

# LA REALIDAD DEL EMBRIÓN HUMANO EN LOS PRIMEROS QUINCE DÍAS DE VIDA

Natalia López Moratalla\*

## RESUMEN

El embrión temprano no es un simple tejido homogéneo e indiferenciado. El cigoto (o fase unicelular del individuo) se constituye, a partir del material heredado de los progenitores, como una célula con organización polarizada y con una propiedad peculiar que la distingue de cualquier otra célula: contiene el plano de las primeras divisiones celulares y se organiza en una unidad vital, tanto en sus estructuras espaciales como en sus funciones. Es un organismo en su fase inicial más sencilla y no una mera célula. El concepto de preembrión (aplicado al embrión preimplantatorio), como una fase del desarrollo en que no ha alcanzado el carácter de individuo de la especie, por la posibilidad de dar origen por división a gemelos monocigóticos, carece de fundamento biológico. Un embrión no se parte en dos mitades porque es asimétrico y las diversas células que lo componen son diferentes entre sí, desde el estado de dos células. El *estatus* del embrión preimplantatorio (generado naturalmente o creado *in vitro*) es el mismo: individuo de la especie humana. *In vitro* disminuye drásticamente la capacidad de un correcto desarrollo, en simbiosis armonizada con la madre; pero no significa menor humanidad, sino que siendo un ser humano, se le ha generado y situado en unas circunstancias en las que la capacidad de seguir viviendo está limitada.

**PALABRAS CLAVE:** embrión humano, unidad y unicidad, gemelos monocigóticos, viabilidad del concebido, manipulación artificial de la concepción, carácter personal del embrión.

## ABSTRACT

*The early embryo is not a simple homogenous, undifferentiated tissue. The zygote (or unicellular phase of the individual) constitutes itself from the very material inherited from its progenitors as a cell with some polarized organization and certain peculiar properties distinguishing it from any other cell: it contains the map of the first cellular divisions and organizes itself into a vital unity in both its spatial structures and own functions. Rather than merely a cell, it is indeed an organism in its simplest initial phase. The "pre-embryo" concept –as applied to the pre-implanting embryos– as undergoing a development stage at which the condition of individual within its species has not been reached –due to the likelihood of giving origin to monozygotic twins as a result from division– lacks biological grounds. An embryo cannot split into two halves because it is asymmetric; moreover, even since the two-cell state, the diverse cells composing it differ from different from each other. The status of any pre-implanted embryo (either naturally generated or created in vitro) is in both cases the same: the quality of being an individual belonging in the human species. Though the in-vitro condition drastically impairs the embryo's capability to develop properly in a harmonized symbiosis process with the mother, this does not mean lesser humanity but the fact that a human being has been generated and placed in a certain situation where the ability to persist in living is limited.*

**KEY WORDS:** human embryo, unity and uniqueness, monozygotic twins, conceived embryo viability, artificial-conception manipulation, embryo's own human nature.

---

\* Doctora en Ciencias, Sección Biológicas, Universidad de Navarra. Profesora Ordinaria de Bioquímica y Directora del Departamento Interfacultativo de Bioquímica y Biología

Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra.  
E-mail: natalialm@unav.es



## EL CARÁCTER DE INDIVIDUO HUMANO DEL EMBRIÓN EN EL CONTEXTO ACTUAL

La forma de plantear las cuestiones científicas está cambiando de manera radical en la actualidad. Pero la naturaleza propiamente dicha de la ciencia no se ha modificado, ni puede hacerlo. Esto es especialmente evidente en el campo de la biomedicina y de la práctica de la reproducción artificial. La imagen humanitaria a la que se apela, propia de la investigación que lucha por salvar vidas humanas, curar la enfermedad y para paliar el dolor, no es coherente con los medios que se pretende emplear, y se utilizan en ciertos casos para conseguirlo. Es una contradicción con el fin declarado de curar enfermedades o limitaciones, como la esterilidad de unos, manipular la vida de otros o su derecho a un origen adecuado a su dignidad como ser humano. La naturaleza de la ciencia no cambia; lo que debatimos, y sobre lo que deliberamos, es cambiar la valoración de la vida de unos seres humanos a conveniencia de otros. En nombre de la ciencia se trata de imponer a nuestras sociedades una actitud hacia la vida misma, incompatible con los valores de toda sociedad democrática.

Pero esa actitud no encuentra apoyo en la ciencia rigurosa. Nunca, como en la actualidad, se tiene más seguridad de que el embrión es un individuo humano desde que acaba la fecundación de los gametos de sus progenitores y se constituye como un cigoto, un embrión de una sola célula. Desde el punto de vista biológico, la vida humana comienza tras la fecundación, con la aparición de una realidad celular con fenotipo

cigoto. La fecundación no es un “instante”, sino un proceso que dura horas, y solo tras la constitución del cigoto, al final del proceso de fusión de los gametos, se establece la identidad genética del nuevo individuo.

Sea como fuere, la forma y el modo como ha llegado a la vida, engendrado o por fecundación artificial, cada cigoto vivo es un ser humano, con el carácter personal propio y específico de todos los individuos de la especie humana. El ciclo vital tras la concepción tiene un comienzo y un final definidos. Y a lo largo de su existencia cada uno requiere, de distinta manera y con intensidad diferente, la interacción con el medio donde se desarrolla, que obviamente es el seno materno, nada fácil de sustituir por ningún otro.

La práctica científica ha hecho posible un nivel tal de manipulación de la vida naciente, que permite fácticamente tratarla como un producto de la biotecnología. A veces se olvida, o al menos se desdibuja, el hecho innegable de que un embrión *in vitro*, porque no se le destina (de manera temporal o definitiva) a su implantación en el seno materno y, por lo tanto, a poder desarrollarse y vivir, no significa que su valor o *estatus* sea diferente al del embrión en útero: o es un embrión humano o no lo será nunca. Solo significa que sus “progenitores-dueños” no quieren, o no pueden, permitirle que anide. La visión de que la fuerza del *estatus* de una entidad depende del fin por el que se produce, o en qué espacio se le coloque, y por cuanto tiempo esté fuera “de su sitio propio”, es algo que carece de justificación biológica y ontológica; son situaciones creadas por la manipulación artificial del proceso de transmisión de la vida.



Dos cuestiones se entremezclan en el debate: una acerca de si un embrión *in vitro* tiene o no la misma realidad que uno *in útero*, y, a su vez, se vuelve a traer a la actualidad la vieja disputa sobre si hay una fase prehumana de la vida: la fase de unos 14 ó 15 días desde que se fecundan los gametos hasta que el embrión queda totalmente implantado en el útero materno. No es extraño que ambas cuestiones ofrezcan una especie de disolución de la gravedad del problema; la mentalidad que sustenta la práctica de las técnicas de reproducción humana –abusiva en exceso– ha querido convertir el fruto de la generación humana en poco más que una propiedad de los donantes de gametos. El consenso entre el deseo de los padres y la voluntad de satisfacción de tal deseo por parte del equipo biomédico, prevalece sobre los serios deberes que la existencia de ese embrión impone al hombre y a la mujer de quienes procede. Han dado vida a un hijo que exige protección y, por lo tanto, su ámbito natural materno para proseguir la vida. Pero las técnicas de cultivo y crioconservación de los embriones preimplantatorios ha ido produciendo una percepción diluida de la responsabilidad natural de los padres con el hijo, y una progresiva despersonalización en la relación paternidad-filiación. La transmisión de la vida se turba de tal forma, que se llega a considerar al hijo una propiedad disponible y, por lo tanto, también abandonable.

Más aún, existe de hecho la posibilidad de producir embriones en exceso, y donde las leyes lo permiten, se producen a razón de más de ocho de media por cada ciclo al que se somete cada pareja que acude a los centros de reproducción asistida. Se buscan razones, a fin de justificar la fecundación de más de un óvulo, para disponer de un mayor número de embriones en

fase previa a la anidación en la madre (embriones de cinco días aproximadamente). Las principales razones son aumentar la eficacia procreativa con las menores molestias posibles y permitir la selección de aquellos embriones considerados óptimos por su estado de previsible salud, o por mera elección del sexo. No se puede olvidar que la lógica de producir conlleva escoger el producto, y esa selección es muy exigente: la posibilidad de elegir lo óptimo está en relación directa con el número producido.

Aparecen así los adjetivos (con carga de eufemismo) de embriones *subóptimos*, *inviabiles*, *sobrantes*, *crioconservados*. Términos todos ellos que no modifican la realidad humana de los embriones, pero que de forma imperceptible y gradual suavizan la carga eugenésica de esta práctica. Inicialmente se aceptó, como mal menor, transferir a la madre varios embriones de manera simultánea, a fin de que entre los hermanos, unos facilitasen a otro anidar en la madre. Esta medida fue contestada por los clínicos, dado que los posibles embarazos múltiples no solo son un peligro para la madre, sino que han resultado un déficit para los niños que nacen prematuros. El aborto selectivo de algunos de ellos (conocido con el eufemismo de reducción embrionaria) no resuelve ningún problema, sino añade otro nuevo, el aborto provocado.

Posteriormente se ha ido imponiendo –por imperativo económico de las clínicas de reproducción humana asistida– el llamado “diagnóstico genético preimplantatorio”, a fin de asegurar que solo fueran gestados aquellos embriones que no presentaran taras heredables. El deseo de un hijo se transformó en exigencia de un hijo sano. Y de aquí se ha pasado, en breve espacio



de tiempo, a que dichos centros sanitarios acojan como clientes a padres fértiles, y les ofrezcan, como alternativa al diagnóstico prenatal, este diagnóstico previo a la transferencia del embrión *in vitro* a la madre. Pueden así elegir muy pronto (antes de alojarlo en el seno materno) a cuál de los hijos van a dar la oportunidad de vivir, y a cuál no. Aparecen esos casos, que airean los medios de comunicación como progreso médico, de parejas de sordomudos o enanos que reclaman elegir por tal método a un hijo que también lo sea; o padres con un hijo enfermo, que reclaman que les seleccionen un hijo compatible inmunológicamente con el hermano, a fin de que cuando nazca sea donante de sangre o de los tuétanos de sus huesos.

Al mismo tiempo, a esa realidad cotidiana de producir embriones en exceso se suma, donde las leyes lo permiten, la potestad de disponer del destino de los embriones excedentes, un fin diferente de aquel para el que fueron producidos; así, de procurar la procreación de una pareja con algún problema de esterilidad, se ha pasado a arrogarse el derecho a detener su vida por congelación, almacenarlos y que puedan ser utilizados para investigar con ellos.

Para que sea posible restar importancia a tales manipulaciones, se requiere despojar de su valor ontológico a todo embrión en la etapa previa a la implantación en el útero materno; o al menos, considerar “cercaños a cosa” a los producidos *in vitro*, y así se convierte el problema en un caso nítido de que el fin justifica los medios: para curar a los nacidos, o al menos investigar en diversas enfermedades, intentan que aparezca como ético emplear a los embriones que de suyo sobran de los procesos de reproducción humana asistida. O

dicho de otra forma, porque se rehúye la perspectiva del carácter personal de la realidad humana embrionaria, se pasa fácilmente del *imperativo moral* de la compasión a las parejas sin hijos, al *imperativo moral* de la compasión a los enfermos, que obliga a la investigación destructiva y consumidora de embriones.

Como “fruto amargo” de la investigación y manipulación *in vitro* de los embriones humanos, hoy conocemos mejor la realidad biológica, y con ello de alguna forma la ontológica, de un ser humano en las primeras fases de vida. Además, el avance de rigurosos estudios realizados en mamíferos y primates no humanos nos permite comprender el carácter individual desde la concepción, y tenemos la posibilidad de distinguir con rigor las insuficiencias naturales de los embriones concebidos en la madre, de aquellas debidas a las manipulaciones de la procreación; y, obviamente, los datos de viabilidad y “salud” de los embriones producidos en el laboratorio no son extrapolables a los engendrados en situación natural.

A continuación, trataremos de analizar la organización individual como organismo del embrión “temprano” en íntima relación con la madre, y haremos referencias a las deficiencias que tiene estar fuera del seno materno para el desarrollo y viabilidad del recién concebido.

## EL INICIO DE LA VIDA EN LA CONSTITUCIÓN DEL CIGOTO AL FINALIZAR LA FECUNDACIÓN

Cada ser vivo posee una unidad vital, por la que cada nivel de desarrollo supone “más” que la suma de los elementos de partida; desarrollarse y vivir exige un continuo refuerzo del principio, una retroalimentación



de vida. En la biología actual, el concepto de individuo remite a la idea de organización unitaria y no a la imposibilidad de disgregación de alguna de sus partes, incluso en el caso de que esos materiales separados del cuerpo en formación puedan adquirir una organización tal que se constituya un nuevo individuo (un hermano gemelo). Tampoco la organización unitaria pugna con que asuma o fusione en su ciclo vital “partes”, células de otro. El que un embrión puede acabar en gemelos o en quimera no significa que no sea individuo, o que no se desarrolle como tal. Cada ser vivo es un individuo cuando es un organismo, es decir, una unidad integrada por estructuras y funciones, sea cual sea su nivel de complejidad.

El desarrollo, desde el inicio de su vida, hacia la complejidad de un organismo maduro, posee sus leyes propias. La construcción del cuerpo tiene como elemento de partida un material con la peculiar propiedad de poseer información genética: el genoma que se constituye en la fecundación, a partir de la dotación genética que recibe de cada uno de sus progenitores. El proceso de desarrollo es dinámico y la información del inicio va aumentando con el proceso mismo de desarrollo, por una continua interacción de los genes con factores del medio intracelular, por la interacción de unas células con otras en el propio cuerpo y según su situación en el organismo en formación, y por el entorno externo al embrión, el cuerpo de la madre.

De esta forma, el desarrollo no depende solo de los genes, sino que con esa información recibida de sus progenitores se autoconstruye, en un continuo intercambio de señales y con una vida propia. Por ello, ca-

da individuo, en sus diversas etapas vitales, hace siempre autorreferencia intrínseca e ineludible a la identidad, conferida fundamentalmente por la información genética heredada de sus progenitores.

Y al mismo tiempo cada individuo concreto es inseparable de su desarrollo. En cada fase de su vida, el fenotipo que adquiere es cambiante con el tiempo de desarrollo y maduración. Es decir, en cada momento de la vida actualiza la plenitud de su ser biológico en esa etapa concreta. La autorreferencia al material genético, recibido con la fecundación de los gametos de sus padres, aporta la conexión del cigoto con el embrión preimplantatorio, y de este con el término de la embriogénesis (el feto), y del feto con el término del desarrollo fetal (el nacido), y del nacido con el joven, y así sucesivamente. El embrión es realidad humana, individuo de la especie, persona, desde que es cigoto, porque posee toda la información del sistema respecto al término: tiene como propia la capacidad de un desarrollo orgánico. Y actualizará en cada tiempo de su vida toda la información de ese momento vital.

Si bien no se puede diferenciar entre seres humanos y personas, porque es la misma realidad, sí podemos distinguir diferentes fenotipos o distintas fases en el desarrollo humano. Ahora bien, ninguno de esos estados posee un diferente nivel de realidad ontológica: es el mismo individuo en plenitud de vida embrionaria o fetal, o anciano.

Una vez que comienza el desarrollo de un ser humano, establecer una frontera a partir de la cual, y no antes, se exija su protección moral y legal implica una decisión arbitraria. La vida como organismo individual



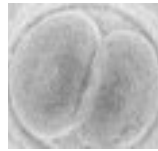
es un proceso unitario e integrado. Cada célula es parte del todo, en cuanto se está dando esa función vital de crecimiento diferencial organizado, en el espacio corporal y en el tiempo, que tuvo su arranque en la activación mutua de los gametos en la fecundación que originó la célula con fenotipo cigoto.

Esta célula, como analizaremos a continuación, es muy peculiar y más que la suma de los gametos: es un nuevo individuo, que inicia un ciclo vital con desarrollo, maduración, etc. En cada una de las etapas iniciales de la existencia, cada embrión requiere un medio y unas interacciones específicas muy precisas para desarrollarse, en un proceso que es continuo en el tiempo y ordenado en el espacio. Sin esas condiciones imprescindibles el embrión muere, al perder la función vital que hasta entonces poseía: el crecimiento y la diferenciación de sus células, según el lugar que ocupa cada una de ellas en el diseño corporal, que se traza de forma precisa con la fecundación del óvulo por el espermio.

El criterio de constatación de la muerte de una persona nacida es la cesación total e irreversible de toda actividad encefálica, como manifestación de la pérdida de la vida como organismo. De igual manera, el mismo criterio que define la realidad “muerte del embrión” es el que determina su carácter de individuo desde la concepción: la organización desde el día uno de su existencia como unidad vital. Desde el punto de vista de la biología del embrión, se puede afirmar claramente la distinción entre la muerte del embrión y la permanencia con vida de algunas de sus células, de forma semejante a como se distingue entre muerte del individuo y órganos funcionando (por ejemplo, el co-

razón latiendo) después. El individuo humano embrión de varios días está vivo, y existe, o está muerto. Las células que lo componen darán lugar a todos los órganos y tejidos, siempre y cuando estén formando parte de la unidad orgánica viva que es esa persona, y solo entonces. No se está a medias vivo y muerto, como no se es individuo de una especie a medias, o se es o no se es.

Hay dos hechos específicos de la vida incipiente que es necesario tener en cuenta. Uno es el carácter potencial de conjuntos específicos de sus células, que en tanto estén separadas del organismo del que formaban parte, tienen capacidad de iniciar un nuevo ciclo vital y dar lugar a un nuevo ser; es lo que se denomina totipotencialidad. Ahora bien, una célula del embrión humano de dos, o de cuatro, u ocho células, o la masa interna del embrión de cinco días, no tiene carácter totipotencial; en tanto esté formando parte del embrión, la totipotencialidad es del embrión en desarrollo. Solo sacadas esas células de él, y manipuladas artificialmente, podrían dar lugar (y por ahora solo teóricamente) a la formación de un nuevo ser (uno o varios, que serían gemelos artificiales). La posibilidad de producir artificialmente un nuevo embrión, a partir de algunas de sus células (sacándolas y manipulándolas), no implica que cada una de ellas sean en sí un embrión potencial “dentro de otro embrión vivo o cadáver”. Solo serían capaces de reiniciar un nuevo desarrollo, como gemelo artificial del primer embrión, en unas condiciones muy concretas. Pero esta u otras posibles manipulaciones, que llevarán a la producción de un nuevo ser, no implican indefinición de la situación de vida, o muerte, del embrión preimplantatorio.



La segunda peculiaridad es el hecho de que resulta posible detener la vida de un embrión de pocos días, sometiéndolo a muy bajas temperaturas. Cuando tiene un tamaño pequeño, y las células que lo integran están formando una bola con poco espacio para contener líquidos dentro de ellas o rodeándolas, la congelación es posible en medios muy concentrados en azúcares, que ayudan a que no haya cristalización que rompa las estructuras biológicas. A más de 100 °C bajo cero la vida queda detenida: las reacciones biológicas son muy lentas, por lo que pueden estar incluso años sin especial deterioro. Es el proceso mismo de congelación-descongelación lo que lleva con frecuencia a la muerte; el daño experimentado por los embriones, como resultado de dicho proceso, es del orden del 30%<sup>1</sup>. Ahora bien, no basta descongelar el embrión (es decir, subir la temperatura hasta alcanzar los 30-37 °C), cuya vida se detuvo en el día 1, o hasta 5, de su existencia. Requiere que la actividad vital como unidad se reinicie: necesita un proceso de reanimación, que tiene características muy precisas. Como cualquier ser vivo, un embrión humano sometido a congelación no está muerto, pero tampoco viviendo; su proceso vital está detenido en el tiempo, y solo muy lenta pero necesariamente irá desintegrándose, y llegará a morir.

La mentalidad intervencionista en la transmisión de la vida y la mentalidad manipuladora de la vida naciente facilitan pensar que la vida humana en los primeros días de desarrollo (es decir, antes de la implantación) sería insuficiente para que se pueda asumir que posee el ca-

rácter personal propio de todo individuo de la especie humana. Es una forma de escape a la gravedad del poder sobre la vida y las personas, característico de la biotecnología actual y al que muchos se acostumbran.

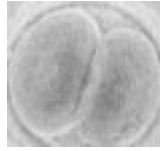
Este escape se aúna y potencia con el hecho de que el embrión carece de plena “autonomía” en su relación con la madre que lo gesta. En este punto está desempeñando un papel importante la tendencia a considerar que solo tienen derechos los individuos autónomos capaces de sentir y pensar, que repite al nivel biológico la vieja ideología de la autonomía total del ser humano. Sin embargo, aquí también la biología actual ha dado un avance formidable, al describir con todo rigor y detalle el proceso de tolerancia que el embrión, desde el inicio de la vida, induce en la madre, marcando así las pautas para la simbiosis de vida en común que ambos disfrutan en los nueve meses de gestación.

### PROCESO CONSTITUYENTE DEL CIGOTO O INDIVIDUO EN ESTADO UNICELULAR

El proceso que constituye un nuevo ser humano es la fecundación. Durante el mismo se *prepara* la materia biológica recibida de los progenitores, para dar una unidad celular con las características propias de inicio de un programa de vida individual. El engendrar de los padres, o la fecundación artificial, acaba, tras un delicado proceso, en la formación de una célula con un fenotipo característico, el *cigoto*, o individuo que inicia su ciclo vital. El cigoto es la única realidad unicelular *totipotente* capaz de desarrollarse a organismo completo.

El cigoto es *más* que la fusión del gameto aportado por el padre y el de la madre. Los diversos componentes

<sup>1</sup> Testart, J.; Lasalle, B.; Belaisch-Allart, J.; Forman, R.; Hazout, A.; Volante, M.; Frydman, R. “Human embryo viability related to freezing and thawing”, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 157: 168-171, 1987.



del interior celular se han de ordenar de forma adecuada para la primera división, con la que empieza a desarrollarse, para convertirse en embrión bicelular. La célula con el fenotipo cigoto está dotada de una organización celular, que la constituye en una realidad propia y diferente de la realidad de los gametos o materiales biológicos de partida.

La fecundación supone *más* que la simple fusión de los gametos. Se inicia con los mutuos reconocimiento y activación de los gametos paterno y materno, maduros y en el medio adecuado. Antes de ese reconocimiento, los gametos se encuentran en un estado de *represión* (o parada de la actividad genética), y cada uno tiene que ser capaz de desbloquear al otro. O, dicho de otra forma, la célula con fenotipo cigoto es un viviente y no simplemente una célula viva.

La célula con fenotipo cigoto difiere de cualquier otra célula, pues posee polaridad y asimetría, lo cual muestra que se ha constituido mediante un proceso de autoorganización del material biológico resultante de la fusión de los gametos paterno y materno. Este proceso de constitución del cigoto se regula a escala molecular, especialmente por incrementos en los niveles intracelulares de iones calcio, capaces de inducir una serie de cambios coordinados de manera armónica, espacial y temporalmente. El material genético procedente de los dos progenitores se prepara y organiza de tal forma, que el cigoto posee una información genética propia, amplificación de la suma de la que contienen los gametos de sus padres.

Varias horas después de la fusión espermatozoide-ooocito, comienza la síntesis de DNA en ambos pronú-

cleos. El pronúcleo paterno atrae al materno, y se mezclan y organizan en una unidad, para desplazarse hacia el centro del cigoto. Mientras los pronúcleos se aproximan, sus membranas nucleares se desintegran y sus cromosomas se mezclan y se integran en el huso con los cromosomas del oocito, en la que es ya la primera división del desarrollo para dar el embrión bicelular<sup>2</sup>. Los dos pronúcleos son ya el núcleo, que porta el patrimonio genético del hijo. La mezcla de los cromosomas y su preparación, para dar lugar a la primera división celular, puede ser considerada como el final de la fecundación y el comienzo del desarrollo embrionario.

Durante estas aproximadamente doce horas ocurre un cambio en realidad significativo en el material genético heredado. Es un fenómeno sincronizado y ordenado, de cambio de la llamada *impronta parental*. El DNA que forma todos y cada uno de los cromosomas (no solo el X y el Y) tiene unas marcas químicas (un patrón de modificación química por introducción de un grupo metilo en una de las cuatro bases, la citosina, que componen el DNA), que son diferentes en la herencia paterna y en la materna. Pues bien, durante la fecundación el DNA de ambos progenitores cambia, por metilación y desmetilación, el patrón propio de la impronta parental, para pasar a tener un patrón propio. La dotación genética recibida es de por sí asimétrica. La “impronta parental” es diferente para los cromosomas que proceden del padre y para los de la madre. Y la modificación se realiza también de forma

<sup>2</sup> Tesarik, J.; Kopečný, V. “Development of human male pronucleus: ultrastructure and timing”, *Gamete Research*, 24: 135-149, 1989.





asimétrica y diferente en los cromosomas de origen paterno, que en los provenientes de la madre, durante la fecundación. Con estos cambios se inicia la expresión del genoma propio del hijo.

Por una parte, esta peculiar diferencia de la herencia paterna y materna define la identidad biológica del cigoto originado por la fusión de los dos gametos, como embrión, netamente diferente de cualquier célula híbrida originada por fusión de los núcleos de otras dos células cualesquiera, y netamente diferente también de la célula producida por fusión entre sí de dos óvulos o de dos espermatozoides. Por ello, cuando el embrión se genera por transferencia de un núcleo de una célula somática a un óvulo, clonación, requiere una serie de manipulaciones para “reprogramarlo”, modificando el patrón de metilación de los diferentes cromosomas y que llegue a ser un cigoto.

El *proceso constituyente* de un nuevo individuo conlleva el establecimiento de una organización asimétrica y polarizada. El cigoto posee un polo heredado del óvulo, y con la fecundación se crea un segundo polo (originado por el punto de entrada del espermatozoide). Ambos polos definen un plano y con ello comienza la organización de los ejes corporales.

En resumen, existe un periodo (constituyente) durante el cual se completa la fecundación; es un proceso autoorganizativo de interacción, reestructuración y cambio de los genomas de los gametos paterno y materno, y modificación de la conformación celular, que se inicia con la activación del óvulo por la entrada del espermio fecundante. Es el cambio del medio intracelular del oocito, por la activación, lo que permite que

factores extragénicos interaccionen con el genoma asimétrico formado por los dos pronúcleos y se ponga en marcha el programa. De estas interacciones genoma-medio *emerge* una información nueva, que es más que la información genética (secuencia de nucleótidos y configuración cromosómica propia de gametos) heredada de los progenitores. La célula con fenotipo cigoto tiene una realidad diferente de una simple célula con núcleo (o dos pronúcleos, masculino y femenino); dicho de otra forma, la fecundación no acaba con la fusión de los gametos, sino con los acontecimientos que, iniciados con la activación del oocito por el espermio activado, desembocan en la constitución de una unidad celular con un fenotipo polarizado característico y un estado propio, el del cigoto.

### EL CIGOTO Y SU PRIMERA DIVISIÓN A EMBRIÓN BICELULAR

El conocimiento de la primera división del cigoto, que ocurre dentro del primer día tras el inicio de la fecundación, ha permitido conocer que los ejes cabeza-cola y dorso-ventral, presentes en el blastocisto, estaban incoados desde el momento de la concepción. El cigoto se establece como célula polarizada, y por ello su primera división se realiza según el plano fijado por el polo heredado del óvulo y el punto de entrada del espermio. En efecto, se ha podido demostrar la existencia de un polo en el huevo fecundado, ya que el segundo corpúsculo polar permanece adherido a la superficie del embrión, en una posición establecida que determina un polo del cigoto. Zernicka-Goetz sospechó que el acto mismo de la fecundación era la clave para que se fijara un segundo polo, y efectivamente encontró que se trataba del punto por donde había penetrado el esperma.



En experimentos posteriores se marcaron las dos primeras células de diferente color, usando tinturas disueltas en aceite de oliva, y se rastrearon sus descendientes en el blastocisto. Una célula por lo general da origen a la región de la masa celular interna y la otra a la zona destinada principalmente a formar la placenta y otros tejidos de apoyo. La conclusión de Zernicka-Goetz es que la primera división del huevo influye en el destino de cada célula y, por último, en todos los tejidos del cuerpo. En efecto, la organización del embrión está creada antes de la implantación<sup>3</sup>. Esto supone un cambio profundo en nuestra idea del embrión. Hace unos pocos años, como comenta en *Nature* Helen Pearson<sup>4</sup>, nadie se hubiera atrevido a afirmar que solo 24 horas después de la fusión de los gametos existe ya un mapa de destinos en el cigoto. Hoy, sin embargo, es difícil dejar a un lado esa afirmación.

Esta primera división da lugar a la aparición de las dos células (blastómeros) desiguales y con destino diferente en el embrión. El blastómero que lleva el punto de entrada del espermio se divide antes que el otro. Estas dos células del embrión, que es asimétrico y de tres células, darán origen a la masa interna del blastocisto. El otro blastómero inicial se divide a continuación, constituyéndose el embrión de cuatro células, y su progenie dará origen al trofoblasto<sup>5</sup>. Del primero de los dos blas-

tómeros en que se divide el cigoto se originan las células que van a colocarse en el interior de la mórula, tras la etapa de compactación, al tercer día de vida.

Los blastómeros no solo son desiguales entre sí, sino que además lo son respecto al cigoto del que proceden: poseen en su membrana componentes mediante los cuales interaccionan específicamente, constituyendo una unidad orgánica bicelular. La interacción célula-célula activa los caminos de señalización intracelulares, modificando el estado del genoma: *informan* a cada una de las células de su identidad, como parte de un todo bicelular<sup>6</sup>. La autoorganización asimétrica se mantiene a lo largo del desarrollo preimplantatorio, implicando interacciones específicas intercelulares<sup>7</sup>, y con ello expresión de genes diferentes en las células, en función de la posición que ocupan en el embrión temprano<sup>8</sup>.

<sup>3</sup> Zernicka-Goetz, M. "Patterning of the embryo: the first spatial decisions in the life of a mouse", *Development*, 129: 815-829, 2002. Gardner, R. L. "The initial phase of embryonic patterning in mammals", *Internat. Rev. Cytol.*, 203: 233-290, 2001.

<sup>4</sup> Pearson, H. "Your destiny from day one", *Nature*, 418: 14-15, 2002.

<sup>5</sup> Piotroska, K.; Wianny, F.; Pedersen, R. A.; Zernicka-Goetz, M. "Blastomeres arising from the first cleavage division have distinguishable fates in normal mouse development", *Development*, 128: 3739-3748, 2001.

<sup>6</sup> López Moratalla, N. "La construcción de un ser vivo". En *Temas 3: Investigación y Ciencia*, "Construcción de un ser vivo", Prensa Científica, S.A., 1997, págs. 2-5. López Moratalla, N. "Biología del desarrollo", *Investigación y Ciencia*, 247: 34-36, 1997.

<sup>7</sup> Gardner, R. L. "The initial phase of embryonic patterning in mammals", En: Etkin, L. D., Jeon, K.W. "Cell lineage specification and patterning of the embryo", *Int. Rev. Cytol.*, 203: 233-290, 2001. "Cellular heterogeneity in the epiblast", <http://www.devbio.com/chap11/link1103.shtml>; "The cell surface and the mechanism of compaction", <http://www.devbio.com/chap11/link1104.shtml>.

<sup>8</sup> Louvet, S.; Aghion, J.; Santa-María, A.; Mangeat, P., and Maro, B. "Ezrin Becomes Restricted to Outer Cells Following Asymmetrical División in the Preimplantation Mouse Embryo", *Developmental Biology*, 177: 568-579, 1996. Dard, N.; Louvet, S.; Santa-María, A.; Aghion, J.; Martin, M.; Mangeat, P., and Maro, B. "In vivo functional analysis of ezrin during mouse blastocyst formation", *Developmental Biology*, 233: 161-173, 2001. Louvet-Vallee, S.; Dard, N.; Santa-María, A.; Aghion, J.; Maro, B. "A major posttranslational modification of ezrin takes place during epithelial differentiation in the early mouse embryo", *Developmental Biology*, 231: 190-200, 2001.



Por lo tanto, el embrión temprano no es, sin más, un tejido homogéneo e indiferenciado: sus células pueden distinguirse por marcadores, que también señalan el destino que seguirán. Además de las moléculas que interconectan las membranas de modo específico en las diferentes etapas, cada una de las células del embrión temprano poseen una historia espacial y temporal, como células diferentes de un único organismo. Es un crecimiento acompañado de diferenciación: y ese crecimiento orgánico es la función vital unitaria que hace de ese conjunto celular un organismo.

Una primera consecuencia que se puede sacar de esta información es que el cigoto tiene carácter individual, y además posee la información *suficiente* respecto al término, pues tiene una propiedad única: en la primera división origina dos células (blastómeros) con fenotipo diferente al suyo (diferentes entre sí, e incluso, en algunas especies al menos, con diferente destino en el proceso ontogénico), que las constituye en una unidad orgánica al interactuar específicamente. Por el contrario, una célula sin el fenotipo propio del cigoto origina, al dividirse, dos células, que pueden seguir creciendo con o sin interacciones entre ellas, de las que no emerge información para autoconstituirse, en una conformación del todo, con realidad propia.

## DOS CIGOTOS DE UNA SOLA FECUNDACIÓN

No se conoce con precisión el mecanismo de la gemelación *in vivo* a partir de una única fecundación. Sin embargo, se dio por supuesto un único mecanismo posible: la separación de algunas células, que se reagrupan de nuevo para dar una nueva unidad de multiplicación celular, con lo que se generarían dos embriones, los cuales

anidarían por separado y originarían dos hermanos gemelos monocigóticos. Según esa visión, la gemelación espontánea se debería a la falta de organización unitaria del embrión en su estado preimplantatorio. Aunque la posibilidad de división no tendría que indicar necesariamente que el embrión carezca de carácter individual, podría suponer sencillamente que una parte de él, por estar en el inicio de la emisión del mensaje, constituyera una nueva unidad de emisión; el argumento de la aparición de gemelos idénticos se ha usado para poner en tela de juicio el carácter de individuo del embrión de pocos días.

Pero los datos actuales hacen muy difícil admitir que un organismo que no es una masa informe de células pueda partirse en dos. En mi opinión, la fecundación misma puede verse como originaria de la organización individualizada del embrión en la etapa de cigoto. Así, el patrón estructural del blastocisto no se establece si la fecundación no se inició por el camino correcto: en consecuencia, no lo alcanzan los partenontes producidos por una activación del óvulo maduro sin fecundar, ni el embrión derivado de un cigoto al que se le ha quitado el citoplasma cortical de la zona de entrada del espermio<sup>9</sup>.

Hay que añadir, además, que el control del tiempo de la primera y segunda división del cigoto tiene mecanismos muy precisos<sup>10</sup>. La primera división celular de un cigoto tiene dos relojes moleculares, algo que marca

<sup>9</sup> Piotrowska, K.; Zernica-Goetz, M. "Early patterning of the mouse embryo-contributions of sperm and egg", *Development*, 129: 5803-5813, 2002.

<sup>10</sup> Ciemerych, M. A.; Maro, B.; Kubiak, J. Z. "Control of duration of the first two mitoses in a mouse embryo", *Zygote*, 7: 293-300, 1999.



claramente su diferencia de la simple división de cualquier otra célula en dos; son mecanismos mediados por iones, especialmente el calcio<sup>11</sup>.

Estos datos permiten plantear un nuevo escenario a la gemelación natural a partir de una única fecundación: un adelanto en el tiempo de la primera división, respecto a la organización celular, que permite alcanzar el fenotipo cigoto polarizado cuando está terminando el proceso de fecundación. Es decir, una ligera irregularidad en la difusión del ion calcio alteraría la sincronización de dos procesos habitualmente sincronizados: división celular y organización intracelular polarizada, que culminan con la adquisición del fenotipo cigoto. De esta forma, si la célula, producto de la fusión de los gametos, se dividiera antes de haberse polarizado plenamente, las dos células resultantes no serían dos blastómeros desiguales que constituyen un embrión bicelular; por el contrario, serían dos células iguales derivadas de la célula híbrida, producto de la fusión de los gametos, y capaces de dar lugar a dos cigotos idénticos.

Esto es, una sola fecundación daría dos cigotos que se desarrollan independientemente, bajo la misma cubierta (la zona pelúcida del oocito fecundado), y que serían hermanos gemelos. La gemelaridad por aparición de dos cigotos al completarse la fecundación puede entenderse como una irregularidad “natural”, causada por una ligera modificación del flujo de calcio desde la zona de entrada del espermio al óvulo. Tal irregularidad podría ser inducida por factores mater-

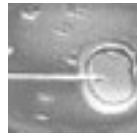
nos; precisamente, en las diversas situaciones en que se presenta un incremento de la frecuencia de gemelaridad existe una reducción de los niveles de calcio en la madre en el tiempo de la fecundación<sup>12</sup>. En este caso, esa irregularidad natural sería provocada por el estado materno. Y en cualquier caso no desdice en absoluto de la individualidad del embrión.

Es muy difícil pensar cómo de forma natural un embrión se parte en dos. Hay que tener en cuenta que hasta el día cinco de vida, el embrión no crece de tamaño, sino solo aumenta el número de células que lo componen, ya que está encerrado en una rígida cubierta, la zona pelúcida que rodea el óvulo y que atraviesa el espermio para fecundarlo. Sin embargo, la posibilidad de conseguir una gemelación artificial (incluso a pesar de la falta de eficacia real) se extrapola, en apoyo de la posibilidad real de que los gemelos monocigóticos provengan de la fisión de un preindividuo en dos.

Con el término de gemelación artificial se entiende la separación de blastómeros provenientes de embriones preimplantatorios de 2 a 8 células, y el alojamiento de dichos blastómeros en una cubierta proveniente de otro óvulo o en una cubierta artificial. Este procedimiento se ha utilizado con propósitos experimentales, para comprender la capacidad de desarrollo de blastómeros ais-

<sup>11</sup> Day, M. L.; Johnson, M. H.; Cook, D. I. “Cell cycle regulation of a T-type calcium current in early mouse embryos”, *Eur. J. Physiol.*, 436: 834-842, 1998.

<sup>12</sup> Stainman, G. “Mechanisms of Twinning III. Placentation, Calcium Reduction and Modified Compaction”, *The Journal of Reproductive Medicine*, 46: 995-1002, 2001. Boklage, C. E. “Twinning, nonrighthandedness, and fusion malformations: Evidence for heritable causal elements held in common”, *Am. J. Med. Genet.*, 28: 67-84, 1987.



lados<sup>13</sup>, y con fines prácticos como una forma de incremento de la producción de embriones de animales domésticos de interés comercial<sup>14</sup>. Los resultados muestran una muy baja eficacia, por una considerable pérdida de embriones por la manipulación. Se conoce un solo intento de emplear esta metodología, de forma experimental, en humanos, usando embriones poliploides no viables<sup>15</sup>, que no obtuvo resultado.

Este sistema artificial de obtención de gemelos no consiste en una simple partición de un individuo en ‘mitades’ o ‘cuartos’. La existencia de ejes que organizan el conjunto de células derivadas de la multiplicación del cigoto no permite referirse a mitades o cuartos (como si se tratara de una realidad biológica simétrica y homogénea), sino a partes. Esto implica que aun en el embrión de dos células, la separación de una de ellas y su transferencia a otra zona pelúcida no supone en sí la desaparición del embrión original, al modo de lo que ocurre en la división celular de una bacteria, para desaparecer y dar paso a la formación de dos bacterias “hijas”, ninguna de las cuales mantiene la identidad de la primera.

Por el contrario, un blastómero (o un conjunto de varios) sacado de un embrión precoz y cultivado en condiciones adecuadas puede programar su organización celular a un nuevo sistema unitario; el embrión “do-

nante” de parte de sus células puede reprogramar su desarrollo, de modo que recupera con flexibilidad las células perdidas y mantiene su configuración. Al embrión bicelular le ocurriría lo mismo, puesto que los dos primeros blastómeros son diferentes entre sí; no puede hablarse de una partición con desaparición del primero, sino de una regeneración celular de cada uno de los blastómeros aislados artificialmente.

Por último, es de interés señalar que existen criterios de evaluación de la “calidad biológica” de cigotos obtenidos *in vitro*. La realidad cigoto es tan precisa, que mientras se está constituyendo *in vitro* entre las 16 y las 22 horas después de la inseminación, concretamente cuando alcanza su fase de dos pronúcleos, puede ser analizada “su calidad” por simple observación. La fecundación correcta se confirma en el laboratorio por la presencia de dos pronúcleos y dos corpúsculos polares, y el tamaño y posición de los mismos, y el contenido nucleolar muestra la correcta o incorrecta constitución del cigoto y, por lo tanto, su potencial capacidad de desarrollo. Es decir, la simple observación de la morfología permite confirmar la autoorganización del individuo en su primera fase unicelular.

### EL EMBRIÓN ALCANZA EL FENOTIPO BLASTOCISTO A LOS CINCO DÍAS DE LA FECUNDACIÓN

El embrión humano alcanza, hacia el quinto día de desarrollo, la etapa de blastocisto, estadio en el que aparecen ya establecidos dos tejidos diferentes. Las células situadas hacia el exterior y polarizadas se configuran como tejido extraembrionario, el trofoblasto o cubierta que le permitirá el intercambio, con el exterior, de materia, energía y señales moleculares para su crecimiento armónico, y funcionará además como la

<sup>13</sup> Di Berardino, M. A. *Genomic Potential of Differentiated Cells*, New York, Columbia University Press, 1997.

<sup>14</sup> Willadsen, S. M. “A method for culture of micromanipulated sheep embryos and its use to produce monozygotic twins”, *Nature*, 277: 298-300, 1979.

<sup>15</sup> Hall, J. L.; Engel, D.; Gindoff, P. R.; Mottla, G. L.; Stillman, R. J. *Experimental cloning of human polyploid embryos using an artificial zone pellucid*, Conjoint Meeting of the American Fertility Society and the Canadian Fertility and Andrology Society, Montreal, 11-14 October 1993, abstract O-001.



primera barrera de defensa en la vida en simbiosis con la madre, que se iniciará con la etapa de anidación.

Las células del interior se aglutinan y constituyen la masa interna celular, de la que derivan los diferentes tejidos que constituirán el cuerpo completo. Esta primera diferenciación a dos linajes celulares diferentes, iniciada en la constitución del cigoto, se compromete definitivamente en el embrión de ocho células con la compactación. La diferencia de interacciones entre las células que ocupan el interior y las del exterior, permite que reciban señales distintas y se diferencien tanto en morfología, como en composición iónica del citoplasma y composición de la membrana.

El trofoblasto no es solo un tejido “extraembrionario” que dará lugar a la placenta, necesaria e imprescindible para la comunicación con la madre en la gestación. Es un componente del sistema inmunitario innato, con un papel esencial en la defensa frente a infecciones bacterianas durante la vida intrauterina<sup>16</sup>; para organizar la respuesta inmunitaria en la interfase útero-placenta, tiene lugar un “diálogo molecular” materno-filial, en el que los factores, liberados por células del sistema inmunitario de la madre presentes en las trompas, se unen a receptores específicos del trofoblasto del embrión y activan dichas células. Al término de la anidación, a los quince días de vida, las células de la masa interna se han organizado como disco embrionario bilaminar<sup>17</sup>.

<sup>16</sup> Guleria, I.; Pollard, J. W. “The trophoblast is a component of the innate immune system during pregnancy”, *Nat.-Med.*, 6: 589-93, 2000.

<sup>17</sup> Gardner, R. L. “Investigation of cell lineage and differentiation in the extraembryonic endoderm of the mouse embryo”, *Journal of Embryology and Experimental Morphology*, 68: 175-198, 1982.

Las tecnologías de reproducción *in vitro* han mostrado que la viabilidad del embrión en la etapa preimplantatoria depende del aporte de los factores moleculares, los cuales en el proceso natural la madre aporta al embrión a su paso por las trompas. La falta de eficacia de esta técnica tiene en ello una explicación obvia: ni los gametos están en la situación biológica óptima para interactuar y fecundarse, y con el embrión fuera de su sitio natural, ni él ni la madre intercambian las señales imprescindibles para el desarrollo al paso por las trompas y su posterior anidación, facilitada por las moléculas con reconocimiento específico madre-hijo.

Se han establecido tres parámetros, que definen la correspondencia entre la morfología del embrión que crece entre los días tres a cinco, con el grado de viabilidad intrínseca del blastocisto *in vitro*; se refieren, como es obvio, a la organización según los ejes diseñados con la polarización del cigoto: a) una cavitación, iniciada en el día 4, que origina una cavidad excéntrica; b) la cavidad se expande y se alinea con la región de la masa celular interna, delimitada por una capa de trofoectodermo, y c) la morfología de la masa celular interna presenta un único foco. Por el contrario, el grado de viabilidad disminuye drásticamente si antes de la expansión se forman vacuolas, y más aún si se crean focos degenerativos en esta zona<sup>18</sup>. De nuevo la observación de la morfología permite confirmar que el individuo va autoorganizándose al crecer, que en ninguna fase de su vida es un conjunto informe de células.

<sup>18</sup> Balaban, B., *et al.* “Blastocyst quality affects the success of blastocyst-stage embryo transfer”, *Fertility and Sterility*, 74: 282-287, 2000.



## GEMELACIÓN MONOCIGÓTICA POR FISIÓN DEL EMBRIÓN PREIMPLANTATORIO

La gemelación, que se origina por una fisión del embrión, deriva de “decisiones” moleculares que tienen lugar no más tarde del día ocho del desarrollo embrionario<sup>19</sup>. La causa de la gemelación por escisión es un retraso en el desarrollo temporal, que refleja una parada bioquímica y, por lo tanto, una menor velocidad de la vida embrionaria precoz. Este defecto se asocia a niveles bajos de calcio en la madre por diversos factores, como el bloqueo de los canales de calcio y la lactancia (que comporta hipocalcemia), y es mucho más frecuente en casos de inducción de la ovulación y cuando la fecundación y cultivo del embrión se ha hecho *in vitro*.

En tal situación, un debilitamiento de la fuerza de los enlaces intercelulares en el embrión podría provocar su fisión, y la concentración de calcio en el blastocisto libre *in vitro* es significativamente más baja que cuando tras su transferencia a la madre interacciona con el endometrio<sup>20</sup>. También se ha visto que la gemelación monocigótica es más frecuente en las hembras de mamíferos<sup>21</sup>, precisamente por la menor rapidez del de-

sarrollo precoz que en los machos, que se debe a que es menor la velocidad de replicación de dos cromosomas X respecto a un cromosoma X y otro Y.

Así, pues, la gemelación por escisión, cuando ocurre, no supone falta de organización intrínseca del embrión, sino factores externos que le retrasan el contacto con el endometrio materno y el aporte correspondiente de calcio. Se ha podido comprobar, en estudios de cultivo *in vitro* de blastocistos murinos desprovistos de la zona pelúcida, que de cada cien, uno origina gemelos por separación en dos unidades de la masa celular interna, al iniciarse el cono de implantación en la zona opuesta al polo embrionario<sup>22</sup>. De hecho, el embrión se sitúa correctamente en el endometrio materno si ambos (madre e hijo) han producido las moléculas específicas a través de las cuales el embrión se coloca por el polo embrionario; esta interacción específica madre e hijo, en el día seis de vida, se realiza por uniones dependientes de calcio<sup>23</sup>, y requiere una total sincronía. De esta forma, solo existe una ventana de tiempo en que la implantación en el útero materno puede ser correcta<sup>24</sup>. Los gemelos originados por una implantación defectuosa generalmente son muy débiles y mueren antes de nacer, y es más frecuente en la práctica de la fecundación *in vitro* (FIV) que en la generación natural, debido a la situación precaria del embrión en desarrollo y sin sincronización materna.

<sup>19</sup> Cfr. revisión: Steinman, G. “Mechanisms of Twinning Medicine II. Laterality and Intercellular Bonding in Monozygotic Twinning”, *The Journal of Reproductive Medicine*, 46: 473-479, 2001.

<sup>20</sup> Lutwak-Mann, C.; McIntosh, J. E. A. “Calcium content and uptake of Ca in rabbit blastocysts and their environment”, *J. Reprod. Fertil.*, 27: 471-475, 1971.

<sup>21</sup> James, W. H. “Sex ratio and placentation in twins”, *Ann. Hum. Biol.*, 7: 273-276, 1980. Steinman, G. “Mechanisms of Twinning IV. Sex Preference and Lactation”, *The Journal of Reproductive Medicine*, 46: 1003-1007, 2001.

<sup>22</sup> Hsu, Y. C.; Gonda, M. A. “Monozygotic Twin formation in mouse embryos *in vitro*”, *Science*, 209: 605-606, 1980.

<sup>23</sup> Frenette, P. S.; Wagner, D. D. “Adhesion molecules: Part I”, *N. Engl. J. Med.*, 334: 1526-1529, 1996.

<sup>24</sup> Genbacev, O. D., *et al.* “Trophoblast L-Selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface”, *Science*, 299: 405-408, 2002.



Entonces, podemos concluir que la aparición de gemelos idénticos no supone indefinición o carencia de organización individual del embrión en sus primeros días de vida. No está fundamentada en la realidad biológica la argumentación basada en que mientras exista posibilidad de gemelación, la identidad del ser humano no está determinada, y de ahí que no se pueda decir que exista ningún individuo en concreto, ya que en tal caso carecería de una de las propiedades esenciales de un individuo: la unicidad o el ser único.

### **VIABILIDAD INTRÍNSECA Y MORTALIDAD DEL EMBRIÓN PREIMPLANTATORIO IN VIVO E IN VITRO**

Otra peculiaridad del embrión preimplantatorio, aducida como significativa de carencia del carácter de individuo, es la viabilidad natural, dada la frecuencia, supuestamente excesiva, de pérdidas espontáneas de embriones precoces. La definición de la viabilidad del embrión vivo *in vitro* (basada en criterios morfológicos o genéticos) tiene un carácter negativo: se trata de definir qué condiciones observables de los embriones *in vitro* pueden asociarse a su estado de salud; es decir, qué criterios permiten predecir las probabilidades de no continuar el desarrollo después de que anide en el útero. El mismo concepto de viabilidad hace referencia también a los defectos cromosómicos o del desarrollo embrionario, que no permiten que llegue a término y nazca, o lo haga con tales carencias y malformaciones, que no sobreviva en un margen de tiempo tras la separación de la madre.

En el contexto de este trabajo nos vamos a referir a la diferencia de viabilidad intrínseca de los embri-

nes preimplantatorios *in útero* e *in vitro*. Esto es, la viabilidad y la mortalidad asociada a la forma como han sido concebidos. Es frecuente justificar el número tan elevado de pérdidas de embriones con la práctica de la FIV, mediante la afirmación de que ellas son un hecho transitorio, ligado a las actuales imperfecciones de las técnicas, pero que mejorarán con el tiempo. Sin embargo, no solo no ha sido así, sino que la realidad muestra algo muy distinto: el supuesto mejoramiento de las técnicas ha conducido a que sobran embriones, que no son implantados y que permanecen criopreservados. Es decir, se fecundan “muchos”, aunque sean de peor calidad, se eligen y el resto se rechaza.

La argumentación justificadora de estas pérdidas vuelve la mirada a los datos con que se intentó apoyar la idea de un estado preembrionario: ¿cómo es posible que la naturaleza conduzca a una elevadísima muerte de embriones antes de su implantación en el útero materno? Puesto que no tiene explicación lógica, habría –se afirma– que conceder que esa etapa, por baja viabilidad, es incompatible con un ser personal (sería algo así como un “derroche injustificado de almas”). Por lo tanto, afirman, el embrión preimplantatorio *in vivo* (y como consecuencia, y con más razón, *in vitro*) carece de *consistencia* para predicar de él el carácter personal propio de un individuo de la especie.

La cuestión tiene un error de partida: la supuesta elevada pérdida de embriones precoces en su fase inicial. Los datos acerca de la mortalidad embrionaria muestran que el porcentaje de embriones que detienen su desarrollo entre las etapas de cigoto y blastocisto, es más elevada cuando la generación e inicio del desarro-





llo tiene lugar *in vitro*<sup>25</sup> que *in vivo*. Lógico, si se tiene en cuenta que la “situación biológica primordial” es esencial para el desarrollo temprano del embrión.

Diversos análisis han estudiado la mortalidad de los embriones producidos *in vitro*<sup>26</sup>. Y varias causas podrían explicar esta detención del desarrollo: la misma infertilidad de los progenitores<sup>27</sup>, defectos intrínsecos del oocito<sup>28</sup> y, sobre todo, las anomalías cromosómicas. El análisis cromosómico de embriones humanos generados y cultivados *in vitro* ha puesto de manifies-

to que hasta un 40% de ellos contienen anomalías cromosómicas<sup>29</sup>. Aproximadamente el 50% de los embriones preimplantatorios de 2 ó 4 células que se cultivan *in vitro* no llegan al estadio de blastocisto<sup>30</sup>. Además, solo cerca del 20% de los embriones de 4 células transferidos se implantan en el útero<sup>31</sup>, y hasta un 75% de los embriones humanos cultivados *in vitro* presentan fragmentación del citoplasma de sus células.

Así, pues, el embrión generado naturalmente tiene una mejor viabilidad intrínseca que el producido *in vitro*<sup>32</sup>; es decir, los embriones creados en el laboratorio están más enfermos. La causa mayor de pérdidas durante la gestación natural son las anomalías cromosómicas, y en general los embriones mueren y son espontáneamente abortados<sup>33</sup>, lo que indica la existen-

<sup>25</sup> Hardy, H.; Handyside, A. H.; Winston, R. M. L. “The human blastocyst: cell number, death and allocation during late preimplantation development *in vitro*”, *Development*, 107: 597-604, 1989.

<sup>26</sup> Wilcox, A. J.; Weinberg, C. R.; O'Connor, J. F.; Baird, D. D.; Schlatterer, J. P.; Canfield, R. E.; Armstrong, E. G., and Nisula, B. C. “Incidence of early loss of pregnancy”, *N. Engl. J. Med.*, 319: 189-194, 1988. Winter, E.; Wang, J.; Davies, M. J.; Norman, R. “Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment”, *Hum. Reprod.*, 17: 3220-3223, 2002. Levy, T.; Goldman, J. A.; Dicker, D.; Ashkenazi, J., and Feldberg, D. “Very early pregnancy wastage in *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET)”, *J. In Vitro Fert. Embryo Transf.*, 8: 250-253, 1991. Simon, C.; Landeras, J.; Zuzuarregui, J. L.; Martin, J. C.; Remohi, J., and Pellicer, A. “Early pregnancy losses in *in vitro* fertilization and oocyte donation”, *Fertil. Steril.*, 72: 1061-1065, 1999.

<sup>27</sup> Hakim, R. B.; Gray, R. H., and Zacur, H. “Infertility and early pregnancy loss”, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 172: 1510-1517, 1995. Kolstad, H. A.; Bonde, J. P.; Hjollund, N. H.; Jensen, T. K.; Henriksen, T. B.; Ernst, E.; Giwercman, A.; Skakkebaek, N. E., and Olsen, J. “Menstrual cycle pattern and fertility: a prospective follow-up study of pregnancy and early embryonal loss in 295 couples who were planning their first pregnancy”, *Fertil. Steril.*, 71: 490-496, 1999. Zinaman, M. J.; Clegg, E. D.; Brown, C. C.; O'Connor, J., and Selevan, S. G. “Estimates of human fertility and pregnancy loss”, *Fertil. Steril.*, 65: 503-509, 1996.

<sup>28</sup> Sauer, M. V. “Infertility and early pregnancy loss is largely due to oocyte aging, not uterine senescence, as demonstrated by oocyte donation”, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 828: 166-174, 1997.

<sup>29</sup> Plachot, M.; de Grouchy, J.; Junca, A. M. “From oocyte to embryo: a model, deduced from *in vitro* fertilization, for natural selection against chromosome abnormalities”, *Annals of Genetics*, 30: 22-32, 1987. Munné, S.; Alikani, M.; Tomkin, G.; Grifo, J.; Cohen, J. “Embryo morphology, developmental rates, and maternal age are correlated with chromosome abnormalities”, *Fertility and Sterility*, 64: 382-391, 1995.

<sup>30</sup> Hardy, H.; Handyside, A. H.; Winston, R. M. L. “The human blastocyst: cell number, death and allocation during late preimplantation development *in vitro*”, *Development*, 107: 597-604, 1989.

<sup>31</sup> Devreker, F.; Hardy, K.; Van den Bergh, M.; Winston, R. M. L.; Birmann, J.; Englert, Y. “Non-invasive assessment of glucose and pyruvate uptake by human embryos after ICSI and during the formation of pronuclei”, *Fertility and Sterility*, 73: 947-956, 2000.

<sup>32</sup> López Moratalla, N. “Fecundación *in vitro* y la pérdida en la relación intergametos y en la relación inicial madre-hijo”. En: *La humanidad *in vitro** (Coord. Jesús Ballesteros), Granada, Ed. Comares, 2000.

<sup>33</sup> Burgoyne, P. S.; Holland, K.; Stephens, R. “Incidence of numerical chromosome anomalies in human pregnancy estimation from induced and spontaneous abortion data”, *Human Reproduction*, 6: 555-565, 1991.



cia de un sistema de selección natural que se salta en la fecundación artificial.

Los embriones inviábiles son el resultado de las manipulaciones *in vitro* del proceso, y sería extrapolar en falso pensar que reproducen el proceso natural. Por otra parte, las técnicas para un diagnóstico preimplantatorio, que requieren tomar una o dos células de un embrión de tres días, han puesto de manifiesto la

asombrosa habilidad para compensar el daño<sup>34</sup>. Son muestra evidente de la consistencia intrínseca de un embrión y la disminución por la manipulación artificial y la falta del medio natural adecuado para su desarrollo.

<sup>34</sup> Harper, J. C.; Delhanty, J. D. A.; Handyside, A. *Preimplantation Genetic Diagnosis*, New York, Wiley, 2001.

