

CARENCIAS DE LA COMUNICACIÓN BIOLÓGICA EN LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

LACK OF BIOLOGICAL EXCHANGE IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNIQUES

Pedro José Sánchez Abad

*Universidad Católica de Murcia
Campus Los Jerónimos. 30107 Guadalupe
pjsanchez@pas.ucam.edu*

Natalia López Moratalla

*Departamento Interfacultativo de Bioquímica y Biología Molecular
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. 31080 Pamplona
natalialm@unav.es*

Resumen

Existe una línea divisoria evidente entre las actuaciones encaminadas a curar la esterilidad interviniendo en sus causas, y las técnicas encaminadas a generar embriones y transferirlos al útero. Esa línea divisoria, entre curar/paliar y generar el hijo por la tecnología de la reproducción asistida, la traza primariamente la ciencia. La alarma creciente de neonatólogos y pediatras ante el riesgo mayor de padecer enfermedades y malformaciones de los niños generados *in vitro* respecto a los engendrados, conlleva el deber de un examen riguroso de las consecuencias de la aplicación de esta tecnología. Dos tipos de carencias de comunicación intercelular y molecular causan los diversos defectos. En primer lugar, se obvia la necesidad del reconocimiento específico de los gametos en su estado de maduración adecuado y en el medio na-

tural de la fecundación, por lo que ésta se fuerza y se llega a realizar careciendo de capacidad fecundante uno o ambos gametos. En segundo lugar, tanto al desarrollo inicial del embrión como al útero materno, se les resta la comunicación materno-filial que permite y facilita la anidación.

Palabras clave: tecnología de reproducción asistida, fecundación in vitro, malformaciones congénitas, nacimientos múltiples, riesgos para los niños.

Abstract

There is a clear dividing line in the group of actions aimed at solving sterility, and the techniques aimed at generating embryos to be transferred to a womb. The dividing line is now clearly established by science. The growing alarm among paediatricians raised by the higher risk of malformations and diseases in children when generated *in vitro*, with respect to those normally engendered, is leading to the need to clearly establish the consequences of *in vitro* technologies and informing society in an honest way. Two types of lack of exchange of information, cellular and molecular, cause the detected defects. In the first place it is clear that both gametes should recognize each other when adequately mature and in the appropriate natural environment. In vitro technologies force these conditions and either one or both gametes might be impaired and consequently negative effects for the child might be caused. In the second place both embryo and maternal womb are deprived of that early mother-child communication facilitating implantation.

Key words: assisted reproductive technology, in vitro fertilization; congenital malformations; multiple births; risk for infants.

1. La asistencia médica a la fertilidad

Los valores propios de la Medicina son capaces de guiar la actividad profesional dirigida a la atención del enfermo como persona, sin que se deshumanice por el sometimiento ciego al progreso tecnológico. Los medios de que dispone el facultativo han cambiado, pero la necesidad de realizar el juicio ético sobre el uso de las técnicas es universal y permanente. El arte de curar y paliar el sufrimiento, la ética del médico, exige

subir dos escalones sin quedarse en el primero y sin tampoco saltárselo.

El primer escalón es conocer rigurosamente la ciencia de su tiempo; saber en profundidad qué es el proceso biológico natural que está alterado en el paciente. Conocer el porqué y el cómo de las acciones con que cuenta para restaurar la normalidad. La medida de este nivel de racionalidad, la racionalidad científica, es objetiva y tiene validez universal.

El segundo escalón, y sin dejar el primero, requiere conocer la dimensión

propiamente humana del hecho biológico concreto. Es el metro del juicio ético en el arte de curar. No es igual tratar un problema que tiene que ver con el filtrar del riñón, que con el funcionamiento de la corteza cerebral, o con la transmisión de la vida. Sólo así es posible saber que es lo que hace realmente al intervenir en tal proceso con el fin de curar o paliar la disfunción. La capacidad de establecer esa relación, el significado humano en cada acto concreto, es la racionalidad ética, que es exigible al arte de la medicina. La medida de cómo se establece tal relación tampoco es arbitraria o caprichosa, a pesar de que las convicciones personales ayuden o dificulten establecer tal relación y acertar en su verdadera dimensión.

En la Medicina de la fecundidad los pacientes son el hombre y la mujer que quieren hacerse mutuamente padres. Ahora bien los actos biomédicos no acaban en los padres, ya que el éxito de la intervención en los mecanismos de la fecundación está en que se pueda generar un hijo. El sujeto humano sobre el que «actúan» es justamente el embrión que producen desde gametos humanos. El equipo (biólogos, embriólogos, médicos, ginecólogos y técnicos de laboratorio) es productor de embriones para dar respuesta técnica al deseo de un hijo. El tratamiento de la infertilidad ha de mirar a que las intervenciones no causen riesgo a la salud del hijo, de la madre biológica, o de la madre uterina.

No estamos ante una cuestión de riesgo/beneficio ante un problema de salud. La esterilidad es una limitación física que conlleva con frecuencia un

gran sufrimiento, pero no se trata de una intervención, de mayor o menor riesgo, encaminada a solucionar un problema físico o fisiológico vital. La proporcionalidad entre la satisfacción del deseo de maternidad/paternidad y los riesgos para la salud del hijo es un criterio primario, aunque no es el único.

Los datos, abundantes aunque aún cuantitativamente imprecisos, de los riesgos que conllevan tal tecnología suponen una seria objeción de ciencia a la manipulación de la transmisión de la vida, y no pueden seguir siendo ignorados o diluidos. La ética médica exige una información rigurosa de los datos y las causas.

2. Riesgos para la salud de los niños generados por las técnicas de la fecundación *in vitro* (FIV)

Los niños procedentes de FIV, cuando se compararon con los concebidos naturalmente, presentan un aumento —relativamente bajo— de malformaciones congénitas graves, aumento de secuelas neurológicas, como retraso mental y graves defectos de visión y un riesgo elevado de nacimiento prematuro con las secuelas que le caracterizan. Este hecho se conoce desde 1995 en que se publicaron los estudios del Medical Research Council, que recogían los datos del primer año de vida de los nacidos desde 1978-1987¹.

1 Verlaenen, H., Cammu, H., Derde, M.P., Amy, J. (1995) «MRC Working Party on Children Conceived by In vitro Fertilisation». *J. Obstet. Gynecol.* 86, 906-910.

Posteriormente, y hasta los años 2003 y 2005, aparecen una serie de estudios que ponen de manifiesto un incremento del riesgo por la aplicación creciente de las técnicas de reproducción asistida (ART). Los resultados no siempre son significativos y los estudios tienen diferente protocolo y tratamiento estadístico, y usan diferente tipo de controles para el análisis. Varias revisiones y meta-análisis recogen numerosos estudios y ponen de manifiesto los diversos tipos de riesgos al tiempo que destacan las causas².

La causa principal es el estado de inmadurez o de alteración genética de los

gametos. La hiperestimulación ovárica produce óvulos inmaduros y con defectos de diferenciación. La infertilidad tiene como causa principal el factor masculino; y de ella sólo el 1% es por fallo endocrino. El resto se debe, por una parte, a alteraciones genéticas, especialmente del cromosoma Y que pasa a los hijos varones, y que se acompaña de errores epigenéticos en su desarrollo embrionario. Y por otra a fallos en la espermatogénesis; así, en los casos de azoospermias no obstructivas se forzó la fecundación incluso con espermátidas³, con los riesgos añadidos que conlleva su incompleto desarrollo⁴, con posterior comprobación de las bajas tasas de éxito obtenidas⁵ respecto de la inyección de espermatozoides.

El requerimiento de estimulación ovárica, con sus posibles alteraciones de la impronta parental, y las alteraciones de los espermatozoides potencian una combinación del genotipo parental deficiente para el complejo desarrollo embrionario del embrión generado. Los espermatozoides no requieren poseer capacidad fecundante, especialmente con la técnica de inyección de espermatozoides intracitoplásmica (ICSI) ya que al ser introducidos

2 Hansen, M., Bower, C., Milne, E., de Klerk, N., Kurinczuk, J.J. (2005) «Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects -a systematic review». *Hum Reprod*, 20, 328-338; Hansen, M. et al. (2007) «Practitioner reporting of birth defects in children born following assisted reproductive technology: does it still have a role in surveillance of birth defects?» *Hum Reprod*, 22, 516-520; Lie, R.T., Lyngstadaas, A., Orstavik, K.H., Bakketeig, L.S., Jacobsen, G., Tanbo, T. (2005) «Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis». *Int J Epidemiol*; 34, 696-701; Reefhuis, J., Honein, M.A., Schieve, L.A., Correa, A., Hobbs, C.A., Rasmussen, S.A. and the National Birth Defects Prevention (2005) «Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States» *The Scientific World JOURNAL* 5, 922-932; Schieve, L.A., Rasmussen, S.A., Reefhuis, J. (2005) «Risk of birth defects among children conceived with assisted reproductive technology: providing an epidemiologic context to the data». *Fertil Steril*, 84, 1320-1324; Reddy UM et al. (2007) «Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop». *Obstet Gynecol*, 109: 967-977; Zhu, J.L., Basso, O., Obel, C., Hvidtjorn, D., Olsen, J. (2009) «Infertility, infertility treatment and psychomotor development: the Danish National Birth Cohort». *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 23, 98-106.

3 Tesarik, J., Mendoza, C., Testart, J. (1995), «Viable embryos from injection of round spermatids into oocytes». *N. Engl. J. Med.* 333, 525.

4 Sousa, M., Barros, A., Tesarik, J. (1998), «Current problems with spermatid conception». *Hum. Reprod.* 13, 255-258; Zech, H. Vanderzwalmen, P. Prapas, Y., Lejeune, B., Duba, E., Schoysman, R. (2000) «Congenital malformations after intracytoplasmic injection of spermatids». *Hum. Reprod.* 15, 969-971.

5 Aslam, I., Fishel, S., Green, S., Campbell, A., Garratt, L., McDermot, T., Dowell, K., Thornton, S. (1998) «Can we justify spermatid microinjection for severe male factor infertility? *Hum. Reprod.* 4. 213-222.

directamente al óvulo lo fecundan aún cuando su estado sea deficiente⁶. Las consecuencias en la fertilidad de los varones generados por este procedimiento, no ha podido ser estudiada aún, ya que los primeros niños nacieron en 1992.

Otro factor importante es que la transferencia de varios embriones, para facilitar la anidación, conlleva con frecuencia embarazos múltiples, que suponen el nacimiento de gemelos o trillizos de bajo peso. Un análisis de la bibliografía a 2008⁷ pone de manifiesto que existen datos que relacionan las técnicas de reproducción asistida (ART) con las gestaciones múltiples, anomalías congénitas, anomalías hormonales y efectos epigenéticos. El riesgo absoluto es todavía bajo, pero no es insignificante. Según concluyen, deben ser dados a conocer los riesgos para la madre y los hijos antes de la decisión.

La falta de comunicación del embrión en los primeros días de vida en que de forma natural recorre las trompas de Falopio en su camino al útero dificulta enormemente la anidación correcta. A su vez,

consigue una baja inducción de tolerancia inmunológica, que está siendo activada por adición de los compuestos que fabrican en el diálogo molecular de esos primeros días. Este déficit de implantación correcta motivó la transferencia múltiple con el consiguiente riesgo de embarazos de más de uno o dos embriones.

Otras revisiones recientes⁸ analizan el riesgo de malformaciones congénitas, de defectos del desarrollo neurológico, salud física y psicosocial y riesgo de cáncer. Y se confirma que los principales factores de riesgo son a) las alteraciones de los gametos que subyacen a la infertilidad, las técnicas mismas, la edad de la madre y especialmente están asociados a los embarazos múltiples y el bajo peso al nacer. Por ello, abogan por el seguimiento de los niños hasta la adolescencia y la edad adulta y llaman de nuevo la atención a que no se realice la transferencia de más de un embrión⁹.

2.1. Malformaciones congénitas

Un meta-análisis¹⁰ sobre 19 estudios publicado en 2004 aportaba el dato de un

6 Bonduelle, M., Wennerholm, U.B., Loft, A., Tarlatzism B.C., Peters, C., Henriët, S., Mau, C., Victorin-Cederquist, A., Van Steirteghem, A., Balaska, A., Emberson, J.R., Sutcliffe, A.G. (2005) «A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception». *Human Reproduction*, 20, 413-419; Mau, C., Juul, A., Mainm, K.M., Loft, A. (2004) «Children conceived after intracytoplasmic sperm injection (ICSI): is there a role for the paediatrician?» *Acta Paediatr* 93, 1238-1244.

7 Alukal, J.P., Lipshultz, L.I. (2008) «Safety of assisted reproduction, assessed by risk of abnormalities in children born after use of *in vitro* fertilization techniques». *Nature Clinical Practice urology*, 5, 140-150.

8 Basatemur, E., Sutcliffe A. (2008), «Follow-up of Children Born after ART». *Placenta* 29, S135-S140.

9 Pinborg, A., Loft, A., Andersen, A.N. (2004) «Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: the role of twin pregnancy». *Acta Obstet Gynecol Scand*, 83, 1071-1078.

10 Rimm, A.A., Katayama, A.C., Diaz, M., Katayama K. P. (2004), «A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children». *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 21, 437-443.

incremento de aproximadamente el 29% de malformaciones en niños generados *in vitro* y realizan recomendaciones acerca de los controles que permitan sacar conclusiones con rigor. Posteriormente, varios equipos describen el mayor riesgo de malformaciones congénitas en los niños generados por las ART¹¹. Otro estudio recoge la mayor incidencia de gemelos con malformaciones patológicas del cordón umbilical en los 4.159 nacidos y registrados entre 1985 y 2004, en el Este de Flandes; de ellos 2.119 fueron engendrados normalmente y otros 2.243 pares de gemelos tuvieron su origen con las ART¹².

Un estudio multicéntrico¹³ con los datos del National Birth Defects Prevention

Study de USA, en el periodo de octubre de 1997 a diciembre de 2003, compara madres de niños con defectos frente a madres de hijos sin defectos que usan o no las ART. Los nacidos únicos por ART se asocian con riesgo mayor de malformaciones cardíacas, labio leporino, paladar abierto, malformaciones ano-rectales y del esófago. Las diferentes malformaciones tienen diverso nivel de riesgo (el factor de riesgo es 9.85 para las gastrointestinales, 2.30 para las cardiovasculares y 1.54 para los defectos de los músculos esqueléticos. Y también las diversas técnicas tienen diferente factor de riesgo¹⁴: 2.35% por la estimulación ovárica, 2.89% para la inseminación intrauterina y 3.45%, en la fecundación *in vitro*. Entre otros estudios, el de la Universidad de Iowa, encuentra defectos en un 6.2% de 1.500 niños concebidos por FIV en contraste con un 4.4% de niños engendrados naturalmente¹⁵.

11 Zhu, J.L., Basso, O., Obel, C., Bille, C., Olsen, J. (2006) «Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort». *BMJ*, 333-679; doi:10.1136/bmj.38919.495718.AE; Midrio, P., Nogare, C.D., Di Gianantonio, E., Clementi, M. (2006) «Are congenital anorectal malformations more frequent in newborns conceived with assisted reproductive techniques?» *Reprod Toxicol*, 22,576-577; Green, N.S. (2006) «Risks of Birth Defects and Other Adverse Outcomes Associated With Assisted Reproductive Technology» *Pediatrics*, 114, 256-259; Wood, H.M., Babineau, D., Gearhart, J.P. (2007) «In vitro fertilization and the cloacal/bladder exstrophy-epispadias complex: A continuing association». *Journal of Pediatric Urology* 3, 305-310.

12 Delbaere, I., Goetgeluk, S., Derom, C., De Bacquer, D., De Sutter, P., Temmerman, M (2007) «Umbilical cord anomalies are more frequent in twins after assisted reproduction» *Human Reproduction*, 22, 2763-2767.

13 Reefhuis, J., Honein, M.A., Schieve L.A., Correa, A., Hobbs, C.A., Rasmussen S.A., (2008) «Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States» *Human Reproduction*, 1-7; doi:10.1093/humrep/den387.

14 El-Chaar, D., Yang, Q., Gao, J., Bottomley, J., Leader, J.A., Wen, S. W., Walker, M. (2008) «Risk of birth defects increased in pregnancies conceived by assisted human reproduction». *Fertil Steril* (en prensa).

15 Klemetti R *et al.* (2005) «Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies». *Fertil Steril*, 84, 1300-1307; cfr. además: Merlob, P., Sapir, O., Sulkes, J., Fisch B. (2005) «The prevalence of major congenital malformations during two periods of time, 1986-1994 and 1995-2002 in newborns conceived by assisted reproduction technology» *Eur. J. Med. Gen.* 48, 5-11; Olson, C.K., Keppler-Noreuil, K.M., Romitti, P.A., Budelier, W.T., Ryan, G., Sparks, A.E., Van Voorhis, B.J. (2005) «In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects». *Fertil Steril*, 84, 1308-1315; Clementini, E., Palka, C., Iezzi, I., Stuppia, L. *et al.* (2005) «Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques». *Human Reproduction*, 20, 437-442.

En estudios que se realizan sobre una muestra pequeña de niños es frecuente, lógicamente, no encontrar alteraciones. Los datos no son estadísticamente significativos y plantean la no existencia de mayor riesgo de malformaciones en los generados aplicando las ART. Por ejemplo, un artículo¹⁶ que recoge bibliografía y aporta los resultados de 151 niños generados por ART de los que se presenta un caso de trisomía (0.66%) y otro con el Síndrome de Potter (0.66%).

Es sabido que hasta en un 60% de los abortos espontáneos el feto presenta alteraciones cromosómicas incompatibles con la vida. Un artículo¹⁷ compara un total de 277 casos de abortos espontáneos de los que 133 proceden de las ART y 144 son de parejas infértiles, que conciben naturalmente tras tratamiento. Observan cariotipos anormales en un 63.2% de los primeros y un 71.5% en los segundos; la cifra alcanza el 80% cuando se ha aplicado la ICSI con una extracción directa del esperma de los testículos, y un 85.7% tras inseminación al útero. Se deduce que la causa no es la aplicación de la tecnología *in vitro*, sino los defectos de los gametos de los progenitores, por lo que plantean que no es necesaria la información de los riesgos de malforma-

ciones a las parejas que acuden a que se les apliquen tales tecnologías.

La cuestión es que tanto la inseminación como la fecundación *in vitro* permiten, al forzar la capacidad fecundante de los espermios, que se inicie un desarrollo embrionario sumamente deficiente, que sin esa intervención no hubiera ocurrido. Parece imprescindible informar de la objeción de conciencia a estas técnicas, que por ser tan fuertemente invasivas hay riesgos para la salud del hijo conseguido.

2.2. ICSI y herencia de alteraciones genéticas paternas

La esterilidad masculina tiene como indicación del uso de la ICSI. Un informe exhaustivo de febrero de 2005¹⁸ del Ministerio de Salud de Nueva Zelanda, recoge los datos publicados en todos los países sobre la salud de los niños generados por FIV e ICSI y pone de manifiesto que estos últimos tienen un riesgo de tres a cuatro veces mayor que los concebidos naturalmente, de anomalías cromosómicas. En buena medida las alteraciones son heredadas de los gametos paternos.

Por otra parte, los trabajos del equipo de Bonduelle¹⁹ analizan el riesgo de

16 Hammadeh, M.E., Ertan, K., Rosenbaum, P., Schmid, W. (2007) «Comparison between children born after natural conception and those born after assisted reproduction technology: a review of the literature and results from our survey». *J Turkish-German Gynecol Assoc*, 8, 94-110.

17 Bettio, D., Venci, A., Levi Setti, P.E. (2008) «Chromosomal abnormalities in miscarriages after different assisted reproduction procedures». *Placenta*, 29, S126-S128.

18 Marjoribanks, J., Farquhar, C., Marshall C. (2005) Systematic review of the health risks to the mother, child and family associated with the use of intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Report to the Ministry of Health from the New Zealand Guidelines Group undertaken by the Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility.

19 Bonduelle, M., Van Assche, E., Joris, H., Keymolen, K., Devroey, P., Van Steirteghem, A., Liebaers, I. (2002) «Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in

una anomalía cromosómica nueva, no presente en los gametos; encuentran que es de 1.6% para los generados por ICSI frente a un 0.5% de los concebidos. Estas alteraciones fetales *de novo* consisten fundamentalmente en un incremento del número de cromosomas sexuales, que cursan con esterilidad, y sus manifestaciones fenotípicas son indetectables al nacer y en los primeros años de vida. Se ha relacionado la incidencia de alteraciones en los niños proveniente de ICSI con alteraciones del cromosoma Y paterno²⁰. Actualmente, las técnicas de biomedicina están permitiendo la disección de los genes del cromosoma Y que se requieren para la fertilidad masculina; este análisis permitirá un mejor diagnóstico de la causa

de infertilidad y permitiría la posibilidad de una información rigurosa a quienes acuden a la ICSI y valorar con ello las malformaciones esperables en los hijos.

Una amplia revisión²¹ de los riesgos de transmisión de enfermedades genéticas pone de manifiesto que un 6% de los varones estériles tienen un cariotipo con anomalías del tipo de trisomías de los cromosomas sexuales. Por ejemplo el Síndrome de Klinefelter, que ocurre en 1 por 500 varones vivos, afecta al 14% de los hombres con azoospermia no-obstruiva. En otros casos son reordenaciones cromosómicas debidas a traslocaciones, inversiones y deleciones. También se ha descrito²² que el 6.1% (134 de 2.190 varones) de los que necesitaron ICSI para concebir tenían una reordenación cromosómica. La frecuencia es más alta (18.71%) en varones con azoospermia que en los que tienen severa (14.55%) o moderada (2.37%) oligozoospermia. Otro defecto en los que padecen azoospermia no obstructiva, o oligospermia severa, es una deleción en el cromosoma Y en una región Yq11 (AZF) que contiene genes implicados en la espermatogénesis²³. En el 1-

1586 karyotypes and relation to sperm parameters». *Human Reproduction*, 17, 2600-2614; Bonduelle, M., Liebaers, I., Deketelaere, V., Derde, M.P., Camus, M., Devroey, P., et al. (2002) «Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999)». *Human Reproduction*, 17, 671-694. Bonduelle, M., Ponjaert, I., Van Steirteghem, A., Derde, M.P., Devroey, P., Liebaers I. (2003) «Developmental outcome at 2 years of age for children born after ICSI compared with children born after IVF». *Human Reproduction*, 18, 342-350; Bonduelle, M., Bergh, C., Niklasson, A., Palermo, G.D., Wennerholm, U.B. (2004) «Medical follow-up study of 5-year-old ICSI children». *Reproductive Biomedicine Online*, 9, 91-101; cfr. también: Lancaster, P.A. (2004) «Major congenital malformations after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in a population-based register». *Fertility and Sterility*, 82 (Supplement 2) S45-S45; Katalinic, A., Rosch, C., Ludwig, M., German, IF (2004) «Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study». *Fertility and Sterility*, 81, 1604-1616.

20 Katagiri, Y., Neri, Q.V., Takeuchi, T., Schlegel, P.N. (2004) «Y chromosome assessment and its implications for the development of ICSI children». *Reproductive Biomedicine Online* 3, 307-318.

21 Lipshultz, L.I., Lamb D. J. (2007) Risk of transmission of genetic diseases by assisted reproduction. *Nature Clinical Practice Urology* 4, 460-461.

22 Gekas, J. et al. (2001) «Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men». *Hum Reprod*, 16, 82-90.

23 Tiepolo, L., Zuffardi, O. (1976) «Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm». *Hum Genet* 34, 119-124; Reijo, R. et al. (1996) «Severe oligozoospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y chromosome». *Lancet* 347, 1290-1293.

2% de varones estériles hay una mutación en el gen regulador de la conductancia de la membrana (CFTR) que origina una forma genital de la fibrosis quística.

La edad de las mujeres que acuden a las ART es generalmente mayor que las que conciben espontáneamente, por lo que los hijos tienen alteraciones cromosómicas en mayor proporción. Sin embargo, se ha encontrado un aumento significativo de aberraciones cromosómicas tras ICSI respecto a FIV en un estudio que abarca el registro desde 1995-2000 en Dinamarca²⁴, incluso si la madre era más joven. En los últimos años, la maduración *in vitro* de los oocitos obtenidos por estimulación ovárica ha comenzado a ser un paso de rutina en las ART. Se ha observado que este proceso no incrementa el riesgo de alteraciones congénitas, embarazos múltiples, partos por cesárea, mayor siempre respecto a los nacidos concebidos naturalmente²⁵.

2.3. Alteraciones epigenéticas

Durante la gametogenesis tienen lugar una reprogramación de determinadas regiones del DNA, mediante un proceso de metilación de las citosinas que ocupan

posiciones concretas en las zonas reguladoras de la expresión de genes. Estos genes, denominados genes con impronta, sufren reprogramación epigenética en la línea germinal y son necesarios para el normal desarrollo del embrión. La impronta, que es diferente en el cromosoma paterno y materno de cada par, supone que el embrión sólo puede usar una de las copias durante las primeras etapas de su desarrollo, específicamente la paterna o la materna. La desregulación de los genes con impronta conlleva desordenes del crecimiento de la placenta, causa un crecimiento intrauterino reducido y se relaciona con varios síndromes y riesgo de algunos tipos de cáncer.

Trabajos con animales muestran que el cultivo de embriones alteran los genes con impronta del embrión²⁶. Paolo F.

26 Fauque, P., Jouannet, P., Lesaffre, C., Ripoché, M.A., Dandolo, L., Vaiman, D., et al. (2007) «Assisted reproductive technology affects development kinetics, H19 imprinting control region methylation and H19 gene expression in individual mouse embryos». *BMC Dev Biol*, 18, 116; Zaitseva, I., Zaitsev, S., Alenina, N., Bader, M., Krivokharchenko, A. (2007) «Dynamics of DNA-demethylation in early mouse and rat embryos developed in vivo and in vitro». *Mol Reprod Dev*, 74, 1255-1261; Hiendleder, S., Wirtz, M., Mund, C., Klempt, M., Reichenbach, H.D., Stojkovic, M., et al. (2006) «Tissue-specific effects of in vitro fertilization procedures on genomic cytosine methylation levels in overgrown and normal sized bovine fetuses». *Biol Reprod*; 75, 17-23; Huang, J.C., Lei, Z.L., Shi, L.H., Miao, Y.L., Yang, J.W., Ouyang, Y.C., et al. (2007) «Comparison of histone modifications in in vivo and in vitro fertilization mouse embryos». *Biochem Biophys Res Commun*, 354, 77-83; Rivera, R.M., Stein, P., Weaver, J.R., Mager, J., Schultz, R.M., Bartolomei, M.S. (2008) «Manipulations of mouse embryos prior to implantation result in aberrant expression of imprinted genes on day 9.5 of development». *Hum Mol Genet*, 17, 1-14.

24 Gjerris, A.C., Loft, A., Pinborg, A., Christiansen, M., Tabor, A. (2008) «Prenatal testing among women pregnant after assisted reproductive techniques in Denmark 1995-2000: a national cohort study». *Human Reproduction* 23, 1545-1552.

25 Buckett, W.M., Chian, R.-C., Holzer, H., Dean, N., Usher, R., Lin Tan, S. (2007) «Obstetric Outcomes and Congenital Abnormalities After In Vitro maturation, In Vitro Fertilization, and Intracytoplasmic Sperm Injection». *Obstet Gynecol*, 110, 885-891.

Rinaudo²⁷, encuentra que el cultivo de embriones de ratón en el laboratorio es suficiente para alterar la expresión de varios genes con impronta y que el efecto depende de las condiciones del medio. Uno de ellos el gen H19 se reprime y está asociado con el síndrome Beckwith Wiedeman; es un gen regulador del desarrollo, supresor de tumores. El Copg2, del transporte de proteínas está asociado con el síndrome de Silver-Russell, desorden del crecimiento que ocurre en 1 de 75.000 nacimientos. El gen Gnas, de las vías de señalización celular, está asociado con el síndrome de McCune-Albright, que cursa con anomalías del hueso, hormonales y de piel, con el síndrome de pseudohipoparatiroidismo, y adenomas que segregan la hormona de crecimiento.

En el genoma humano están presentes unos 200 genes con impronta y se desconoce aún el papel que juegan en la salud. Hay 9 síndromes descritos causados por defectos de la impronta de los que 3 se han asociado a FIV: Beckwith-Wiedemann, Angelman, y el de hipometilación. Las ATR desregulan la expresión de genes con impronta del desarrollo embrionario²⁸. Se discute si el efecto está

asociado a las técnicas o a defectos en el patrón de metilación de los gametos de pacientes con esterilidad. Obviamente, es imprescindible un buen conocimiento de la reprogramación epigenética de la línea germinal para saber la seguridad de las ART, especialmente la ICSI²⁹, y los procedimientos de tratamiento de la infertilidad. Se conoce, de hecho, muy poco acerca del cambio de la impronta en la maduración natural, o *in vitro*, de los gametos³⁰.

La causa puede ser la infertilidad misma, la estimulación ovárica y la mani-

sisted reproduction technologies and imprinting disturbances: a Dutch study». *Hum Reprod*, 22, 2476-2480; Thompson, J.R., Williams, C.J. (2005) «Genomic imprinting and assisted reproductive technology: connections and potential risks». *Semin Reprod Med*, 23, 285-295; Li, T., Vu, T.H., Ulaner, G.A., Littman, E., Ling, J.Q., Chen, H.L., et al. (2005) «IVF results in de novo DNA methylation and histone methylation at an Igf2-H19 imprinting epigenetic switch». *Mol Hum Reprod*, 11, 631-640.

29 Cox, G.F., Burger, J., Lip, V., Mau, U.A., Sperling, K., Wu, B.-L., Horsthemke, B. (2002) «Intracytoplasmic Sperm Injection May Increase the Risk of Imprinting Defects» *Am. J. Human Gen.* 71, 162-164.

30 Borghol, N., Lornage, J., Blachere, T., Garret, A.S., Lefevre, A. (2006) «Epigenetic status of the H19 locus in human oocytes following in vitro maturation». *Genomic*, 87, 417-426; Geuns, E., Hilven, P., Van Steirteghem, A., Liebaers, I., De Rycke, M. (2007) «Methylation analysis of KvDMR1 in human oocytes». *J Med Genet*, 44, 144-147. Sato, A., Otsu, E., Negishi, H., Utsunomiya, T., Arima, T. (2007) «Aberration DNA methylation of imprinted loci in superovulated oocytes». *Hum Reprod*, 22, 26-35; Kobayashi, H., Sato, O.E. (2007) «Aberrant DNA methylation of imprinted loci in sperm from oligospermic patients». *Hum Mol Genet*;16, 2542-2551; Marques, C.J., Carvalho, F., Sousa, M., Barros, (2004) «A. Genomic imprinting in disruptive spermatogenesis» *Lancet*, 363, 1700-1702.

27 Giritharan, G., Talbi, S., Donjacour, A., Di Sebastiano, F., Dobson A.T. Rinaudo, P.F. (2007) «Effect of in vitro fertilization on gene expression and development of mouse preimplantation embryos». *Reproduction*, 134, 63-72.

28 Bowdin, S., Allen, C., Kirby, G., Brueton, L., Afnan, M., Barratt, C., et al. (2007) «A survey of assisted reproductive technology births and imprinting disorders». *Hum Reprod*, 22, 3237-3240; Doornbos, M.E., Maas, S.M., McDonnell, J., Vermeiden, J.P.W., Hennekam, R.C.M., (2007) «Infertility, as-

pulación del embrión³¹. Ninguna otra tecnología se realizaría en estas condiciones de inseguridad y de ignorancia.

El síndrome Beckwith-Wiedeman, que afecta a uno por cada 12.000 nacidos, se caracteriza por nacimiento prematuro, con una lengua anormalmente larga, hernia umbilical, hipoglucemia neonatal, y predisposición a tumores, como hepatoblastoma y el de Wilms, un raro tumor que afecta a uno por cada 36.000 nacidos³². Sin embargo, algunos estudios muestran una asociación más alta en los nacidos por las técnicas de FIV. Se ha encontrado en 3 de 65 niños nacidos por FIV en EEUU³³; en otro estudio se han detectado 6 de 149 niños del registro médico de Inglaterra y Francia nacidos

por IVF, y especialmente ICSI³⁴. Se ha llevado a cabo el análisis de 19 niños³⁵ con síndrome Beckwith-Wiedeman generados por ART de bajo peso y comparado con 29 de peso normal concebidos de forma normal. De los 29, 10 niños con el síndrome Beckwith-Wiedeman no fueron únicos; 5 fueron generados con ICSI; uno concebido tras tratamiento con clomifeno y posterior inseminación, y otro con estimulación ovárica con gonadotropina previa a la inseminación intrauterina. Solamente tienen todos en común la estimulación ovárica de la madre. Y detectaron en uno de los niños una clara hipermetilación en el gen con impronta KCNQ1OT1 implicado en el control del crecimiento fetal y un valor límite de hipermetilación del PEG1 en el generado por ICSI. Se precisa estudiar más regiones del DNA con impronta para asegurar la relación con este síndrome con la estimulación ovárica, la maduración de los gametos, el medio de cultivo, y el tiempo de la transferencia del embrión.

31 Amor, D.J. (2009) «Genomic imprinting, small babies and assisted reproduction». *Eur. J Human Genetics* 17, 1-2; Paoloni-Giacobino, A. (2007) «Epigenetics in Reproductive Medicine». *Pediatric Research*, 61, 51R-57R; Georgiou, I., Syrrou, M., Pardalidis N., Karakitsios, K., Mantzavinos, T., Giotitsas N., Loutradis D., Dimitriadis, F., Saito, M., Miyagawa, I., Tzoumis, P., Sylakos, A., Kanakas, N., Moustakareas, T., Baltogiannis, D., Touloupides, S., Giannakis, D., Fatouros, M., Sofikitis, N. (2006) «Genetic and epigenetic risks of intracytoplasmic sperm injection method». *Asian J Androl*, 8, 643-673; Sutcliffe, A.G., Peters, C.J., Bowdin, S., Temple, K., Reardon, W., Wilson, L., et al. (2006) «Assisted reproductive therapies and imprinting disorders-a preliminary British survey». *Hum Reprod*, 21, 1009-1011.

32 Lucifero, D., Chaillet, J.R., Trasler, J.M. (2004) «Potential significance of genomic imprinting defects for reproduction and assisted reproductive technology». *Human Reproduction Update*, 10, 3-18.

33 DeBaun, M.R., Niemitz, E.L., Feinberg, A.P. (2003) «Association of In Vitro Fertilization with Beckwith-Wiedemann Syndrome and Epigenetic Alterations of LIT1 and H19». *Am. J. Hum. Genet.* 72, 156-160.

34 Gicquel, C., Gaston, V., Mandelbaum, J., Siffoi, J.P., Flahault, A., Le Bouc, Y. (2003) «In Vitro fertilization May Increase the Risk of Beckwith-Wiedemann Syndrome Related to the Abnormal Imprinting of the KCNQ1OT». *Am. J. Hum. Genet.*, 72, 1338-1341.

35 Chang, A.S., Moley, K.H., Wangler, M., Feinberg, A.P., DeBaun, M.R. (2005) «Association between Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproductive technology: a case series of 19 patients». *Fertil Steril*, 83, 349-354; Maher, E.R., Brueton, L.A., Bowdin, S.C., Luharia, A., Cooper, W., et al. (2003) «Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART)». *J. Med. Genetics*, 40, 62-64; Halliday, J., Oke, K., Breheny, S., Algar, E., Amor, D.J. (2004) «Beckwith-Wiedemann syndrome and IVF: a case-control study». *Am. J. Hum. Genet.*, 75, 526-528.

Además del cultivo de los embriones, los defectos de la impronta se asocian al bajo peso al nacer³⁶ de los niños generados por FIV. Es importante³⁷ señalar que el 90% de los niños con el síndrome Beckwith-Wiedeman nacidos por la ART, tienen defectos de la impronta, comparado con el 40-50% de los niños con este síndrome engendrados sin las ART. Más aún, existe relación entre síndrome de Angelman y las ART.

El síndrome de Angelman se caracteriza por un retraso mental grave, excitabilidad, microcefalia, movimientos espasmódicos, ausencia de habla, y un grave retraso mental. Se presenta en uno por cada 10.000 a 30.000 nacidos. Se describió que el tratamiento de infertilidad con ICSI en parejas subfértiles aumenta el riesgo de los defectos de la impronta asociados a este síndrome³⁸; probablemente es debido a la estimulación ovárica que cambie la impronta en genes de la copia materna del cromosoma 15, lo que origina que UBE3A pierda su la función en el cerebro, donde sólo se expresa la copia materna.

2.4. Riesgo de cáncer

Un solo artículo³⁹ —que no ha sido contestado— refleja un riesgo mayor de sufrir el tumor infantil retinoblastoma en los niños nacidos por FIV; es un tumor poco frecuente que se presenta en un niño por 17.000. Un meta análisis⁴⁰ ha centrado la atención en las técnicas que han dado incremento del riesgo de cáncer en los niños, sin considerar las consecuencias de las hormonas administradas a la madre con problemas de esterilidad. Se confirma de nuevo⁴¹, que los efectos adversos más que en las técnicas en sí, están en el estado de los genes y su expresión en los gametos. Se ha descrito en Suecia⁴² que la morbilidad a largo plazo es mayor por efecto de las ART que en los nacidos espontáneamente. El estudio abarca 16.000 niños de ART de los que el 30% eran de ISCI. Para esa muestra eran de esperar 21 con cáncer y resultaron 29.

36 Kanber, D., Buiting, K., Zeschnigk, M., Ludwig, M., Horsthemke, B. (2009) «Low frequency of imprinting defects in ICSI children born small for gestational age» *Eur. J. Human Gen.* 17, 22-29.

37 Manipalviratn, S., DeCherney, A., Segars, J. (2009) «Imprinting disorders and assisted reproductive technology». *Fertil Steril*, 91, 305-315.

38 Ludwig, M., Katalinic, A., Groß, S. Sutcliffe, A., Varon, R., Horsthemke, B. (2005) «Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples». *J Med Genet*, 42, 289-291; Orstavik, K.H., Eiklid, K., van der Hagen, C.B., Spetalen, et al. (2003) «Another case of imprinting defect in a girl with Angelman Syndrome who was conceived by intracytoplasmic sperm injection». *Am. J. of Humen Gen.*, 72, 218-219.

39 Moll, A.C., Imhof, S.M., Cruysberg, J.R.M., Schouten-van Meeteren, A.Y.N. et al. (2003) «Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation». *The Lancet*, 361, 309-310.

40 Raimondi, S., Pedotti, P., Taioli, E. (2005) «Meta-analysis of cancer incidence in children born after assisted reproductive technologies». *British Journal of Cancer* 93, 1053-1056.

41 Ludwig M. (2009) «Are adverse outcomes associated with assisted reproduction related to the technology or couples' subfertility?» *Nature Clinical Practice Urology*, 6, 8-16.

42 Källén, B., Finnström, O., Karl-Gösta, N., Otterblad Olausson, P. (2005) «In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk» *Fertil Steril*, 84, 605-610.

2.5. Riesgos a largo plazo

Algunos estudios ponen de manifiesto que el nivel de salud es similar entre los nacidos de partos de un solo niño⁴³ generados por ICSI, que en los de FIV y que los concebidos de forma natural a edades entre 5 y 8 años, a pesar de que los defectos (prematuridad, bajo peso, crecimiento, consumo de medicamentos, malformaciones) son más marcados en el periodo perinatal.

Otros trabajos, por el contrario, ponen de manifiesto que las condiciones adversas en la vida prenatal se asocian posteriormente con el desarrollo de enfermedades crónicas en la vida adulta. El análisis de la composición corporal⁴⁴ en nacidos únicos por FIV de edades entre 8 y 18 años y concebidos por padres subfértiles, muestran desequilibrios en la composición de la grasa corporal. Se insiste, por ello, en seguir los estudios a largo plazo e incluir el desarrollo de enfermedades cardiovasculares⁴⁵. Los hijos

de parejas subfértiles, con tratamiento hormonal de un año, tienen mayor riesgo de epilepsia y ataques febriles que los que lo han tenido menos de 5 meses y que los que conciben espontáneamente⁴⁶. También en chicas adolescentes, a diferencia e los chicos, generados por FIV, tienen desequilibrios hormonales, manifestados en niveles elevados de dehydroepiandrosterone y LH⁴⁷.

3. Riesgos para la mujer sometida a las técnicas de reproducción asistida

El uso de los fármacos inductores de la ovulación para estimular la producción de folículos ováricos está muy extendido como terapia independiente y también dentro de los ciclos de fecundación *in vitro*. Es bien conocido que el tratamiento de estimulación ovárica tiene riesgos⁴⁸. Algunas mujeres —aproximadamente un 1%— presentan el Síndrome de Hiperovulación; la estimulación ovárica es un paso imprescindible en estas técnicas.

43 Knoester, M., Helmerhorst, F.M., Vandenbroucke, J.P., Lucette van der Westerlaken, A. J., Walther, F.J., Veen, S. (2008) «Perinatal outcome, health, growth, and medical care utilization of 5- to 8-year-old intracytoplasmic sperm injection singletons». *Fertil Steril*, 89, 1133-1146; Cetinkaya, F. Gelen, S.A., Kervancioglu, Oral, E.E. (2009) «Prevalence of asthma and other allergic diseases in children born after in vitro fertilisation» *Allergo et Immunopathol.* 37, 11-13.

44 M. Ceelen, van Weissenbruch, M.M., Roos, J.C., Vermeiden, J.P. W., van Leeuwen, F.E., Delemarre-van de Waal, H.A. (2007) «Body Composition in Children and Adolescents Born after *in Vitro* Fertilization or Spontaneous Conception». *J Clin Endocrinol Metab* 92, 3417-3423.

45 Ceelen, M., van Weissenbruch M.M., Vermeiden, J.P. W. van Leeuwen, F. E., Delemarre-van de Waal, H.A. (2008) «Growth and development

of children born after in vitro fertilization», *Fertil Steril*, 90, 1662-1673.

46 Sun, Y., Vestergaard, M., Christensen, J., Zhu, J.L., Bech, B.H., Olsen, J. (2007) «Epilepsy and febrile seizures in children of treated and untreated subfertile couples». *Human Reproduction*, 22, 215-220.

47 Ceelen, M., van Weissenbruch, M.M., Vermeiden, J.P.W., van Leeuwen, F.E., Delemarre-van de Waal, H.A. (2008) «Pubertal development in children and adolescents born after IVF and spontaneous conception». *Human Reproduction*. 23, 2791-2798.

48 Kallen B. (2008) «Maternal morbidity and mortality in in-vitro fertilization». *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 22, 549-558.

Se debe a una excesiva respuesta a las gonadotropinas exógenas para lo que no existe un test predictivo de sensibilidad riguroso que permita ajustar la dosis individualmente⁴⁹. La forma severa de este Síndrome se caracteriza por un masivo crecimiento del ovario, fallo renal, distrés respiratorio y fenómenos tromboembólicos. Hay que señalar la necesidad de rigor en la información a las jóvenes donantes de oocitos, ya que como se ha mostrado en estudios prospectivos⁵⁰ con donantes de 15 a 18 años, existen complicaciones del proceso leves (8.5%) y graves (0,7%), y a un 9% de las donantes tuvieron que interrumpirles la estimulación ovárica después de haberla iniciado.

Recientemente se ha confirmado el riesgo mayor de cáncer en las mujeres sometidas a este tipo de tratamiento hormonal⁵¹.

49 Delbaere, A., Smits, G., Vassart, G., Costagliola, S. (2006) «Genetic predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing *in vitro* fertilization». *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 2, 590-591.

50 Maxwell, K.N., Cholst, I. N., Rosenwaks, Z. (2008) «The incidence of both serious and minor complications in young women undergoing oocyte donation». *Fertil Steril*, 90, 2165-2171.

51 Calderon-Margalit, R., Friedlander, Y., Yanetz, R., Kleinhaus, K., Perrin, M. C., Manor, O., Harlap, S., Paltiel, O. (2009) «Cancer Risk After Exposure to Treatments for Ovulation Induction» *Am J Epidemiol.*, 169, 365-375. Cfr. entre otros: Brinton, L.A., Lamb, E.J., Moghissi, K.S., et al. (2004) «Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs». *Obstet Gynecol.* 103, 1194-1203; Rossing, M.A., Tang, M.T., Flagg, E.W., et al. (2004) «A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *Am J Epidemiol.*, 160, 1070-1078; Lerner-Geva, L., Keinan-Boker, L., Blumstein, T., et al. (2006) «Infertility, ovulation induction treatments and the

Además, existen riesgos mayores en el embarazo y parto —como placenta previa o parto por cesárea— en parte ligados a los embarazos múltiples⁵².

4. Rigor en la investigación y exigencia de información a la sociedad y a los progenitores

La creciente aplicación de las ART, las alertas médicas respecto a la salud de las mujeres sometidas a estimulación ovárica, y las alertas de pediatras acerca de la frecuencia de malformaciones, y otras alteraciones, en los nacidos de pa-

incidence of breast cancer—a historical prospective cohort of Israeli women. *Breast Cancer Res Treat.* 100, 201-212; Kashyap, S., Moher, D., Fung, M.F., et al. (2004) «Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a meta-analysis». *Obstet Gynecol.* 103, 785-794; Althuis, M.D., Moghissi, K.S., Westhoff, C.L., et al. (2005) «Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation». *Am J Epidemiol.* 161, 607-615. Rutqvist, L.E., Johansson, H., Stockholm Breast Cancer Study Group. (2007) «Long-term follow-up of the randomized Stockholm trial on adjuvant tamoxifen among postmenopausal patients with early stage breast cancer». *Acta Oncol.*, 46, 133-145. Hannibal, C.G., Jensen, A., Sharif, H., et al. (2008) «Malignant melanoma risk after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study. *Cancer Causes Control.*, 19, 759-765.

52 Bengt Kallen (2008) «Maternal morbidity and mortality in in-vitro fertilization». *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 22, 549-558; Kallen, B., Finnstrom, O., Nygren, K.G., Otterblad Olausson, P. Wennerholm, Ulla-Britt. (2005) «In vitro fertilisation in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality» *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 112, 1529-1535. Sunderam, S. Chang, J. Flowers, L. Kulkarni, A. Sentelle, G. Jeng, G. Macaluso, M. (2009) *Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2006* U.S. Government Printing Office: 2009-523-019/41178 Region IV ISSN: 1546-0738.

dres con problemas de esterilidad exige una responsabilidad de los profesionales, Y exige un serio estudio por parte de la Comisión Nacional de Reproducción Asistida, tanto en lo que se refiere a exigir el registro completo de cada centro de Reproducción Asistida, como para dar o negar el visto bueno a la ampliación de las ofertas que plantean los centros.

De hecho, no se están exigiendo las recomendaciones internacionales para prevenir algunos aspectos de la inseguridad de las técnicas. Un factor obvio en España es la composición de la Comisión Nacional, que tiene el encargo del seguimiento, en la que están representados, en exceso, los intereses de los propios centros privados.

Una reiterada recomendación internacional es evitar embarazos múltiples, reduciendo la estimulación ovárica y transfiriendo un solo embrión, puesto que es ésta la principal causa de malformaciones y características adversas al nacer⁵³. Diversos estudios muestran que los gestados únicos tienen menores riesgos de

alteraciones de la impronta y otros problemas que los gemelos o trillizos⁵⁴. Del estudio de los datos suministrados por ESHRE del periodo 1997-2005, se constata que en Europa la tendencia es a transferir 2 embriones (56'1 % en 2005) y no hacer transferencias de más de 3 embriones (2'3 % en 2005), aunque se mantiene todavía relativamente elevada la transferencia de tres embriones (31'7 % en España y 21'1 % en el resto de Europa) y aumenta poco a poco la transferencia de un solo embrión, aunque al doble de ritmo en Europa que en España (4'6 puntos porcentuales en España y 8'5 puntos en Europa)⁵⁵.

Se requiere mejorar las técnicas y, partiendo de un buen diagnóstico de las causas de esterilidad, poder definir una indicación clara para la FIV y la ICSI a fin de minimizar los riesgos asociados al carácter invasivo de estos procedimientos⁵⁶. Para ello, se debería atender el ofrecimiento de pediatras y obstetras de colaborar con los centros

53 Yoon, G., Beischel, L.S., Johnson, J.P., Jones, M.C. (2005) «Dizygotic twin pregnancy conceived with assisted reproductive technology associated with chromosomal anomaly, imprinting disorder, and monochorionic placentation» *J Pediatr*, 146, 565-567; Tang, Y., Ma, C.X., Cui, W., Chang, V., Ariet, M., Morse, S.B., Resnick, M.B., Roth, J. (2006) «The risk of birth defects in multiple births: a population-based study». *Matern Child Health J*, 10, 75-81; Li, S.J., Ford, N., Meister, K., Bodurtha, J. (2003) «Increased risk of birth defects among children from multiple births». *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 67, 879-885; Allen, C., Bowdin, S., Harrison, R., Sutcliffe, F., Brueton, A.G., Kirby, L., Kirkman-Brown, G., Barrett, J., Reardon, C., Maher W. (2008) «Pregnancy and perinatal outcomes after assisted reproduction: a comparative study» *Ir. J. Med. Sci.*, 177, 233-241.

54 Lidegaard, Ø., Pinborg, A., Andersen, A.N. (2005) «Imprinting diseases and IVF: Danish National IVF cohort study» *Human Reproduction*, 20, 950-954.

55 Nyboe Andersen, A., Goossens, V., Bhattacharia, S., Ferraretti, A.P., Kupka, M.S., de Mouzon, J., Nygren, K.G. and The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) (2009) «Assisted reproductive technology and intrauterine insemination in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE». *Hum. Reprod.* 1, n° 1, 1-21.

56 Karpman, E., Williams, D.H., Lipshultz, L.I. (2006) «IVF and ICSI in Male Infertility: Update on Outcomes, Risks, and Costs». *Asian J Androl*, 8, 643-673; Mandavilli A. (2008) «As IVF becomes more common, some concerns remain» *Nature Medicine* 14, 1171.

de Reproducción Asistida para llevar a cabo análisis longitudinales de las malformaciones congénitas, el desarrollo neurológico, crecimiento, maduración en la pubertad, fertilidad y estado de salud de los niños generados por FIV, y especialmente por ICSI.

Ha habido en los últimos años un gran avance en el conocimiento de la biología de los gametos que ponen de manifiesto la importancia esencial de la impronta propia de cada uno de ellos adquirida durante su maduración. Es una falta de rigor y responsabilidad continuar con la aplicación de las ART que fuerzan la fecundación con gametos en estado no fecundante. Algunos de esos conocimientos que explican la causa de los riesgos sufridos son los siguientes:

a) La maduración de los gametos es un proceso de una enorme precisión que requiere como nicho natural el cuerpo masculino o el femenino. En este proceso el DNA va cambiando paulatinamente el patrón de metilación de las secuencias CpG de las células germinales. Este patrón diferente en los oocitos y espermios está regulado y determina los genes con impronta tras la fecundación⁵⁷.

b) La idea de que el material genético paterno tiene una contribución limitada al desarrollo embrionario, debido a que en los espermatozoides maduros los nucleosomas están sustituidos por protamina es obsoleta⁵⁸. Se retienen algunos

nucleosomas en lugares de importancia en el desarrollo como son genes con impronta, microRNA, genes HOX y los promotores factores de transcripción y de vías de señalización. Más aun, los promotores del desarrollo están generalmente hipometilados en el esperma y adquieren la metilación durante la diferenciación. Algunas proteínas nucleares, asociadas a la cromatina, del espermatozoide humano⁵⁹ tienen potencial epigenético por estar relacionadas con la activación de algunos genes.

c) También ha cambiado la idea de que las hembras de la mayor parte de los mamíferos pierden antes de nacer la capacidad de producir oocitos. En efecto, los ovarios retienen su capacidad de generar nuevos óvulos durante la edad adulta. Ovarios de hembras de mamíferos jóvenes y adultas poseen células troncales germinales mitóticamente activas⁶⁰, que mantienen sus propiedades proliferativas incluso después de cultivos a largo plazo; cuando se trasplantaron en ovarios de ratones no fértiles, estas células dieron lugar a nuevos oocitos y revirtieron una infertilidad inducida. Por otra parte, se ha demostrado en experimentos murinos que la enzima PTEN evita que los

tinctive chromatin in human sperm packages genes for embryo development». *Nature* doi:10.1038/nature08162

59 Oliva, R., de Mateo S., Estanyol, J.M. (2009), «Sperm cell proteomics» *Proteomics*, 9, 1004-1017.

60 Zou, K., Yuan, Z., Yang, Z., Luo, H., Sun, K., Zhou, L., Xiang, J., Shi, L. Yu, Q., Zhang, Y., Hou, R., Wu, J. (2009), Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries» *Nature cell biology* 11, 631-650.

57 Schaefer, Ch.B., Ooi, S. K. T., Bestor, T.H., Bourchis, D. (2007), «Epigenetic Decisions in Mammalian Germ Cell» *Science* 316, 398-399.

58 Hammoud, S.S., Nix, D.A., Zhang, H., Purwar, J., Carrell, D.T., Cairns. B.R. (2009), «Dis-

óvulos inmaduros que se encuentran en los ovarios maduren prematuramente; parece controlar el proceso que convierte al oocito dormido en un óvulo capaz de ser fecundado (*Science* 2008, 319, 611-614) si se confirman estos resultados en humanos, el gen PTEN podrá ayudar a diseñar nuevos tratamientos para terminar con la infertilidad femenina, sobre todo en las mujeres con fallo ovárico prematuro.

Por tanto, la información a los que acuden para ser padres tendría que incluir los posibles efectos sobre la salud de los hijos⁶¹, y un consejo claro negativo si las causas de esterilidad son de origen genético. El incremento de la demanda de acceso a las ART y a los servicios de diagnósticos genéticos —cuando las causas de infertilidad son de origen genético— ha adquirido una dimensión que implica no solo a las personas individuales y a las familias sino también a la sociedad, especialmente a la comunidad biosanitaria. Toda sociedad debe tener presente las graves reservas éticas de una investigación sobre las primeras etapas del desarrollo embrionario humano, que conllevan destrucción de los embriones.

Sin embargo, la «European Society of Human Genetics» (ESHG) y la «European Society of Human Reproduction and Embryology» (ESHRE), han unido sus esfuerzos⁶² para maximizar los esfuerzos en beneficio de las parejas con problemas de fecundidad, pero sin prestar atención al beneficio del hijo.

Es también imprescindible, por tanto, una información clara a la sociedad acerca del estado de la tecnología del diagnóstico previo a la implantación. Un artículo del 2008⁶³ muestra como las páginas *web* de los centros que ofrecen el PGD informan enfatizando los beneficios y minimizando los riesgos. De las páginas analizadas, el 76% describen los test para enfermedades monogénicas, pero muy pocas mencionan el riesgo de error del diagnóstico que es del 35%, o el riesgo de pérdida del embrión que es de un 18%. Sin embargo, es obvio, que es imposible escanear los embriones para cada defecto conocido a fin de desechar el que tenga alguno, lo que debería saberse. Tanto para parejas estériles como fértiles la tecnología actual está muy lejos de satisfacer la expectativa creada de obtener el «bebé perfecto».

Recibido: 16-07-2009

Aceptado: 16-08-2009

61 Bonduelle, M. (2004) «Paediatric outcome following infertility management/genetic outcome» *International Congress Series*, 1266, 343-350.

62 «The need for interaction between assisted reproduction technology and genetics: recommendations of the European Societies of Human Genetics and Human Reproduction and Embryology». (2006) *Human Reproduction*, 21, 1971-1973.

63 Klitzman, R., Zolovska, B., Folberth, W., Sauer, M.V., Chung, W., Appelbaum, P. (2008) «Pre-implantation genetic diagnosis on in vitro fertilization clinic websites: presentations of risks, benefits and other information» *Fértil Steril* (en prensa).

