



PREEMBRIONES Y FETOS SOBRANTES QUE NO SE USAN PARA LLEVAR A CABO LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA: ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

(Pre-embryos and leftover fetuses that are not used to carry out assisted reproduction techniques: ethical and legal aspects)

Natalia Rosell Ferris

Graduada en Biotecnología
Universitat Politècnica de València

Francisca Ramón Fernández

Profesora Titular de Derecho Civil
Universitat Politècnica de València

Resumen

Las elevadas tasas de infertilidad en la década de los ochenta dieron como resultado el primer niño concebido por fecundación *in vitro*. Con ello, se empezaron a generar embriones supernumerarios, abriendo paso a la manipulación del material embrionario con distintos fines, entre los que se encuentran la investigación biomédica y experimentación, para lo cual se estableció un límite de 14 días. Las numerosas tensiones alrededor del límite impuesto llevaron a la creación de una nueva realidad llamada "preembrión", que establecía el margen entre la investigación aceptable y no aceptable. No obstante, el estatuto del embrión generó gran controversia desde puntos de vista biológicos, ontológicos y éticos. Todo esto impulsó al Derecho a desarrollar una legislación, la cual ha ido evolucionando con el paso de los años, adaptándose al progreso científico en este ámbito. En el presente trabajo se analizarán los principales problemas jurídicos que plantea la investigación biomédica que se realiza en preembriones supernumerarios y fetos procedentes de las técnicas de reproducción asistida mediante el análisis de la legislación y la doctrina, para llegar a unas conclusiones en relación con la situación actual, tanto estatal como europea, de la materia en cuestión.

Palabras clave: Embriones humanos, preembriones supernumerarios, investigación biomédica, legislación bioética, fertilización *in vitro*

Abstract

The high rates of infertility in the 1980s resulted in the first child conceived by *in vitro* fertilization. This led to the generation of supernumerary embryos, opening the way for the manipulation of the embryonic material with different purposes, among which are biomedical research and experimentation, for which a limit of 14 days was established. The great amount of tensions around the imposed limit led to the creation of a new reality called "pre-embryo", which established the borderline between acceptable and

unacceptable research. However, the status of the embryo generated great controversy from biological, ontological and ethical points of view. All this prompted the Law to develop legislation, which has been evolving over the years, adapting it to scientific progress in this area. In the present work we will analyze the main legal problems regarding the biomedical research carried out on supernumerary pre-embryos and fetuses from assisted reproduction techniques through the analysis of legislation and doctrine, in order to reach conclusions with regard to the current situation, both Spanish and European, of the subject in question.

Keywords: Human embryos, supernumerary pre-embryos, biomedical research, legislation, bioethics, in vitro fertilization.

1. INTRODUCCIÓN

Los asombrosos avances en la década de los ochenta en el campo de las tecnologías biomédicas, la ingeniería genética o la biología molecular, generaron en la sociedad un gran número de interrogantes de carácter ético, jurídico y biomédico. Junto con los innegables grandes logros que supuso este progreso biotecnológico, también se generó desconfianza en la humanidad por constituir un peligro para el individuo.

Especialmente las Técnicas de Reproducción Humana Asistida (TRHA), las cuales surgieron con el objetivo de combatir la esterilidad y evitar la transmisión de enfermedades hereditarias o genéticas, permitieron con el paso del tiempo manipular el material embrionario tanto con fines terapéuticos y diagnósticos como de investigación y experimentación. Asimismo, la obtención de los embriones en el laboratorio mediante la Fecundación In Vitro (FIV), uno de los grandes logros de la biotecnología, privó al nuevo individuo de su protección en el vientre y lo expuso a manipulaciones con el fin de experimentar e investigar.

Todo esto impulsó al Derecho a tratar jurídicamente esta nueva realidad biológica, la cual empezó a denominarse “embrión preimplantatorio o preembrión” sin un acuerdo total de la comunidad científica, lo que suscitó una importante discusión en cuanto a las posibilidades de que fuera manipulado hasta transcurridos los 14 días después de la fertilización del óvulo.

Este debate generó opiniones contrarias y de todo tipo, las cuales redujeron su intensidad tras la publicación Ley de 22 de noviembre de 1988, sobre Técnicas de Reproducción Asistida y la Ley de 28 de diciembre del mismo año, sobre Donación y Utilización de Embriones y Fetos Humanos, o de sus células, Tejidos u Órganos. La acumulación progresiva de embriones congelados como consecuencia del uso de las TRHA llevó a la necesidad de precisar sus posibles destinos mediante la promulgación de la Ley de 21 de noviembre de 2003, por la que se modifica la anterior ley sobre Técnicas de Reproducción Asistida.

Con el tiempo, el desarrollo científico en este campo ha avanzado de manera acelerada, abriendo la posibilidad de investigar con distintas orientaciones. La investigación con embriones supernumerarios puede resultar de gran utilidad en materia de Reproducción Asistida (RA); pero también son posibles otras aplicaciones de distinta orientación, como la obtención de células troncales o la modificación genética de embriones, lo cual ha revolucionado el campo de la biomedicina y la ingeniería biomédica, dando lugar a importantes avances en terapia celular, descubrimiento de fármacos y tratamiento de enfermedades genéticas, entre otras.

En base a estos avances se ha adaptado la legislación en materia de RA mediante la publicación de la vigente Ley de 26 de mayo de 2006, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida y Ley de 3 de julio de 2007, de Investigación Biomédica. No obstante, el escenario que surge al comparar la legislación española con la de los distintos países de la Unión Europea está lejos de ser uniforme, presentando enfoques liberales versus prohibitivos, lo que a veces ha dado lugar a leyes que restringen ciertos procedimientos.

La evolución de la investigación con los embriones humanos ha sido posible gracias a los avances científicos y la demanda de la sociedad, que ha buscado con ello el progreso de la humanidad, utilizando el derecho para establecer los criterios requeridos para llevarlo a cabo.

El objetivo principal del presente estudio es analizar y revisar la situación actual de la investigación realizada con embriones supernumerarios que no se utilizan para llevar a cabo las TRHA, desde puntos de vista jurídicos y éticos. Se proponen como objetivos secundarios: a) Conocer los distintos métodos de obtener embriones, cuyo destino final va a ser la investigación, profundizando en los embriones sobrantes de las TRHA; b) Estudiar las distintas etapas que se dan en el desarrollo embrionario; c) Conocer algunas de las aplicaciones de los embriones donados para investigación; d) Analizar el recorrido de la legislación española, y e) Revisar las soluciones adoptadas en este campo en distintos países de Europa.

Con todo ello, se obtendrá una visión global objetiva del recorrido que ha sufrido la investigación con embriones supernumerarios a lo largo del tiempo y la situación en la que nos encontramos ahora, y así nos posicionaremos sobre los diversos beneficios y problemas que ha supuesto la progresiva desprotección del embrión humano.

2. LA EXPERIMENTACIÓN CON EMBRIONES HUMANOS

La experimentación sobre el embrión humano consiste en adquirir conocimientos biomédicos de orden científico o terapéutico para el desarrollo de estrategias experimentales (Vidal, 2001).

Actualmente, los embriones producidos *in vitro* usados en investigación pueden tener diferentes orígenes, algunos de los cuales son más aceptados que otros.

Hay embriones que se crean exclusivamente para la investigación, ya sea fuera de un proyecto parental o con el fin de investigar procesos patológicos que afectan a las parejas donantes. En este último caso se trataría de embriones que proceden de una pareja portadora de cierta patología la cual los dona para que se estudie la enfermedad de acuerdo con lo firmado en su documento de consentimiento informado (Casado, 2010:17).

Otra alternativa es el uso de embriones somáticos, obtenidos por clonación no reproductiva con fines terapéuticos. Estos embriones somáticos se originan por transferencia nuclear de células somáticas (SCNT) introduciendo el núcleo de una célula somática adulta en un óvulo en metafase II al que se le ha eliminado su pronúcleo. Esta nueva célula se activa artificialmente iniciando la división celular hasta alcanzar la fase de blastocisto, el cual se usa para derivar células troncales pluripotentes que tras diferenciarse *in vitro* permite obtener cultivos celulares o tejidos para la realización de estudios de investigación básica o para reparar tejidos u órganos humanos (clonación terapéutica) (Huguet, 2004).

El último método de obtención es el uso de los embriones sobrantes de los procedimientos de RA para investigar con ellos (Casado, 2010: 28). Entre los métodos de RA se encuentran: Inseminación Artificial (IA) (con semen de la pareja o del donante), Transferencia Intrafalopiana de Gametos (GIFT), Transferencia Intrafalopiana de Cigoto (ZIFT), Fecundación In Vitro (FIV) + Transferencia Embrionaria (TE) e Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI). Las dos últimas son las más practicadas actualmente (De la Garza, 2014: 69).

El término donación de embriones es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Comité Internacional para la Supervisión de Tecnologías en Reproducción Asistida (ICMART) como “transferencia de embriones resultantes de gametos (espermatozoides y ovocitos) que no se originaron de la receptora y su pareja” (Zegers-Hochschild *et al.*, 2009: 1520).

Para donar embriones hay diferentes indicaciones, cada una de las cuales es cuestionable en función del caso. Pueden tratarse de enfermedades genéticas, ovocitos que no se puedan o sea difícil fecundar, que la calidad embrionaria no sea buena, que haya fallo ovárico junto con problema masculino o que se haya perdido la gestación en repetidas ocasiones (Álvarez, 2010: 228).

En cualquier caso, cuando se recurre a una de las TRHA explicadas en el apartado anterior se generan embriones en el laboratorio que se clasifican y solo se transfieren al útero de la mujer los de mejor calidad, de 1 a 3 en función de la edad del paciente y la calidad embrionaria (Álvarez, 2010: 228).

Los embriones supernumerarios pueden tener diferentes destinos según la decisión que se tome. Se pueden donar en fresco para investigar, siendo cada vez más habitual para la investigación con células madre, lo cual ha posicionado a la sociedad entre los que los que se oponen y los que no (McLeod y Baylis, 2007: 465). También pueden destruirse si así lo desean o criopreservarse por tiempo casi ilimitado obteniendo un

banco de embriones que pueden destinarse al uso propio para una nueva transferencia, descartarlos o donarlos (Mcleod y Baylis, 2007: 465).

Esta última opción de donación vuelve a plantear distintos fines: asistenciales o de terapia de fertilidad (para ofrecer oportunidades de tratamiento a otras personas o parejas), fines de investigación para desarrollar células madre y/o líneas celulares (Mcleod y Baylis, 2007: 465), mejorar las TRHA así como las tasas de implantación, investigación básica para estudiar aspectos moleculares del desarrollo embrionario temprano, etc., o bien fines docentes preparando a los embriólogos clínicos que se inician en estas técnicas así como para el Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP).

Respecto a los usos del término “embrión”, es relevante remarcar que las primeras etapas del desarrollo del embrión pueden denominarse de diferente forma, por lo tanto el término “embrión” puede verse en la literatura con distintos usos (De Sutter *et al*, 1996: 595): Como ya se ha indicado, el embrión comprende todos los estadios del desarrollo temprano, desde la primera división mitótica con el cigoto, hasta la octava semana de desarrollo (De la Garza, 2014: 70).

Por otra parte, “embrión preimplantatorio” o “preembrión” son usados para referirse a los 14 días primeros del desarrollo embrionario, las etapas previas a la implantación. Sin embargo, estos términos no son apoyados por algunos autores, (Lacadena, 2002) los cuales opinan que no hay una clara diferencia entre embrión y preembrión para distinguir entre los estadios anteriores y posteriores al día catorce de desarrollo embrionario humano.

En este apartado se analiza la evolución y los aspectos históricos más relevantes que llevaron a la creación del término “preembrión”, desde su primera aparición en 1979 y su posterior influencia por el *Informe Warnock* hasta finalmente su uso definitivo por el Parlamento Británico poco antes de 1990, lo que llevó a la aprobación por la Ley del uso de embriones humanos para la investigación.

En 1978 nació Louise Brown, la primera persona concebida fuera del organismo materno, llamada “bebé probeta”. Con este hecho, el Consejo Asesor de Ética (EAB) de Estados Unidos vio necesario empezar a considerar la ética alrededor de la FIV y la utilización de embriones con el fin de mejorar la técnica. En el informe publicado un año después se indicaba que el embrión humano en sus primeros días es solo una forma creciente de vida humana, con un alto grado de mortalidad natural y falta de individualidad (Ferrer y Pastor, 2012: 677).

La polémica alrededor de las TRHA estalló de nuevo en Gran Bretaña en 1982 con la creación de un Comité de Expertos presidido por Mary Warnock con el objetivo de resolver una posible legislación sobre el tema y fue en 1984 cuando se creó el *Informe Warnock*, precursor de la regulación legislativa sobre la investigación con embriones (Ferrer y Pastor, 1998: 2; Ferrer y Pastor, 2012: 680).

El enfrentamiento interno en el Comité respecto si el embrión humano debía ser usado para llevar a cabo los estudios científicos casi llevó a romper la comisión, pero

finalmente para apaciguar la situación Warnock propuso que se pudieran usar los embriones para fines experimentales durante los 14 días posteriores a la fecundación, lo cual fue aceptado por todos. La Comisión decidió abordar el problema de cómo debía ser tratado el embrión sin meterse en problemas ontológicos (Ferrer y Pastor, 2012: 680).

El argumento científico en relación con el límite de 14 días se basa en la aparición de la línea primitiva, un precursor del cerebro y la médula espinal, como señal del “principio del desarrollo individual del embrión” (Ferrer y Pastor, 1998: 20; Ferrer y Pastor, 2012: 680). Al mismo tiempo, la aparición de esta línea marca el comienzo de la gastrulación, un proceso por el cual la masa celular interna embrionaria comienza a diferenciarse en tres capas (endodermo, mesodermo y ectodermo) (Cavaliere, 2017: 38).

Para defender el límite de 14 días y la permisibilidad de investigar hasta ese estadio de desarrollo embrionario, se creó el término “pre-embrión”, un término con significado ético y político que establecía el límite entre la investigación aceptable y no aceptable (Cavaliere, 2017: 40). La aceptación de esta nueva realidad del preembrión en base a lo que había impuesto un Comité llevó a los embriólogos a argumentar sobre la validez biológica del plazo administrativo fijado (Ferrer y Pastor, 1998: 20).

En 1986 el término “preembrión” fue usado en tres publicaciones distintas, una de ellas escrita por el comité de ética de la Sociedad Americana de Fertilidad, de la cual era miembro Clifford Grobstein, que siete años antes ya usó este término en un artículo (Ferrer y Pastor, 2012: 680). En estas publicaciones se argumentaba con la visión de que “el recién concebido no es un organismo individual y existe una discontinuidad en el desarrollo de una entidad unicelular como es el cigoto y un organismo multicelular de cerca de 14 días después de la fertilización” (Ferrer y Pastor, 2012: 680).

A partir de la revisión realizada por la doctrina sobre el uso del término “preembrión” en la literatura biomédica desde su origen hasta finales del año 2014 podemos ver como actualmente el término ha reducido mucho su uso, siendo utilizado un mayor número de veces por revistas de alto impacto en el área de obstetricia y ginecología, con muchos artículos sobre RA. En cambio, sus citaciones son mínimas o inexistentes en las mejores revistas de biología del desarrollo y en dos revistas sobre revisiones de reproducción (*Human Reproduction Update* y *Current Opinion in Obstetric and Gynecology*). Esto nos hace pensar que el uso de esta palabra se centra en revistas más encaradas a difundir estudios de RA *in vitro*.

Se puede concluir de ello que a pesar de que en la legislación española actual se continúa usando el término “preembrión”, no cabe duda que su uso se ha reducido notablemente sin ningún motivo aparente. No parece que hubiera, por tanto, necesidad de aclarar una realidad existente con una nueva palabra sino que más bien nació con el objetivo de evitar problemas éticos en un momento donde era necesario justificar la investigación y experimentación con embriones en el entorno de la FIV, y una vez logrado dicho objetivo se ha ido abandonando con el tiempo.

3. APLICACIONES/MOTIVACIONES ASOCIADAS AL USO DE EMBRIONES

El número creciente de embriones supernumerarios y su relativa disponibilidad inducen al uso de estos para un amplio rango de aplicaciones, tanto para investigación científica como para otros fines.

Algunos embriones supernumerarios procedentes de tratamientos de FIV que los pacientes han donado para la investigación son usados para obtener células madre embrionarias (ESC) o *Embryonic Stem Cells*, las cuales derivan de la masa celular interna de un embrión en estado de blastocisto, de 5 a 7 días después de la fecundación.

Otra relevante aplicación de los embriones supernumerarios surgió como resultado de los numerosos avances en el campo de la ingeniería genética, permitiendo la modificación de todo el material genético de los embriones, especialmente mediante el sistema CRISPR. Este método de edición genética se introduce sobre el pronúcleo o citoplasma de los embriones y posteriormente se comprueba la corrección en el genoma mediante un cribado o *screening* genético, el cual permite posteriormente seleccionar aquellos embriones con la mutación corregida y sin errores o cortes aleatorios en el patrón genómico. Generalmente, los embriones que se usan para investigar han superado el tercer día de desarrollo embrionario y debido a su elevada diferenciación la edición genética puede resultar imperfecta (Zhou et al., 2015: 1175).

3.1. Aplicaciones terapéuticas

Como ya se ha mencionado, el descubrimiento tanto de las hESC como de las técnicas de edición genética han revolucionado el campo de la biomedicina, abriendo importantes posibilidades en la terapia celular y el descubrimiento de fármacos, los cuales se detallarán a continuación.

En los últimos años la aplicación que más atención ha recibido ha sido la terapia celular o medicina regenerativa, la cual busca reemplazar células dañadas o disfuncionales por hESCs funcionales que restauren la función normal de tejidos y órganos de manera eficiente.

Esta aplicación supondría una fuente de células sustitutas para tratar muchas enfermedades como el Parkinson, el Alzheimer o la diabetes, entre muchas otras, lo cual nos puede resultar fascinante pero todavía quedan obstáculos que superar mediante investigación. En este sentido, se ha demostrado en un modelo de rata como las neuronas de dopamina derivadas de hESC podrían usarse y ser funcionales de manera correcta para tratar la enfermedad del Parkinson.

Es por esto que a pesar de la aparente eficacia de estos tipos de terapias es necesario que el desarrollo de ensayos clínicos alcance fases más avanzadas para así conocer tanto sus aspectos positivos como negativos (Bayat, 2015: 10).

En los últimos años la aplicación que más atención ha recibido ha sido la terapia celular o medicina regenerativa, la cual busca reemplazar células dañadas o disfuncionales por hESCs funcionales que restauren la función normal de tejidos y órganos de manera eficiente (Arias y Felmer, 2009: 190).

Para la realización de estudios de toxicología y screening de nuevos fármacos se han realizado tradicionalmente experimentos *in vivo* con animales. Sin embargo, cada vez se limita más el ensayo con animales e incluso se prohíbe en algunos ámbitos, lo cual ha llevado al intento de usar tejidos humanos y otras alternativas sin demasiado éxito. Esto confirma la necesidad urgente de desarrollar nuevos modelos *in vitro* robustos y económicos y en este sentido es donde podrían contribuir las hESC (Arias y Felmer, 2009: 187; Laustriat *et al.*, 2009: 32).

Para estudios de toxicología de algunos fármacos se han diseñado protocolos para generar a partir de hESC células como hepatocitos y cardiomiocitos, de esta forma proporcionarían la población idónea de células para evaluar con mayor eficacia la efectividad o toxicidad de un determinado fármaco (Arias y Felmer, 2009: 187).

Ha sido ampliamente probado en ratones la capacidad de las técnicas de edición genética de curar enfermedades genéticas, como la Distrofia muscular de Duchenne. El primer estudio que modificó genéticamente embriones humanos usando la técnica CRISPR/Cas9 para editar la línea germinal fue publicado en 2015 (Liang *et al.*, 2015: 363). En el trabajo se intentó corregir en 54 muestras el gen HBB, codificante de la beta globina, cuya mutación es la causante de la enfermedad sanguínea genética beta talasemia. Para ello usaron embriones triplonucleados que no eran viables, comprobando la alteración del sitio de la mutación en el 52 % de los embriones mientras que en solo un 14,3 % (4 embriones) la mutación se reparó mediante el uso de la copia no mutada de DNA que se había introducido como plantilla para la reparación dirigida.

Este estudio motivó a la investigación de la corrección de enfermedades genéticas en embriones, surgiendo distintas líneas de investigación en esta línea, algunas de las cuales usando embriones viables y con protocolos cada vez más exitosos.

3.2. Aplicaciones científicas

Las investigaciones llevadas a cabo sobre embriones animales nos dan una idea del amplio rango de investigaciones que se pueden realizar y se realizan sobre el embrión humano. En este contexto hay investigaciones que buscan comprender los distintos niveles en los procesos de embriogénesis animal así como muchas otras prácticas experimentales que buscan las mejoras de la FIV, la selección del sexo, el tratamiento de la infertilidad, reconstituir el embrión por micromanipulación, etc.

Las células madre también ofrecen una alternativa posible pudiendo usar las hESC para modelar en el laboratorio los procesos de las enfermedades y comprender mejor qué es lo que falla. Otro objetivo importante de la investigación con estas células es una mejora en el conocimiento de los controles genéticos y moleculares de los procesos de enfermedades como el cáncer, que se deben a la división y diferenciación incontrolada

de las células, y así obtener información de cómo surgen y proponer posibles alternativas al tratamiento.

También se ha desarrollado recientemente en Inglaterra la modificación genética de embriones sanos para estudiar los mecanismos de desarrollo embrionario. Mediante este experimento se editó el genoma usando CRISPR-Cas9 con el objetivo de investigar la función del factor de transcripción OCT4 sobre la pluripotencia del embrión durante la embriogénesis humana.

4. NORMATIVA APLICABLE A LA INVESTIGACIÓN CON EMBRIONES HUMANOS EN ESPAÑA

La legislación española que implantó las normas para la aplicación de las TRHA y el uso de los embriones humanos surgió en la década de los ochenta, teniendo su origen en una gran cantidad de estudios nacionales e internacionales sobre el tema llevados a cabo por reconocidos y prestigiosos expertos entre los cuales cabe destacar el ya mencionado *Informe Warnock* (Warnock, 1985: 519), punto de referencia de todos los comités de expertos pronunciados posteriormente.

4.1. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida

La Ley entró en vigor el día 28 de mayo de 2006, derogando todas las disposiciones normativas anteriores, y en particular las leyes sobre Técnicas de Reproducción Asistida, la Ley 35/1998 y 45/2003. Los objetivos destacables de esta nueva ley son tres: adecuar la legislación en materia de TRHA a los avances científicos; suprimir el límite de producción máxima de tres cigotos en cada ciclo reproductivo; y autorizar generalmente la investigación con preembriones crioconservados (Godoy, 2014). En esta línea se incluyen novedades destacables.

En primer lugar, en el artículo 3, se autoriza la producción de más de tres ovocitos por ciclo reproductivo para asegurar el éxito de los procedimientos, aunque continúa prohibiendo la transferencia de más de tres preembriones en cada ciclo, evitando así el riesgo a la gestación múltiple. En segundo lugar, en el artículo 11, generaliza la posibilidad de investigar con preembriones sobrantes de FIV independientemente del momento de su criopreservación y su viabilidad biológica y establece la posibilidad de donarlos para investigación pudiendo ser esta donación automática en el caso de que los progenitores no otorguen su parecer sobre el destino en el plazo de cuatro años. Una vez descongelados, los destinos posibles pueden ser diversos: el uso por la mujer o cónyuge; donarlos con fines reproductivos o para investigar; y el cese de su conservación sin otra utilización. En cualquier caso, se requiere que el proyecto de investigación esté correctamente autorizado y que el preembrión no se haya desarrollado in vitro más de 14 días después de la fecundación.

A diferencia de las normas anteriores, la reciente Ley de 14/2006 valora las amplias aplicaciones en el campo de las TRHA, tanto en el tratamiento de la infertilidad como en

el campo de la investigación biomédica, y es por esto que se incrementa la libertad de investigar con embriones humanos, poniendo solo restricciones de carácter administrativo.

4.2. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica

La Ley entró en vigor el día 5 de julio de 2007, derogando entre otras disposiciones la Ley 42/1988, sobre Donación y Utilización de Embriones y Fetos Humanos de sus células, Tejidos u Órganos. Esta norma surgió para promover la investigación científica en diferentes ámbitos del sector biomédico garantizando la libertad de investigación y producción científica pero proclamando además que esta investigación se desarrollará respetando al máximo los derechos fundamentales y libertades públicas de las personas y bienes jurídicos que puedan verse implicados. Asimismo, en el preámbulo se afirma que “la salud y el bienestar de toda persona que tome parte en la investigación biomédica prevalecerán por encima del interés y la sociedad y de la ciencia”.

En el artículo 3 encontramos de nuevo definidos los términos “preembrión”, “embrión” y “feto” con un significado distinto al que se le atribuyó en la ley 35/88. Se define “preembrión” como el “embrión constituido in vitro formado por el grupo de células resultante de la división progresiva del ovocito desde que es fecundado hasta 14 días más tarde”. Con “embrión” hace referencia a “fase del desarrollo embrionario que abarca desde el momento en el que el ovocito fecundado se encuentra en el útero de una mujer hasta que se produce el inicio de la organogénesis, y que finaliza a los 56 días a partir del momento de la fecundación, exceptuando del cómputo aquellos días en los que el desarrollo se hubiera podido detener”. A pesar del poco uso del término “preembrión” en la literatura científica, la normativa continúa usándolo, pero a diferencia de la Ley 35/88 observamos que en estas definiciones ya no usa la implantación para distinguir ambos términos sino que incluye el preembrión como una estadio dentro del periodo embrionario. Finalmente define “feto” como “embrión con apariencia humana y con sus órganos formados, que va madurando desde los 57 días a partir del momento de la fecundación, exceptuando del cómputo aquellos días en los que el desarrollo se hubiera podido detener, hasta el momento del parto”.

Debido a que la ley incluye toda la investigación llevada a cabo en el sector biomédico, en este apartado se atenderá solamente a los títulos III y IV, referidos a la donación y uso de embriones y fetos humanos y la obtención de células y tejidos embrionarios. En el título III se regulan las condiciones para donar embriones o fetos, limitando la investigación con embriones y fetos vivos *in utero*, especificando la permisividad de aquellas con carácter diagnóstico, terapéutico o en su propio beneficio. En el siguiente título se prohíbe construir embriones con fines de experimentación pero se autoriza a obtener por cualquier técnica células troncales humanas con fines de investigación o terapéuticos, legalizando así la obtención de células madre por transferencia nuclear de células somáticas, lo cual no estaba permitido hasta el momento. También se regulan las condiciones y garantías en las que se debe desenvolver la investigación con material humano embrionario y se diseña la promoción y coordinación de la investigación con estas células y tejidos de origen embrionario.

A diferencia de la Ley anterior, donde se especifica la posibilidad de investigación independientemente de su viabilidad biológica, en esta Ley se limita la investigación con preembriones que han perdido su capacidad de desarrollo biológico o están muertos, es decir, no viables. Lo cual nos hace reflexionar acerca de que dos leyes que distan tan poco en el tiempo sean contrarias en aspectos tan decisivos como este.

Respecto a la legislación vigente autonómica, Cataluña y Andalucía han sido las únicas Comunidades Autónomas que se han preocupado por regular determinados aspectos en materia de tecnología reproductiva (Godoy, 2014). En Cataluña la *Ley 25/2010, de 29 de julio, del Libro Segundo del Código Civil de Cataluña, relativo a la Persona y la Familia* regula actualmente “la filiación derivada de las técnicas de reproducción asistida en Cataluña”, sin embargo, en cuanto al tratamiento de preembriones, la única comunidad con legislación propia desde 2003 es Andalucía, la cual se dirige hacia las aplicaciones de las TRHA en el ámbito de la investigación biomédica y, en concreto, al uso de embriones humanos para obtener células troncales.

La Ley 7/2003, de 20 de octubre, por la que se regula la investigación en Andalucía con preembriones humanos no viables para la fecundación in vitro presente, fue modificada por la Ley 1/2007, de 16 de marzo, por la que se regula la investigación en reprogramación celular con finalidad exclusivamente terapéutica y por la Ley 4/2014, de 9 de diciembre, por la que se modifican la Ley 7/2003, de 20 de octubre, por la que se regula la investigación en Andalucía con preembriones humanos no viables para la investigación in vitro. La primera fue promulgada por el Estado Español, con el objetivo de impulsar las investigaciones con embriones urgentemente y dar seguridad jurídica a los andaluces que querían investigar líneas celulares embrionarias. Fue la primera norma española que autorizó investigar con embriones humanos ya que en su fecha de promulgación todavía estaba vigente la legislación nacional de 1988.

Esta ley surgió un mes antes que la Ley 45/2003, sobre Técnicas de Reproducción Asistida, de 9 de noviembre, y contiene diferentes aspectos que las diferencian: la legislación andaluza permite investigar con embriones humanos criopreservados más de 5 años, independientemente de su fecha de constitución, mientras que la regulación estatal restringía esta investigación si los embriones estaban criopreservados antes de entrar en vigor la ley; además la norma andaluza autoriza el uso de embriones descongelados para su uso genérico en investigación, mientras que en la regulación estatal se limita a su uso para obtener células troncales; y, por último, mientras que la norma en Andalucía mantiene como requisito para investigar el hecho que no se pueda realizar en modelos animales, en la norma estatal esta exigencia es eliminada.

Actualmente, con las Leyes 14/2006 y 14/2007, ya se incluyen todos estos aspectos novedosos que había promulgado la legislación autonómica en materia de investigación con embriones supernumerarios, lo que muestra que Andalucía tuvo una visión más progresista y fue un paso adelante con el objetivo de impulsar el papel de los científicos.

5. ESTUDIO COMPARATIVO ACTUAL DE LA NORMATIVA EN EUROPA

Las diferentes organizaciones internacionales han ido promoviendo a lo largo del tiempo diferentes Instrumentos que rigen la Investigación biomédica, especialmente en el ámbito de las TRHA. A pesar de esto no se asegura que los distintos Estados, ni siquiera dentro de la UE, tengan una legislación homogénea. Como se ha visto en apartados anteriores, en materia de investigación con embriones, la legislación española actual presenta una norma muy permisiva, chocando con Instrumentos Internacionales, adoptados por organizaciones de las cuales España es miembro (Godoy, 2014: 120).

En este apartado se van a exponer brevemente las diferentes soluciones normativas recogidas por algunos de los países desarrollados más significativos en nuestro ámbito cultural y geográfico, surgidas como consecuencia de la pluralidad de planteamientos sociales, éticos y que lleva consigo la falta de un consenso en la materia en cuestión.

La legislación europea en el campo de la RA y la investigación con embriones humanos dista mucho de un país a otro, y no todos tienen una legislación específica. Estas leyes derivan de diferentes orígenes y van desde una normativa muy prohibitiva (por ejemplo Austria, Italia o Alemania), pasando por una regulación más prudente como la que hay en Francia, hasta un sistema liberal en países como Reino Unido o Países Bajos.

A continuación, se van a analizar los distintos países clasificándolos en base a la permisividad en materia de investigación con embriones sobrantes, distinguiendo entre los países en los que la legislación es más permisiva y los que es más restringida y/o existen ciertos aspectos sin legislar.

5.1. Regulación permisiva

Dentro de la normativa existente en los países que permiten la investigación con embriones, la situación legal en cada uno de ellos no es la misma y son estas diferencias las que se van a poner de manifiesto.

Los procedimientos de RA en Bélgica tienen legislaciones muy permisivas en el campo. Están regulados por dos leyes principales, que son la *Loi relative à la procréation médicalement assistée et à la destination des embryons surnuméraires et des gamètes* (Ley sobre la reproducción médicamente asistida y el destino de los embriones y gametos excedentes), de 7 de julio de 2007, y la *Loi relative à la recherche sur les embryons in vitro* (Ley sobre la investigación de embriones *in vitro*), de 11 de mayo de 2003.

El artículo 10 de la ley de 2007, establece que los embriones no implantados pueden crioconservarse por 5 años, de acuerdo con el artículo 17 y el artículo 18 ofrece una posible extensión de este período. Si los embriones crioconservados no se implantan dentro de los límites, se pueden destruir, utilizar con fines científicos o donar. Además está permitido investigar sobre hESC de embriones excedentes de la FIV (Pennings, 2007: 251).

La Ley de mayo de 2003 regula la investigación con embriones *in vitro* en Bélgica. El Art 3 permite la investigación con embriones supernumerarios (siempre que no se hayan desarrollado más de 14 días) si tiene fin terapéutico, preventivo o para tratar enfermedades. Además, permite la creación de embriones *in vitro* siempre que el propósito de esta no se pueda lograr a través de la investigación con embriones sobrantes.

La ley de Finlandia sobre los procedimientos de RA está regulada por la *Laki lääketieteellisestä tutkimuksesta* (Ley de Investigación Médica), de 9 de abril de 1999 y la *Laki hedelmöityshoidoista* (Ley de Tratamientos de Infertilidad), de 22 de diciembre de 2006.

En la norma de 1999 se permite la investigación durante 14 días después de la fertilización y el tiempo de almacenamiento a 15 años, después del cual los embriones deben destruirse.

En la sección 4 de la ley de 2006 se restringe el uso de gametos y embriones tanto manipulados genéticamente como clonados, así como se prohíbe la implantación de embriones que se hayan usado en la investigación. Tampoco está permitida “la investigación con embriones y gametos con el fin de desarrollar procedimientos para modificar las propiedades hereditarias a menos que la investigación tenga el propósito de curar o prevenir una enfermedad hereditaria grave” (Sección 15).

Además, los laboratorios que realizan investigaciones con embriones necesitan una licencia de la Autoridad Nacional para Asuntos Médico-legales y se requiere un consentimiento por escrito de ambos donantes de gametos (Busardò *et al.*, 2014).

En Francia, la investigación con embriones está regulada por dos leyes relativas a la bioética: la *Loi relative à la bioéthique*, de 7 de julio de 2011 y la *Loi relative à la bioéthique*, de 6 de agosto de 2004.

La Ley de bioética de 2004 y la rectificación de 2011 permiten la investigación de embriones de FIV supernumerarios siempre que sean autorizados por la Agencia Francesa de Biomedicina y se cumplan cuatro condiciones: la investigación sea científicamente relevante; posibilite grandes progresos; se establezca la imposibilidad de lograr los resultados por medios que no impliquen embriones; y se respete la ética francesa sobre embriones.

Se permite obtener líneas de células madre embrionarias humanas a partir de los embriones sobrantes o de los que no se han clasificado como adecuados para implantar después del DGP. Estas investigaciones solo se podrán llevar a cabo con el consentimiento de la pareja o del miembro de la pareja de la que provienen los embriones, siendo revocable sin causa hasta el momento que empiece la investigación.

En los Países Bajos, *Embryowet* (La Ley de embriones), de 20 de junio de 2002, establece las normas relativas a los actos con células germinales y embriones.

Permite la investigación científica con embriones siempre que reciba una evaluación positiva del comité central y este no se haya desarrollado más allá de 14 días. El uso de hESC a partir de los embriones supernumerarios está permitido si no se dispone de alternativas a estas células madre para la investigación.

En el Reino Unido, los tratamientos de RA y la investigación con embriones humanos están regulados por *The Human Fertilization and Embryology* (Ley de fertilización y embriología humana), de 13 de noviembre de 2008, la cual modificó la Ley de fertilización y embriología humana, de 1990 y la Ley de acuerdos de subrogación, de 1985.

La Autoridad de Fertilización y Embriología Humana (HFEA, por sus siglas en inglés), es la encargada de aplicar las normas de esta Ley y de conceder licencias a las clínicas de fecundación *in vitro* y a los científicos que investigan con embriones humanos. Tal y como se expresa en las secciones 3 y 4, no es legal guardar o usar embriones humanos sin que la HFEA haya otorgado una licencia. Además, para fines de investigación debe presentarse el proyecto a la HFEA, la cual lo aprueba o no en base a lo establecido por la Ley.

Los objetivos de los proyectos de investigación deben incluir incrementar conocimientos sobre enfermedades graves, avanzar con los tratamientos de esterilidad, las causas del aborto espontáneo o conocimientos científicos sobre el desarrollo del embrión. Además los fines también pueden incluir el desarrollo de tratamientos para enfermedades graves y el desarrollo de métodos anticonceptivos de mayor eficacia y otros métodos con el fin de detectar aberraciones mitocondriales o genéticas en embriones en fase de preimplantación.

Las licencias para la investigación indicadas por la Ley autorizan la investigación dentro de los 14 primeros días y está permitido investigar con los embriones supernumerarios de FIV desempleados. Además, la definición de embrión ahora incluye los embriones creados por clonación y otros procesos.

En Suecia, la *Lag om genetisk integritet m.m* (Ley sobre integridad genética), de 18 de mayo de 2006, regula la materia de investigación sobre embriones, teniendo como propósito instaurar "disposiciones sobre restricciones al uso de cierta biotecnología desarrollada para fines médicos y sobre ciertos efectos legales de tal uso" (Busardó *et al.*, 2014). Ya en 1991, la correspondiente ley permitió la investigación de embriones en los primeros 14 días después de la fertilización (Elstner *et al.*, 2009: 101).

En el capítulo 5, Medidas para fines de investigación o tratamiento con óvulos humanos, establece que puede realizarse la investigación hasta el decimocuarto día después de la fecundación y una vez usado con estos fines ya no puede volver a implantarse ni usarse con fines de fertilización. El embrión crioconservado puede mantenerse hasta 10 años, tiempo prorrogable por la Junta Nacional de Salud y Bienestar.

5.2. Regulación restrictiva y/o con aspectos sin legislar

En cuanto a los países que presentan una normativa más prohibitiva o con aspectos sin legislar, las leyes o documentos en los que se basan distan más de unos a otros, aunque en la mayoría de ellos se busca impedir que se generen embriones sobrantes. En este apartado estudiaremos las distintas situaciones legales con mayor profundidad.

En Alemania, la creación de embriones supernumerarios está prohibida por la *Embryonenschutzgesetz* (Ley de protección de embriones), de 13 de diciembre de 1990. Esta ley sanciona con prisión o multa tanto la fertilización artificial como el desarrollo de un embrión fuera del cuerpo con propósitos distintos al embarazo. Además existe otra legislación más reciente, que regula la investigación con células troncales humanas: *Stammzellgesetz* (Ley para garantizar la protección de los embriones en relación con la importación y el uso de células madre embrionarias humanas), de 28 de junio de 2002.

La Ley en Alemania sanciona la criopreservación de embriones humanos con fin distinto a inducir un embarazo así como también prohíbe la transferencia de más de 3 embriones por ciclo así como tampoco más de tres óvulos por ciclo. Se intenta evitar la creación de embriones supernumerarios, aunque no hay pautas específicas sobre cómo resolverlo.

La investigación con células madre embrionarias sólo puede llevarse a cabo si son líneas celulares importadas y se ha comprobado científicamente que su fin es para la obtención de conocimiento científico en materia de investigación, prevención, diagnóstico o uso terapéutico siempre que no se haya podido llevar a cabo en animales y esta sea la única alternativa posible. Los embriones a partir de los que se obtiene el material embrionario deben haberse producido por TRHA con el fin de producir el embarazo y al final se han dejado de usar para tal, y no debe haber prueba de que esto se debiera a otros motivos.

La Ley de Austria *Bundesgesetz, mit dem das Fortpflanzungsmedizinengesetz, das Allgemeine bürgerliche Gesetzbuch, das Gentechnikgesetz und das IVF-Fonds-Gesetz geändert werden* (Ley Federal que modifica la Ley de Medicina Reproductiva, el Código Civil General, la Ley de Ingeniería Genética y la Ley del Fondo FIV), de 23 de febrero de 2015, permite la tecnología de RA en casos que prohibía la anterior ley, *Bundesgesetz, mit dem Regelungen über die medizinisch unterstützte Fortpflanzung getroffen* (Ley federal con la que se cumplen las disposiciones sobre reproducción con asistencia médica), de 4 de junio de 1992, de la cual era muy restrictiva. La anterior ley prohibía el uso de embriones con fines no reproductivos aunque se discutía la posibilidad de usar los embriones sobrantes de la FIV para investigación con el consentimiento informado de los padres; no obstante en Austria no había demanda de ello y su uso con fines diferentes a la fertilización planteaba problemas éticos (Shalev y Werner-Felmayer, 2012: 15).

Sin embargo, la ley vigente (2015) sigue siendo prohibitiva ya que excluye de las TRHA a las mujeres solteras y las parejas homosexuales y a pesar de permitir la donación de óvulos y espermatozoides, continúa prohibiendo la donación de embriones.

Actualmente no hay leyes que cubran las TRHA en Irlanda. Ante una falta de regulación, la *Guía de conducta y ética profesional para los médicos* registrados es lo que orienta a los médicos. Hay dos versiones emitidas por el Consejo Médico, que es la autoridad central de registro médico en Irlanda, una publicada en marzo 2004 y la última en 2009 (Whalsh *et al.*, 2011: 28).

En 2004 las directrices del Consejo Médico dictaminaron que los embriones "deben usarse para la implantación normal y no deben destruirse deliberadamente", restricción que la edición de 2009 eliminó dejando a los médicos con la decisión del destino de los embriones excedentes (Busardò *et al.*, 2014).

Además, en la *Guía de conducta y ética profesional para los médicos* de 2004 se permitía la opción de donar los embriones sobrantes, lo cual se retiró en 2009. Esto refleja la política sobre los embriones no transferidos de la FIV, que favorece la destrucción de embriones sobre su donación, facilitando a las clínicas de FIV que destruyan los embriones mientras dificultan la organización de la donación de embriones excedentes (Wilson *et al.*, 2010: 181).

De este modo, en el contexto constitucional de Irlanda se prioriza la protección de la vida de los "no nacidos", prohibiendo de manera implícita la investigación sobre los embriones, tanto con fines terapéuticos como no terapéuticos (Busardò *et al.*, 2014).

Respecto de Italia, la *Norma in materia di procreazione medicalmente assistita* (Norma en materia de reproducción médicamente asistida), de 19 de febrero de 2004, regula la investigación con embriones humanos.

En el artículo 13, se prohíbe cualquier experimentación en cada embrión mientras que la investigación clínica y experimental sobre ellos se permite siempre y cuando no haya alternativas disponibles y los fines que se persigan sean terapéuticos y diagnósticos exclusivamente para proteger la salud y desarrollo del embrión.

Además, en esta ley, se prohibió la crioconservación y supresión de embriones y la fertilización de más de 3 ovocitos por ciclo de FIV, obligando la implantación de todos los embriones obtenidos. El Tribunal Constitucional italiano (N ° 151/09), en mayo de 2009, eliminó todas estas restricciones, intentando, aun así, limitar el número de embriones implantados para reducir el número de crioconservados, los cuales no se pueden destruir ni donar (Busardò *et al.*, 2014). Se permite la investigación con hESC si no existen alternativas disponibles, aunque como ocurre en Alemania, estas líneas deben ser importadas de otros países. En 2005, a petición de los defensores de las hESC, tuvo lugar un referéndum donde entre otras propuestas se pidió permitir la investigación con los embriones supernumerarios de la FIV, la cual no fue aceptada (Busardò *et al.*, 2014).

En Polonia no hay una legislación específica referente a la RA. Se pueden encontrar algunas disposiciones relacionadas en la Ley de 7 de enero de 1993, sobre planificación familiar, protección de fetos humanos y condiciones en las que se permite la interrupción del embarazo (Busardò *et al.*, 2014).

En esta última se explicita que el embrión puede someterse a exámenes que no aumenten su riesgo de aborto siempre que presente “carga genética”, tenga un estado genético que puede curarse o limitar sus efectos o si el feto presenta un defecto grave (Aa. Vv., 2007).

Al no tener leyes que regulen los dilemas éticos relacionados con tratamientos de infertilidad existen importantes tensiones entre la población (Busardò *et al.*, 2014).

6. CONCLUSIONES

Con el aumento de las tasas de infertilidad y el desarrollo de las TRHA como la FIV, se han generado embriones supernumerarios que pueden usarse para la investigación. La legislación española en materia de investigación con embriones sobrantes de la FIV ha experimentado importantes cambios y avances en consonancia con el acelerado progreso científico, lo cual ha requerido que se adaptara el marco legal a las necesidades de la sociedad y la comunidad científica.

En cuanto a la permisividad del uso de los embriones en investigación, observamos que la Ley 14/2006, de Técnicas de Reproducción Asistida y la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, presentan aspectos que no concuerdan teniendo en cuenta la proximidad temporal en la que han sido publicadas. Mientras que la primera ley permite investigar con preembriones independientemente de su viabilidad dentro del plazo de 14 días, en la segunda se especifica la permisibilidad de investigar solo con preembriones que han perdido su capacidad de desarrollo biológico o están muertos, es decir, no viables, y además no menciona el límite para investigar con ellos. Estas discrepancias en un aspecto tan importante como la viabilidad del material usado puede resultar confuso para la comunidad científica a la hora de llevar a cabo su trabajo, por lo que se requeriría consolidar la legislación. Cabe destacar el amplio abanico de posibilidades que nos ofrecen tanto las ESC como los métodos alternativos de obtención de células pluripotentes como son las SCNT y las iPSCs, las cuales han cobrado auge en los últimos años. Mediante la reprogramación celular se quiere en un futuro limitar la destrucción de embriones humanos, evitando los problemas éticos que esto conlleva. Por el momento, se requeriría una modificación de la legislación estatal actual donde se incluyeran estas técnicas y se regularan todos los aspectos alrededor del uso de las ESC, empezando por los métodos de obtención y finalizando con las distintas aplicaciones posibles.

Entrando en la legislación europea en materia de investigación con embriones observamos que el panorama está lejos de ser uniforme entre los distintos países de la Unión Europea. Todavía existen algunos países con legislación restrictiva en este campo, lo cual puede originar una “brecha terapéutica” respecto de aquellos con un régimen más liberal. En base a esto, no deberían considerarse incompatibles la ética y el respeto al embrión con la preferencia del uso de estos antes que su destrucción.

Es por esto que debería haber mayor interacción entre los distintos estados europeos con el fin de conciliar las distintas posturas adoptadas, teniendo en cuenta el creciente

número de personas afectas por infertilidad y el impacto que las TRHA tienen en todos los niveles en la sociedad. Asimismo sería interesante la creación de una organización en la que todos los países europeos acordaran las bases para investigar con embriones, si no en su totalidad al menos que el marco legal siguiera la misma línea y no distara tanto entre unos países y otros.

Recientemente, a raíz de la posibilidad técnica de mantener los embriones más de 14 días, ha surgido la idea de extender este límite para progresar en la investigación, lo cual plantea el reto de cómo abordar esta revisión del plazo y las consecuencias que esto conllevaría. Una de ellas sería el hecho de que si esto ocurriera solo en uno o pocos países los convertiría en un destino de turismo científico, por lo que si en un futuro se llega a extender el límite, debería hacerse de forma consensuada entre los distintos países europeos, lo cual lo convierte en un escenario más difícil todavía.

Los resultados recientes de los experimentos han abierto un extenso debate pero debemos considerar que vivimos en una sociedad democrática donde se ha de respetar el pluralismo de opiniones por lo que cambiar la regla de los 14 días requeriría un extenso proceso donde se tengan en cuenta todas las opiniones y se evalúe atentamente los beneficios reales y la viabilidad científica. Se debe encontrar una solución de compromiso que abarque en la medida de lo posible todos los puntos de vista.

La investigación biomédica, especialmente con embriones, es uno de los asuntos más polémicos en el panorama actual, presentando un gran interés por parte de la sociedad. Muchas de las opiniones al respecto, tanto positivas como negativas, surgen del desconocimiento y muchas veces están influenciados por factores emocionales, creencias y valores. Consideramos de gran importancia informar a la población acerca de todas las técnicas existentes en el campo de la RA y mediante la educación conseguir opiniones con un fundamento sólido. Es relevante que se lleve a cabo una correcta transmisión y divulgación científica en los medios de comunicación. Es por esto, que mediante el interés y el conocimiento debemos luchar por conseguir una legislación completa y uniforme, adaptándola a esta evolución continua.

AGRADECIMIENTOS

Trabajo realizado en el marco del Proyecto I+D+i «Retos investigación» del Programa estatal de I+D+i orientado a los Retos de la Sociedad del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades: RTI2018-097354-B-100.

Bibliografía

- Aa. Vv. (2007). *Estudio y tratamiento de la pareja estéril*. Madrid: Ed. Adalia.
- Álvarez Díaz, J.A. (2010). Donación de embriones en países desarrollados. En *Gaceta Médica de México*, 146(3), 228-241,
- Arias, M.E. y Felmer, R. (2009). Biología de las células madre embrionarias (ES cells) en distintas especies: potenciales aplicaciones en biomedicina. En *Archivos de medicina veterinaria*, 41(3), 185-195. <https://doi.org/10.4067/S0301-732X2009000300002>
- Bayat García, S. (2015). *Aplicaciones farmacológicas de las células madre*. Madrid: Universidad Complutense.
- Busardò, F. P. *et al.* (2014). The evolution of legislation in the field of Medically Assisted Reproduction and embryo stem cell research in European Union members. En *BioMed research international*, 1-14. <https://doi.org/10.1155/2014/307160>
- Casado, M. (2010). En torno a células madre, pre-embriones y pseudo-embriones: el impacto normativo de los Documentos del Observatorio de Bioética y Derecho de la UB. En *Revista de Bioética y Derecho*, 0(19), 17-32.
- Cavaliere, G. (2017). A 14-day limit for bioethics: the debate over human embryo research. En *BMC medical ethics*, 18(1), 38-50. <https://doi.org/10.1186/s12910-017-0198-5>
- De La Garza, C. (2014). Fertilización. El inicio de una nueva vida", en *Embriología humana y biología del desarrollo* (pp. 69-82). México: Ed. Médica Panamericana.
- Ferrer Colomer, M. y Pastor García, L. (1998). Génesis y uso del término "pre-embrión" en la literatura científica actual. En *Persona y bioética*, 2, 2-27.
- Ferrer Colomer, M. y Pastor García, L. M. (2012). The preembryo's short lifetime. The history of a Word. En *Cuadernos de Bioética*, 23(79), 677-694.
- Godoy Vázquez, M^a. O. (2014). Régimen jurídico de la tecnología reproductiva y la investigación biomédica con material humano embrionario. Madrid: Dykinson
- Grobstein, C. (1979). Fertilización humana externa. En *Scientific American*, 240(6), 57-67. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0679-57>
- Huguet, P. (2004). Clonación humana: Aspectos bioéticos y legales. Madrid: Universidad, Universidad Complutense de Madrid.
- Lacadena, J. (2002). *Genética y bioética*. Bilbao: Ed. Desclée de Brower.

- Laustriat, D., et al. (2009). Les cellules souches embryonnaires et la pharmacologie. En: Medical Sciences, 25(1), 32-38. <https://doi.org/10.1051/medsci/2009252s32>
- Liang, P., et al. (2015). CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. En Protein Cell, 6, 363-372. <https://doi.org/10.1007/s13238-015-0153-5>
- Mcleod, C. V. y Baylis, F. (2007). Donating fresh versus frozen embryos to stem cell research: in whose interests?. En Bioethics, 21(9), 465-477. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8519.2007.00592.x>
- De Sutter, P. et al. (1996). Oocyte morphology does not correlate with fertilization rate and embryo quality after intracytoplasmic sperm injection. En Human Reproduction, 3, 595-597. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/11.3.595>
- Pennings, G. (2007). Belgian Law on Medically Assisted Reproduction and the Disposition of Supernumerary Embryos and Gametes. En European Journal of Health Law, 14(3), 251-260. <https://doi.org/10.1163/092902707X232971>
- Shalev, C., y Werner-Felmayer, G. (2012). Patterns of globalized reproduction: Egg cells regulation in Israel and Austria. En Israel journal of health policy research, 1(1), 15-27. <https://doi.org/10.1186/2045-4015-1-15>
- Vidal Casero, M. del C. (2001). La experimentación con embriones/feto. En Revista Bioética y Ciencias de la Salud, 4(2), 1-21.
- Walsh, D. J., et al. (2011). The evolution of health policy guidelines for assisted reproduction in the Republic of Ireland, 2004-2009. En Health Res Policy Syst, 9(1), 28-33. <https://doi.org/10.1186/1478-4505-9-28>
- Warnock, M. (1985). Moral thinking and government policy: the Warnock Committee on Human Embryology. En The Milbank Memorial Fund Quarterly. Health and Society, 63(3), 504-522. <https://doi.org/10.2307/3349845>
- Wilson, C. et al. (2010). Effect of the length of time that donated embryos are frozen on pregnancy outcome. En Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology, 37(3), 181-182.
- Zegers-Hochschild, F. et al. (2009). The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the WorldHealth Organization (WHO) revised Glossary of ART Terminology. En Fertility and Sterility, 92(5), 1520-1524. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.009>
- Zhou X., et al. (2015). Generation of CRISPR/Cas9-mediated gene-targeted pigs via somatic cell nuclear transfer. En Cellular and molecular life sciences, 72(6), 1175-1184. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1744-7>