

Reproducción Asistida

Esterilidad y Reproducción Asistida: Una perspectiva histórica

Sterility & assisted reproduction: A history perspective

Mendiola J¹, Ten J², Vivero G¹, Roca M¹, Bernabeu R^{2,3}.

¹Instituto Bernabeu de Fertilidad y Reproducción Humana. Cartagena. España; ²Instituto Bernabeu de Fertilidad y Ginecología. Alicante. España. ³Cátedra de Salud Reproductiva. Universidad Miguel Hernández. Elche. España.

Resumen

La esterilidad siempre ha sido un tema de atención en la práctica médica y también en el plano social, ético, político y religioso. En esta revisión realizamos un breve resumen de la historia de la infertilidad, los distintos tratamientos que han ido apareciendo y los avances técnicos que se han producido a lo largo de la historia en el campo de las técnicas de reproducción asistida.

Palabras clave: Historia. Fertilidad. Esterilidad. TRA

Summary

Infertility has always been a constant preoccupation on medical, social, ethical, political and religious levels. In this review, we try to show a brief history of infertility, the treatments applied and also the technological advances that had happened along the history in the field of assisted reproduction techniques.

Key words: History. Fertility. Sterility. ART

Correspondencia: D. Jaime Mendiola Olivares
Instituto Bernabeu Cartagena.
C/ Duque Severiano, 5-7
30205. Cartagena. (Murcia) . España
e-mail: cartagena@institutobernabeu.com

INTRODUCCIÓN

A través de la historia y sus civilizaciones, la mujer siempre ha sido el símbolo de fertilidad. Ya en la prehistoria hay numerosas pinturas rupestres y figurillas femeninas redondeadas, representando numerosas “venus”, que invocaban a la fertilidad y prosperidad. La infertilidad, por contra ha sido uno de los mayores problemas sociales y médicos desde los albores de la humanidad, vivida como una amenaza para la supervivencia del clan y precisa para la transmisión del poder y el mantenimiento de las estructuras sociales.

Empezaremos hablando de los Egipcios, puesto que los registros de otras civilizaciones más antiguas como los Sumerios (3200-2000 AC) son muy difíciles de analizar debido a la escasez de datos existentes (1).

El estatus legal de la mujer era semejante al de un hombre, posición privilegiada en civilizaciones antiguas. Las parejas eran prolíficas y la infertilidad era un problema real y cotidiano, no considerada un castigo divino, como en otras civilizaciones, sino una enfermedad que debía ser diagnosticada y tratada. Los papiros son nuestra principal fuente de conocimientos acerca de la medicina Egipcia. Dos papiros están particularmente relacionados con la ginecología y la fertilidad: el papiro Kahoun, el texto médico Egipcio más antiguo conocido, y en verdad el primer tratado de ginecología (1900 AC) y el papiro Ebers, el cual fue escrito en la XVIII dinastía (1550 AC) y es el texto médico más famoso de la época.

El conocimiento de los Egipcios sobre anatomía en aquel tiempo probablemente sería algo somero. Se utilizaban alrededor de una centena de términos anatómicos, incluyendo cuatro para el tracto genital: útero, vulva, labios y tal vez cérvix (2). Los Egipcios fueron sobresalientes en el desarrollo del diagnóstico temprano del embarazo tratando granos de trigo con la orina de las mujeres embarazadas (3). La técnica consistía en que las mujeres grávidas debían orinar sobre una mezcla de trigo y cebada combinada con arena y dátiles; si los granos germinaban (por la acción de la hormona hCG), estaba embarazada: si sólo crecía el trigo el hijo sería varón, si sólo crecía la cebada sería mujer. Este método, que tienen una precisión del 40%, se mantuvo durante largo tiempo, puesto que Hipócrates lo adoptó y se utilizó en algunas partes del mundo hasta el siglo diecinueve.

En esta época era importante saber si una mujer era fértil o no, y los Egipcios desarrollaron métodos para el diagnóstico de las mujeres infértiles. No obstante, sabían que no todos los casos de infertilidad

eran de origen femenino, puesto que en varios relatos e historias mitológicas se alude a la infertilidad masculina.

Los exámenes que realizaban los Egipcios se basaban en el concepto de que los órganos genitales estaban en continuidad con el resto del cuerpo y, en particular, con el tracto digestivo en mujeres fértiles. Esta idea se recogió por los griegos y se mantuvo hasta la Edad Media. No se concluía ningún tratamiento de los diagnósticos que se basaban en la observación de signos clínicos como vómitos, flatulencias, etc. Por tanto, la medicina Egipcia mostró una considerable atención al problema de la infertilidad y a su diagnóstico, aunque no proporcionó ningún tratamiento satisfactorio.

Siguiendo con el devenir histórico, pasaremos a la civilización Hebrea (1). Una de las principales fuentes de conocimiento, relacionada con la medicina Judía es la Biblia (4). La noción del pecado original predominaba y las mujeres tenían pocos derechos y libertades, incluso los varones podían repudiar a sus mujeres.

“Ser fructíferos, multiplicaos, y repoblar la tierra” es la orden de Dios a Adán y Eva al comienzo del Libro del Génesis (Génesis 1,28). En este contexto se puede entender que la infertilidad fuera un castigo divino, al tiempo que la infertilidad masculina no fuera reconocida. Sin embargo, Dios podría privar de descendientes a una pareja para castigarles de un pecado. Esto le pasó a Conías, el cual fue maldecido y privado de descendencia cuando llegó a ser rey de Judea (Jeremías 22,30). En el Libro del Génesis (Génesis 30,2), cuando Jacob se enfada con su mujer Raquel, el dice: “¿soy yo acaso Dios?, que te impidió el fruto de tu vientre”. Pero sobre todo el embarazo es un regalo del Señor, Eva dice “Yo he recibido un hombre del Señor” (Génesis 4,1). En el Antiguo Testamento varios versos cuentan la historia de la mujer infértil que concibió gracias a la intervención divina: por ejemplo Sara la mujer de Abraham (Génesis 20,18) o Rebeca la mujer de Isaac (Génesis 25,21) o en el Nuevo Testamento, Isabel (Prima de la Virgen María) la mujer de Zacarías (Lucas 1,5-24) (5).

En la Biblia por tanto, la infertilidad a menudo se asocia con distintas ideas, como el castigo divino en el Antiguo Testamento reflejando la posición de sumisión de la mujer en la sociedad Hebrea, o el embarazo como regalo de Dios.

El siguiente apartado lo dedicaremos a la civilización Griega (1). La medicina occidental encuentra sus primeras bases en Grecia. Las prácticas sagradas y profanas en medicina coexistían. En aquel momento probablemente ya circulaban textos médicos, pero co-

nocemos muy poco los conceptos médicos prehipocráticos. Además, el cambio realmente importante vino con la escuela de Hipócrates, que nació alrededor del año 460 AC en la isla de Cos. Él quiso romper con la medicina que se estaba practicando en su tiempo, la cual estaba más cercana a la magia que a un sistema de observación, y de construir un sistema médico coherente con el racionalismo de los filósofos Griegos.

Estos tratados se basan en un examen y cuestionario clínico que permite la realización de un diagnóstico seguido de un tratamiento apropiado. En varios tratados se comentan patologías ginecológicas y obstétricas: "The Book of Women's Diseases", "The Book on the Nature of Women" o "The Excision of the Fetus" (6). Hipócrates estaba muy familiarizado con el problema de la infertilidad y tenía varias recetas inspiradas en los Egipcios para diagnosticarla. Para Hipócrates la infertilidad podría deberse a distintas causas: (i) mala posición del cérvix, (ii) debilitación de la cavidad interna debida a un origen congénito o adquirida subsecuentemente a una cicatrización tras úlceras, (iii) obstrucción del orificio uterino debido a una amenorrea, (iv) flujo menstrual excesivo (haría al útero incapaz de fijar la semilla), (v) prolapsos uterinos. Los tratamientos eran numerosos: "Cuando el cérvix está demasiado cerrado el orificio interno debe ser abierto mediante una mezcla especial compuesta por nitro rojo, comino, resina y miel" (6). Los Griegos también usaban una técnica que consistía en dilatar el cérvix e insertar una sonda de plomo a través de la cual vertían al útero sustancias emolientes (6). Esta técnica probablemente sí causaría infertilidad, debido a una más que probable salpingitis secundaria!

Seguidamente pasaremos a comentar la civilización Romana y la era Bizantina (1). El papel de los dioses era tan importante como en la época Griega, de hecho las patricias jóvenes que querían quedarse embarazadas iban al Templo de Juno. Aquí los sacerdotes del dios Pan o Luperques las recibían y, desnudas y postradas, las flagelaban con un látigo de piel de macho cabrío, conocido por su potencia sexual. Uno de los grandes ginecólogos y obstetras de la antigüedad fue sin duda Sorano de Efeso (98-177). De origen Griego, se formó en la Escuela de Alejandría y practicó la medicina en Roma en tiempos de Trajano y Adriano. Sorano fue el primero en proporcionar una formación real y estructurada a las comadronas. Esta enseñanza cubría anatomía, fisiología y patologías obstétricas y ginecológicas (7). Sorano tuvo el considerable mérito de distanciar su trabajo de métodos religiosos y mágicos, los cuales estaban profundamente

enraizados en la práctica médica de aquellos tiempos. Otro de los grandes médicos tras Hipócrates fue Galeno (129-199), cuyos estudios anatómicos en animales y observaciones sobre las funciones del cuerpo humano dominaron la teoría y práctica médica durante 1400 años.

Pasando página en el tiempo realizamos un salto histórico hasta el nacimiento de la escuela árabe (700-1200), una vez comenzado el declive de la era Bizantina (1). El médico más afamado y prestigioso de esta escuela fue Avicena (980-1037), el cual escribió alrededor de 30 tratados médicos, de hecho sus conocidos "Canones" fueron los que dominaron toda la práctica médica medieval. Para Avicena la infertilidad podía tener un origen masculino o femenino, relacionado con una anomalía de los "espermatozoides" producidos por el hombre o la mujer. También podía deberse a una anomalía del tracto genital o problemas psicológicos (melancolía). Avicena se inspiró en los Egipcios para formular varios de sus tratamientos, y en general uno de los grandes méritos de la medicina árabe fue preservar para el futuro los textos médicos griegos que no habían desaparecido hasta entonces.

En la época medieval la procreación se consideraba necesaria, de hecho Santo Tomás de Aquino (c.1225-1274), el mayor teólogo cristiano del siglo trece que influyó sobre el pensamiento medieval, dijo que "la naturaleza busca la generación de descendientes para preservar el bien de las especies". Los médicos en la Edad Media utilizaron distintas recetas para diagnosticar el origen de la infertilidad. Una de éstas, inspirada en los Egipcios y adoptada por el médico valenciano Arnau de Villanova (c.1240-1311) consistía en insertar un diente de ajo en la vagina, si el olor se transmitía a la boca de la mujer entonces era fértil. Una vez había establecido el diagnóstico, la causa de la infertilidad debía buscarse por: obesidad, "la grasa asfixia la semilla del hombre" decía Arnau de Villanova. El excesivo calor o humedad también podía ser una causa puesto que "la gran humedad que está en la madre puede asfixiar el esperma que recibe.... cuando está muy caliente la madre recibe la semilla y la quema con lo que no puede concebir". También una desproporción de los órganos genitales podía ser una causa de infertilidad, debido a un orificio del útero demasiado estrecho, abierto o grande (8).

La medicina medieval se basaba en la Griega, tanto en sus conceptos fisiológicos como en los métodos de diagnóstico y tratamiento. Esto desembocó en un estancamiento parcial del conocimiento, así como del estatus social de la mujer. Los tratamientos sobre la infertilidad estaban más cercanos a los ritos o las costumbres, y no fue hasta el Renacimiento cuando los

avances en anatomía y ciencias médicas proporcionaron ideas y tratamientos para un progreso real.

El renacimiento marca un periodo innegable de progreso científico. Uno de los centros de este progreso fue Italia. Allí trabajaron brillantes anatomistas como Vesalio (1514-1564) o Leonardo da Vinci (1452-1519), los cuales, gracias a la observación y a las disecciones, proporcionaron unos nuevos cimientos a esta ciencia. Vesalio publicó en 1543 su conocido "Humani Corporis Fabrica", el cual incluye secciones anatómicas de los órganos genitales femeninos. Nueve años después, uno de sus discípulos llamado Bartolomeo Eustachio dibujó el útero y sus vasos y recomendaba a los maridos que tras el acto sexual metieran el dedo en la vagina para favorecer la concepción. Este fue el ancestro de la idea de inseminación artificial (1).

Hacia 1600, emergieron otros médicos que hicieron importantes descubrimientos. Ambroise Paré (1517-1590) fue un famoso cirujano real que sirvió a cuatro reyes de Francia, defendía la dilatación del cérvix para el tratamiento de la infertilidad y fue el primero en seccionar un septo vaginal en una mujer infértil. El anatomista y botánico italiano Gabriel Falopio (1523-1562) profesor de la escuela de medicina de Padua, describió las trompas junto con el clítoris, la vagina y la placenta. En 1651 el conocido médico y anatomista inglés William Harvey (1578-1657) presentó una nueva teoría acerca del desarrollo embrionario humano. Hasta ese momento se pensaba que el futuro bebé preexistía como un ser humano preformado diminuto, llamado homúnculo, dentro del gameto del varón. Esta teoría se conocería con el nombre de preformacionismo. Harvey postuló, siguiendo a Aristóteles, que las estructuras especializadas que un individuo desarrolla paso a paso (crecimiento y diferenciación) provienen de estructuras no especializadas a partir del ovocito. Esta teoría se conocería como epigénesis y Harvey resumió su investigación con una famosa frase "ex ovo omnia" (todo proviene del huevo).

En el siglo XVII se publicaron más trabajos acerca de la infertilidad: en 1609 Jean Hucher (1570-1630) "De Sterilitate Utriusque Sexus" (9), y Louise Bourgeois (1564-1644) "Observations diverses sur la stérilité" (10). Otro médico francés contemporáneo Francois Blondel (1603-1703) mantenía que las mujeres delgadas eran más fértiles que las mujeres obesas.

En 1672 Reignier De Graaf (1641-1673) escribió "De Mullerium Organis", en el cual rechaza las teorías aristotélicas sobre la fecundación y describe el ovario y el ciclo folicular (11). En el siglo XVIII el

razonamiento médico sufrió una completa transformación y a partir de ese momento comenzó la verdadera metodología científica. El científico holandés Anthony Van Leeuwenhoek (1632-1723) en 1677, y su asistente, Hamm, fueron las primeras personas que visualizaron espermatozoides, a los cuales llamaron "animálculos". Leeuwenhoek no tenía una educación formal avanzada, no había estudiado latín, la lengua científica oficial de la época. Fue capaz de construir unas lentes tan precisas (aún existen todavía con 270 aumentos) que permitieron ver espermatozoides. El artículo fue publicado por la Royal Society (12), y él pensaba que los espermatozoides contenían embriones prácticamente formados.

El anatomista alemán Martin Naboth (1675-1721) en 1707 publicó su tratado de infertilidad, "De Sterilitate", en el cual mantiene que la esclerosis ovárica y los bloqueos tubáricos podrían ser causa de infertilidad (13). En 1752, el padre de la obstetricia inglesa William Smellie (1697-1763) fue el primero en llevar a cabo experimentos y describir el proceso de fecundación, aunque las bases no fueran siempre correctas; sugirió la leucorrea como posible causa de infertilidad (14). A pesar de los avances obtenidos, la infertilidad se atribuía a la mujer. Era extraño que se implicara al varón, aunque hay alguna excepción.

En 1769 en un trabajo titulado "The Seats and Causes of Diseases", el anatomista italiano Giovanni Battista Morgani (1682-1771) sumó otras posibles etiologías a la infertilidad y esterilidad como: ausencia o agenesia folicular, anormalidades de la vagina o de los órganos genitales externos, aplasia uterina y derivaciones del útero (15). La primera inseminación con éxito en mamíferos fue llevada a cabo por el médico y sacerdote italiano Lázaro Spallanzani (1729-1799) en 1784 en perros, la hembra tuvo tres cachorros 62 días después (16). Hacia 1785 el cirujano escocés John Hunter (1728-1793) realizó los primeros intentos de inseminación artificial humana, resultando en el nacimiento de un niño sano ese mismo año. El caso consistía en un comerciante adinerado de tejidos que presentaba hipospadia, al cual Hunter le propuso recoger su semen en una jeringa caliente e inyectarlo en la vagina de su mujer (17).

Los siglos diecinueve y veinte estuvieron marcados por un inmenso progreso en medicina, junto con el descubrimiento de sustancias con efectos terapéuticos.

En el siglo XIX se dieron varios pasos decisivos en el campo de la infertilidad y la esterilidad. Uno de los padres de la ginecología Americana, Marion Sims (1813-1883), publicó en 1866 su principal tratado llamado: "Clinical Notes on Uterine Surgery with

Special Reference to the Management of the Sterile Condition” (18). En este trabajo Sims explica que la infertilidad y la dismenorrea tienen un origen común, la estenosis cervical. Así pues, recomienda que la esterilidad se debía tratar dilatando el cérvix, bien usando dilatadores o quirúrgicamente, realizando una incisión en el mismo. También pensaba que la mala posición uterina contribuía a la infertilidad, pero prefería métodos clásicos (pesarios) para tratarla, dejando la cirugía para los casos más extremos. La endocrinología era todavía desconocida en estos momentos y él pensaba que el periodo de tiempo más adecuado para la fertilidad era durante los 10 días tras la menstruación. Durante este periodo también llevó a cabo inseminaciones artificiales con éxito. En 1868 publicó “The Microscope as an Aid in the Diagnosis and Treatment of Sterility” (19), en el que defiende el papel fundamental que juega el examen bajo el microscopio de la calidad espermática para entender la infertilidad.

En el año 1884 en Filadelfia (USA) se produjo el primer caso confirmado de inseminación artificial de donante (IAD), llevada a cabo por William Pancoast en el Jefferson Medical College. Un adinerado comerciante le expuso al notable doctor su imposibilidad para procrear y éste vio una oportunidad única para probar un nuevo procedimiento. Tiempo después, la esposa del paciente fue anestesiada y ante una audiencia de estudiantes de medicina, la señora fue inseminada usando el semen del miembro más guapo de la clase. Nueve meses más tarde nació un niño (20).

En 1891 Walter Heape fue el primer científico en recuperar un embrión preimplantatorio mediante el lavado del oviducto de una coneja, el cual fue transferido posteriormente a una receptora en la cual continuó su desarrollo normal (21). Su trabajo alentó a la comunidad científica a desarrollar el cultivo de embriones en el laboratorio.

Durante la primera y segunda década del siglo XX empezó a desarrollarse la endocrinología reproductiva y ya se utilizaron gonadotropinas para realizar estimulaciones e inducciones ováricas (22). En 1929 es el primer año en el cual se realizan recuentos espermáticos (23). A partir de esta época ya empiezan a desencadenarse una sucesión frenética de avances en medicina reproductiva que será imparable y prolífica (24).

En Estados Unidos, en los años 30, otros investigadores desarrollaban distintos métodos de diagnóstico de la infertilidad, como Rubin, que usó su test de insuflación tubárica para diagnosticar obstrucciones tubáricas (25). En 1944 se crea la Asociación

Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) y el equipo de John Rock en Harvard comunica uno de los avances más importantes en medicina reproductiva, la fecundación in vitro (FIV) de ovocitos humanos. (24, 26, 27). Los embriones resultantes no fueron nunca transferidos al útero materno, pero fue el primer experimento de fecundación in vitro en Estados Unidos. En 1951 tiene lugar la primera transferencia satisfactoria de embriones bovinos (28) y se descubre la capacitación espermática (29, 30), así como se publican novedosos trabajos sobre FIV y desarrollo embrionario en conejos (31). Dos años después se publican los primeros cuatro embarazos conseguidos tras el uso de espermatozoides criopreservados en hielo seco (a -80°C) usando glicerol como agente crioprotector (32).

En 1958 se administran los primeros extractos de gonadotropinas pituitarias humanas conteniendo hormona folículo-estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), consiguiendo inducciones ováricas satisfactorias (33). Además, también se introduce el citrato de clomifeno como medicación oral para la estimulación ovárica controlada (34). Posteriormente, en 1966, se obtienen los primeros ovocitos humanos mediante la técnica laparoscópica (35) y se publican varios métodos para monitorizar la inducción de la ovulación (36). También se describen los primeros procedimientos de micromanipulación sobre gametos animales para facilitar la fecundación en hamster (37, 38).

El 25 de Julio de 1978 se consigue un hito histórico: nace la primera niña en el mundo tras fecundación in vitro y reimplantación embrionaria (39).

En 1983 se consiguen los primeros embarazos precedentes de ovocitos donados. En esta primera serie de casos el semen del varón se introdujo en el cérvix de la donante de ovocitos, una vez producida la fecundación in vivo, los cigotos fueron retirados (mediante lavado uterino) y transferidos a la mujer receptora (40). Seguidamente se consiguió el primer embarazo de ovocitos donados mediante FIV y transferencia embrionaria (TE) (41). En Australia también se comunica el primer embarazo proveniente de embriones congelados-descongelados (42).

En 1984 el equipo de Ricardo Asch de la Universidad de Texas introduce una nueva técnica terapéutica relacionada con los gametos, en la cual se procede a la transferencia de uno o más ovocitos mezclados con espermatozoides lavados y capacitados directamente en la trompa de Falopio mediante laparoscopia (43). A esta técnica se le conoce con el acrónimo de GIFT (gamete intrafallopian transfer). Un par de años más tarde se publica el primer emba-

razo con una técnica similar, pero en la cual ya se transferían ovocitos fecundados (cigotos) en las trompas, denominada cigote intrafallopiano transfer (ZIGT) (44). En 1987 se publica un nuevo método que aúna la ecografía transvaginal y una guía de biopsia para la recogida ovocitaria (45), relegando por tanto la laparoscopia al olvido para este procedimiento. En 1986 se publica el primer nacimiento obtenido tras la congelación-descongelación de ovocitos humanos y posterior FIV-TE. (46).

En 1988 se comunica el primer embarazo utilizando una nueva técnica denominada subzonal sperm insertion (SUZI), la cual consiste en inyectar uno o varios espermatozoides directamente a través de la zona pelúcida (ZP) y depositarlos en el espacio perivitelino (47). Al año siguiente se describe otra nueva técnica para facilitar la penetración de los espermatozoides en los ovocitos. Se le da el nombre de partial zonal dissection (PZD) y consiste en realizar un pequeño agujero en la ZP para facilitar la entrada espermática (48).

En 1992 tiene lugar una verdadera revolución en el campo de la medicina reproductiva con la introducción de la microinyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Esta técnica consiste en la inyección intraovocitaria directa de un único espermatozoide viable (49) y posibilita el embarazo a varones que presentan deficiencias espermáticas. Actualmente es la técnica de elección para tratar el factor masculino severo.

A partir de 1990 se aunaron dos ramas científicas, por un lado las técnicas de reproducción asistida y por otro la biología molecular, para dar lugar a una excitante y pionera área biomédica, el diagnóstico genético preimplantacional (DGP). En este año se publica el primer embarazo en humanos tras biopsia embrionaria preimplantatoria para determinar el sexo de embriones con riesgo de padecer enfermedades ligadas al sexo (50). El mismo grupo dos años más tarde comunicó el nacimiento de un niño sano tras el DGP para la detección de la fibrosis quística (51).

Actualmente, el consorcio de DGP de la Asociación Europea de Medicina Reproductiva (ESRHE) (52) distingue los DGP en dos categorías: PGD de alto riesgo que se realiza en pacientes con alto riesgo de transmitir alteraciones cromosómicas (translocaciones, inversiones, etc.) o genéticas (fibrosis quística, atrofia muscular espinal, anemia de Fanconi, síndrome de Marfan, etc.) a su descendencia; y por otro el DGP de bajo riesgo (o también denominado SGP, screening genético preimplantacional) que se lleva a cabo en pacientes infértiles que realizan una FIV con el fin de aumentar la tasa de éxito (por edad materna avanzada, parejas con fallos

repetidos de implantación o pacientes con abortos de repetición). Aquí entrarían otras modalidades de DGP como la selección de embriones con compatibilidad para el HLA (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) (53), o el DGP para enfermedades de aparición tardía (predisposición al cáncer, poliposis adenomatosa, Alzheimer, etc.).

La FIV cuenta con un amplio rango de aplicaciones en ciencias básicas y aplicadas. La tecnología utilizada en las técnicas de reproducción asistida es la misma que se emplea en la transferencia citoplasmática en humanos (54), la transferencia nuclear (clonación) en animales (55), o para conseguir embriones en fase de blastocisto y obtener de su masa celular interna células madre embrionarias (CME), y establecer líneas celulares (56). Aunando las dos últimas tecnologías llegaríamos a la renombrada clonación terapéutica, en la cual embriones clonados serían la fuente de las CME para la regeneración de distintos tipos celulares y/o tisulares del mismo individuo (57).

La infertilidad siempre ha sido un tema de atención en la práctica médica y también en el plano social, filosófico y ético. Este interés refleja la incertidumbre y las preguntas ansiosas del ser humano acerca de sus orígenes y su futuro. La fertilidad ha sido una de las razones para la existencia de las parejas, y la procreación es el símbolo de la continuidad del linaje, con la infertilidad a menudo, como sinónimo de separación y ruptura. Sin embargo, la actitud de la sociedad respecto a la procreación varía, y se relaciona en sociedades avanzadas con el grado de libertad y responsabilidad del individuo. Las técnicas de reproducción asistida están permitiendo cambios, a menudo radicales, en el esquema social y la aparición de nuevos modelos familiares (familias monoparentales, hijos en parejas homosexuales, hijos en edades avanzadas, nacimiento de niños con finalidad terapéutica sobre sus hermanos, etc), suponen un impacto social de cuyas consecuencias seremos espectadores en estos próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Morice P, Joset P, Chapron C, Dubuisson JB.:** History of infertility. *Hum Reproduction Update* 1995; 1:497-504.
2. **Lefebvre G.:** Tableau des parties du corps humain mentionnées par les Egyptiens. *Annales du Service des Antiquités d'Égypte* 1952; 25-26: 51-53.
3. **Ghalioungui P, Khalil SH, Ammar R.:** On an ancient Egyptian method of diagnosing pregnancy and determining foetal sex. *Med Hist* 1963; 7: 241-246.

4. **La Sagrada Biblia.** Versión de Casiodoro de Reina (1569). Sociedad Bíblica; Madrid, 2001.
5. **Dumont M.:** La gynécologie et l'obstétrique dans la Bible. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990; 19: 9-17.
6. **Hipócrates.:** (trad. Lourdes Sanz) *Tratados Hipocráticos (IV). Sobre las enfermedades de las mujeres.* Ed. Gredos; Madrid. 1988.
7. **Brabkin IE.:** Soranus and his system of medicine. *Bull Hist Med* 1951; 25: 503-518.
8. **De Villeneuve A.:** Le tresor des pauvres qui parle des maladies qui peuvent venir au corps humain. Trepperel and Jehannot. Paris. 1512.
9. **Hucher J.:** De Sterilitate Utriusque Sexus. Paris. 1609.
10. **Bourgeois L.:** Observations diverses sur la stérilité, perte de fruit, fécondité, accouchements et maladies des femmes et des enfants nouveaux nés. Paris. 1609.
11. **De Graaf R.:** De Mullerium Organis. Lyon. 1672.
12. **Van Leeuwenhoek A.:** De natis è semine genitali animalcules. *R Soc Lond Philos Trans* 1678; 12: 1040-1043.
13. **Naboth M.:** De Sterilitate. Lipsiae. 1707.
14. **Smellie W.:** A treatise on the theory and practice of midwifery. D. Wilson, London. 1752.
15. **Morgani GB.:** The Seats and Causes of Diseases. London. 1769.
16. **Spallanzani L.:** Dissertations relative to the natural history of animals and vegetables. Trans. by T. Beddoes in *Dissertations Relative to the Natural History of Animals and Vegetables. Vol 2, 195-199.* J. Murray, London. 1784.
17. **Hanson FM and Rock J.:** Artificial insemination with husband's sperm. *Fertil Steril* 1951; 2: 162-174.
18. **Sims JM.:** Clinical notes on uterine surgery with special reference to the management of the sterile condition. R. Hardwicke, London. 1866.
19. **Sims JM.:** The microscope as an aid in the diagnosis and treatment of sterility. *Br Med J* 1868; 2: 465.
20. **Hard AD.:** Artificial impregnation. *Med World* 1909; 27: 163.
21. **Heape W.:** Preliminary note on the transplantation and growth of mammalian ova within a uterine foster-mother. *Proc R Soc* 1891; 48: 457.
22. **Ascheim S and Zondek B.:** Insulated prolan B from the uterine of pregnant women. They managed to stimulate and induce ovulation using gonadotrophins. *Klin Wschr* 1928; 7: 8-9.
23. **Macomber D and Sanders MB.:** The spermatozoa count: Its value in the diagnosis, prognosis and treatment of sterility. *N Engl J Med* 1929; 200: 981.
24. **Chen SH and Wallach EE.:** Five decades of progress in management of the infertile couple. *Fertil Steril* 1994; 62: 665-685.
25. **Rubin IC.:** Non-operative determination of the patency of Fallopian tubes in sterility. *JAMA* 1920; 74: 1017.
26. **Rock J and Hertig AT.:** Information regarding the time of human ovulation derived from a study of 3 unfertilized and 11 fertilized ova. *Am J Obstet Gynecol* 1944; 47: 343-356.
27. **Bavister BD.:** Early history of in vitro fertilization. *Reproduction* 2002; 124: 181-196.
28. **Wilett EL, Black WG, Casida LE, et al.:** Successful transplantation of a fertilised bovine ovum. *Science* 1951; 113: 247.
29. **Austin CR.:** Observations of the penetration of the sperm into the mammalian egg. *Aust J Sci Res* 1951; 134,581.
30. **Chang MC.:** Fertilization capacity of spermatozoa deposited in the fallopian tubes. *Nature* 1951; 168: 697.
31. **Chang MC.:** Fertility and sterility as revealed in the study of fertilization and development of rabbit eggs. *Fertil Steril* 1951; 2:205-222.
32. **Bunge RG, Sherman JK.:** Fertilizing capacity of frozen spermatozoa. *Nature* 1953; 172: 767.
33. **Gemzell CA, Diczfalusy E and Tillinger KG.:** Clinical effect of human pituitary follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 1333.
34. **Greenblatt RB, Barfield WE, Jungck ED and Ray AW.:** Induction of ovulation with MRL/41: preliminary report. *J Am Med Assoc* 1961; 178: 101-104.
35. **Edwards RG, Donahue RP, Baramaki TA and Jones HW.:** Preliminary attempts to fertilize human oocytes matured in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 1: 1163.
36. **Wu CH.:** Monitoring of ovulation induction. *Fertil Steril* 1978; 30: 617-630.
37. **Yanagimachi R and Chang MC.:** Fertilization of hamster eggs in vitro. *Nature* 1963; 200: 281-282.
38. **Uehara T, Yanagimachi R.:** Microsurgical injection of spermatozoa into hamster eggs with subsequent transformation of sperm nuclei into male pronuclei. *Biol Reprod* 1976; 15: 467-470
39. **Steptoe RC and Edwards RG.:** Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 2: 336.
40. **Buster JE, Bustillo M, Thorneycroft IH, et al.:** Nonsurgical transfer of in vivo fertilised donated ova to five infertile women: report of two pregnancies. *Lancet* 1983; 2: 223.
41. **Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C and Renou C.:** The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature* 1984; 307: 174-175.
42. **Trounson A, Mohr L.:** Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight cell embryo. *Nature* 1983; 305: 707.
43. **Asch RH, Balmaceda JP, Ellsworth LR and Wong**

- PC.:** Preliminary experiences with gamete intrafallopian transfer (GIFT). *Fertil Steril* 1986; 45: 366-371
44. **Devroey P, Braeckmans P, Smitz J, Waesberghe LV, Wisanto A, Van Steirteghem A.:** Pregnancy after translaparoscopic zygote intrafallopian transfer in a patient with sperm antibodies. *Lancet* 1986; 1: 1329.
 45. **Russell JB, DeCherney AH and Hobbins JC.:** A new transvaginal probe and biopsy guide for oocyte retrieval. *Fertil Steril* 1987; 47: 350-352.
 46. **Chen C.:** Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet* 1986; 1:884-886.
 47. **Ng SC, Bongso A, Ratnam SS, et al.:** Pregnancy after transfer of multiple sperm under the zona. *Lancet* 1988; 2: 790.
 48. **Malter HE, Cohen J.:** Partial zona dissection of human oocytes: A nontraumatic method using micromanipulation to assist zona pellucida penetration. *Fertil Steril* 1989; 51: 139.
 49. **Palermo G, Joris H, Devroey P and Van Steirteghem AC.:** Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoa into an oocyte. *Lancet* 1992; 1: 826.
 50. **Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RML.:** Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990; 344: 768-70.
 51. **Handyside AH, Lesko JG, Tarin JJ, Winston RML and Hughes MR.:** Birth of a normal girl after in vitro fertilization and preimplantation diagnosis testing for cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 905-908.
 52. **Thornhill AR, deDie-Smulders CE, Geraedts JP, Harper JC, et al.:** ESHRE PGD Consortium "Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)". *Hum Reprod* 2005; 20: 35-48.
 53. **Verlinsky Y, Rechitsky S, Sharapova T, Morris R, et al.:** Preimplantation HLA testing. *JAMA* 2004; 291: 2079-2085.
 54. **Barritt J, Willadsen S, Brenner C and Cohen J.:** Cytoplasmic transfer in assisted reproduction. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 428-435.
 55. **Campbell KH, McWhir J, Ritchie WA and Wilmut I.:** Sheep cloned by nuclear transfer from a culture cell line. *Nature* 1996; 380: 64-66.
 56. **Lanzendorf SE, Boyd CA, Wright DL, Muasher S, et al.:** Use of human gametes obtained from anonymous donors for the production of human embryonic stem cell lines. *Fertil Steril* 2001; 76: 132-137.
 57. **Hwang WS, Ryu YJ, Park JH, Park ES, et al.:** Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. *Science* 2004; 303:1669-1674