o sustituir los procesos naturales de la reproducción. Dicho de otro modo, para conseguir una fecundación artificialmente inducida. Dentro del amplio concepto de reproducción asistida caben numerosos procedimientos que tan solo enumeraremos, a saber: el coito programado, los ciclos naturales (Temperatura basal, Método de Ovulación Billings o MOB), la inducción de la ovulación, la inseminación artificial, la fecundación in vitro (FIV), la gestación subrogada, etc. Sin embargo, a medida que las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) o ART (*Assisted Reproduction Technology*) han ido evolucionando, un número creciente de términos y procedimientos se han ido incorporando a un acervo común. Varios han sido los glosarios generados sobre las diferentes tecnologías utilizadas en reproducción asistida, sin embargo aquí tan solo haremos referencia, a los más relevantes.

El siguiente es un glosario de términos de Reproducción Asistida Médica (*Medically assisted reproduction* o MAR) elaborado por 72 expertos en la reunión que la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) celebró en Ginebra (Suiza) en diciembre de 2008. Previamente, en 2006, ICMART (*International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies*) había elaborado un primer glosario de 53 términos y definiciones. En 2009 ICMART junto con la OMS publicaron una nueva versión, revisada y ampliada a 87 términos, entre los que introdujeron el concepto de infertilidad, como una alteración del sistema reproductor, al tiempo que aumentaron y estandarizaron la terminología sobre el tratamiento de la infertilidad (Zegers-Hochschild et al., 2009). La publicación completa puede obtenerse en la página web de

la OMS y también en las revistas *Fertility and Sterility* (2009) and *Human Reproduction* (2009).

Embryology Assisted Reproductive Technology-Glossary. Hill, M.A. (2018, May 5).

https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Assisted_Reproductive_Technology_-_Glossary

No obstante siguen apreciándose ausencias terminológicas en varias áreas, especialmente las relacionadas con el factor masculino, la demografía, la epidemiología y la salud pública. De ahí que recientemente la revista *Fertility and Sterility* (2017) haya publicado una nueva versión con un total de 283 términos. El glosario va dirigido a tres áreas específicas: condiciones y procedimiento clínicos, procedimientos de laboratorio y resultados obtenidos.

The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017.
Fertility and Sterility Vol. 108(3), September 2017 0015-0282

<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>

B) Desarrollo de las técnicas de reproducción asistida

En la tabla número 5, basada en el artículo de Álvarez Díaz (2007), hemos resaltado los hitos más importantes que han permitido el enorme desarrollo y sofisticación que la reproducción asistida ha alcanzado en la actualidad. De todo esos hitos aquí resaltaré los dos últimos, encuadrados en el periodo que el citado autor denomina “**Periodo de la clonación humana**” (Figura 14) y que son la **clonación embriónica** y la **clonación humana por transferencia nuclear** (sin fin reproductivo).

Como su nombre indica, la **clonación embriónica** es el proceso mediante el cual se realizan copias (clones) de embriones a partir de las células procedentes de un único cigoto. Esta manipulación embrionaria se realizó por vez primera en humanos en 1993 (Ver Cuadros 4 y 5) aunque los embriones clonados, no se transfirieron al útero.

El concepto de clonación hunde sus raíces en algo más de un siglo, cuando en 1885, el biólogo alemán **Hans Adolf Eduard Driesch (1867-1941)**, estudiando el erizo de mar, demostró que simplemente agitando un embrión de dos células, es posible separarlas y cada una de ellas dar un nuevo erizo de mar completo. El experimento puso de manifiesto que

cada una de las células poseían un equipo completo de genes capaz de dar las instrucciones para construir un nuevo organismo. En la tabla 6 se recogen los hitos más importantes en el desarrollo de las técnicas de clonación.

Tabla 6

Principales hitos en la clonación
<p>1885. Hans Adolf Eduard Driesch, biólogo alemán que demostró en el erizo de mar que en un embrión de dos células, es posible separarlas y cada una de ellas dar un nuevo erizo de mar completo.</p>
<p>1902. Hans Spemann, embriólogo alemán realizó un experimento parecido con embriones de salamandra obteniendo similares resultados. Ambos experimentos pusieron de manifiesto la posibilidad de producir “gemelos” a partir de un único embrión de los metazoos.</p>
<p>1928. Hans Spemann, utilizando un ovocito de salamandra fecundado (cigoto), desplazó el núcleo hacia un lado del citoplasma, utilizando cabellos de bebe, lo que determinó que el ovocito fertilizado tuviera dos zonas citoplasmicas unidas por un estrecho pasadizo: una con el núcleo y otra con tan solo citoplasma. El ovocito fecundado se dividió en varias células pero solo en la zona donde estaba el núcleo. Tras varias divisiones celulares, desplazó de nuevo el núcleo a la zona sin él. Finalmente comprobó que todas las células eran capaces, cada una de ellas, de dar lugar a una salamandra.</p>
<p>1952. Robert Briggs y Thomas King, realizaron la primera transferencia nuclear con éxito. Para ello extrajeron el núcleo de una célula embrionaria de renacuajo temprano y lo transfirieron a un ovocito de rana cuyo núcleo había sido previamente extraído. El ovocito con el núcleo trasplantado dio lugar a un nuevo renacuajo.</p>
<p>1958. John Gurdon realizó un experimento similar a los anteriores transfiriendo el núcleo de una célula diferenciada (célula epitelial del intestino de un renacuajo) a un ovocito de rana enucleado. De nuevo se vio que el núcleo almacenaba toda la información genética.</p>
<p>1975. J. Derek Bromhall consiguió crear el primer embrión de mamífero mediante transferencia nuclear de una célula embrionaria de conejo a un ovocito enucleado de conejo adulto. A los pocos días se obtuvieron desde una mórula hasta un embrión más avanzado.</p>
<p>1984. Steen Willadsen, a partir de un embrión de cordero, aisló una célula que tras un pequeño shock eléctrico, se fusionó con un ovocito cuyo núcleo había sido previamente extraído. La nueva célula comenzó a dividirse y a los pocos días el embrión fue implantado en el útero de la madre o de otra hembra subrogada.</p>
<p>1987. Neal First, Randal Prather, y Willard Eyestone realizaron un experimento muy similar al anterior, pero en vacas, incrementando la lista de mamíferos clonados por transferencia nuclear. En los mamíferos era necesario que el núcleo transferido procediera de una célula embrionaria.</p>
<p>1996. Ian Wilmut y Keith Campbell, del Instituto Roslin (Escocia) utilizando células de oveja y cultivadas en el laboratorio, transfirieron sus núcleos a ovocitos enucleados de oveja. Ese mismo año, los autores transfirieron el núcleo de una oveja adulta a un ovocito enucleado del que surgiría la oveja Dolly. Probablemente éste haya sido el momento más crucial para el desarrollo de las técnicas de células troncales (stem cells) y de la reprogramación nuclear.</p>
<p>1997. Li Meng, John Ely, Richard Stouffer y Don Wolf utilizando las técnicas ya comentadas en mamíferos, fusionaron células embrionarias de <i>Macaco Rhesus</i>, de estadios tempranos, con ovocitos enucleados, siendo los primeros en crear un primate mediante transferencia nuclear.</p>
<p>1997. Angelika Schnieke, Keith Campbell y Ian Wilmut, basándose en los trabajos de Campbell y Wilmut (1996) obtuvieron un clon a partir de células de la piel de oveja cultivadas. Para ello introdujeron en el genoma de las células cultivadas el factor IX de la coagulación humano. El núcleo de una de estas células transgénicas fue transferido a un ovocito de oveja previamente enucleado dando lugar a Polly, una oveja que producía Factor IX en su leche.</p>
<p>Entre 1998-1999 muchos mamíferos fueron clonados (ratones, vacas y cabras).</p>
<p>2001. Múltiples grupos, mediante nuclear transferencia de células somáticas, clonaron a múltiples animales en vías de extinción.</p>
<p>2007. Shoukhrat Mitalipov et al., produjeron células troncales embrionarias de <i>Macacus rhesus</i> mediante transferencia nuclear de células somáticas.</p>
<p>2013. Shoukhrat Mitalipov et al., produjeron células troncales embrionarias humanas mediante transferencia nuclear de células somáticas.</p>

Otra forma de clonación es la realizada por **transferencia nuclear** (*nuclear transfer*) o SCNU (*Somatic Cell Nuclear Transfer*). Se denomina transferencia al traslado de todo el material genético del núcleo de una célula a otra, previamente enucleada, para establecer su interacción con el citoplasma de ésta y reprogramarla con el material genético del núcleo transferido. Cuando la transferencia se realiza desde una célula somática a un ovocito, previamente enucleado, para producir un nuevo organismo, hablamos de clonación (Figura 14).

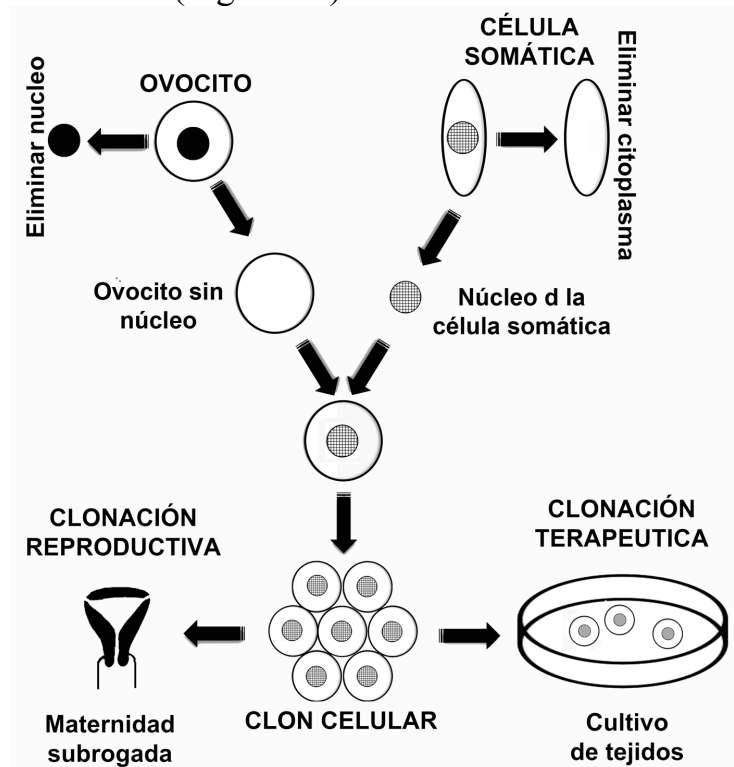


Figura 14. Clonación por transferencia del núcleo (gris) de una célula somática (elipsoidea, a la derecha) a un ovocito (circular con núcleo negro, a la izquierda). El núcleo (negro) del ovocito es previamente extraído y eliminado para liberarlo de la carga genética del huésped. El núcleo (gris) de la célula somática (elipsoidea) es extraído de ella y fusionado con el citoplasma del ovocito, desprovisto de su núcleo original. Tras la fusión, el ovocito es estimulado para que entre en división mitótica como si fuera un cigoto que al alcanzar la fase de blastocisto, puede ser implantado en un útero o colocado en un medio de cultivo para generar tejidos, con fines terapéuticos, con su nueva carga genética. (Fuente: Elaboración propia).

En la transferencia nuclear para la clonación se precisan dos células: la célula somática del donante genético (contiene el ADN completo), que puede ser cualquier célula diferente de un óvulo o de un espermatozoide (por ejemplo una célula de la epidermis). La segunda célula será el ovocito de una hembra de la misma especie cuyo núcleo es extraído y descartado. A continuación el núcleo de la célula somática es extraído y transferido al ovocito sin núcleo (Figura 14). A partir de ese momento el ovocito, con el núcleo de la célula somática, se comportará

como un autentico cigoto que mediante sucesivas divisiones mitóticas dará lugar a un embrión y finalmente a un nuevo individuo de la especie de las células implicadas.

En 2001, se logró la transferencia nuclear, pero no como una forma de clonación reproductiva, como lo fue la **oveja Dolly**, sino apelando a la posibilidad y enorme potencial teórico de la clonación terapéutica.

C) Células troncales (“Stem cells”) y reprogramación celular

Otra técnica revolucionaria es la conocida como **reprogramación celular**. Se trata de una técnica de laboratorio puesta a punto en 2006 por el científico japonés **Shinya Yamanaka** y consistente en transformar cualquier célula adulta (de la piel, sanguínea, etc.) en una **célula troncal pluripotente inducida** o iPS (*induced Pluripotent Stem cell*), muy parecidas a las células troncales embrionarias recién formadas. Como células troncales que son, carecen de identidad al haber sufrido un tipo de “amnesia molecular” y por lo tanto con la capacidad de convertirse virtualmente en cualquier otra célula del organismo (ósea, grasa etc.).

En 2007 el grupo de Yamanaka obtuvo iPS humanas (Takahashi et al. 2007). En 2012, **Yamanaka** recibió el **Premio Nobel de Fisiología y Medicina**, por estos descubrimientos. Gracias a ellos, se terminó con una conocida controversia ética y se abrió la posibilidad de estudiar los primeros estadios del desarrollo embrionario humano sin usar los embriones descartados en la FIV. Además, dado que el genoma de las iPS, es el mismo que el del sujeto del que proceden, se abre la posibilidad de producir “células personalizadas” (neuronales, cardiacas, etc.) para ser trasplantadas a estos sujetos en caso de procesos patológicos. Este hallazgo representa uno de los descubrimientos más relevantes de la investigación con células troncales, al permitir producir células troncales pluripotenciales a partir de células adultas.

En relación con esta técnica, el Dr. **Renee A. Reijo Pera** y su grupo publicaron en 2014 un artículo, en la revista *Cell Reports* (Ramathal et al., 2014) en el que consiguieron, manipulando en el laboratorio células adultas de la piel de varones infértiles, convertirlas en células iPS muy parecidas a las células troncales embrionarias humanas y por lo tanto con capacidad de convertirse virtualmente en cualquier célula del organismo. A partir de esas células iPS, trasplantadas a testículos de ratón consiguieron su transformación en células de la serie espermática.

El grupo de científicos japoneses dirigido por **Katsuhiko Hayashi**, publicaron en 2016 (Hikabe et al., 2016) la producción de oocitos, a partir de cultivos de células troncales embrionarias y de iPS derivadas de fibroblastos embrionarios y de la cola de ratones adultos. Este experimento fue la primera vez en la historia de los seres vivos que los ovocitos se habían producido fuera de un animal. Posteriormente, usando los ovocitos, producidos en el laboratorio, se obtuvieron 8 crías de ratón sanas y con capacidad reproductiva. Este sistema de cultivos permitirá establecer los mecanismos moleculares de la totipotencialidad y la posibilidad de producir oocitos en cultivos, de otras especies de mamíferos, incluidas las humanas.

El desarrollo de estas nuevas tecnologías, están abriendo la puerta a la producción de gametos in vitro, a partir de células maduras, lo que a su vez supone nuevas posibilidades tanto a la Medicina reproductiva como a la Medicina regenerativa, al tiempo que genera nuevos retos e inquietudes tanto en el orden ético como en el político y social. De ahí que hayan sido calificadas como **técnicas disruptivas** (Cohen et al., 2017).

D) Transplante uterino y ectogénesis

a) Transplante uterino

Existen casos de infertilidad debidos a graves malformaciones del útero de la madre como la ausencia del mismo (Figura 10) lo que imposibilita la implantación del embrión, siendo esta situación un “**Factor Uterino de Absoluta Infertilidad**” (*Absolute Uterine Factor Infertility* o **AUFI**). En estos casos la gestación subrogada (“vientre de alquiler”) o el trasplante uterino se convierten en potenciales tratamientos. El primer niño nacido de una madre con un útero trasplantado tuvo lugar en Suecia en 2014. Más recientemente, en el *Baylor University Medical Center* de Dalas, Texas (EEUU) han nacido dos bebés de madres con útero trasplantado, procedentes de donantes vivas: un niño en diciembre de 2017 y una niña en febrero de 2018.

b) Ectogénesis y úteros artificiales

Se denomina ectogénesis al desarrollo de embriones y fetos fuera del cuerpo humano, en un útero artificial. El término lo introdujo **John Burdon Sanderson Haldane** (1892-1964) en 1924. Para este biólogo y genetista, en el año 2074 solo el 30% de los nacimientos procederán del útero materno. Dado el avance actual de la ciencia, es bastante probable

que no tardemos más de 20 años en conseguir embarazos en úteros artificiales.

La realización de úteros artificiales está empezando a dar sus primeros frutos. Recientemente un grupo del *Center for Fetal Research, Department of Surgery, The Children's Hospital of Philadelphia Research Institute* (Partridge et al., 2017) han desarrollado un útero artificial, capaz de mantener fetos de cordero vivos, con una edad gestacional equivalente a niños prematuros en el límite de la viabilidad, con un normal crecimiento y maduración.

E) El sistema CRISPR/CAS9

a) Consideraciones generales

Entre las nuevas tecnologías merece ser destacada la denominada **tecnología genética CRISPR** y más concretamente **Genome editing-CRISPR/CAS9**. Se trata de una tecnología que permite eliminar genes no deseados para evitar el riesgo de padecer procesos patológicos como el cáncer y algunas enfermedades cardíacas. Otra posible aplicación del sistema CRISPR, es su capacidad para corregir mutaciones causantes de enfermedades genéticas como la fibrosis quística, la anemia falciforme, la enfermedad de Huntington, entre otras. Además, la tecnología CRISPR, es fácil de usar, no es muy cara y es bastante efectiva. A modo de metáfora, podríamos decir que funciona con los genes igual que el “Copy” and “Paste” de un procesador de textos. Las posibilidades técnicas del sistema CRISPR-Cas9 ha permitido su aplicación a modificaciones del genoma en varios tipos de organismos, como *Arabidopsis thaliana*, *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans*, *Danio rerio* (pez cebra), mosquitos, ratones, primates y recientemente, embriones humanos (Liang, et al., 2015; Ma et al., 2017) lo que ha generado preocupación entre los científicos y varias preguntas relacionadas con la ética de su aplicación, como puede verse en el artículo “CRISPR-Cas9 System: Opportunities and Concerns” publicado en 2016 en *Clinical Chemistry* (Vasiliou, et al., 2016) donde se recogen las opiniones de 5 expertos a nivel mundial.

b) ¿Cómo funciona?

Originariamente, CRISPR es un sistema genético natural de las bacterias a las que les proporciona inmunidad frente a futuras infecciones por virus. Cuando un virus infecta a una bacteria ésta almacena el código de los genes de aquel aislándolos, a modo de “sándwich”, con unas

secuencias repetitivas del ADN bacteriano (Figura 15). Estas secuencias repetitivas se denominan *repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas* (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), de ahí el acrónimo CRISPR en inglés. Las secuencias se almacenan en el genoma bacteriano lo que les permite defenderse de nuevos ataques virales usando un complejo de proteínas conocido como **Enzima Cas9**.

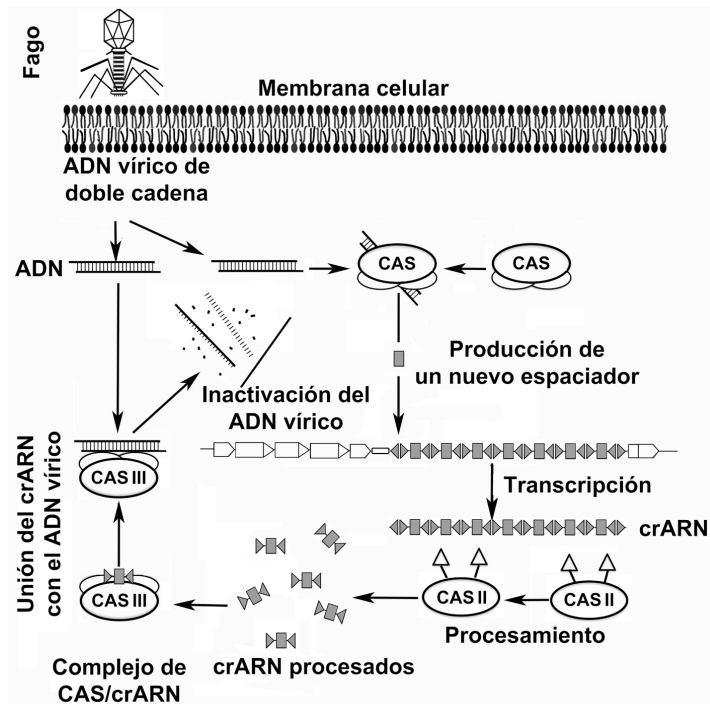


Figura 15. Funcionamiento del sistema CRISPR. Arriba se observa un virus introduciendo su ADN a través de la membrana plasmática de una célula procariota. Fragmentos del ADN viral se unen al complejo CAS (ver texto) produciendo secuencias espaciadoras (rectángulos grises) que se integran en las secuencias CRISPR repetitivas (triángulos grises). Las secuencias del ADN del locus CRISPR son transcritas a crARN (CRISPR ARN; en inglés crRNA) que serán procesadas por el complejo CAS II. La unión del ADN vírico con el complejo CAS/crARN produce la inactivación de aquel lo que defiende a la célula infectada. (Fuente: Elaboración propia inspirada en varios artículos científicos).

Los locus CRISPR son familias de secuencias de ADN observadas preferentemente en *eubacterias* y *archeobacterias*, especialmente en estas últimas. Son repeticiones cortas de ADN (palindrómicas y sin función genética aparente) que poseen, intercaladas entre ellas, segmentos de "ADN espaciador" (espaciadores) procedentes del ADN de bacteriofagos a los que las bacterias han estado expuestas previamente. Gracias a los espaciadores, las bacterias reconocen y eliminan las secuencias específicas del ADN de virus similares. Se trata de un sistema de inmunidad adquirida de las células procariotas frente a plásmidos y fagos. Los locus CRISPR se encuentran asociados a los genes CAS (*CRISPR*

associated), que codifican las nucleasas que cortarán y eliminarán el ADN. Los locus CRISPR y las nucleasas forman el sistema CRISPR/CAS9. Para su funcionamiento el sistema CRISPR/CAS9 necesita un ARN guía (*single-guide RNA* o *sgRNA*), que lleve a Cas9 hasta la localización específica donde debe actuar. El complejo sgRNA/Cas9 se comporta como unas tijeras para cortar las dos cadenas del ADN.

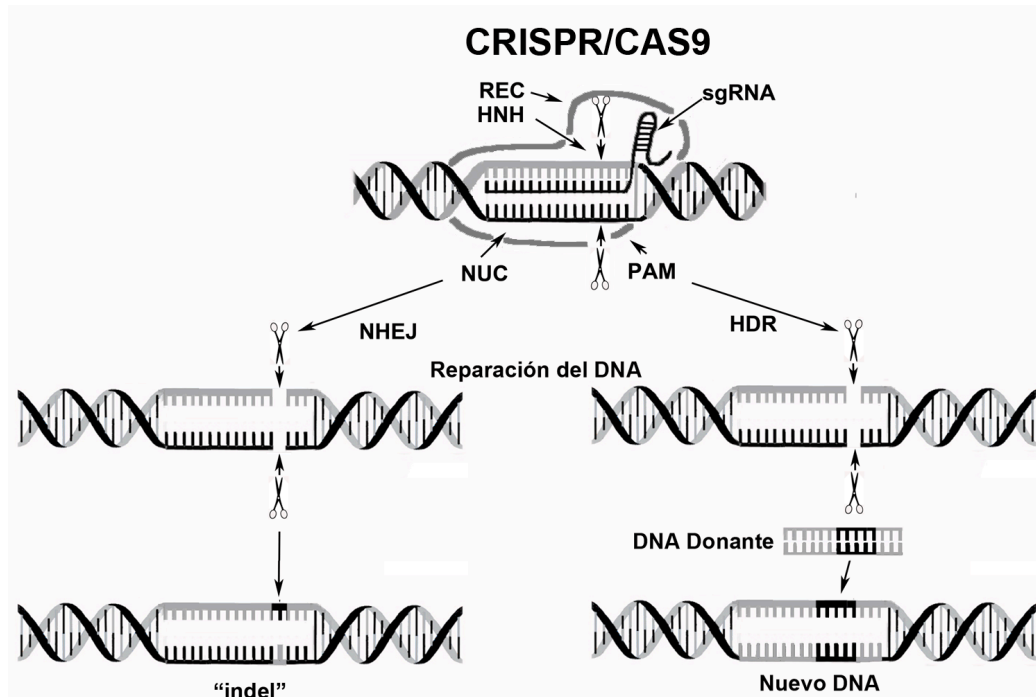


Figura 16. Funcionamiento del sistema CRISPR. Arriba se observa el complejo CRISPR/CAS9. La silueta gris oscura representa al complejo de proteínas CAS9. Atravesándolo, de izquierda a derecha, se observa una doble hélice de ADN cuyas dos hebras se separan en el interior del complejo CAS9. A los nucleótidos CRISPR, de la cadena superior, se une otra de ARN denominada guía o sgARN (*sgRNA* en inglés) que guiará a la proteína CAS9 hasta la zona del ADN donde actuará. Ambas hebras serán cortadas por la actividad nucleasa (NUC) de CAS9 (“tijeras”). Una vez cortado un fragmento de ambas hebras, el ADN endógeno procede a su reparación de dos formas: NHJE (*Non-homologous end joining*) o HDR (*Homology-directed repair*). En NHJE se produce una inserción o deleción (*indel*). La eliminación de un fragmento mutado y la inserción de uno normal. En HDR se inserta un ADN donante con la secuencia deseada para corregir una alteración. Elaboración propia basado en diferentes autores. REC: lóbulo de reconocimiento, PAM: dominio protoespaciador, HNH: Dominio nucleasa). (Fuente: Elaboración propia).

La invención humana ha convertido, el sistema CRISPR, en un sistema artificial para ser usado en otros organismos, sustituyendo el ADN viral, situado entre las secuencias CRISPR, con ADN de células de otros tipos de organismos (ratón, rata, peces, nematodos, plantas y humanos). De esta manera, CRISPR es capaz de cortar y pegar las dos cadenas del ADN con la enzima Cas9, para eliminar la secuencia del genoma que decidamos suprimir y/o reemplazarla. Desde 2013, el sistema

CRISPR/Cas se viene utilizando para la edición de genes (agregando, interrumpiendo o cambiando las secuencias de genes específicos) y para la regulación génica en varias especies.

c) ¿Quién es quien en este descubrimiento?

En primer lugar quiero romper una lanza por el **Prof. Juan Francisco Martínez-Mojica** (FJM Mojica, en las referencias bibliográficas), compañero de la Universidad de Alicante, por ser, junto con sus colaboradores, el primer investigador que caracterizó, en 1993 y en 1995, las “repeticiones en tándem” en el genoma de dos arqueobacterias halófilas (*Haloferax mediterranei* y *Haloferax volcanii*), repeticiones a las que denominó, “*tandem repeats*” o TREPs en 1995 y “*Short Regularly Spaced Repeats*” (SRSRs) en el año 2000. Tales repeticiones se corresponden con lo que actualmente se denomina locus CRISPR, acrónimo introducido por **Ruud Jansen** y consensuado con Martínez-Mojica, el año 2002. En 2005, Martínez-Mojica describió que esas secuencias se relacionaban con los fragmentos del genoma de bacteriófagos, estableciendo entonces la hipótesis de que se trata de un **sistema inmunitario bacteriano**. El mismo año, **Pourcel** y colaboradores (2005), obtuvieron hallazgos similares. En la actualidad hay varios grupos compitiendo en la carrera por utilizar CRISPR en el tratamiento de enfermedades. Entre los investigadores se encuentran los siguientes:

Jennifer Anne Doudna, profesora de la Universidad de Berkeley, CA, USA y cofundadora de la compañía *Editas Medicine* (Cambridge, MA, USA) junto con **Feng Zhang**, del *Broad Institute* y con **George Church** de la *Facultad de Medicina de Harvard*; para corregir la ceguera congénita. La Dra. **Doudna** se ha dedicado a estudiar la tecnología CRISPR-Cas9 y más tarde, con la Dra. **Emmanuelle Charpentier**, desarrolló el sistema como herramienta para editar el genoma humano. La Dra. **Charpentier**, desde 2015 es directora de Biología de las infecciones del *Instituto Max Planck* en Berlín. Charpentier. En 2012 fue cofundadora de la empresa CRISPR Therapeutics, con **Rodger Novaky** y **Shaun Foy**. Las doctoras Doudna y Charpentier obtuvieron el **Premio Princesa de Asturias el año 2016**.

Aunque Zhang y Church, fueron los primeros en publicar el uso de CRISPR-Cas9 para editar el ADN humano, en enero de 2013, la Dra. Doudna publicó, unas semanas más tarde, sus resultados. Actualmente el Dr. Zhang reclamó sus créditos en la tecnología de edición de genes CRISPR, utilizando los cuadernos de laboratorio de sus estudiantes de

postgrado; Esto llevó a la Dra. Doudna a cortar, en 2015, su colaboración con dicho grupo.

Para tener una perspectiva histórica de fondo del descubrimiento de esta tecnología, recomendamos la lectura del artículo de **Lander** (2016) publicado en la prestigiosa revista *Cell* bajo el título “*The Heroes of CRISPR*”.

d) Experimentos realizados

Los ejemplos en los que ya se ha aplicado esta tecnología son abundantes y en cuyos detalles no podemos entrar. De modo resumido podemos señalar los siguientes: 1. Alteración de los genes en cerdos para "producir órganos humanos a utilizar en trasplantes", 2. Prolongar la vida de los tomates desactivando los genes que controlan la rapidez con que maduran, 3. Realización de cultivos de trigo resistentes al tizón, 4. Reparar los defectos del ADN en ratones para curarlos de trastornos genéticos, 5. Eliminar genes concretos en líneas celulares cancerosas, para identificar los “talones de Aquiles” de los tumores, 6. Inactivar el IHV para curar el SIDA y así, un largo etcétera.

e) Preocupaciones que provoca la tecnología genética CRISPR

Los defensores del sistema CRISPR están encantados con la posibilidad de corregir mutaciones productoras de enfermedades genéticas. Para algunos de ellos incluso la ética debería quedar al margen de este tema pues enlentece la investigación, con los posibles costos para la sociedad. Según ellos la sociedad debería curar este tipo de enfermedades, lo antes posible y a cuantas más personas mejor. Los entusiastas moderados consideran que este progreso está yendo mucho más rápido de lo que la adaptación moral requiere para su correcta aplicación. Finalmente los detractores consideran que el ser humano nunca debería ser objeto de experimentación.

En el ámbito de la Medicina Reproductiva, la tecnología CRISPR se manifiesta con un gran potencial para modificar genéticamente tanto las líneas germinales (ovocitos y espermatozoides) como los embriones humanos muy tempranos (*Human Germline Modification* o “**HGM**”). De ahí su interés para corregir los defectos genéticos de todo el organismo y su transmisión a las futuras generaciones. En este orden de cosas, en 2015, el grupo del **Dr. Junjiu Huang** (Liang et al., 2015) publicaron un trabajo en el que emplearon la tecnología CRISPR en embriones

humanos, para eliminar uno de los genes implicados en la beta talasemia. Mas reciente mente el grupo de **Shoukhrat Mitalipov** (Ma, et al., 2017), han corregido, con la tecnología CRISPR, otra mutación en embriones humanos preimplantados. No obstante, ambos grupos consideran necesario mejorar la fiabilidad y especificidad de ésta tecnología como un prerrequisito para su aplicación clínica en la producción de niños con sus genes reparados.

Estos datos han producido un autentico “tsunami” bioético entre los científicos y la gente en general, ya que el uso de la tecnología CRISPR plantea numerosos desafíos, en todos los aspectos, desde la investigación hasta su empleo, pasando por los aspectos éticos. Esto es especialmente sensible en el caso de los gametos artificiales ya que abre el debate sobre los “**niños de diseño**”. En este sentido, el pasado 28 de noviembre, el científico chino He Jiankui anunció en Hong Kong a la comunidad científica, su intervención en la producción de las primeras niñas nacidas con genomas editados con la metodología CRISPR (Cyranoski, 2018).

Los cambios de la **HGM** trascienden al individuo, afecta a los descendientes y por lo tanto al “**legado de diversidad de la humanidad**”, lo que nos devuelve de nuevo al eje “**magia-ciencia**” de la Figura 1. En otras palabras, las nuevas tecnologías reproductoras nos plantean nuevos problemas y dilemas bioéticos como la **eugenesia** y la tentación de “diseñar bebés a la carta” lo que podría dar lugar a desigualdades importantes. Sin embargo, no es mi intención abordar estos problemas aquí. En el siguiente apartado esbozo algunas de las posiciones y preocupaciones más llamativas al respecto.

2. El futuro que viene

Para concluir este capítulo debemos señalar que dado el gran desarrollo alcanzado por las *técnicas disruptivas* (Cohen et al., 2017) comentadas, nos encontramos avocados a un futuro de la Medicina reproductiva bastante incierto (Recuerden la interrogación de la Figura 13). Por ello, cabe esperar que en lo que queda del siglo XXI se vivan situaciones calificadas hasta ahora de “ciencia ficción”.

Aquí, lejos de fabular al respecto, recojo algunas de las “profecías” que, relevantes personalidades del mundo de la investigación en Medicina reproductiva, han vertido en algunas de sus publicaciones, recogidas en la Bibliografía y que el lector interesado puede consultar.

Una de las publicaciones más llamativas, al respecto, ha sido el libro del profesor de ética **Henry T. Greely**, director of *Stanford Law School's Center for Law and the Biosciences*, bajo el título *The End of Sex and the Future of Human Reproduction* (Harvard University Press, 2016). En él realiza, entre otras, las siguientes afirmaciones:

Cuando él habla del “final del sexo”, no se refiere a la desaparición de todo aquello que designamos con la palabra sexo (atributos físicos, óvulos, espermatozoides, cromosomas sexuales, respuesta sexual, etc.). Lo que Greely trata de transmitir es su visión acerca del futuro de nuestra especie, como consecuencia del desarrollo de las tecnologías disruptivas así como de sus implicaciones éticas y legales.

Para el Prof. Greely, uno de los temas recurrentes en Medicina reproductiva es la posibilidad de seleccionar bebés. De ahí que, en un breve plazo de tiempo, las nuevas tecnologías alcancen su máximo rendimiento y produzcan grandes cambios en la vida reproductiva y social humana. Esto es fácil de admitir si tenemos en cuenta el progresivo abaratamiento de la secuenciación del genoma (para el diagnóstico de enfermedades genéticas y selección de características del bebé) y que la producción de iPS y la creación de células germinales artificiales (ovocitos y espermatozoides), están al borde de ser una realidad cotidiana.

Para él, aunque considera que las personas continuarán practicando relaciones sexuales como actualmente, en algún momento, dentro de veinte a cuarenta años, dichas relaciones para tener descendencia disminuirán considerablemente. En su lugar los niños serán concebidos en las clínicas de Medicina reproductiva, en lugar de la cama o del asiento trasero de un coche. En las clínicas, los ovocitos y los espermatozoides artificiales se unirán mediante fertilización *in vitro* (FIV) con el fin de obtener múltiples embriones. Su ADN será secuenciado y estudiado concienzudamente para elegir qué embrión o embriones se transferirán a un útero (¿Materno, subrogado o artificial?).

Los futuros padres serán informados acerca de todo lo que deseen saber sobre el ADN de sus embriones prefabricados: sus posibles enfermedades, su apariencia física, su comportamiento, así como otros rasgos potenciales del bebé derivado de cada embrión. Finalmente podrán elegir uno o dos que serán transferidos a un útero (¿Materno, subrogado o artificial?) para su gestación y nacimiento. Y todo ello de forma segura y legal. Incluso es previsible que el uso de dichas tecnologías puedan llegar a ser gratuitas para los usuarios, debido al considerable ahorro económico

que se producirá en los sistemas de salud pública, como consecuencia del diagnóstico precoz de múltiples procesos patológicos que de esta forma se evitarán.

Además del autor que acabamos de mencionar, existe una exuberante bibliografía sobre este tema que por motivos de espacio no podemos abordar. Haremos mención tan solo de algunos artículos y revisiones de interés tales como los de (ver Bibliografía): Regalado, A. (2015), Max, D.T. (2017) y Pontin, J. (2018).

Resumiendo y parafraseando a Greely, los humanos comenzaremos progresivamente a seleccionar, consciente e inconscientemente, las variaciones genéticas y algunos rasgos y características de nuestros hijos, lo que podría modular de una manera selectiva el legado y el futuro bio-psico-social de nuestra especie.

De todos modos estas ideas no son nuevas. Han sido plasmadas en numerosas y excelentes historias y relatos anteriores, entre los que cabe mencionar la novela de **Aldous Huxley** (1894-1963), “Un mundo feliz (*Brave New World*)”, publicada en 1932, la novela “¿Sueñan los androides con ovejas eléctricas? (*Do Androids Dream of Electric Sheep?*)” de **Philip K. Dick** (1928-1982) publicada en 1968, las novelas de **Rosa Montero**: “Lagrimas en la lluvia” (2011) y “El peso del corazón” (2015) y las películas “Un mundo feliz (1998)”, dirigida por **Leslie Libman**, “*Blade Runner*” (1982), dirigida por **Ridley Scott**, basada en la novela de Philip K. Dick y “Gattaca” (1997) de **Andrew Niccol** que no ha de confundirse con la novela negra “Gataca” (2012) de **Franck Thilliez** pero que también tiene relación con los conocimientos de la genética moderna.

Creo sinceramente que los cambios derivados del devenir tecnológico, aquí expuesto, se van a materializar en un futuro no muy lejano, y no tienen porque ser negativos. Tan solo será necesario mantener unos pocos principios que no por antiguos, deben dejar de ser sustanciales. Me refiero a los principios de **¡Libertad, igualdad y fraternidad!** A ellos les añadiría otro que los sustenta: el principio de la **dignidad humana**. Y esto aun cuando **Yuval Noah Harari**² pronostica que: *Es muy probable que en 100 años hayamos sido sustituidos por otra clase de entidades*. Yo espero, citando a mi maestro el Profesor D. **Pedro Gómez Bosque**³ que esa otra clase de “entidades” se preocupe de:

²Entrevista de Carlos Manuel Sánchez a Yuval Noah Harari. XL Semanal. 29 abr. 2017.

³Pedro Gómez Bosque (1993). En defensa de la dignidad humana (Ensayo humanístico) p 11. Fundación Ramos de Castro. Para el estudio y promoción del hombre. Zamora.

“...recobrar la idea de ser humano que incluya en sí, aquellos rasgos positivos que le ennoblecen y le dignifican y que por ello exigen una actitud de respeto hacia él”.

Bibliografía

Estas citas bibliográficas, corresponden a los textos más relevantes que sustentan esta conferencia. En las tablas hay otras, abreviadas, con los datos suficientes para su ubicación a través de Internet.

1. Álvarez-Díaz, J. A. (2007). Historia contemporánea: las técnicas complejas de reproducción asistida. *Ginecol. Obstet. Mex.*, 75, 293-302.
2. Andersen, A. N. y Erb, K. (2006). Register data on assisted reproductive technology (ART) in Europe. Including a detailed description of ART in Denmark. *Int. J. Androl.*, 29, 12-16.
3. Boivin, J., Bunting, I., Collins, J. A., Nygren, K. G. (2007). International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Human Reprod.* 22, 1506-1512.
4. Bonner, J. T. (1995). Ciclos vitales. Confesiones de un biólogo evolutivo. *Alianza Universidad*. Madrid. ISBN 84-2062-809-3.
5. Cohen, I. G., Daley, G. Q. and Adashi, E. Y. (2017). Disruptive reproductive technologies. *Sci. Transl. Med.* 9, eaag2959.
6. Cyranoski, D. (2018). CRISPR-baby scientist fails to satisfy his critics. *News in Focus. Springer Nature Limited.*, 564, 13-14.
7. Dawson C. and Whitfield H. (1996). ABC of Urology: Subfertility and Male Sexual Dysfunction. *Brit. Med. J.*, 312, 902-905.
8. De Juan, J. (1999). ¿De qué están hechos los organismos? El nacimiento de la mirada histológica. Publicaciones de la Universidad de Alicante. ISBN 84-7908-487-1.
9. Greely, H. T. (2016). The end of sex and the future of human reproduction. Cambridge, MA: Harvard University Press. ISBN - 13: 978-0674728967.

10. Harari, N. Y. (2016). *Homo Deus. Breve historia del porvenir. Debate*. Barcelona. ISBN 84-9992-671-1
11. Healy, D. L., Trounson, A. O. and Andersen A. N. (1994). Female infertility: causes and treatment. *Lancet* 343,1539-1544.
12. Hikabe, O., Hamazaki, N., Nagamatsu, G., Obata, Y., Hirao, Y., Hamada, N., Shimamoto, S., Imamura, T., Nakashima, K., Saitou, M. and Hayashi, K. (2016). Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature* 539, 299-303.
13. Hill, M. A. Embryology Assisted Reproductive Technology-Glossary. (2018/5/5).
https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Assisted_Reproductive_Technology_-_Glossary
14. Howards, S. S. (1995). Treatment of male infertility. *New Eng. J. Med.*, 332, 312-317.
15. Instituto Nacional de Estadística (INE). Notas de prensa del INE (7/10/2010): www.ine.es.
16. Jansen, R., van Embden, J. D., Gaastra, W., and Schouls, L. M. (2002). Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes. *Molecular Microbiology*, 43, 1565-1575.
17. Jensen, T. K., Frederiksen, H., Bay, K., and Skakkeback, N. E. (2017). Environmental Factors and Male Fertility. In, *The Sperm Cell: Production, Maturation, Fertilization, Regeneration*, Chapter 16, pp 241, ed. Christopher J. De Jonge, Christopher L. R. Barratt. Foreword by Yanagimachi. *Cambridge University Press*. Second Edition.
18. Lander, E.S. (2016). The Heroes of CRISPR. *Cell* 164, 18-28.
19. Liang, P., Xu, Y., Zhang, X., Ding, C., Huang, R., Zhang, Z., Lv, J., Xie, X., Chen, Y., Li, Y., Sun, Y., Bai, Y., Songyang, Z., Ma, W., Zhou, C., Huang, J. (2015). CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein & Cell* 6, 363-372.
20. Ma, H., Marti-Gutierrez N., Park, S.W., Wu, J., Lee, Y., Suzuki, K., Koski, A., Ji, D., Hayama, T., Ahmed, R., Darby, H., Van Dyken, C., Li, Y., Kang, E., Park, A. R., Kim, D., Kim, S. T., Gong, J., Gu, Y.,

- Xu, X., Battaglia, D., Krieg, S. A., Lee, D. M., Wu, D. H., Wolf, D. P., Heitner, S. B., Izpisua-Belmonte, J.C., Amato, P., Kim, J. S., Kaul, S., Mitalipov, S. (2017) Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature*, 548(7668), 413-419.
21. Max, D. T. (2017). Más allá de lo humano. *National Geographic (España)*. 49 (4) 1-26.
22. Mendiola, J., Jørgensen, N., Mínguez-Alarcón, L., Sarabia-Cos, L., López-Espín, J. J., Vivero-Salmerón, G., Ruiz-Ruiz, K. J., Fernández, M. F., Olea, N., Swan, S. H., and Torres-Cantero, A. M. (2013). Sperm counts may have declined in young university students in Southern Spain. *Andrology*, 1, 408–413.
23. Mojica, F. J., Juez, G., Rodríguez-Valera, F. (1993). Transcription at different salinities of *Haloferax mediterranei* sequences adjacent to partially modified PstI sites. *Mol. Microbiol.* 9, 613-621.
24. Mojica, F. J., Ferrer, C., Juez, G., and Rodríguez-Valera, F. (1995) Long stretches of short tandem repeats are present in the largest replicons of the *Archaea Haloferax mediterranei* and *Haloferax volcanii* and could be involved in replicon partitioning. *Mol. Microbiol.* 17, 85-93.
25. Mojica, F. J., Diez-Villasenor, C., Soria, E., and Juez, G. (2000) Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of Archaea, Bacteria and mitochondria. *Mol. Microbiol.* 36, 244-246.
26. Mojica, F. J., Diez-Villasenor, C., García-Martínez, J., Soria, E. (2005). Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. *J. Mol. Evol.* 60, 174-182.
27. Monod, J. (1972). El azar y la necesidad. Ensayo sobre la filosofía natural de la biología moderna. *Barral Editores*. Barcelona. 5ª Edición ISBN 84-2110-212-5.
28. Moreno Rosset, C. (2000). Reproducción e Infertilidad: visión histórica y antropológica”. En: “Factores Psicológicos e Infertilidad”. *Editorial Sanz y Torres*. Madrid. Depósito legal: B. 15704-1972.

29. Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo del Milenio. <http://www.un.org/es/millenniumgoals/>
30. Oehninger, S. (2000). Clinical and Laboratory management of male subfertility: An opinion on its current status. *J. Androl.*, 21, 814-821.
31. Ombelet, W., Cooke, I., Dyer, S., Serour, G., Devroey, P. (2008a) Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Human Reprod. Update* 2008a;14(6):605–621.
32. Ombelet, W., Devroey, P., Gianaroli, L., te Velde, E. (eds) (2008b). Developing Countries and Infertility. Spec. Issue. *Human Reprod.* 1-117.
33. Organización Mundial de la Salud (OMS). *Estadísticas Sanitarias Mundiales 2014*. http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2014/es/
34. Partridge, E. A., Davey, M. G., Hornick, M. A., McGovern, P. E., Mejaddam, A. Y., Vrecenak, J. D., Mesas-Burgos, C., Olive, A., Caskey, R. C., Weiland, T. R., Han, J., Schupper, A. J., Connelly, J. T., Dysart, K. C., Rychik, J., Hedrick, H. L., Peranteau, W. H. y Flake, A. W. (2017). An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lamb. *Nature Communications volumen 8, Article number: 15112 (2017)*. DOI: 10.1038/ncomms15112.
35. Pluzhnikov, A., Nolan, D. K., Tan, Z., McPeck, M. P., and Ober, C. (2007). Correlation of Intergenerational Family Sizes Suggests a Genetic Component of Reproductive Fitness. *Am. J. Hum. Genet.* 81, 165-169.
36. Pontin, J. (2018). Science Is Getting Us Closer to the End of Infertility. *Wired. Science* 27/03/2018.
37. Pourcel, C., Salvignol, G., Vergnaud, G. (2005). CRISPR elements in *Yersinia pestis* acquire new repeats by preferential uptake of bacteriophage DNA, and provide additional tools for evolutionary studies. *Microbiology* 151, 653-663.

38. Ramathal, C., Durruthy-Durruthy, J., Sukhwani, M., Arakaki, J. E., Turek, P. J. Orwig, K. E. and Reijo Pera, R. A. (2014). Fate of iPSCs Derived from Azoospermic and Fertile Men following Xenotransplantation to Murine Seminiferous Tubules. *Cell Reports* 7, 1284-1297.
39. Regalado, A. (2015). Engineering the Perfect Baby. *MIT Technology Review*. 118(3), 26-33.
40. Ruse, M. (1989). Do Organisms Exist?, Integrative and Comparative Biology, *American Zoology* 29(3), 1061-1066.
41. Takahashi, K. and Yamanaka S. (2006). Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell* 126, 663-676.
42. Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M. Ichisaka, T. Tomoda, K. and Yamanaka, S. (2007). Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell* 131, 861-872.
43. The International Glossary on Infertility and Fertility Care (2017). *Fertil Steril*. 108(3), 393-406. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.005. Epub 2017 Jul 29.
44. Trias, E. (1983): La filosofía y su sombra. *Editorial Seix Barral*. Barcelona. ISBN 978-84-3220-820-1.
45. Trias, E. (1970): Metodología del pensamiento mágico. *La gaya ciencia*. *Bruguera*. Barcelona. Depósito legal: B 43102-1970
46. Vasiliou, S. K. and Diamandis, E. P. (2016). CRISPR-Cas9 System: Opportunities and Concerns (Experts: George M. Church, Henry T. Greely, Françoise Baylis, Charis Thompson, and Gerold Schmitt-Ulms. *Clinical Chemistry* 62(10), 1304-1311.
47. Vila-Mitjà, A., Estévez, J., Lugli, F. y Grau, J. Coords. (2017). La reproducción en la Prehistoria. *Editorial Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y Catarata*. Madrid. ISBN: 978-84-00-10213-5.
48. Wald, M. (2005). Male infertility: Causes and cures. *Sexuality, Reproduction and Menopause*. 3, 83-87.

49. Weisz, P.B. (1969). La ciencia de la biología. *Ediciones Omega*, S.A. Barcelona. 1ª edición. Depósito legal B-20658-1969.
50. Wikimedia Commons. (28/1/2018). Population curve.svg. Retrieved 15:55, mayo 21, 2018 from:
https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Population_curve.svg&oldid=283417030
51. Wolff, C. T. (2010). Do organisms an ontological status? *History and Philosophy of the Life Sciences*. 32 (2/3),195-231.
52. World Bank Open Data (2012): <https://data.worldbank.org>
53. Worldometers.info. (25/5/ 2018). World Population: Past, Present, and Future. <http://www.worldometers.info/world-population/>
54. Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., Dyer, S., Racowsky, C., de Mouzon, J., Sokol, R., Rienzi, L., Sunde, A., Schmidt, L., Cooke, I. D., Simpson, J. L., van der Poel, S. (2009). The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertility and Sterility* 92, 1520-1524.
55. Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., Dyer, S., Racowsky, C., de Mouzon, J., Sokol, R., Rienzi, L., Sunde, A., Schmidt, L., Cooke, I. D., Simpson, J. L., van der Poel, S. (2009). The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Human Reproduction* 24(11), 2683-2687.