

**Asesoramiento Genético
previo a los
Procedimientos de Reproducción Asistida
en la era de la Citogenómica**



Dr. Roberto Coco

Los defectos congénitos son anomalías estructurales y funcionales que pueden causar distintos grados de discapacidad y hasta la muerte del individuo. Están presentes desde su formación por lo que son considerados anomalías del desarrollo y tienen diferentes orígenes: cromosómico, multifactorial, monogénico y teratogénico. Las anomalías cromosómicas son más prevalentes al comienzo del embarazo y producen más del 50% de los abortos del primer trimestre y también se las encuentra en un tercio de los fetos con malformaciones mayores detectados por ecografía en el segundo trimestre. Alrededor del 3 % de los recién nacidos tiene una malformación mayor y en la Argentina constituye la segunda causa de mortalidad infantil y es también responsable del 30% de las internaciones en hospitales pediátricos, seguramente similar al resto de los países latinoamericanos. Por lo que en el humano existe un riesgo base de 3% que tienen todas las parejas en momento de tener hijos, que por supuesto es mayor si se tiene en cuenta los trastornos que aparecen en vida adulta o más tardía.

La planificación de los embarazos, la consulta preconcepcional y la detección oportuna de factores de riesgo permiten prevenir los defectos congénitos. El conocimiento y divulgación de factores de riesgo como el consumo de medicamentos, drogas y alcohol, así como la prevención y el tratamiento de infecciones maternas y el control de enfermedades como la diabetes, constituyen sus pilares fundamentales. Por otro lado, una dieta adecuada y suficiente y la suplementación con ácido fólico han demostrado ser útiles para disminuir la ocurrencia y la recurrencia de algunos defectos entre ellos los defectos del tubo neural.

En el imaginario de las parejas que acceden a la ayuda de las técnicas de reproducción asistida, en la cual se tiene la posibilidad de verificar el normal desarrollo del ovocito fecundado, existe la creencia que todos nacimientos culminarán en un bebé normal. Indudablemente la responsabilidad médica del equipo que ayuda al establecimiento del embarazo es mayor que el de los toco-ginecólogos que reciben a mujeres ya embarazadas sin ayuda médica. Sin lugar a dudas, hay más oportunidad que el equipo biomédico ayude a planificar un embarazo, cuya finalidad es minimizar los riesgos durante la gestación y los nacidos. Desde los comienzos de la Fecundación In Vitro, se temía que el desarrollo de los primeros estadios del desarrollo in vitro pudiera ser mutagénico. Al no observarse un aumento de las mutaciones dominantes y recesivas de novo fue tranquilizando y entusiasmando a los especialistas para que continuaran con los programas de reproducción asistida. Se calcula al presente unos siete millones de nacidos con ayuda de la tecnología reproductiva. Si bien la mayoría son saludables, se estima un aumento del 30-40% de nacidos con malformaciones congénitas [1-9]. Sin embargo, no existen estudios prospectivos epidemiológicos sistemáticos que nos permita aseverar el riesgo incrementado de enfermedades genéticas detectables al nacimiento o durante el transcurso de la vida y en vida de sus descendientes.

La importancia de la genética en la práctica reproductiva comienza a partir de la estandarización de los estudios cromosómicos en la década del 60, o sea mucho antes de la implementación de la Fecundación In Vitro. Autores de la talla como de Anne Chandley [10] sostenían que prácticamente todos los trastornos genéticos pueden interferir con la fertilidad, directa o indirectamente, y que antes de intentar cualquier procedimiento terapéutico para revertir la infertilidad, se debería descartar la existencia de causas genéticas, debido a que la misma podría ser un mecanismo de selección para evitar nacidos con trastornos. Sin embargo en la medida que se fue evidenciando que la tecnología reproductiva podía revertir la infertilidad, países con bajos recursos económicos como los nuestros, para disminuir costos, fueron abandonando la evaluación genética de la pareja infértil. Sin dudas la medicina ya está girando hacia una medicina predictiva, pero la falta de asignación de recursos en nuestro continente dificulta su aplicación.

En los congresos internacionales de sociedades afines a la reproducción y genética, los temas sobresalientes son los tests preconcepcionales y preimplantatorios. Los tests preconcepcionales van dirigidos a la pesquisa de mutaciones recesivas y los preimplantatorios a la selección de blastocistos sin aneuploidías. Los tests genéticos que se hacen en el ADN de leucocitos de sangre periférica o raspado de mucosa yugal no aseveran la inexistencia de mutación alguna en las células germinales. Entonces es necesario recalcar que ambos solo minimizan parcialmente el potencial riesgo genético que existe para todo nacido.

El fallo Perruche [11] al inicio del siglo sentó Jurisprudencia en Francia sobre el derecho que tiene todo nacido a nacer bien y desde entonces cada vez son más frecuentes los pleitos por el nacimiento de niños con trastornos congénitos, quienes fueron concebidos con ayuda médica. Asistimos a la paradoja que las prácticas de reproducción asistida fueran condenadas por ser eugenésicas, mientras que en la actualidad conllevan falsamente la exigencia de ser eugenésica. La eugenesia hoy es una exigencia en la Reproducción Asistida, y en caso de no cumplirse podría ser interpretada como falta de responsabilidad médica. La reciente condena en Argentina a un centro de reproducción asistida, acreditado por RedLara, que realizó una embriodonación es un ejemplo de ello [12]. El semen de banco utilizado fue evaluado para 29 mutaciones de fibrosis quística y fue negativo para todas ellas. La donante mujer solo fue evaluada con la mutación delta F 508, una de las más frecuente en los pacientes afectados por fibrosis quística. Debemos recalcar que como el donante de semen no portaba ninguna de las mutaciones ensayadas, no era necesario realizar las mismas mutaciones en la donante, ya que si portaba alguna de ellas no implicaba mayor riesgo para tener un bebé afectado con fibrosis quística. El estudio molecular efectuado en el bebé evidenció que solo portaba la mutación G542X. Como en la donante no se había ensayado la misma, se infirió que la donante la debe haber aportado. Ahora bien, para que el niño sea afectado debe tener dos mutaciones para el mismo gen. Si se ha inferido que la donante proveyó la mutación G542X, la otra no identificada debe haber sido aportada por el semen utilizado. Sin embargo, el banco de semen fue sobreseído por haber realizado un mayor número de mutaciones, mientras que el centro que realizó el tratamiento y seleccionó a la donante, fue condenado por considerar los jueces una falta de responsabilidad médica no haber realizado el mismo tipo de evaluación realizado en la donante: Increíble pero real!

Como cada vez más adquiere relevancia el “*derecho a nacer bien*” y “*la mayor responsabilidad de los equipos biomédicos*” que ayudan a establecer el embarazo con la utilización de la tecnología reproductiva con gametos propios o de terceras partes, es casi mandatorio en época actual de la genómica, informar a los pacientes cómo pueden minimizar los riesgos genéticos a los que podrían estar expuestos, aunque no tengan mayor riesgo genético por falta de antecedentes familiares, raza o etnia.

La pesquisa de mutaciones recesivas “*carrier genetic testing*” y la prueba genética preimplantatoria para el screening de aneuploidias “PGT-A / PGS “ en blastocistos son estrategias cada vez más difundidas y aceptadas, tanto por los especialistas y los pacientes.

El PGT-A /PGS o cariotipo molecular del trofoblasto permite inferir la constitución cromosómica del blastocisto, pero no asegura la del futuro embrión-feto-nacido, ya que el trofoblasto es ajeno a la diferenciación del futuro embrión que ocurrirá su inicio a los diez días de haber sido transferido, o sea recién cuando el blastocisto haya completado la anidación o concepción.

El *carrier genetic testing* dirigido, mínimo o ampliado les permite a las parejas obtener información en cuanto a si son portadoras de mutaciones recesivas. Se estima que cada individuo puede tener en promedio unas cinco mutaciones recesivas. El inconveniente es cuando una de esas mutaciones para un determinado gen es compartida con la pareja con la que se desea tener un hijo, ya que uno de cada cuatro podría heredar los dos genes mutados y manifestar la enfermedad recesiva, uno de cada cuatro podría no heredar ninguna de las dos mutaciones de los progenitores y no manifestará enfermedad y uno de cada dos podría heredar la mutación de alguno de los dos progenitores y no manifestará tampoco la enfermedad. La probabilidad que una pareja no consanguínea tenga mutaciones para un mismo gen, basada en los datos recogidos en parejas que han realizado un cribado expandido, con gametas propias o de terceros, se estima en 1/1250. O sea que solo uno de las 1249 podrá beneficiarse con la posibilidad de recurrir a ulteriores diagnósticos prenatales con fines preventivos.

Algunas sociedades científicas de países desarrollados se han manifestado a favor de comunicar la posibilidad de realizar las mencionadas estrategias para disminuir el riesgo de nacidos con enfermedades recesivas y aneuploidías cromosómicas, aún sin haber podido ponderar la relación costo/beneficio [13-15].

Pesquisa de portadores de mutaciones recesivas/ “carrier genetic testing”:

El propósito de su realización es saber si la pareja asintomática es portadora de una mutación para un mismo gen, el cual se traduce con un 25% de riesgo para tener un hijo afectado. Se estima que cada individuo puede tener en promedio unas cinco mutaciones recesivas. Las parejas consanguíneas tienen más probabilidades de compartir las mismas mutaciones.

Existen tres tipos de pesquisa:

- **dirigida** a un determinado gen por existir antecedentes familiares de una determinada enfermedad recesiva o por pertenecer a una determinada etnia o población.
- **Mínima:** se estudia la presencia de mutaciones de las enfermedades más frecuentes en la población o de enfermedades graves que requieren tratamientos crónicos.
- **Ampliada:** permite a las parejas obtener información en cuanto a si son portadoras de la mayoría de las mutaciones de las enfermedades recesivas más frecuentes y/o graves. Existen ampliados en el mercado internacional que comprenden 30, 50, 150, 350 y 650 enfermedades recesivas. En general, por consenso entre las sociedades científicas afines, deben tener una frecuencia mutacional mayor o igual al 1%, expresar fenotipos que afectan la calidad de vida por causar discapacidad física y/o intelectual, por requerir atención médica o quirúrgica crónicamente desde muy temprana edad y ser factibles de detección prenatal o en etapa pre-implantatoria, con el propósito de optimizar el nacimiento.

Estudio del Cariotipo: se realiza mediante el cultivo de linfocitos de sangre periférica para el estudio de los cromosomas en metafases. En la población con dificultades reproductivas va dirigido a detectar la presencia de alteraciones estructurales balanceadas y/o de mosaicismos con dos o más líneas celulares, generalmente de los cromosomas sexuales.

Proporción de niños nacidos con malformaciones congénitas

En la población general de recién nacidos vivos un 3% tienen malformaciones congénitas, pero no todas de origen genético. El 50% de las malformaciones es de origen incierto. Dentro de las anomalías genéticas clásicas: 0.6% se debe a anomalías cromosómicas, 0.4% se debe a anomalías monogénicas (dominantes, recesivas y ligadas al X) y 0.5% se debe a anomalías poligénicas. Las enfermedades genéticas no clásicas (las dinámicas, mitocondriales y por imprinting) son muy raras.

En la población de nacidos vivos post Técnicas de Reproducción Asistida está estimado, pero no corroborado, un aumento de nacidos con malformaciones congénitas del 30% respecto del de la población general de recién nacidos. De corroborarse dicha estimación, el incremento podría deberse a un trastorno genético subyacente en la pareja infértil o al procedimiento per se en cualquiera de sus etapas, tanto con gametos propios o donados. Por lo tanto, para minimizar esos riesgos, conviene realizar la evaluación del factor genético de la pareja proveedora de los gametos y maximizar los controles de calidad en todas las etapas del procedimiento de reproducción asistida.

Factores de riesgo específicos:

Las personas portadoras de **mutaciones dominantes** tienen un riesgo de 50% de transmitir la mutación a su descendencia. Como es conocido que las mutaciones dominantes tienen penetrancia y expresión variables, el fenotipo resultante no siempre tiene manifestación completa, o sea que pueden o no presentar los rasgos o síntomas característicos.

Las personas portadoras de **mutaciones recesivas** son normales y tienen riesgo de transmitirla a la descendencia sin producir inconvenientes, a menos que su pareja también sea portadora de una mutación para el mismo gen, y en ese caso la pareja tendrá un riesgo de 25% para tener un hijo afectado con una mutación recesiva.

Las mujeres portadoras de **mutaciones recesivas ligadas al cromosoma X** generalmente son normales y la mitad de sus hijos varones pueden ser afectados si heredan el X mutado, mientras que la mitad de las mujeres generalmente son normales.

Las mujeres portadoras de **mutaciones dominantes ligadas al cromosoma X** tienen riesgo de 50% de transmitir la mutación a sus hijos, tanto varones como mujeres.

Los varones de **mutaciones dominantes ligadas al X**, tienen riesgo de transmitir la enfermedad a sus hijas, pero no a sus hijos.

Finalmente los trastornos **poligénicos o multifactoriales** tienen riesgo para descendencia afectada siempre que haya un ambiente propicio para su manifestación. No tiene el patrón de herencia de las monogénicas y el riesgo de recurrencia dependerá de acuerdo al número de afectados previos, siendo de 5% luego de un afectado y del 15% luego de dos. Los defectos de cierre de tubo neural son ejemplos de herencia multifactorial. La suplementación con ácido fólico disminuye casi a cero los defectos de cierre a todo lo largo de la columna vertebral.

Los varones portadores de **anomalías numéricas de los cromosomas autosómicos y sexuales** generalmente son estériles por causar detención de la meiosis, excepto el varón XYY que puede ser fértil y no tiene riesgo en la transmisión de los dos cromosomas Y. El varón fértil con cariotipo XXY en realidad es un mosaico con una línea normal a nivel gonadal o porque la espermatogonia madre pierde el X extra antes de entrar en meiosis, o sea que no hay más riesgo de transmisión de los dos X. En cambio, las mujeres XXX tienen un 50% de riesgo para originar mujeres XXX o varones XXY. Las mujeres con trisomía 21 libre son fértiles y tienen riesgo de 50% para tener hijos con Síndrome de Down. En cambio, los varones Down son estériles.

Las mujeres con cariotipo 45,X o con anomalías estructurales del X generalmente tienen gónadas rudimentarias y amenorrea primaria.

Los varones con **anomalías estructurales del cromosoma Y** que implica deficiencia parcial del brazo largo del Y generalmente no producen espermatozoides.

Las mujeres y los varones portadores de **translocaciones recíprocas** (intercambios de segmentos cromosómicos entre cromosomas no homólogos) tienen un riesgo teórico de 80% para producir gametos con desbalances cromosómicos por segregaciones anormales del cuadrivalente meiótico que forman durante la meiosis. El riesgo empírico coincide o es peor que el teórico.

Las mujeres y varones portadores de **translocaciones Robertsonianas** (fusiones céntricas entre cromosomas acrocéntricos) tienen un riesgo teórico para producir gametos con desbalances cromosómicos por segregaciones anómalas del trivalente que forman durante la meiosis, pero el riesgo empírico generalmente es mucho menor que el teórico y además ser diferente según el género. En los varones portadores es mucho más benevolente que en las mujeres.

Las mujeres y varones portadores de **inversiones cromosómicas** (inversión intersticial de un segmento del cromosoma) tienen un riesgo teórico de 66% de originar gametos con desbalances cromosómicos debido a intercambios asimétricos o a mala separación predispuesto por el bucle meiótico que forman durante la meiosis. Sin embargo, el riesgo empírico casi siempre es menor que el teórico y depende del tamaño de la inversión y del cromosoma involucrado.

- Las mujeres y varones con cariotipos normales pueden tener riesgo para la producción de gametos aneuploides, con un cromosoma de más o de menos, tanto autosómico como sexual.
- Está bien reconocido que con aumento de la edad de las mujeres, aumenta la proporción de ovocitos aneuploides, pero también es verdad que la mayoría de las gestas aneuploides de cromosomas enteros son letales, perdiéndose la mayoría en la etapa preimplantatoria o embrionaria. Las aneuploidías de los cromosomas

autosómicos son más letales que la de los cromosomas sexuales. La tasa de espermatozoides aneuploides no aumenta con la edad como sucede con los ovocitos, pero si está reconocido el aumento de mutaciones dominantes con el aumento de la edad paterna.

- Es importante señalar que las deficiencias o trisomías parciales de cromosomas no son tan letales como las deficiencias o trisomías completas. Es por ello importante descartar la existencia de rearrreglos estructurales balanceados en la pareja, ya que se traducirían con mayor riesgo para la descendencia.
- Las parejas consanguíneas tienen más probabilidades de compartir mutaciones recesivas para un mismo gen que se traduciría en un mayor riesgo para tener hijos con enfermedades recesivas. Ciertas poblaciones pequeñas como así ciertas etnias con más endogamia tienen más riesgo de portar las mismas mutaciones.
- La mayoría de las personas es portadora de mutaciones recesivas, pero la probabilidad de aparearse con una pareja con mutaciones para el mismo gen es poco probable, a menos que exista antecedentes familiares por ambas ramas, algún grado de parentesco o pertenecer a determinadas poblaciones o etnias con alto grado de endogamia. No existen aún datos fidedignos de la estimación de dicha probabilidad. Previo a la secuenciación masiva en paralelo (NGS), que permiten detectar miles de mutaciones recesivas, se asesoraba a las parejas no consanguíneas y sin antecedentes familiares de algunas de ellas, con un riesgo de ocurrencia menor o igual a 1/1000.

Por todo lo expuesto, debería ser mandatorio descartar la potencial causa genética de la infertilidad, evaluando físicamente a la pareja, realizando estudios complementarios y los tests genéticos pertinentes.

Qué estudios deberían realizar los pacientes infértiles previo a intentar revertir la infertilidad?

Las parejas infértiles con o sin antecedentes familiares deberían realizar los siguientes estudios:

- 1) cariotipo de la pareja :** porque la prevalencia de anomalías en la población general de recién nacidos vivos es 0.6%, en las parejas que acceden a las TRAs entre 3 y 5%, en los varones estériles y/o infértiles entre 5 y 15% y en las mujeres estériles y/ o infértiles hasta un 30%. Es muy importante saber el tipo de anomalía, ya que algunas certifican esterilidad, mientras que otras se traducen con riesgo para la descendencia. Se debe recalcar que las anomalías numéricas, tanto autosómicas como sexuales interfieren con el desarrollo de la gametogénesis, y que los rearrreglos estructurales balanceados si no detienen a la gametogénesis, tienen más riesgo para producir gametos con desbalances parciales de segmentos cromosómicos que no siempre son letales y serían responsables de nacidos malformados. Por lo tanto saberlo indicaría que son candidatos para el diagnóstico prenatal con fines preventivos por el mayor riesgo para nacidos con trastornos y si requieren de FIV completarlo con un PGT-A.
- 2) microdeleciones AZF:** porque en los varones con oligo-asteno-teratozoospermia (OAT) severa entre un 5 y 10% tienen microdeleciones AZF. Saber el tipo de microdelección legitimaría la pesquisa de espermatozoides en biopsia testicular para realizar un ICSI. La deficiencia de las zonas AZFa, AZFb y AZFc como así la deficiencia de AZFa ó la AZFa+AZFb es indicativa de no realizar la biopsia, ya que son patognomónicas de ausencia de epitelio germinal. Varones con microdelección AZFc pueden producir espermatozoides, por lo tanto todos sus hijos varones tendrán la misma zona deletada, o sea que heredarán la infertilidad del padre.
- 3) premutación Fra-X:** Porque entre un 20 y 30% de las mujeres con falla ovárica prematura (POF) tienen un rango de expansión del triplete CGC del gen FMR1 entre 50 y 200 repeticiones y poseen más riesgo para tener hijos varones con retardo mental. El 100% de los hijos varones full mutados tienen retardo mental y se caracterizan por expresar el Síndrome de Martin Bell, mientras que el 10% de las hijas tienen retardo mental. Saberlo indicaría que son candidatos para diagnóstico prenatal o preimplantatorio.
- 4) mutaciones de Fibrosis Quística:** porque un 22% de los varones con oligozoospermia porta mutaciones del gen CFTR, 30% de los varones con criptozoospermia porta mutaciones y un 80% de los varones con agenesia bilateral de deferentes tiene mutaciones del gen CFTR: 20% porta 1 mutación, 20% porta de 2 mutaciones, 30% porta 1 mutación y la variante 5T y 10% porta la variante 5T. Se podría decir que es casi imperioso realizarlo en los varones con agenesia

de deferentes y de acuerdo a su resultado extenderlo a la pareja ya que de portar también alguna mutación, se traduciría con un riesgo entre 25 y 50% de tener un hijo seriamente afectado de fibrosis quística. Como existen más de mil mutaciones del gen, lo ideal es realizar la secuenciación completa por NGS en el varón y en caso de documentarse alguna de ellas, realizar también la secuenciación en la mujer.

Qué otros estudios pueden realizar las parejas aparentemente sin causas genéticas asociadas a infertilidad?

En las parejas que se han descartado las principales causas genéticas asociadas a infertilidad se les debería informar que en la actualidad existen diferentes pruebas genéticas que permiten pesquisar mutaciones recesivas que podrían implicar mayor riesgo para tener hijos afectados si su pareja compartiera alguna de ellas. La mayoría de las personas portan entre 1 y 10 mutaciones recesivas que las pueden transmitir a la mitad de sus hijos sin problema alguno. El inconveniente aparece cuando ambos miembros de la pareja comparten mutaciones para un mismo gen. Si bien se mencionó más arriba que esa posibilidad es mínima, los interesados en extremar las precauciones para minimizar esa mínima posibilidad de tener un hijo afectado con una enfermedad recesiva pueden acceder a los diferentes tipos de pesquisa de mutaciones recesivas existentes.

La pesquisa podría realizarse en un solo miembro de la pareja, y de no poseer ninguna mutación no requeriría estudiar a su pareja. En cambio si se documentara la portación de alguna mutación en un determinado gen, se debería estudiar en su pareja las mutaciones para ese gen. Cuando se trata de ovocitos propios con semen de banco, se podría realizar la pesquisa en la mujer receptora, que de ser negativa no se debería estudiar al donante de semen. En cambio cuando se trata de ovocitos donados, convendría realizar la pesquisa en el varón receptor y solo realizar en las donantes las mutaciones ligadas al X. Así se abaratarían los estudios y además se estaría limitando la intromisión en el conocimiento de datos genéticos pertenecientes a los donantes, que a pesar de cobrar una recompensa, estando realizando un acto altruista de los mismos, que merece respeto y agradecimiento.

Beneficios de la información para la toma de decisiones por parte del paciente:

A toda pareja para hacer un buen uso de su libertad procreativa, con o sin antecedentes familiares de enfermedades genéticas se le debe brindar la posibilidad de recibir asesoramiento genético con un especialista. Además las parejas deben entender que como los estudios previos realizados no pueden garantizar una gesta totalmente normal, una vez logrado el embarazo se le debe informar sobre la conveniencia de la vigilancia del embarazo y de los tests genéticos prenatales no invasivos e invasivos en caso de sospecha de afección genética.

Como los diferentes estudios pre-concepcionales no están cubiertos por los sistemas de medicina prepago ni obras sociales, los pacientes que no pueden acceder a los mismos deben saber cuál es el riesgo real de padecer una afección recesiva. Como aún no existen datos que permitan establecer la ecuación riesgo-beneficio de los nuevos tests preconcepcionales en las parejas que acceden a las TRAs, lo correcto es estimarlo de acuerdo a la prevalencia registrada en la población general de nacidos vivos, la cual es menor o igual a 1/1000. Entendiendo la magnitud del riesgo, cada persona de acuerdo a sus creencias y posibilidades decidirá acceder o no a la realización de los mismos.

Qué otras alternativas pueden realizar las parejas?

1) estudio preimplantatorio en sus dos versiones: PGT-M y el PGT-A:

Las parejas que requieren de FIV/ICSI para lograr el embarazo pueden acceder a realizar estudios en los pre-embiones obtenidos previo a ser transferidos. El PGT-A o el PGS como se lo denominaba anteriormente, es el estudio del cariotipo molecular del trofoblasto del blastocisto, el cual permite inferir la constitución cromosómica del mismo, pero puede no corresponder con el cariotipo del futuro embrión-feto-nacido, debido a que la diferenciación del embrión comenzará cuando el blastocisto haya completado la anidación en el endometrio. El PGT-M o PGD, como se lo denominaba

antiguamente, es una alternativa de diagnóstico prenatal que se realiza cuando existe riesgo para una determinada afección monogénica.

El propósito del PGT-A / PGS es transferir embriones euploides , los cuales tienen más posibilidades de originar embarazos evolutivos que conducirían a un mayor número de nacidos. Sin embargo, no hay aún evidencia de ello. Las revisiones sistemáticas en parejas de buen pronóstico evidencian un aumento significativo en las tasas de embarazos evolutivos por blastocisto transferido, pero no por ciclo realizado. Por lo tanto, se debería informar que el PGT-A podría no aumentar la tasa de nacidos vivos por ciclo iniciado, sino al contrario disminuirla. Además existe mayor posibilidad de que la pareja no sea transferida porque todos los blastocistos resultaron anormales. Sin embargo, no necesariamente un PGT-A que evidencia una aneuploidía, significa que no pueda ser transferida, ya que hasta el presente se estima que un 4% de los blastocistos aneuploides trasferidos originaron nacidos normales [16-18]. Siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Diagnóstico Preimplantatorio PGDIS [19] todas las monosomías se podrían transferir, excepto las sexuales, mientras que las trisomías, solo aquellas que no forman parte de la patología del recién nacido vivo, que además no involucren a cromosomas que tienen impronta, debido a que las disomías uniparentales resultantes de pseudo rescates de trisomías podrían originar enfermedades por imprinting, tales como las trisomías 14 y 15, como así también evitar las trisomías de los cromosomas 2, 7 y 16, que a pesar de estar confinado a la placenta, se asocian a marcado retardo de crecimiento. Si bien es cierto que la tasa de fecundación aneuploide es importante, incluso en parejas jóvenes portadoras de cariotipos normales, la mayoría de ellas con anomalías numéricas de cromosomas enteros es letal en el orden del 99% durante la etapa preimplantacional y embrio-fetal temprana. Siempre es aconsejable luego de lograr el embarazo, con o sin PGT-M / PGT-A, corroborar prenatalmente el resultado preimplantatorio, tanto en quienes fueron transferidos con blastocistos normales o anormales, realizando estudios no invasivos o invasivos, siendo el que se efectúa en líquido amniótico el de más certeza diagnóstica.

2) estudio prenatal no invasivo en sangre materna como screening de embarazos aneuploides

3) estudio de marcadores ecográficos en semana 11 junto con el screening bioquímico del primer y segundo trimestre.

3) punción de vellosidades coriales

4) punción de líquido amniótico

5) Estudio genético en sangre del cordón umbilical en el momento del parto o cesárea.

Se recalca que no todos los trastornos congénitos son de origen genético. Pueden tener un origen incierto, o deberse a factores ambientales a los que está expuesta la madre durante el embarazo (varicela, rubeola, carencia de ácido fólico, desnutrición materna, exposición a tóxicos o a ciertos medicamentos). Estas anomalías se podrían minimizar si se cumplen con las medidas de prevención recomendadas, tales como las vacunaciones para la rubeola y varicela, ingesta suficiente o suplementación con ácido fólico y yodo, además de los cuidados prenatales de no exposición a agentes teratógenicos.

Aclaración:

El patrimonio genético es privativo de cada persona. La instancia de la consulta genética es optativa y no obligatoria. La indicación de la realización de tests genéticos no debe ser prescriptiva ni coercitiva.

Aspecto Etico-legal:

Es aconsejable que la persona o pareja consienta o no por escrito que ha sido informado/a sobre el asesoramiento genético preconcepcional previo a acceder a las diferentes técnicas de Reproducción Asistida y la vigilancia durante el embarazo, en cuanto a la consulta genética, pesquisa de mutaciones de enfermedades recesivas, las pruebas genéticas preimplantatorias para la pesquisa de aneuploidías o mutaciones monogénicas en parejas con riesgo genético aumentado, la translucencia nucal en semana 11, screening genético no invasivo o invasivo y los restantes controles obstétricos. Mediante el consentimiento los pacientes autorizan o no la realización de estas pruebas genéticas habiendo sido informados y habiendo comprendido las consecuencias que devienen de realizarlas o no. En resumen, la persona o pareja tiene que saber que existe una serie de estudios prenatales tendientes a minimizar el riesgo de nacimientos anormales y de acuerdo a sus creencias y posibilidades decidir cual de ellos están dispuestos realizar:

- Consulta genética y asesoramiento genético
- Pesquisa o Cribado ampliado para mutaciones autosómicas recesivas
- Pesquisa o Cribado ampliado para mutaciones recesivas ligadas al cromosoma X
- Pruebas de evaluación genética dirigidas a determinadas afecciones por antecedentes familiares, raza o etnia.
- Cribado mínimo para fibrosis quística CF, atrofia muscular espinal AME y Hemograma con electroforesis de Hemoglobina
- Premutación Fra-X por antecedentes familiares de varones con retardo mental o mujeres con falla ovárica prematura.
- Cariotipo somático de los progenitores
- Microdeleciones AZF en varones con oligozoospermia severa
- Cariotipo molecular embrionario por biopsia de trofoblasto (PGS/ PGT-A)
- Estudio de mutaciones monogénicas (PGT-M / PGD/PGT-A/PGS)
- Diagnóstico prenatal no invasivo
- Diagnóstico prenatal en vellosidades, líquido amniótico, sangre de cordón u otros tejidos
- Seguimiento ecográfico del embarazo

Referencias:

- 1-Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, Haan EA, Chan A. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2012;366:1803-13.
- 2-Ericson A, Källén B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod.* 2001;16:504-9.
- 3-Farhangniya M, Dortaj Rabori E, Mozafari Kermani R, Haghdoost AA, Bahrampour A, Bagheri P, A L Lancaster P, Ashrafi M, Vosough Taqi Dizaj A, Gourabi H, Shahzadeh Fazeli A. Comparison of Congenital Abnormalities of Infants Conceived by Assisted Reproductive Techniques versus Infants with Natural Conception in Tehran. *Int J Fertil Steril.* 2013;7:217-24.
- 4-Farhi A, Reichman B, Boyko V, Mashiach S, Hourvitz A, Margalioth EJ, Levrán D, Calderon I, Orvieto R, Ellenbogen A, Meyerovitch J, Ron-El R, Lerner-Geva L. Congenital malformations in infants conceived following assisted reproductive technology in comparison with spontaneously conceived infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:1171-9.
- 5-Hansen M, Kurinczuk JJ, de Klerk N, Burton P, Bower C. Assisted reproductive technology and major birth defects in Western Australia. *Obstet Gynecol.* 2012;120:852-63.

6-Källén B, Finnström O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005;73:162-9.

7-Tararbit K, Lelong N, Thieulin AC, Houyel L, Bonnet D, Goffinet F, Khoshnood B; EPICARD Study Group. The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a populationbased evaluation. *Hum Reprod*. 2013;28:367-74.

8-Celeste Lacamara, Carolina Ortega, Sonia Villa, Ricardo Pommer, Juan Enrique Schwarze
Are children born from singleton pregnancies conceived by ICSI at increased risk for congenital malformations when compared to children conceived naturally? A systematic review and meta-analysis
JBRA Assisted Reproduction 2017;21(3):251-259

9-Massaró PA, MacLellan DL, Anderson PA, Romao RL. Does intracytoplasmic sperm injection pose an increased risk of genitourinary congenital malformations in offspring compared to in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2015;193:1837-42.

10-Chandley A (1983). In *Male Infertility* edited by T.B. Hargreave-Springer pp 144-159

11- Affaire Perruche, 2000. Nicolas Perruche contre Caisse primaire d'assurance maladie de l'Yonne. Cour de cassation, Assemblée plénière, 17 novembre 2000

12- Affaire Rivara. Poder Judicial de la Nación Juzgado Civil 65 Gimenez Ariel Martin y otros c/ Rivara Luis Ruben y otros s/ daños y perjuicios- resp. prof. medicos y auxiliares Expte. N° 60201/2012 Buenos Aires, de Setiembre de 2015.

13-Committee opinion N° 691 (2017). Carrier screening for genetic conditions. *American College of Obstetricians and Gynecologists*.

14-ACMG Practice Guidelines (2009). Carrier screening in individuals of Ashkenazi Jewish descent. *Genet Med* 2008;10(1):54 –56.

15-Lazarin GA,Haq IS (2016). Expanded carrier screening: A review of early implementation and literature. *Seminars in perinatology* 40(2016): 29 – 34

16-Gleisher N, Vidali A, Braverman J, Kushnir VA, Albertini DF, Barad DH. Further evidence against use of PGS in poor prognosis patients: report of normal births after transfer of embryos reported as aneuploidy. *Fert Steril* 2015; 104(3), Supplement, page e59. 11.

17-Greco E, Minasi MG, Fiorentino F. Healthy Babies after Intrauterine Transfer of Mosaic Aneuploid Blastocysts. *N Engl J Med*.2015; 19; 373(21):2089-90.

18-Orvieto R. Preimplantation genetic screening- the required RCT that has not yet been carried out. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016; 14:35.

19-PGDIS. Position statement on chromosome mosaicism and preimplantation aneuploidy testing at the blastocyst stage. *PGDIS Newsletter*. 2016; July 19.