

Consentimiento Informado de Diagnóstico Genético Preimplantacional (PGT)

DATOS

Paciente 1: Nombre _____ Apellidos _____
DNI _____ Número de historia clínica _____
Paciente 2: Nombre _____ Apellidos _____
DNI _____ Número de historia clínica _____
Nombre del ginecólogo/a _____
Centro: _____

INFORMACIÓN GENERAL

El Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP o PGT del inglés *Preimplantation Genetic Testing*) es una prueba de laboratorio que analiza el ADN del ovocito o de los embriones para detectar alteraciones genéticas con importantes efectos adversos como abortos, fallos de implantación o el nacimiento de niños con enfermedades hereditarias.

El diagnóstico genético preimplantacional (PGT) incluye: i) el PGT-A para la detección de alteraciones en el número de cromosomas, ii) el PGT-SR para la detección de reordenamientos cromosómicos estructurales y iii) el PGT-M para la detección de variantes patogénicas en genes únicos.

Este tipo de diagnóstico puede ayudar a las parejas infértiles con deseo reproductivo o a parejas portadoras de alteraciones genéticas hereditarias a identificar aquellos embriones libres de alteraciones genéticas para su transferencia al útero, reduciendo así las consecuencias adversas asociadas a éstas.

INDICACIONES

Las indicaciones más frecuentes para la realización de PGT son:

- i) Edad materna avanzada (PGT-A)
- ii) Fallo repetido de implantación (PGT-A)
- iii) Aborto de repetición (PGT-A)
- iv) Factor masculino severo (PGT-A)
- v) Anomalías cromosómicas estructurales (PGT-SR)
- vi) Enfermedad ligada al cromosoma X mediante selección de sexo (PGT-A)
- vii) Enfermedad monogénica (PGT-M)
- viii) Tipaje HLA (PGT-M)

PROCEDIMIENTO Y METODOLOGÍA

El procedimiento de PGT incluye 4 pasos que involucran tanto a expertos de su centro de reproducción asistida como al laboratorio de genética IGLS.

1. Fecundación *in vitro*

La pareja se someterá a un ciclo de reproducción asistida en el cual se producirán los ovocitos y/o embriones analizar. Este paso se aplicará tanto a parejas con dificultades para concebir como a aquellas sin anomalías reproductivas. Se recomienda utilizar ICSI en los casos de PGT para evitar fallos de diagnóstico por contaminación por presencia de células maternas o paternas en la muestra biopsiada. Para el diagnóstico genético de enfermedades monogénicas (PGT-M) esto es imprescindible. En el caso del diagnóstico de aneuploidías (PGT-A/PGT-SR), aunque no es recomendable, se acepta también la utilización de FIV convencional.

2. Biopsia embrionaria

Este paso se llevará a cabo en el centro de reproducción asistida. Para la biopsia embrionaria, un/a embriólogo/a realizará una apertura en la capa externa del embrión y retirará: una sola célula, en biopsias realizadas en embriones en estadio de mórula; o múltiples células en biopsias realizadas en embriones en fase de blastocisto. En el caso de ovocitos, se retirará el primer y/o segundo corpúsculo polar. Después de la biopsia, la (s) célula (s) o corpúsculos se transfieren a un tubo de ensayo pequeño y se transportarán a las instalaciones de IGLS. Los embriones biopsiados permanecerán en su centro de reproducción asistida.

3. Análisis genético

Para el análisis de los cromosomas (PGT-A/PGT-SR), el material genético (ADN) de las células biopsiadas se aísla, se amplifica y se secuencian mediante secuenciación masiva de baja profundidad. La cantidad de cada cromosoma presente en la muestra de ADN analizada se evalúa para determinar el número de copias cromosómicas del embrión.

Para el análisis de variantes patogénicas en genes de copia única (PGT-M), el ADN de las células biopsiadas se aísla, se amplifica y se analizan las variantes genéticas de interés.

Durante este procedimiento (PGT-A, PGT-SR y PGT-M), las células extraídas del embrión son destruidas.

4. Transferencia embrionaria

iGLS emite un informe de resultados del análisis genético de las biopsias recibidas. Esta información junto con otras características embrionarias que no son objeto del informe es valorada por el centro de reproducción para decidir qué embriones serán transferidos. La información genética incluida en el informe es solo la relativa a las alteraciones objeto de estudio.

RESULTADOS

La eficacia de las pruebas de PGT depende de múltiples factores como la edad de la pareja, la indicación, la competencia y viabilidad embrionaria o el método diagnóstico. El registro de casos del consorcio internacional de especialistas en PGT (PGT Consortium) durante el periodo 2016-2017 (van Monfort y col. 2021) muestra que el procedimiento es eficaz y no conlleva la producción de alteraciones en los bebés nacidos tras la aplicación de esta técnica. Se reportan tasas de nacimiento por transferencia de 38% para PGT-A, 21% para PGT-SR y 23% para PGT-M.

RIESGOS

No resultado

Existe el riesgo de que en el procedimiento no se obtenga suficiente cantidad o calidad de ADN para poder hacer un diagnóstico o que este sea concluyente. Este fallo puede ser el resultado de la mala calidad de la biopsia embrionaria o problemas durante el transporte o procesamiento de las muestras. En esta situación podrá requerirse una nueva biopsia.

Diagnóstico erróneo

Existe el riesgo de un diagnóstico erróneo por debajo del 1% (Friedenthal y col. 2020) como resultado de: i) las características intrínsecas de la técnica; ii) características biológicas como el hecho de que las células biopsiadas no sean representativas del estado cromosómico del resto del embrión debido a la presencia mosaicismo cromosómico (es decir, la presencia de dos o más poblaciones de células con diferente número de cromosomas en el embrión); (iii) la calidad del material biopsiado. En caso de embarazo, se recomienda la realización de un análisis prenatal invasivo mediante amniocentesis o biopsia corial para confirmar el diagnóstico.

No transferencia

Existe el riesgo de que todos los embriones analizados sean diagnosticados como afectados, de manera que ninguno de ellos podría ser seleccionado para transferencia al útero. Además, si los embriones genéticamente normales no siguen un correcto desarrollo también podría cancelarse la transferencia embrionaria.

Biopsia embrionaria

Existe un pequeño riesgo de que el embrión sea dañado en el procedimiento de biopsia. Este riesgo es dependiente de la experiencia del experto encargado de hacer la biopsia, así como de la calidad de los embriones. En la mayoría de las ocasiones el desarrollo y la viabilidad embrionarias no se ven afectados por la biopsia.

Detección de mosaicismo

En el análisis PGT-A y PGT-SR es posible detectar en la biopsia la presencia de células con diferente contenido cromosómico, este fenómeno se conoce con el nombre de mosaicismo. Menos del 5% de los embriones analizados en nuestro laboratorio son diagnosticados como mosaico. La información disponible en la literatura acerca de los embriones mosaico es limitada. Varios estudios han mostrado que algunos embriones mosaicos son capaces de dar lugar a niños/as sanos/as. Por otro lado, la presencia de mosaicismo en los embriones preimplantacionales humanos se ha asociado con un riesgo mayor de fallo de implantación, de aborto espontáneo o de nacimiento de un bebé con un número incorrecto de cromosomas. Por esto, la transferencia de este tipo de embriones debe ser únicamente considerada después de que los pacientes reciban consejo genético apropiado. Si un embrión diagnosticado como mosaico es transferido, se recomienda realizar diagnóstico genético prenatal mediante amniocentesis para confirmar un cariotipo normal.

Otras alteraciones no objeto del estudio

Existe el riesgo hasta un 5% según datos de la población general de que se produzcan defectos congénitos producidos, o bien, por factores no genéticos, o bien, de origen genético debido a la presencia de alteraciones no evaluadas en esta prueba.

ASPECTOS LEGALES

La regulación de la reproducción humana asistida se establece en la Ley 14/2006 sobre Técnicas de Reproducción Asistida. La práctica del Diagnóstico Genético Preimplantacional se regula en el artículo 12 que dice que:

1. Los centros debidamente autorizados podrán practicar técnicas de diagnóstico preimplantacional para: a) La detección de enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales, con objeto de llevar a cabo la selección embrionaria de los preembriones no afectados para su transferencia. b) La detección de otras alteraciones que puedan comprometer la viabilidad del preembrión. La aplicación de las técnicas de diagnóstico preimplantacional en estos casos deberá comunicarse a la autoridad sanitaria correspondiente, que informará de ella a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida.

2. La aplicación de técnicas de diagnóstico preimplantacional para cualquiera otra finalidad no comprendida en el apartado anterior, o cuando se pretendan practicar en combinación con la determinación de los antígenos de histocompatibilidad de los preembriones in vitro

con fines terapéuticos para terceros, requerirá de la autorización expresa, caso a caso, de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, que deberá evaluar las características clínicas, terapéuticas y sociales de cada caso.

En cuanto a la revelación del sexo, el laboratorio actuará en base a la legislación del país del centro de reproducción asistida que solicite la prueba.

ALTERNATIVAS

Las alternativas a la realización de PGT son: i) gestación natural seguida de diagnóstico prenatal con posibilidad de interrupción del embarazo en caso de detección de la presencia de alteraciones genéticas en el feto; ii) utilización de gametos de donante en tratamiento de reproducción asistida iii) adopción.

LIMITACIONES

La intención de las pruebas de Diagnóstico Genético Preimplantacional (PGT) es reducir el riesgo de transferencia de un embrión con la alteración genética estudiada, sin embargo, la detección y transferencia de un embrión sin alteraciones genéticas no se puede garantizar completamente por las siguientes limitaciones.

En el caso del PGT-A son las siguientes:

- Esta prueba es capaz de detectar alteraciones de ganancia o pérdida de cromosomas completos y desequilibrios subcromosómicos con una resolución de >10 Mb, no obstante, este límite podría variar dependiendo del cromosoma. En algunos casos podrían detectarse fragmentos de menor tamaño. El tamaño y posición de los fragmentos subcromosómicos detectados es aproximado.
- Esta prueba no es capaz de detectar disomía uniparental, poliploidías (haploidía, triploidía, tetraploidía), es decir, anomalías que implican la ganancia o la pérdida de un set completo de cromosomas.
- Esta prueba no puede identificar la naturaleza (meiótica o mitótica) y/o el origen parental de la aneuploidía detectada.
- Esta prueba puede evaluar únicamente el cariotipo del tejido biopsiado. El estado cromosómico de la parte restante y no diagnosticada del embrión puede ser diferente y, por tanto, podría producirse un error en el diagnóstico.
- Esta prueba es capaz de detectar número de copias cromosómicas intermedias (mosaicismo). No obstante, la presencia de mosaicismo cromosómico en la muestra biopsiada podría no ser detectada. El nivel de mosaicismo inferido de una biopsia de trofoectodermo multicelular podría no representar inequívocamente el porcentaje de mosaicismo cromosómico del embrión. Además, no es posible conocer el número de células biopsiadas, por lo que el nivel exacto de mosaicismo en la muestra no se puede determinar.
- La sensibilidad y especificidad de esta prueba se estima que son superiores al 99%. No obstante, la realización de PGT-A en embriones humanos no elimina la necesidad de realizar un test de diagnóstico genético prenatal. En caso de embarazo, se recomienda un análisis citogenético prenatal para confirmar el cariotipo fetal.
- La valoración de transferible/no transferible es una sugerencia sin valor diagnóstico que se hace teniendo en cuenta únicamente el estatus cromosómico de la biopsia embrionaria, no se valoran en este informe otros parámetros que pueden comprometer la viabilidad del embrión.

El PGT-SR presenta, además, la siguiente limitación:

- Esta técnica no puede distinguir entre embriones normales y aquellos portadores de reorganizaciones balanceadas.

El PGT-M presenta las siguientes limitaciones:

- El PGT-M se basa en la suposición de que la/s variante/s patogénica/s causantes de la enfermedad es/son la/s descrita/s en los informes genéticos proporcionados por los pacientes. Solo se estudiarán las variantes genéticas o regiones de genes descritas en el informe, no se analizará ninguna otra variante patogénica o región relacionada con la enfermedad. Así, el PGT-M no puede descartar la presencia de variantes patogénicas distintas a la estudiada, ya sea en el mismo gen o en otros genes, que puedan generar la condición monogénica analizada o cualquier otra.
- El PGT-M no detecta alteraciones cromosómicas numéricas ni estructurales en embriones.
- La prueba PGT-M solo puede evaluar el genotipo del tejido muestreado. El genoma de la porción no diagnosticada del embrión puede ser diferente y, por lo tanto, puede conllevar un error en el diagnóstico.
- La prueba PGT-M requiere de muestras de la pareja y familiares cercanos con estado de enfermedad y genotipo conocido (probado a través de informes genéticos) para establecer los haplotipos de alto y bajo riesgo. Si no se dispone de muestras de familiares o si la información genética aportada en los informes no es correcta o es imprecisa, podría resultar en un error o limitación diagnóstica. La consanguinidad de la pareja podría, también, limitar el diagnóstico.
- El diagnóstico PGT-M puede verse afectado por los eventos de recombinación entre los marcadores informativos y la(s) variante(s) patogénica(s) de interés.

El diagnóstico PGT-M puede verse también afectado por el fenómeno conocido como *alele drop out* (ADO). Este es un fenómeno relativamente frecuente en PGT-M, que consiste en que uno de los alelos presentes en la muestra analizada no se detecta por un efecto estocástico. Para evitar que esto conduzca a un error en el diagnóstico, además de la variante patogénica, siempre que sea posible, se analizan marcadores asociados a la misma. Con este enfoque, el error de diagnóstico se reduce por debajo del 1%. Realizar PGT-M en embriones humanos no elimina la necesidad de pruebas prenatales estándar. En el caso de un embarazo, se recomienda una prueba prenatal para confirmar el resultado del PGT-M y determinar el genotipo fetal.

ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS

Una vez finalizada la prueba, el material genético se almacenará durante 1 año con el fin de gestionar los resultados de la prueba descrita, o si así lo consiente expresamente, se puede conservar indefinidamente con fines de investigación. En este caso, las muestras serán almacenadas en la Colección de Muestras IGLS (inscrita con el número C.0006668 en el Registro Nacional de Biobancos, siendo el Sr. Jon Aizpurua el IP), no serán cedidas a terceros, y serán utilizadas en proyectos reportados favorablemente por un Comité de Ética en Investigación relacionados con la comprensión de los mecanismos responsables de la infertilidad y la optimización de la reproducción asistida, cuya información estará a su disposición, si así lo solicita. En cualquier caso, su privacidad está asegurada. No recibirá ninguna compensación por los resultados de la investigación. Si da su consentimiento para su uso con fines de investigación, puede retirar su consentimiento en cualquier momento poniéndose en contacto con su médico. Si da su consentimiento, nunca será contactado en ningún momento con el fin de recopilar datos o muestras adicionales. Cualquiera que sea su decisión, no afectará el resultado de la prueba.

PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

De conformidad con el Reglamento (EU) 201/679 General de Protección de Datos, IGLS, con CIF B91968958, en cuanto responsable del tratamiento de sus datos, le informa que han sido obtenidos del propio interesado o del centro sanitario remitidor, siendo utilizados para la realización de la prueba diagnóstica y el estudio durante el tiempo de conservación indicado, así como a las pertinentes tareas administrativas, fiscales y contables. Únicamente serán cedidos sus datos al médico que le ha prescrito la prueba. Tiene Ud. derecho a ejercitar sus derechos sobre protección de datos, concretamente sobre si estamos tratando datos personales que les conciernen o no, a rectificar datos inexactos, o a solicitar su supresión cuando los datos no sean necesarios para los fines para los que fueron obtenidos, o retire su consentimiento respecto del estudio, así como a solicitar la portabilidad de los mismos. Puede ejercitarlos en nuestras instalaciones o contactar directamente con la delegada de protección de datos: agarcia@legitec.com. Si sus derechos no se hubieran atendido debidamente puede presentar una reclamación ante su Autoridad de Control.

Por la firma de este consentimiento, también autoriza a su médico a enviarnos la información relativa al tratamiento médico asociado al resultado de esta prueba, con el fin de completar el seguimiento clínico. Encontrará más información sobre la Política de privacidad de IGLS, junto con todos sus derechos www.igls.net

CONSENTIMIENTO

Yo, _____
(Nombre completo paciente I)

Yo, _____
(Nombre completo paciente II)

He leído y aceptado la información aportada en el presente documento. He sido debidamente informado/a sobre las indicaciones, procedimientos y riesgos probabilidades de éxito. He tenido la oportunidad de ampliar la información recibida y formular preguntas que fueron respondidas de manera satisfactoria. Manifiesto que estoy satisfecho/a con la información recibida. Presto libremente mi consentimiento para que la muestra embrionaria biopsiada sea remitida a las instalaciones de iGLS con el fin de que se realice un diagnóstico. Asimismo, acepto que los resultados de la prueba PGT (Diagnóstico Genético Preimplantacional) le sean comunicados a mi ginecólogo/a, con el fin de que éste pueda asesorarme debidamente en mi tratamiento reproducción asistida en función de los resultados del mismo.

Además, autorizo el almacenamiento de una alícuota del ADN obtenido para futuros estudios e investigaciones de esta patología.

☐ Sí

☐ No

En / /

Firma del paciente I

Firma del paciente II