Pruebas genéticas para la reproducción

2025

ANÁLISIS PRECONCEPCIONAL

El cariotipo (análisis cromosómico) examina el número y la estructura de los cromosomas en las células. Las personas con problemas de fertilidad tienen una mayor probabilidad de presentar anomalías cromosómicas numéricas o estructurales. El análisis cromosómico puede ser útil para identificar la causa de la infertilidad y ofrecer a las parejas diversas opciones reproductivas, entre ellas el test genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A) o para reorganizaciones estructurales (PGT-SR), la donación de gametos o la adopción.

ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, Mcheik S, Peramo B, Quenby S, Nielsen HS, van der Hoorn ML, Vermeulen N, Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. Hum Reprod Open. 2023 Mar 2;2023(1):hoad002. doi: 10.1093/hropen/hoad002. PMID: 36873081; PMCID: PMC9982362.

El cribado de portadores permite evaluar el riesgo reproductivo para una selección de enfermedades autosómicas recesivas y ligadas al cromosoma X. Los portadores de estas enfermedades suelen ser asintomáticos y pueden no tener antecedentes familiares previos, pero pueden transmitir la enfermedad a su descendencia en determinadas circunstancias. Se estima que entre 1 y 2 de cada 100 parejas presentan un riesgo aumentado de estas enfermedades. El cribado de portadores se recomienda en la etapa preconcepcional para ayudar a las parejas o a las personas a tomar decisiones reproductivas informadas cuando se identifica un riesgo. Las pruebas de cribado de portadores pueden ser dirigidas o universales. El cribado dirigido se basa en los antecedentes familiares de la persona o en enfermedades con mayor prevalencia en determinadas poblaciones (p. ej., la betatalasemia en Chipre o la enfermedad de Tay-Sachs en la población asquenazí). El cribado universal de portadores permite el cribado simultáneo de múltiples enfermedades genéticas con independencia de la ascendencia o el origen geográfico.

Henneman L et al., Responsible implementation of expanded carrier screening. Eur J Hum Genet. 2016 Jun;24(6):e1–e12. doi: 10.1038/ejhg.2015.271. Epub 2016 Mar 16. Erratum in: Eur J Hum Genet. 2017 Nov;25(11):1291.

Committee Opinion No. 690.Summary:. Carrier screening in the age of genomic medicine. Obstet Gynecol 2017;129:e35–40. doi:10.1097/AOG.0000000000001947Gregg AR et al., ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2021 Oct;23(10):1793–1806).

El análisis de la premutación del X frágil estudia el gen FMR1, localizado en el cromosoma X, para evaluar el número de repeticiones CGG. Las mujeres portadoras de una premutación (55–200 repeticiones CGG) en el gen FMR1 tienen un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad conocida como insuficiencia ovárica primaria asociada al X frágil (FXIOP), caracterizada por una disminución de la función ovárica a una edad temprana. Aproximadamente el 20% de las mujeres portadoras de la premutación puede desarrollar FXIOP. Las guías de la ESHRE sobre el manejo de mujeres con insuficiencia ovárica prematura (IOP) indican que «el análisis de la premutación del X frágil está indicado en todas las mujeres diagnosticadas de IOP».

European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlaisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod. 2016 May;31(5):926–37. doi: 10.1093/humrep/dew027. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27008889.

El estudio de fibrosis quística (FQ) se recomienda en varones con azoospermia obstructiva idiopática, según la guía conjunta de la AUA/ASRM. Además, los pacientes con ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes también pueden beneficiarse de esta prueba, ya que se detectan variantes en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) hasta en el 80% de los varones con esta afección.

Schlegel, P. N., Sigman, M., Collura, B., De Jonge, C. J., Eisenberg, M. L., Lamb, D. J., Mulhall, J. P., Niederberger, C., Sandlow, J. I., Sokol, R. Z., Spandorfer, S. D., Tanrikut, C., Treadwell, J. R., Oristaglio, J. T., & Zini, A. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. Fertility and Sterility, 2021, Volume 115, Issue 1, 54 – 61.

El estudio de microdeleciones del cromosoma Y examina una región del cromosoma Y conocida como el factor de azoospermia (AZF), que contiene genes responsables de la producción de espermatozoides en el varón. Las microdeleciones del cromosoma Y presentan una incidencia elevada en varones infértiles, y su estudio está recomendado en personas con azoospermia (ausencia de espermatozoides) u oligozoospermia (recuento bajo de espermatozoides).

Krausz C, Navarro-Costa P, Wilke M, Tüttelmann F. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: State of the art 2023. Andrology. 2023 Sep 6. doi: 10.1111/andr.13514. Epub ahead of print. PMID: 37674303.

ANÁLISIS PREIMPLANTACIONAL

El test genético preimplantacional (PGT) permite el análisis genético de embriones generados mediante técnicas de reproducción asistida (TRA). Habitualmente, el PGT estudia un pequeño número de células biopsiadas de la porción extraembrionaria de los embriones en desarrollo, entre los días 5 y 7 tras la fecundación. El PGT puede tener diferentes finalidades:

1. **Aneuploidías (PGT-A):** El PGT-A se emplea para identificar anomalías cromosómicas numéricas (aneuploidías) en los embriones antes de su transferencia al útero. Esta prueba ayuda a detectar anomalías que podrían comprometer el potencial de desarrollo o dar lugar a gestaciones cromosómicamente anómalas, con el consiguiente riesgo de aborto. Las indicaciones del PGT-A incluyen la edad materna avanzada (EMA), el fallo de implantación recurrente, el factor masculino grave y las parejas con cariotipos normales que han sufrido abortos de repetición (AR).

   ESHRE PGT-SR/PGT-A Working Group; Coonen E, Rubio C, Christopikou D, Dimitriadou E, Gontar J, Goossens V, Maurer M, Spinella F, Vermeulen N, De Rycke M. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of structural and numerical chromosomal aberrations. Hum Reprod Open. 2020 May 29;2020(3):hoaa017. doi: 10.1093/hropen/hoaa017. PMID: 32500102; PMCID: PMC7257111.,

   ESHRE Working Group on Recurrent Implantation Failure; Cimadomo D, de Los Santos MJ, Griesinger G, Lainas G, Le Clef N, McLernon DJ, Montjean D, Toth B, Vermeulen N, Macklon N. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. Hum Reprod Open. 2023 Jun 15;2023(3):hoad023. doi: 10.1093/hropen/hoad023. PMID: 37332387; PMCID: PMC10270320.

2. **Reorganizaciones estructurales (PGT-SR):** El PGT-SR se emplea para estudiar los embriones de parejas en las que uno o ambos progenitores son portadores de una reorganización estructural. Las reorganizaciones estructurales más frecuentes incluyen: translocaciones recíprocas, translocaciones robertsonianas e inversiones. El objetivo de esta prueba es identificar los embriones cromosómicamente normales o que han heredado la reorganización equilibrada de su progenitor.

   ESHRE PGT-SR/PGT-A Working Group; Coonen E, Rubio C, Christopikou D, Dimitriadou E, Gontar J, Goossens V, Maurer M, Spinella F, Vermeulen N, De Rycke M. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of structural and numerical chromosomal aberrations. Hum Reprod Open. 2020 May 29;2020(3):hoaa017. doi: 10.1093/hropen/hoaa017. PMID: 32500102; PMCID: PMC7257111.

3. **Enfermedades monogénicas (PGT-M):** El PGT-M se emplea para estudiar la transmisión de enfermedades genéticas hereditarias a los embriones. El PGT-M es una opción para aquellos pacientes con riesgo de transmitir a su descendencia una enfermedad autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X. El PGT-M también se utiliza para el estudio de variantes patogénicas en el ADN mitocondrial (ADNmt), así como para la tipificación del antígeno leucocitario humano (HLA).

   ESHRE PGT-M Working Group; Carvalho F, Moutou C, Dimitriadou E, Dreesen J, Giménez C, Goossens V, Kakourou G, Vermeulen N, Zuccarello D, De Rycke M. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders. Hum Reprod Open. 2020 May 29;2020(3):hoaa018. doi:10.1093/hropen/hoaa018. PMID: 32500103; PMCID: PMC7257022.

   ESHRE PGT Consortium Steering Committee; Carvalho F, Coonen E, Goossens V, Kokkali G, Rubio C, Meijer-Hoogeveen M, Moutou C, Vermeulen N, De Rycke M. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT. Hum Reprod Open. 2020 May 29;2020(3):hoaa021. doi: 10.1093/hropen/hoaa021. PMID: 32524036; PMCID: PMC7257038.

ANÁLISIS PRENATAL

La evaluación genética fetal durante el embarazo es especialmente relevante en los casos de alto riesgo o tras TRA. Las pruebas prenatales pueden dividirse en:

Prueba prenatal no invasiva (TPNI): Se realiza sobre el ADN fetal (ADN libre circulante) presente en la sangre materna. La toma de muestra puede realizarse a partir de la semana 10 de gestación. El TPNI puede emplearse para estudiar las alteraciones cromosómicas numéricas que podrían dar lugar al nacimiento de bebés con determinados síndromes cromosómicos (como el síndrome de Down, que se produce cuando un bebé presenta tres copias del cromosoma 21). El TPNI también puede utilizarse para el estudio de determinadas enfermedades monogénicas o para la confirmación de resultados del PGT-A. A pesar de la elevada sensibilidad y especificidad del TPNI, se trata de una prueba de cribado para las aneuploidías fetales más frecuentes y no se considera una prueba diagnóstica.

American College of Obstetricians and Gynecologists' (ACOG) clinical recommendations for Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities (ACOG Practice Bulletin No. 226. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2020;136:e48–69, Hui, L., Ellis, K., Mayen, D., Pertile, M.D., Reimers, R., Sun, L., Vermeesch, J., Vora, N.L. and Chitty, L.S. (2023)

Position statement from the International Society for Prenatal Diagnosis on the use of non-invasive prenatal testing for the detection of fetal chromosomal conditions in singleton pregnancies. Prenatal Diagnosis, 43: 814–828. https://doi.org/10.1002/pd.6357

Prueba prenatal invasiva: prueba genética realizada sobre muestras fetales obtenidas mediante técnicas invasivas, entre las que se incluyen: la biopsia de vellosidades coriales (BVC), realizada entre las semanas 11 y 14 de gestación sobre tejido placentario (vellosidades coriales); la amniocentesis, realizada entre las semanas 15 y 20 de gestación mediante aspiración de líquido amniótico que rodea al feto; y la cordocentésis, obtención de sangre fetal (SF) realizada después de la semana 18 de gestación. Entre las indicaciones de la prueba prenatal invasiva se incluyen un riesgo aumentado en el TPNI, los antecedentes médicos de la pareja, la EMA, la ansiedad parental y las gestaciones conseguidas mediante TRA.

En función de la indicación médica, pueden realizarse diversas pruebas genéticas sobre la muestra prenatal obtenida:

1. **Análisis cromosómico:** Puede realizarse mediante dos pruebas independientes: la PCR cuantitativa fluorescente (QF-PCR) y el cariotipo. Concretamente, la QF-PCR permite la detección rápida de las alteraciones numéricas cromosómicas más frecuentes (que afectan a los cromosomas 13, 18, 21, X e Y). Estas anomalías numéricas suelen ser compatibles con la vida, pero pueden dar lugar a enfermedades genéticas graves. El cariotipo evalúa tanto las variaciones numéricas como estructurales en los 46 cromosomas.
2. **Variantes en el número de copias y polimorfismos de un solo nucleótido (SNP):** La hibridación genómica comparada mediante microarrays (array-CGH) para la detección de variantes submicroscópicas en el número de copias, o el array de SNP para la identificación de SNP, que también pueden ser causantes de enfermedades genéticas graves.
3. **Secuenciación génica:** estudio de mutaciones dirigido, paneles génicos, secuenciación del exoma o secuenciación del genoma para el estudio de mutaciones génicas relacionadas con malformaciones fetales y asociadas a enfermedades genéticas.

Van den Veyver IB, Chandler N, Wilkins-Haug LE, Wapner RJ, Chitty LS. International Society for Prenatal Diagnosis Updated Position Statement on the use of genome-wide sequencing for prenatal diagnosis. Prenat Diagn. 2022; 42(6): 796–803. https://doi.org/10.1002/pd.6157

Nota: Debido a la normativa nacional, la disponibilidad y las características de las pruebas pueden variar. Y puede ser necesaria una carta de derivación de un especialista o la aprobación de un comité científico.

Disclaimer: The English version, being the language in which the original ESHRE® document is published, shall always prevail.