



FECUNDACIÓN IN VITRO CON DIAGNOSTICO GENETICO PREIMPLANTACIONAL (DGP)

DOCUMENTO INFORMATIVO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FERTILIDAD

I. ¿En qué consiste?

El Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) es una técnica utilizada como complemento de la Fecundación in Vitro (FIV), cuyo propósito es seleccionar aquellos preembriones libres de la alteración genética o cromosómica estudiada en cada caso.

La técnica de DGP es el resultado de la combinación de:

1. Fecundación in Vitro con/sin microinyección espermática.
2. Biopsia del corpúsculo polar o de células embrionarias.
3. Técnicas de Diagnóstico Genético.

II. ¿Cuáles son las indicaciones?

Las indicaciones más frecuentes son:

A – Alteraciones genéticas paternas/maternas transmisibles:

- Enfermedades que afectan a un solo gen o monogénicas (dominantes, recesivas o ligadas al cromosoma X), cuya mutación es conocida y puede ser analizada.
- Trastornos ligados al cromosoma X, cuyo gen no es conocido o sufre cierta heterogeneidad, pero se evita con selección de sexo.
- Anomalías cromosómicas estructurales, como translocaciones recíprocas o Robertsonianas.

B – Screening aneuploidías:

- Abortos de repetición.
- Fallo repetido de Implantación.
- Edad materna avanzada

C – Otras:

- Tipaje HLA (histocompatibilidad)
- Alteraciones cromosómicas en espermatozoides

III. Procedimiento

La **Fecundación in Vitro (FIV) y la Microinyección Espermática (ICSI)** comienza habitualmente con la **estimulación de los ovarios** mediante el uso de fármacos, cuya acción es similar a la de ciertas hormonas producidas por la mujer. Los medicamentos empleados incluyen un prospecto que el paciente debe consultar, teniendo la posibilidad de solicitar al personal sanitario del Centro cualquier aclaración al respecto. La finalidad de este tratamiento es obtener el desarrollo de varios folículos, en cuyo interior se encuentran los ovocitos. Con el fin de evitar la ovulación espontánea se asocian otros tratamientos con acción hormonal.

El proceso de estimulación ovárica se controla habitualmente mediante **análisis en sangre de los niveles de ciertas hormonas ováricas y/o ecografías vaginales** que informan del número y tamaño de los **folículos** en desarrollo. Obtenido el desarrollo adecuado se administran otros medicamentos para lograr la maduración final de los ovocitos.

Muchos de los medicamentos utilizados son inyectables y su presentación permite la autoadministración por la paciente. Las dosis y pautas de administración se adaptan a las

características clínicas de cada paciente y la respuesta al tratamiento puede ser variable. Ocasionalmente se utilizan de forma asociada otros tipos de medicamentos.

Los ovocitos (ovocitos) se extraen mediante **punción de los ovarios** y **aspiración** de los folículos, bajo visión ecográfica y por vía vaginal. Esta intervención es realizada habitualmente en régimen ambulatorio y requiere **anestesia** y observación posterior durante un periodo variable.

Los **ovocitos** obtenidos se preparan y clasifican en el laboratorio. El número de ovocitos que se extraen en la punción, su madurez y calidad no puede predecirse con exactitud.

Una vez obtenidos los ovocitos, el laboratorio deberá disponer de los **espermatozoides** procedentes de la pareja, o de un donante anónimo, en los casos que así proceda. El semen se prepara en el laboratorio con el fin de seleccionar los espermatozoides más adecuados para la fecundación. Para conseguir esta última, cuando se realice ICSI, se inyectará un espermatozoide dentro de cada uno de los ovocitos maduros y morfológicamente normales que se hayan recuperado.

Al día siguiente de la FIV o ICSI se determinará el número de **ovocitos fecundados** y en los días sucesivos de cultivo se valorará el número y la calidad de los preembriones que continúen su desarrollo. Los preembriones se mantendrán en el laboratorio por un periodo de 2 a 6 días tras los que se procederá a la **transferencia de los no afectos, previo su estudio y selección**.

El tercer día después de la punción se procede a la extracción del corpúsculo polar o de una/dos células del preembrión, con el fin de analizarlas según el procedimiento genético apropiado para cada caso, que precisa entre 24 y 48 horas para emitir un diagnóstico.

La **transferencia embrionaria**, que en esta técnica se realizará entre el 4º y 6º día postpunción, consiste en el depósito de los preembriones libres de la patología analizada en la cavidad uterina a través de la vagina. Es un procedimiento ambulatorio que no precisa anestesia ni ingreso. Con la finalidad de favorecer la implantación embrionaria se prescribe también un tratamiento hormonal.

El número de preembriones transferidos al útero no puede ser superior a tres, en un ciclo. Los pacientes recibirán del equipo biomédico la información necesaria para decidir el número de preembriones que se deben transferir, con el fin de obtener el embarazo y evitar en lo posible la gestación múltiple.

Finalmente, los **preembriones viables normales para el estudio realizado** de un ciclo de DGP no transferidos, se preservarán mediante congelación. **Los posibles destinos de los preembriones criopreservados se detallan en el apartado de información legal de este documento informativo (apartado VIII).**

IV. Resultados

El conocimiento mediante DGP de las alteraciones genéticas presentes en el preembrión puede permitir la selección de preembriones no afectos para su transferencia, lo que incrementa en grado variable la probabilidad de obtener descendencia sana. La contribución del DGP a este fin depende de la indicación que justifique su aplicación.

Los factores que condicionan la probabilidad de contar con un número suficiente de preembriones de buena calidad son la edad de la paciente, las causas que han determinado la indicación del DGP y el número de ovocitos obtenidos de buena calidad. La posibilidad de embarazo depende fundamentalmente de la edad de la paciente y del número y calidad de los preembriones transferidos.

Sin embargo, hay que tener presente que no todas las pacientes que inician el tratamiento logran el desarrollo folicular adecuado para ser sometidas a punción, y no todas las que alcanzan esta fase pueden recibir transferencia de preembriones, ya que en algunos casos fracasa la obtención de ovocitos, la fecundación, o se obtiene un resultado adverso del estudio genético o fracasa el desarrollo embrionario precoz. Por ello, el rendimiento del tratamiento se puede expresar como porcentaje de gestaciones sobre el total de ciclos iniciados, sobre ciclos con punción folicular y sobre ciclos con transferencia.

El Registro de la Sociedad Española de Fertilidad de 2014 comunica una tasa de embarazos de 17,9% por ciclo iniciado, 21,5% por punción y 45,9% por transferencia.

El 80% de las gestaciones se obtienen en los tres primeros ciclos de DGP con transferencia embrionaria satisfactoria. En caso de fracaso se hace necesario discutir con el equipo asistencial la conveniencia de emprender más tratamientos.

Además, entre un 10-20% de las pacientes obtienen preembriones aptos para preservar mediante congelación, teniendo en cuenta que sólo serán congelados aquellos con características biológicas de viabilidad.

De estos preembriones congelados, un 20-30% sobreviven tras la descongelación y son válidos para su transferencia a la cavidad uterina.

V. Riesgos

Los principales riesgos de este procedimiento terapéutico son:

- 1) **Embarazo múltiple:** el riesgo de embarazo múltiple está relacionado con la edad de la mujer, el número de preembriones transferidos al útero y la calidad de los mismos.

La gestación de dos o más fetos supone un aumento de los riesgos médicos para la madre y los niños, tales como incremento de la patología del embarazo, prematuridad, bajo peso al nacimiento y complicaciones neonatales severas. La gravedad de esta complicación se incrementa de manera paralela al número de fetos.

La gestación múltiple se acompaña igualmente de un aumento de las dificultades sociales, económicas y laborales de los padres.

- 2) **Síndrome de hiperestimulación ovárica:** en ocasiones, la respuesta ovárica al tratamiento es excesiva, se desarrolla un gran número de folículos, aumenta el tamaño ovárico y se eleva considerablemente la cantidad de estradiol en sangre. Además, el desarrollo de este síndrome tiene relación directa con la administración del fármaco necesario para la maduración final de los ovocitos (HCG) y la consecución de embarazo.

Se clasifica en leve, moderada y severa, siendo esta última excepcional (menos de un 2%) y se caracteriza por acumulación de líquido en el abdomen e incluso en el tórax, así como por alteraciones de la función renal y/o hepática. En casos críticos se puede asociar a insuficiencia respiratoria o alteraciones de la coagulación.

Puede precisar hospitalización y tratamiento médico-quirúrgico y sólo excepcionalmente se hace aconsejable la interrupción del embarazo.

- 3) **Embarazo ectópico.** consiste en la implantación del preembrión fuera del útero, habitualmente en las trompas. Excepcionalmente puede coexistir con un embarazo situado en el útero. Se produce en un 3% de los casos.
- 4) **Aborto:** la incidencia de abortos es discretamente superior a la observada en embarazos espontáneos (12,4 %), y ese incremento se asocia al uso del procedimiento de ICSI.
- 5) **Edad avanzada, el consumo de tabaco y las alteraciones importantes del peso corporal** aumentan el riesgo de complicaciones durante el tratamiento, embarazo y para la descendencia, requieren adaptaciones en el tratamiento necesario para la estimulación ovárica y reducen las tasas de éxito.
- 6) **Defectos congénitos y alteraciones cromosómicas de los hijos:** con los datos actuales, en los niños nacidos de ICSI podría observarse un ligero aumento del riesgo de anomalías congénitas y cromosómicas. En los ciclos de DGP, el riesgo de que la descendencia sea portadora de alteraciones cromosómicas o genéticas sólo se reduce respecto a los genes y/o cromosomas estudiados.
- 7) **Fallos del procedimiento de DGP:**

- a. Daño del ovocito o del preembrión durante la biopsia, lo que producirá la detención de su desarrollo.

- b. El DGP presenta entre 4-8% de fallos diagnósticos, que se deben a diversas causas:

- Ocasionalmente, pueden producirse problemas en los procesos de biopsia, fijación o hibridación "in situ" que comportarían ausencia de resultados en algunos de los preembriones en estudio.

- Existe la posibilidad de no obtener un diagnóstico genético concluyente en algún preembrión debido a la complejidad de las técnicas diagnósticas utilizadas.

Por ello se recomienda realizar técnicas complementarias de diagnóstico prenatal como ecografías, amniocentesis o biopsia de corion.

- 8) **Riesgos de la anestesia** que se detallan en el consentimiento informado específico sobre esta cuestión.
- 9) **Riesgos psicológicos.** pueden aparecer trastornos psicológicos como síntomas de ansiedad y síntomas depresivos, tanto en el hombre como en la mujer. En algunos casos, pueden surgir dificultades y niveles elevados de ansiedad en el período de espera entre la aplicación de la técnica y la confirmación de la consecución o no del embarazo, así como ante los fallos repetidos de la técnica.
- 10) **Otros riesgos y complicaciones** que excepcionalmente se pueden producir:
- Intolerancia a la medicación.
 - Infección peritoneal.
 - Hemorragia por punción accidental de vasos sanguíneos.
 - Punción de un asa intestinal u otra parte de la anatomía.
 - Torsión ovárica.
 - Cancelación de la estimulación ovárica por ausencia o inadecuado desarrollo folicular o por excesiva respuesta a los tratamientos.
 - No obtención de ovocitos en la punción.
 - Deterioro de la calidad embrionaria como consecuencia de la técnica.
 - No realización de la transferencia por:
 - Ovocitos no adecuados para fecundación.
 - Ausencia de fecundación.
 - No obtención de preembriones normales o viables.
 - Imposibilidad física de la transferencia por alteraciones anatómicas del útero.
- 11) **Riesgos genéticos:** No puede descartarse completamente la presencia de enfermedades genéticas en la descendencia. Los estudios genéticos permiten solamente disminuir la frecuencia de su aparición en algunos casos.

VI. Riesgos Personalizados:

Las características médicas, sociales o laborales de cada paciente pueden suponer una modificación de los riesgos generales o aparición de riesgos específicos. En este caso serían:

VII. Información económica (si procede)

Los precios que rigen en este centro se detallan en presupuesto adjunto, significándose la imposibilidad de concretar previamente de forma exacta el coste total, debido a que los tratamientos varían en cada paciente y, muy especialmente, en función de la respuesta a la estimulación ovárica de cada mujer.

El coste económico del mantenimiento del material criopreservado (ovocitos, espermatozoides o preembriones) deberá ser asumido por los pacientes, sea cual sea la decisión sobre el destino de los mismos y durante el tiempo que estos estén depositados en el Centro.

VIII. Aspectos legales relacionados con la reproducción asistida

1.- De carácter general

El marco jurídico regulador de la reproducción humana asistida está constituido básicamente por la **Ley 14/2006 sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida**.

Las técnicas de reproducción asistida tienen como objetivo principal la solución de los problemas de esterilidad humana, para facilitar la procreación, cuando otras terapias se hayan descartado por inadecuadas o ineficaces.

También pueden utilizarse en la prevención y tratamiento de enfermedades de origen genético o hereditario, cuando sea posible recurrir a ellas con suficientes garantías diagnósticas y terapéuticas y estén estrictamente indicadas.

Sólo pueden llevarse a cabo cuando haya posibilidades razonables de éxito y no supongan riesgo grave para la salud física o psíquica de la mujer o de la posible descendencia; y siempre en mujeres mayores de edad, con plena capacidad de obrar, con independencia de su estado civil y orientación sexual. Además, deberán haber sido anterior y debidamente informadas de sus posibilidades de éxito, así como de sus riesgos y de las condiciones de dicha aplicación.

La mujer receptora de las técnicas podrá pedir que se suspendan en cualquier momento de su realización anterior a la transferencia embrionaria, debiendo atenderse su petición.

Cuando la mujer esté casada, se requerirá además el consentimiento del marido, a menos que estuvieran separados legalmente o de hecho y así conste fehacientemente. Si se trata de una pareja de hecho no casada, el consentimiento del varón prestado con anterioridad a la utilización de las técnicas, tanto si se han utilizado sus propios gametos como si proceden de donante, conllevará la determinación con aquél de la filiación correspondiente.

La mujer soltera, la viuda y la separada legalmente o de hecho, pueden ser receptoras o usuarias de las técnicas de reproducción asistida a título personal, valiéndose de semen procedente de donante, siempre que tengan más de 18 años, plena capacidad de obrar y hayan prestado su consentimiento escrito de manera libre, consciente y expresa.

2.- Información para el caso de utilización de gametos o preembriones procedentes de donante

La donación de gametos y preembriones es un contrato gratuito, formal y confidencial concertado entre el donante y el centro autorizado. Tanto el banco de gametos, como los registros de donantes y de actividad de los centros, tienen obligación de garantizar la confidencialidad de los datos de identidad de los donantes. No obstante, el centro declina toda responsabilidad sobre esta cuestión si el donante y/o los descendientes incorporaran su información genética a cualquier base de datos sin la debida protección.

Sin perjuicio de ello, las receptoras y los hijos nacidos tienen derecho a obtener información general de los donantes, que no incluya su identidad. Asimismo, en circunstancias extraordinarias que comporten peligro cierto para la vida o la salud del nacido, o cuando proceda de acuerdo con las leyes procesales penales, podrá revelarse la identidad de los donantes, con carácter restringido y sin que ello modifique nunca la filiación establecida previamente.

La elección de los donantes sólo puede realizarse por el equipo médico que aplica la técnica, y en ningún caso a petición de la receptora o la pareja. No obstante lo anterior, en todo caso el equipo médico deberá procurar la mayor similitud fenotípica e inmunológica posible con la mujer receptora.

Los donantes de los que procede el material genético han de tener más de 18 años, buen estado de salud psicofísica y plena capacidad de obrar. Su estado psicofísico debe cumplir las exigencias de un protocolo obligatorio de estudio de los donantes, que incluya sus características fenotípicas y psicológicas, así como las condiciones clínicas y determinaciones analíticas necesarias. Las pruebas genéticas a las que se somete a los donantes son limitadas, pues tan solo se llevan a cabo las aconsejadas a raíz de la historia clínica. En este caso se realizarán las siguientes: _____

No obstante, hay muchas mutaciones o alteraciones de origen genético que no pueden detectarse, por lo que no cabe descartar completamente el riesgo de transmisión de una enfermedad genética a la descendencia. Asimismo, puede ser aconsejable realizar un estudio prenatal del feto una vez conseguido el embarazo.

Ni la mujer progenitora ni el marido, cuando hayan prestado su consentimiento formal, previo y expreso a determinada fecundación con contribución de donante o donantes, podrán impugnar la filiación matrimonial del hijo nacido como consecuencia de tal fecundación, por lo que legalmente se consideran como propios a todos los efectos. De igual forma ocurrirá en estos casos con el varón no casado que hubiera firmado el consentimiento informado con anterioridad a la utilización de las técnicas.

3.- En relación con la posibilidad de tener un hijo póstumo

En caso de fallecimiento del varón, sólo podrá determinarse legalmente la filiación si el material reproductor de éste se encontrase en el útero de la mujer en la fecha de la muerte, excepto si el marido o el varón no unido por matrimonio hubiesen prestado su consentimiento en el documento de consentimiento informado de las técnicas, en escritura pública, testamento

o documento de instrucciones previas, para que su material reproductor pueda ser utilizado en los doce (12) meses siguientes a su fallecimiento para fecundar a su mujer. Este consentimiento podrá ser revocado en cualquier momento con anterioridad a la realización de las técnicas.

Asimismo, previene la ley de reproducción que se entenderá otorgado el consentimiento del varón fallecido a la fecundación post mortem de su mujer (tanto si es pareja casada o no), cuando ésta hubiera estado sometida a un proceso de reproducción asistida ya iniciado para la transferencia de preembriones constituidos con anterioridad a la fecha de fallecimiento del marido. *Desde el punto de vista médico, se considera iniciado el tratamiento cuando la paciente recibe la primera dosis de la medicación necesaria para el procedimiento.*

4.- Sobre el destino de los preembriones sobrantes criopreservados

Los **preembriones viables sobrantes** de un ciclo de Fecundación in Vitro se criopreservarán en nitrógeno líquido. El destino posterior de los preembriones congelados puede ser:

- a) La utilización por la propia mujer o, en su caso, su cónyuge femenino.
- b) La donación con fines reproductivos.
- c) La donación con fines de investigación.
- d) El cese de su conservación sin otra utilización.

a) La **utilización por la propia mujer o su cónyuge** podrá efectuarse en cualquier momento mientras la mujer reúna los **requisitos clínicamente adecuados** para la realización de la técnica de reproducción asistida (lo que constituye el plazo máximo de conservación). En caso de pareja separada, si la mujer deseara utilizarlos para su reproducción personal habría de contar con el consentimiento del ex-marido para la nueva transferencia que hubiera de realizarse, ya que los hijos serían de ambos.

b) La **donación con fines reproductivos se puede llevar a cabo si la mujer no superaba los 35 años cuando se realizó la congelación** y los preembriones pueden ser donados a mujeres o parejas estériles que los necesiten. La donación es **voluntaria, gratuita, anónima y altruista** y precisa de un **consentimiento escrito específico previo y actualización de serologías**. Las receptoras y los hijos nacidos tienen derecho a obtener información general de los donantes, que no incluya su identidad. En circunstancias extraordinarias que comporten peligro cierto para la vida o la salud del nacido, o cuando proceda de acuerdo con las leyes procesales penales, podrá revelarse la identidad de los donantes, con carácter restringido y sin que ello modifique nunca la filiación establecida previamente.

c) En la **donación con fines de investigación** los preembriones se ceden de forma altruista para proyectos de investigación biomédica en centros especialmente autorizados y con proyectos concretos también autorizados. El ejercicio efectivo de esta opción conllevará la suscripción de un consentimiento adicional y específico en el que se expliquen los fines que se persigan con la investigación y sus implicaciones, y que hará referencia expresa también a la utilización de la técnica o técnicas concretas que vayan a aplicarse (Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).

d) El **cese de su conservación sin otra utilización**, sólo será aplicable **una vez finalizado el plazo máximo de conservación** sin que se haya optado por los otros destinos posibles. **El plazo máximo de conservación** se establecerá por los responsables médicos con el dictamen favorable de especialistas independientes y ajenos al centro, cuando consideren que la mujer receptora no reúne los requisitos clínicamente adecuados para la práctica de la técnica de reproducción asistida.

El coste económico del mantenimiento del material criopreservado (ovocitos, espermatozoides o preembriones) deberá ser asumido por los pacientes, durante el tiempo que estos estén depositados en el Centro Médico.

5.- Obligación de renovación del consentimiento respecto de los preembriones criopreservados

Cada **dos años** como mínimo se solicitará de la mujer o de la pareja progenitora la **renovación o modificación del consentimiento**. Si la mujer o pareja progenitora dejara de firmar la renovación periódica de su consentimiento, tras dos solicitudes consecutivas del centro realizadas de forma fehaciente (burofax con acuse de recibo, carta certificada con acuse

de recibo, telegrama con acuse de recibo, carta notarial, etc.), los preembriones **quedarán a disposición de este centro**, que podrá destinarlos a cualquiera de los fines citados en el apartado 3, manteniendo las exigencias de confidencialidad y anonimato establecidas, así como la gratuidad y ausencia de ánimo de lucro.

IX. Aspectos legales particulares sobre el diagnóstico genético preimplantacional (DGP)

La ley 14/2006, sobre técnicas de reproducción asistida, considera el DGP una técnica complementaria de la fecundación «in Vitro» y de la ICSI, que va dirigida a satisfacer uno de sus objetivos básicos como es la prevención y tratamiento de enfermedades de origen genético, siempre que existan las garantías diagnósticas y terapéuticas suficientes y sean debidamente autorizadas.

En esta norma, el régimen legal para llevar a cabo el DGP contempla dos situaciones diferentes, en función del régimen de autorización que se establece (art. 12):

1).- Sin necesidad de previa autorización administrativa.- En la ley se prevé la autorización directa de la técnica en dos casos, en los que bastará simplemente con que el centro comunique su realización a la autoridad sanitaria correspondiente (la de su Comunidad Autónoma), que habrá de informar a su vez a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida: a) la detección de enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales, con objeto de llevar a cabo la selección embrionaria de los preembriones no afectos para su transferencia; b) la detección de otras alteraciones que puedan comprometer la viabilidad del preembrión (cromosopatías fundamentalmente).

2).- Con exigencia de autorización administrativa expresa.- Para el resto de situaciones en las que pueda plantearse la selección de preembriones mediante DGP, la ley condiciona su realización a la aprobación expresa, caso a caso, de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe preceptivo favorable de la citada Comisión Nacional, que deberá evaluar las características clínicas, terapéuticas y sociales de cada caso.

Dentro de esta segunda vía de autorización, incorpora también la autorización del DGP extensivo o con finalidad terapéutica para terceros, estableciendo que la aplicación de las técnicas de DGP, combinadas con la determinación de antígenos de histocompatibilidad de los preembriones «in Vitro» con fines terapéuticos para terceros, requerirá igualmente de la autorización expresa, caso a caso, de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe preceptivo favorable de la Comisión referida.

X. Alternativas ante el fracaso de la técnica

Si después de haber realizado uno o varios intentos de microinyección espermática con DGP no se ha conseguido el embarazo, puede ser aconsejable adoptar, tras la oportuna reflexión, alguna de las siguientes alternativas:

- Volver a iniciar el tratamiento.
- Profundizar en estudios complementarios.
- Aplicar modificaciones a la técnica utilizada.
- Realizar nuevos tratamientos con gametos donados (ovocitos y/o espermatozoides).
- Utilizar preembriones donados.
- Desistir de los tratamientos de reproducción asistida.

El contenido del presente documento refleja el estado actual del conocimiento, y por tanto, es susceptible de modificación en caso de que así lo aconsejen nuevos hallazgos o avances científicos.

En _____ a _____ de _____ de _____

Fdo. El/La Médico/a(Col.nº

) Firma Paciente

Firma Pareja

Firma de los interesados