

EDITORIAL**UN FUTURO CONSTRUCTIVO PERTENECE A LOS QUE TIENEN UNA VISIÓN RESPONSABLE DE SU PRESENTE: LA EPIGENÉTICA Y LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA.**

Uno de los temas críticos de la Reproducción Asistida de mañana será cuanta responsabilidad asumimos hoy. Con la presión asistencial a la que casi todos estamos sometidos, nos exponemos diariamente a la voluntad imperativa de la mayoría de las parejas que nos consultan para conseguir una gestación. Con las exigencias de una población cada vez más agresiva y caprichosa a veces perdemos nuestro enfoque primordial: ayudarles a conseguir un hijo sano. Como médicos sabemos que un niño nacido vivo no es siempre un niño sano. Para mejorar los estándares de la práctica del arte de la reproducción asistida del futuro, tenemos que asumir la responsabilidad del presente.

Entre otras muchas cuestiones, hay tres puntos que nos preocupan especialmente: la renovación de nuestros conocimientos científicos, la información que damos a nuestros pacientes y un registro nacional de TRA y niños nacidos por TRA.

Cuando informamos a nuestros pacientes de alguna técnica de reproducción asistida, la mayoría de ellos aceptan las explicaciones con una tranquilidad pasmosa. Explicamos FIV, ICSI, donación de semen y ovocitos, diagnóstico genético preimplantacional y a pesar de intentar ilustrar los posibles inconvenientes, recalcar problemas médicos y éticos, la mayoría sólo tiene una inquietud: ¿cuáles son nuestras probabilidades de tener un hijo? El deseo de gestación, de parir y sobretodo de querer un niño forman parte del bienestar emocional de muchísimas personas. ¿Donde estaríamos la mayoría de nosotros hoy sin el amor y dedicación de nuestros padres? Pero tenemos la obligación de informar de forma precisa. Hay revisiones hechas confirmando un mayor porcentaje de niños de bajo peso entre los niños concebidos por TRA (1,2). **Aunque** hay revisiones hechas en las que se **encuentra** un aumento de malformaciones mayores en niños TRA (2-11), hay series **en las** que no se han observado discrepancias significativas entre niños TRA y los nacidos de concepción espontánea (12-15).

En cualquier caso es un tema candente, polémico y controvertido ya que los estudios longitudinales presentan gran dificultad para recoger los datos de forma fehaciente. Otro aspecto a tomar en cuenta, que está perfectamente contrastado (16) es el efecto negativo de los embarazos múltiples sobre los recién nacidos. En los países occidentales se ha duplicado el índice de nacimiento de gemelos y se "culpa" a las TRA en el 90% de los casos. En esta era donde todos nos estamos por lo menos planteando la transferencia de embrión único también hemos empezado a reducir con el cambio de mentalidad las gestaciones múltiples y esto también nos ayudará a ver con claridad la etiología de los problemas. Aunque parece que las TRA tienen un ligero aumento de anomalías congénitas en especial la ICSI el riesgo absoluto de una malformación subiría de un 1-3% en la población general a 1,3%-3,9% en niños TRA (17), lo que para la gran mayoría **las** hace aceptablemente seguras.

Lo que no está probado y aun estamos en el comienzo de las investigaciones, es la repercusión de los fenómenos epigenéticos en los niños TRA: no sólo en niños FIV o ICSI sino también en niños concebidos mediante inseminación. La epigenética es el estudio de los cambios hereditarios mitóticas y/o meióticas de la función génica que no son debidos a cambios en la secuencia del DNA.

Hoy por hoy no sabemos si estos cambios epigenéticos que se han encontrado en los niños TRA tienen su base en que estresemos el ovario con la hiperestimulación controlada, la naturaleza del gameto, el medio en el que crecen los embriones o podría haber hasta una alteración epigenética como causa de subfertilidad. Se postula que las técnicas de reproducción asistida saltan muchos de los filtros biológicos y exponen al ovocito y al espermatozoide a un estrés ambiental grande y que este estrés pudiera en algunos casos traducirse en la pérdida del control epigenético o epimutación. Se baraja la posibilidad de atribuir a una epimutación a por lo menos algunos casos de niños TRA con bajo peso, con malformaciones o con errores de imprinting. El imprinting es una metilación anormal del DNA. Se sabe que en alrededor de 50 de los 30.000 genes que tenemos en cada célula no siguen las leyes de Mendel. Estos genes se expresan de forma diferente si son heredados del padre o de la madre. El imprinting paterno quiere decir que el alelo del padre no se expresa en el hijo y el imprinting materno que el alelo de la madre es el que no se expresa. Cuando hay errores de imprinting hay genes silentes que se expresan o genes que se expresan que deberían de ser silentes. Como etiología de algunos de los niños nacidos TRA con síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi se puede encontrar un defecto de imprinting. Como expertos, ¿estamos al día de los últimos datos de investigación sobre niños FIV? (18-21) ¿Nuestra habilidad de comunicar el cuerpo de evidencia está siendo suficiente? Si contamos a una pareja que el empleo de técnicas de reproducción asistida implica la posibilidad de uno en 14.000 de tener un hijo con el síndrome de Angelman nos responden que es una probabilidad muy baja y que les da igual, pero cuando ese único hijo de la pareja es un síndrome de Angelman, uno en 14.000 se convierte en uno de uno. No debemos de dejar que las tasas de gestación y la presión de nuestros pacientes tengan influencia alguna sobre lo que sabemos que es éticamente lo correcto: la práctica clínica basada en la evidencia. Quizá deberíamos de contemplar ir cambiando nuestras pautas de actuación para mejorar la seguridad. Podíamos estudiar más al varón y quizá cuando nos encontremos con un REM muy bajo debemos informar y hacer más estudios de meiosis y quizá sugerir donación más a menudo.

Otro apartado donde tenemos espacio amplio para mejorar es en el consejo genético (22, 23). No forma parte de la rutina diaria en las clínicas de reproducción preguntar de forma exhaustiva tres generaciones en las historias familiares y la mayoría de nuestros pacientes solo ven un genetista si se contempla diagnóstico genético preimplantacional. Quizá evaluando más a nuestros pacientes ellos podrían estar mejor informados de los riesgos que están asumiendo antes de someterse a tratamiento.

Concienciados, poco a poco podremos ir mejorando nuestra práctica diaria pero al final son las estadísticas de los grandes estudios las que nos van a ayudar a desvelar el enigma de la epigenética y la Reproducción Asistida. Dado que los defectos de imprinting son raros hacen falta series de 100.000 niños para poder detectar la prevalencia real (24). La mayoría de los países, España incluida, carece de un registro central y/o nacional adecuado de niños TRA. Cuando queremos investigar algún aspecto del proceso TRA estamos perdidos. Una forma de localizar algunos niños con problemas es buscar por los servicios de Genética o Neurología de nuestros grandes hospitales. Otra forma de estudiar un síndrome concreto es mediante la búsqueda de un grupo que se ocupa de centralizar los familia-

res y pacientes de alguna entidad con el fin de apoyarles y de sensibilizar la población general sobre la patología. Pero en la actualidad sea cual sea la estrategia de investigar si las técnicas de reproducción asistida tienen algún efecto sobre los niños, un trabajo infernal está garantizado para quien lo quiera hacer. ¿Cómo superar como médicos una traba esencialmente burocrática? En esta era de bases de datos y redes centralizadas, tenemos la obligación de pedir la participación de las autoridades de la sanidad nacional para la creación de bases de datos flexibles y versátiles. El registro no debe de estar compuesto solo de los niños FIV, debe incluir más datos si queremos estirar más nuestros conocimientos. Un ejemplo sería incluir las causas de la subfertilidad. Sin saber sobre qué bases hemos empezado nunca podremos saber si los niños que nacieron con problemas han sido por la técnica en sí de la reproducción asistida o en base a su herencia. ¿Y qué hay de las mujeres que se han sometido a estimulación ovárica? Es esencial que podamos darles información en el futuro sobre lo que les pueda pasar (25). Sin un registro controlado, las parejas se quedarán sin la adecuada información que las pudiera hacer cambiar de idea sobre un tratamiento de fertilidad.

No debemos olvidar nunca cuantas personas fuera de la reproducción asistida están dispuestas a subrayar el hecho que gran parte de nuestra especialidad se desarrolla fuera de un entorno académico. Tenemos que aprender de estas críticas muchas veces sin fundamento y crear unos altos estándares para nuestros colegas, los padres y sobre todo los niños del futuro. No asumir esa responsabilidad en una de las subespecialidades más apasionantes de nuestra era sería una dejadez. En todas las épocas de la medicina ha habido soñadores y personas no-conformistas que han revolucionado el mundo. Como médicos del presente nuestro legado va a depender cada vez menos de factores tecnológicos- el límite será nuestros sueños. Es esencial que nosotros los médicos de hoy nos enfoquemos en la responsabilidad de nuestro presente no perdiendo nunca de vista lo esencial de nuestra subespecialidad: ayudar a conseguir niños sanos. Por lo tanto, pensamos que día a día debemos renovar nuestros conocimientos, intentar mejorar las áreas de nuestra consulta donde vemos lagunas, intentar transmitir de forma comprensible a nuestros pacientes los datos que tenemos y a la vez hacer ver a las autoridades que el futuro se construye sobre un presente responsable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002; 346(10):731-737
2. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002; 346(10): 725-730
3. Anthony S, Buitendijk SE, Dorrepaal CA, Lindner K, Braat DD, den Ouden AL. Congenital malformations in 4224 children conceived after IVF. *Hum Reprod* 2002; 17(8):2089-2095
4. Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: A retrospective cohort study. *Lancet* 1999;354:1579-85
5. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M, Källén B. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod* 2000;15(4):944-8
6. Ericson A, Källén B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod* 2001;16(3):504-9
7. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Järvelin MR. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2002;17(5):1391-8.
8. Dhont M, De Sutter P, Ruysinck G, Martens G, Bekaert A. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study *Am J Obstet Gynecol* 1999;183(3):688-95
9. Katalinic A, Rösch C, Ludwig M; German ICSI Follow-Up Study Group. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled prospective cohort study. *Fertil Steril* 2004;81(6):1604-16
10. Klemetti R, Gissler M, Sévon T, Koivurova S, Ritvanen A, Hemminki E. Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies. *Fertil Steril* 2005;84(5):1300-7
11. Olson CK, Keppeler-Noreuil KM, Romitti PA, Budelier WT, Ryan G, Sparks AE, van Voorhis BJ. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. *Fertil Steril* 2005; 84(5):1308-1315.
12. Sutcliffe AG, Taylor B, Saunders K, Trotón S, Lieberman BA, Grudzinski JG. Outcome in the second year of life after in-vitro fertilisation by intracytoplasmic sperm injection; a UK case-control study. *Lancet*, 2001 357(9274):2080-2084
13. Loft A, Petersen K, Erb K, Mikkelsen AL, Grinsted J, Hald F, Hindkjaer J, et al. A Danish national cohort of 730 infants born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) 1994-1997. *Hum Reprod* 1999;14(8):2134-8.
14. Westergaard HB, Johansen AM, Erb K, Nyboe Andersen A. Danish National In-Vitro Fertilization Registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. *Hum Reprod* 1999;14(7):1896-902
15. Rizk B, Doyle P, Tan SL, Rainsbury P, Betts J, Brinsden P, Edwards R. Perinatal outcome and congenital malformations in in-vitro fertilization babies from the Bourn-Hallam group. *Hum Reprod* 1991;6(9):1259-64
16. Sutcliffe A. Niños nacidos mediante técnicas de reproducción asistida. *Cuad Med Reprod* 2006; 12: 53-64
17. Olivennes F. Do children born after assisted reproductive technology have a higher incidence of birth defects. *Fertil Steril* 2005;84(5):1325-26
18. DeBaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet* 2003; 72(1):156-160
19. De Rycke M, Liebaers I, Van Steirteghem A. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: risk analysis and epigenetic inheritance. *Hum Reprod* 2002; 17(10): 2487-2494
20. Rousseaux S, Caron C, Govin J, Lestrat C, Faure AK, Khochbin S. Establishment of male-specific epigenetic information. *Gene* 2005; 345(2): 139-153
21. Chang AS, Moley KH, Wangler M, Feinberg AP, DeBaun MR. Association between Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproductive technology : a case series of 19 patients. *Fertil Steril* 2005; 83(2): 349-354.
22. Vance A, Zouves C. The importance of family history risk assessment in the infertility setting. *Fertil Steril* 2005; 84 Sup 1, S125.
23. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril* 1998; 70, 397-411.
24. Horsthemke B, Ludwig M. Assisted reproduction: the epigenetic perspective. *Hum Reprod Update* 2005; 11(5):473-482.
25. Brinton LA, Moghissi KS, Scoccia B, Westoff CL, Lamb EJ. Ovulation induction and cancer risk. *Fertil Steril* 2005; 83(2): 261-274

Jennifer Rayward y Federico Galera

j_rayward@yahoo.com

GINEFIV - MADRID