

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER
en
Biología y Tecnología Aplicada a la
Reproducción Humana Asistida

**Avances y controversias en el test genético
preimplantacional: evaluación crítica del niPGT-A
y del PGT-P en la selección embrionaria**

Autor: Alexia Medina Marichal

Tutores: Judith Reina Castellón, Jose Rivera Torres

Alcobendas, septiembre 2025

INDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

ABSTRACT

1. INTRODUCCIÓN

- 1.1. Contextualización general: reproducción asistida y selección embrionaria
- 1.2. Evolución del test genético preimplantacional (PGT): de FISH a NGS
- 1.3. Aparición de nuevas estrategias: niPGT-A y PGT-P
- 1.4. Brecha entre promesa y evidencia clínica
- 1.5. Implicaciones éticas y necesidad de asesoramiento genético
- 1.6. Planteamiento del problema y justificación del trabajo

2. OBJETIVOS

- 2.1. Objetivo general
- 2.2. Objetivos específicos

3. MATERIALES Y MÉTODOS

- 3.1. Tipo de estudio
- 3.2. Fuentes de información y bases de datos
- 3.3. Palabras clave utilizadas
- 3.4. Criterios de inclusión
- 3.5. Criterios de exclusión
- 3.6. Estrategia de análisis

4. RESULTADOS

- 4.1. Aplicación del PGT-A mediante NGS: punto de referencia actual
- 4.2. Avances recientes en niPGT-A
- 4.3. Controversias y limitaciones técnicas del niPGT-A
- 4.4. Fundamentos y promesas del PGT-P
- 4.5. Críticas científicas y controversias del PGT-P
- 4.6. Comparación integrada de técnicas emergentes y consolidadas

5. DISCUSIÓN

- 5.1. Análisis crítico del PGT-A mediante NGS
- 5.2. Valoración crítica del niPGT-A
- 5.3. Reflexión crítica sobre el PGT-P
- 5.4. Comparación general y relación con los objetivos
- 5.5. Implicaciones clínicas, éticas y futuras líneas de investigación

6. CONCLUSIONES

7. AGRADECIMIENTOS

8. BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

En los últimos años, el test genético preimplantacional (PGT) ha ido evolucionando con la incorporación de nuevas tecnologías que buscan mejorar el diagnóstico embrionario y reducir los riesgos derivados del proceso de selección. Este trabajo se centra en analizar de forma crítica dos de las propuestas más recientes en este campo: por un lado, el niPGT-A, que plantea una alternativa no invasiva para detectar aneuploidías, y por otro, el PGT-P, que propone estimar el riesgo poligénico de padecer enfermedades multifactoriales.

A través de una revisión de la literatura científica más actual, se exponen las bases técnicas de ambas estrategias, sus posibles ventajas respecto al PGT-A convencional basado en NGS, y también sus principales limitaciones en términos de fiabilidad diagnóstica, estandarización de protocolos y validación clínica. En el caso del niPGT-A, los estudios disponibles muestran un potencial clínico interesante, aunque aún persisten obstáculos técnicos, como la baja concentración de ADN libre embrionario (cfDNA) o el riesgo de contaminación del medio.

En cuanto al PGT-P, plantea una visión diferente de la selección embrionaria, más centrada en la predicción genética que en el diagnóstico, pero su aplicación clínica está limitada por la falta de criterios definidos, baja reproducibilidad entre poblaciones y una fuerte carga de debate ético. Además, se pone en valor el papel del asesoramiento genético, que se vuelve imprescindible para interpretar los resultados y acompañar a las parejas en una toma de decisiones consciente y bien informada.

En resumen, aunque el PGT-A mediante NGS continúa siendo el estándar actual en reproducción asistida, tanto el niPGT-A como el PGT-P abren nuevas líneas de investigación que, si bien prometedoras, todavía requieren una base científica más sólida, mayor estandarización técnica y un consenso ético claro para poder integrarse en la práctica clínica.

Palabras clave: PGT, NGS, niPGT-A, biopsia no invasiva, PGT-P, selección embrionaria, reproducción asistida.

ABSTRACT

In recent years, Preimplantation Genetic Testing (PGT) has progressed notably with the integration of new technologies aimed at improving diagnostic precision and reducing the risks involved in embryo selection. This paper presents a critical review of two of the latest approaches in this field: niPGT-A, a non-invasive method for detecting aneuploidies, and PGT-P, which estimates the polygenic risk of developing multifactorial conditions.

Based on an in-depth analysis of recent scientific literature, this study outlines the technical foundations of both techniques, highlighting their potential benefits over conventional PGT-A using Next-Generation Sequencing (NGS), as well as key limitations such as diagnostic reliability, lack of methodological consistency, and the need for stronger clinical validation.

For niPGT-A, current evidence shows promise in clinical settings, although it still faces several technical hurdles, including the low quantity of embryonic cell-free DNA (cfDNA) and the possibility of external contamination. In the case of PGT-P, the approach brings a new perspective to embryo selection, but its use remains constrained by poor reproducibility across diverse populations, undefined clinical thresholds, and ongoing ethical debates.

The role of genetic counselling is also emphasized as essential for helping patients understand test results and supporting informed reproductive choices. In conclusion, although PGT-A via NGS remains the clinical standard, both niPGT-A and PGT-P represent emerging research directions that must undergo further scientific validation, technical refinement, and ethical discussion before becoming routine in clinical practice.

Keywords: PGT, NGS, niPGT-A, non-invasive biopsy, PGT-P, embryo selection, assisted reproduction.

1. INTRODUCCION

1.1. Contextualización general: reproducción asistida y selección embrionaria

La infertilidad se define como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin uso de métodos anticonceptivos. Afecta aproximadamente al 15% de las parejas en edad reproductiva a nivel mundial, y su prevalencia ha ido en aumento en las últimas décadas debido a factores como el retraso en la maternidad, el estrés, la contaminación ambiental o las enfermedades reproductivas (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2024). En este contexto, la fecundación *in vitro* (FIV) ha emergido como una herramienta terapéutica clave, permitiendo no solo la concepción en parejas con dificultades, sino también la implementación de técnicas complementarias para mejorar las tasas de éxito del tratamiento.

Uno de los factores más determinantes para lograr una gestación evolutiva tras la FIV es la selección adecuada de embriones, priorizando aquellos con mayor potencial implantatorio y menor riesgo de alteraciones genéticas. Para ello, el test genético preimplantacional (PGT, por sus siglas en inglés) se ha consolidado como una estrategia fundamental, ya que permite analizar el contenido cromosómico o genético de los embriones antes de su transferencia al útero materno. A través de este procedimiento, es posible detectar aneuploidías (PGT-A), enfermedades monogénicas (PGT-M) o reordenamientos estructurales desequilibrados (PGT-SR), optimizando así los resultados clínicos y reduciendo el riesgo de transmisión de enfermedades hereditarias (Durmaz et al., 2015; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2024).

1.2. Evolución del test genético preimplantacional (PGT): de FISH a NGS

El test genético preimplantacional (PGT) ha atravesado una notable evolución técnica desde su introducción en los años noventa. Inicialmente, las primeras pruebas de PGT se realizaron mediante la técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH), que permitía detectar un número limitado de aneuploidías. Sin embargo, esta metodología presentaba claras limitaciones: baja resolución,

escasa cobertura cromosómica y una elevada tasa de errores diagnósticos, lo que reducía su fiabilidad clínica en la selección embrionaria.

Posteriormente, el desarrollo de tecnologías como la hibridación genómica comparada mediante *arrays* (array-CGH) y la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) amplió el número de cromosomas analizados y mejoró la precisión diagnóstica. No obstante, estas técnicas seguían siendo relativamente limitadas para detectar alteraciones genómicas más sutiles, como los mosaicismos embrionarios o las aneuploidías segmentales.

La introducción de la secuenciación masiva de nueva generación (NGS) supuso un salto cualitativo y cuantitativo en el test genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A, por sus siglas en inglés) técnica que permite detectar alteraciones numéricas cromosómicas, con el objetivo de seleccionar aquellos euploides para su transferencia y así mejora las tasas de implantación y reducir los abortos espontáneos. Esta tecnología permite el análisis simultáneo de todos los cromosomas con alta sensibilidad, detectando incluso desequilibrios subcromosómicos y niveles bajos de mosaicismo (Practice Committee of ASRM, 2024). Además, ha facilitado la estandarización de los procedimientos y la mejora en la trazabilidad de los resultados, convirtiéndose en el método de referencia actual en los laboratorios de reproducción asistida (Zhang et al., 2023).

Este avance ha repercutido directamente en el aumento de las tasas de implantación y embarazo clínico, así como en la disminución de los abortos espontáneos en pacientes con diagnóstico previo de infertilidad o abortos recurrentes. Sin embargo, a pesar de su consolidación, el PGT-A con NGS continúa siendo una técnica invasiva, ya que requiere la obtención de células del trofoectodermo mediante biopsia, lo cual representa un procedimiento técnico especializado y no exento de riesgos.

El contexto generado por estas limitaciones ha impulsado el desarrollo de técnicas complementarias no invasivas y exploratorias, como el niPGT-A y el PGT-P. El Diagnóstico Genético Preimplantacional No Invasivo (niPGT-A) se basa en el análisis del ADN libre embrionario presente en el medio de cultivo,

evitando la biopsia celular directa. El Test Genético Preimplantacional para Enfermedades Poligénicas (PGT-P) por su parte, permite evaluar el riesgo poligénico de enfermedades comunes a partir de puntuaciones de riesgo genético. Ambas buscan mejorar la seguridad y ampliar el alcance diagnóstico del PGT convencional, sin comprometer la viabilidad embrionaria ni incurrir en intervenciones agresivas.

1.3. Aparición de nuevas estrategias: niPGT-A y PGT-P

La búsqueda constante de mayor precisión diagnóstica y seguridad en la selección embrionaria ha impulsado el desarrollo de nuevas técnicas que superen las limitaciones del PGT convencional. Entre estas innovaciones, el niPGT-A y el PGT-P han surgido como propuestas que pretenden abordar tanto aspectos técnicos como nuevas dimensiones clínicas de la medicina reproductiva personalizada.

En el caso del niPGT-A, la motivación principal ha sido la posibilidad de eliminar la necesidad de biopsiar el embrión, una práctica que, si bien consolidada y segura en manos expertas, sigue siendo invasiva, requiere infraestructura especializada, y no está exenta de cierto riesgo de dañar el embrión. El niPGT-A se fundamenta en el análisis del ADN libre embrionario (cfDNA) que es secretado espontáneamente al medio de cultivo durante el desarrollo del blastocisto. La hipótesis de partida es que este cfDNA puede contener información representativa del complemento cromosómico embrionario, y que su análisis permitiría detectar aneuploidías sin intervención física sobre el embrión (Zhou et al., 2024). Esta posibilidad abre un nuevo paradigma en el que la selección embrionaria no solo sería más segura, sino también más accesible en contextos con menor capacidad técnica. No obstante, el entusiasmo inicial ha sido matizado por retos técnicos aún no resueltos, como la baja concentración de cfDNA, el riesgo de contaminación materna o la falta de estandarización interlaboratorio (Chow et al., 2024; JCM, 2023).

Por su parte, la aparición del PGT-P responde a un cambio en el enfoque diagnóstico: pasar de detectar anomalías cromosómicas a estimar el riesgo genético de enfermedades complejas. Este procedimiento aplica herramientas

de genómica estadística para calcular *polygenic risk scores* (PRS), integrando decenas o cientos de variantes genéticas comunes que, en conjunto, pueden conferir una mayor o menor susceptibilidad a enfermedades poligénicas como la diabetes tipo 2, la hipertensión o la esquizofrenia (Treff et al., 2023). Este enfoque supone un salto conceptual en la selección embrionaria, hacia un modelo predictivo y personalizado, en línea con las aspiraciones de la medicina de precisión.

Sin embargo, tanto el niPGT-A como el PGT-P se enfrentan a un doble desafío: por un lado, la validación técnica y clínica de su utilidad; por otro, el necesario análisis riguroso ético y social. El primero aún no ha alcanzado concordancias diagnósticas consistentes con el PGT-A estándar, mientras que el segundo presenta problemas de reproducibilidad, falta de umbrales clínicos definidos y una elevada susceptibilidad a sesgos poblacionales (Griffin & Gordon, 2023; Siermann et al., 2022). Además, en el caso del PGT-P, los debates se extienden al terreno bioético, pues se ha cuestionado su posible uso para la selección de rasgos no patológicos o la creación de falsas expectativas sobre “mejorar” genéticamente a los descendientes (Siermann et al., 2022).

Este panorama explica por qué estas técnicas, pese a su potencial, despiertan tanto interés como escepticismo. Si bien representan líneas de innovación con aplicaciones futuras prometedoras, requieren aún una validación clínica rigurosa, un marco regulatorio claro y un abordaje ético prudente antes de ser consideradas herramientas clínicas de rutina.

1.4. Brecha entre promesa y evidencia clínica

Aunque tanto el niPGT-A como el PGT-P se presentan como propuestas innovadoras dentro del campo del test genético preimplantacional, lo cierto es que aún existe una distancia considerable entre sus promesas teóricas y su aplicación clínica real. En ambos casos, se han generado muchas expectativas, pero la falta de validación sólida y de protocolos bien definidos sigue siendo un freno importante a su implementación.

En el caso del niPGT-A, la idea de poder analizar el ADN embrionario sin tocar el embrión resulta, obviamente, muy atractiva, sobre todo desde el punto de vista de la seguridad. Sin embargo, todavía hay muchas diferencias entre laboratorios en cuanto a cómo se recoge, procesa y analiza ese cfDNA, lo que dificulta comparar resultados o establecer criterios mínimos que permitan confiar plenamente en el diagnóstico. Además, hay situaciones clínicas donde esa precisión es crucial, y no está claro si el niPGT-A puede estar a la altura.

Por otro lado, el PGT-P plantea un enfoque completamente distinto: ya no se trata solo de evitar enfermedades monogénicas graves, sino de calcular riesgos estadísticos para enfermedades complejas (poligénicas y/o multifactoriales). Aunque este planteamiento puede parecer un paso hacia la medicina preventiva desde etapas muy tempranas, también abre la puerta a muchas dudas, no solo técnicas, sino también éticas y sociales. ¿Cómo se interpreta un “riesgo aumentado” en un embrión? ¿Qué margen de error es asumible? ¿Y qué implicaciones tiene todo esto en la toma de decisiones reproductivas?

Hoy en día, las principales asociaciones científicas, como la ASRM (*American Society for Reproductive Medicine*) o la ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*), mantienen una postura bastante prudente. Reconocen el interés que despiertan estas técnicas, pero también dejan claro que su uso clínico debe estar limitado a contextos de investigación hasta que exista una base más sólida. No se trata solo de tener tecnología disponible, sino de poder usarla de forma segura, fiable y con respaldo ético.

En definitiva, aunque el niPGT-A y el PGT-P abren nuevas posibilidades para el futuro de la selección embrionaria, todavía estamos lejos de poder considerarlas herramientas clínicas consolidadas. El entusiasmo inicial necesita equilibrarse con cautela, evidencia y regulación, para evitar que avancemos más rápido de lo que realmente permite la ciencia.

1.5 Implicaciones éticas y necesidad de asesoramiento genético

A medida que surgen nuevas tecnologías de test genético preimplantacional, como el niPGT-A y, de forma más controvertida, el PGT-P, se hace cada vez más evidente que los retos no son solo técnicos o clínicos, sino profundamente éticos. Una de las principales preocupaciones, y una de las razones por las que se ha realizado este trabajo, es el riesgo de que avances mal comprendidos se trasladen prematuramente a la práctica clínica sin un marco ético claro que los respalde.

En el caso del PGT-P, el problema no radica únicamente en sus limitaciones estadísticas, sino en el uso que podría dársele: ¿qué ocurre si se empieza a aplicar no solo con fines médicos, sino también como herramienta para seleccionar determinados perfiles genéticos por conveniencia? La frontera entre medicina preventiva y selección genética es difusa, y eso abre la puerta a posibles sesgos sociales, discriminación y conflictos con los principios de justicia reproductiva (Griffin & Gordon, 2023). Este debate ya no es teórico: existe una presión comercial creciente y una narrativa social que idealiza el “control genético” sin comprender del todo sus implicaciones (Siermann et al., 2022).

Por eso el asesoramiento genético debe ocupar un rol mucho más central del que tiene actualmente, sobre todo en vista de las nuevas tecnologías de PGT que van surgiendo poco a poco. No puede limitarse a una explicación técnica de resultados, sino que debe incluir un acompañamiento ético, personalizado y crítico, que ayude a las personas a tomar decisiones con conciencia y no solo con información. En un contexto donde los límites entre lo clínico y lo comercial son cada vez más borrosos, el asesoramiento profesional ético es el único contrapeso capaz de proteger el bienestar reproductivo de las familias y la integridad del campo de la reproducción asistida.

1.6 Planteamiento del problema y justificación del trabajo

En el contexto actual de la reproducción asistida, la incorporación de tecnologías genéticas es constante, pero no siempre está acompañada de la misma rapidez en su validación o regulación. El niPGT-A y el PGT-P se presentan como propuestas innovadoras que podrían ampliar las posibilidades en la selección

embrionaria y, sin embargo, su entrada en el ámbito clínico todavía genera muchas dudas. Es precisamente este punto de tensión entre la innovación técnica y la falta de consenso lo que da sentido a este trabajo.

El problema no está únicamente en si estas técnicas funcionan o no, sino en que aún no se ha establecido con claridad en qué medida son realmente útiles, seguras o éticamente aceptables en la práctica clínica. Este trabajo nace, por tanto, de la necesidad de ordenar y contextualizar toda esta información dispersa; con especial interés en profundizar en qué lugar ocupan actualmente estas técnicas dentro del campo del test genético preimplantacional, qué tipo de promesas hacen y si están respaldadas por resultados clínicos sólidos o no. También es relevante subrayar los aspectos que aún necesitan ser mejor definidos, tanto a nivel técnico como ético, antes de que estas herramientas puedan asumirse como parte de la práctica rutinaria.

El objetivo con este trabajo no es solo exponer lo que se sabe, sino también cuestionar críticamente cómo se está comunicando, aplicando y entendiendo el papel de estas tecnologías en la reproducción asistida actual.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Analizar de forma crítica y fundamentada el estado actual del niPGT-A y del PGT-P, evaluando su posible papel como herramientas complementarias en la selección embrionaria, así como sus implicaciones técnicas, clínicas y bioéticas dentro del ámbito de la reproducción asistida.

2.2. Objetivos específicos

- ❖ Describir el funcionamiento técnico del niPGT-A y del PGT-P, y su integración en el contexto actual del test genético preimplantacional.
- ❖ Comparar la sensibilidad, especificidad, riesgos técnicos y aplicabilidad clínica de ambas técnicas, según la evidencia científica más reciente.

- ❖ Evaluar el grado de validación clínica del niPGT-A como alternativa no invasiva a la biopsia del trofoectodermo.
- ❖ Analizar los fundamentos estadísticos y las limitaciones predictivas del PGT-P en la estimación del riesgo de enfermedades poligénicas.
- ❖ Examinar las implicaciones éticas, sociales y regulatorias del PGT-P, especialmente respecto a la percepción pública sobre su utilidad clínica.
- ❖ Valorar la importancia del asesoramiento genético en la interpretación de resultados y en la toma de decisiones reproductivas éticas e informadas en el contexto del PGT-P.
- ❖ Reflexionar sobre el futuro de estas tecnologías en la reproducción asistida, considerando su implementación actual, desafíos pendientes y aceptación dentro del marco ético y regulatorio internacional.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Tipo de estudio

Este trabajo corresponde a una revisión bibliográfica narrativa centrada en la comparación de dos técnicas emergentes de test genético preimplantacional (PGT): biopsia no invasiva (niPGT-A) y para enfermedades poligénicas (PGT-P). El objetivo ha sido reunir, analizar y sintetizar la evidencia científica más actualizada sobre su funcionamiento, aplicabilidad y limitaciones.

3.2. Fuentes de información y bases de datos

Se ha realizado una búsqueda exhaustiva de literatura científica en las siguientes bases de datos:

- **PubMed**
- **Google Scholar**
- **ScienceDirect**
- **Scopus**

3.3. Palabras clave utilizadas

Se utilizaron combinaciones de los siguientes términos en inglés y español:

- “*Preimplantation Genetic Testing*” / “Test genético preimplantacional”
- “*Next Generation Sequencing*” / “Secuenciación de nueva generación”
- “*non-invasive PGT*” / “biopsia no invasiva” / “niPGT-A”
- “*Polygenic risk scores*” / “PGT-P”
- “*embryo selection*” / “selección embrionaria”

3.4. Criterios de inclusión

- Artículos originales y revisiones publicadas entre 2018 y 2024.
- Publicaciones en inglés y español.
- Estudios revisados por pares que traten específicamente sobre la aplicación, eficacia o controversias de NGS, niPGT-A o PGT-P en el contexto de FIV.
- Guías clínicas y consensos de *ESHRE*, *ASRM* o Sociedades científicas relevantes.

3.5. Criterios de exclusión

- Artículos con escasa rigurosidad metodológica.
- Publicaciones anteriores a 2018 (excepto en casos donde sea necesaria una referencia histórica clave).
- Opiniones, editoriales o textos sin revisión por pares.

3.6. Estrategia de análisis

Se ha realizado una lectura crítica de cada estudio para identificar fortalezas y limitaciones, así como una comparación entre técnicas basada en:

- Precisión diagnóstica
- Viabilidad técnica
- Aplicabilidad clínica
- Riesgos asociados
- Consideraciones éticas

4. RESULTADOS

4.1. Aplicación del PGT-A mediante NGS: punto de referencia actual

El uso de NGS (*Next Generation Sequencing*) en el ámbito del test diagnóstico preimplantacional para aneuploidías (*Preimplantational Genetic Testing of Aneuploidies, PGT-A*) ha demostrado ser altamente consistente en términos de precisión diagnóstica, resolución técnica y validación clínica. Investigaciones recientes avalan su capacidad para detectar no solo aneuploidías, sino también mosaicismos embrionarios y alteraciones segmentales, con una sensibilidad y especificidad que superan el 99% (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2024).

En un análisis multicéntrico llevado a cabo por Heiser et al. (2023), se encontró que la utilización de NGS permitió identificar distintos perfiles genéticos en función de las condiciones clínicas, lo que optimizó el proceso de selección embrionaria. Los autores señalaron un incremento del 12% en la tasa de nacidos vivos al aplicar PGT-A con NGS en comparación con ciclos sin test genético preimplantacional, reafirmando así su relevancia clínica en entornos donde se requiere una alta eficacia. Sin embargo, a pesar de sus beneficios, el principal inconveniente del PGT-A sigue siendo la necesidad de realizar una biopsia del trofoectodermo.

En conjunto, estos hallazgos posicionan al PGT-A basado en NGS como el estándar actual contra el cual deben compararse nuevas técnicas emergentes, como el niPGT-A y el PGT-P.

4.2. Avances recientes en niPGT-A

El niPGT-A (Test Genético Preimplantacional No Invasivo para la Detección de Aneuploidías) se plantea como una alternativa prometedora al test genético preimplantacional convencional, al evitar la necesidad de biopsiar el embrión. En lugar de extraer células del trofoectodermo, esta técnica se basa en analizar el ADN libre embrionario (cfDNA) que el blastocisto secreta al medio de cultivo, lo que permitiría una evaluación cromosómica sin intervención directa. Esta

estrategia, ilustrada en la Figura 1, contrasta con el enfoque convencional de PGT-A, que requiere la obtención celular mediante biopsia.

En los últimos años, la investigación se ha centrado en mejorar el rendimiento técnico del niPGT-A, especialmente en la recuperación y calidad del cfDNA. Chow et al. (2024) demostraron que factores como el tiempo de cultivo embrionario, el tipo de lavado y el volumen de medio recolectado influyen de forma significativa en la concentración y utilidad del cfDNA recuperado. Sus resultados indican que la estandarización de estos parámetros puede optimizar el análisis genético no invasivo y aumentar la fiabilidad del resultado.

En un estudio multicéntrico prospectivo, Rubio et al. (2020) analizaron 1.108 embriones, encontrando una concordancia global del 78,2% entre el análisis de cfDNA embrionario y la biopsia del trofoectodermo. La tasa de concordancia osciló entre 72,5% y 86,3% según el centro, pero superó el 86% cuando se controlaron estrictamente los factores técnicos que influyen en la contaminación materna o del operador. La sensibilidad del niPGT-A se situó entre 76,5% y 91,3%, y la especificidad entre 64,7% y 93,3%, con una tasa de falsos negativos del 8,3% y de falsos positivos del 12,4%. Además, el estudio confirmó que el cfDNA embrionario tiene origen tanto en el trofoectodermo como en la masa celular interna, lo que refuerza su valor representativo del embrión completo.

Adicionalmente, publicaciones recientes en el *Journal of Clinical Medicine* (2023) han comparado directamente ambas técnicas en embriones del mismo ciclo, encontrando una concordancia superior al 70% en embriones no mosaico, lo que refuerza su posible aplicabilidad en determinados contextos clínicos.

Aunque el niPGT-A aún no cuenta con aprobación para uso rutinario, los avances técnicos han sido notables. La mejora en la recuperación del cfDNA, la adaptación de plataformas como NGS para trabajar con cantidades mínimas de material genético y la implementación de medidas para reducir la contaminación exógena son pasos importantes hacia una futura integración clínica más segura.

Figura 1: Comparación entre biopsia y técnica no invasiva (niPGT-A)

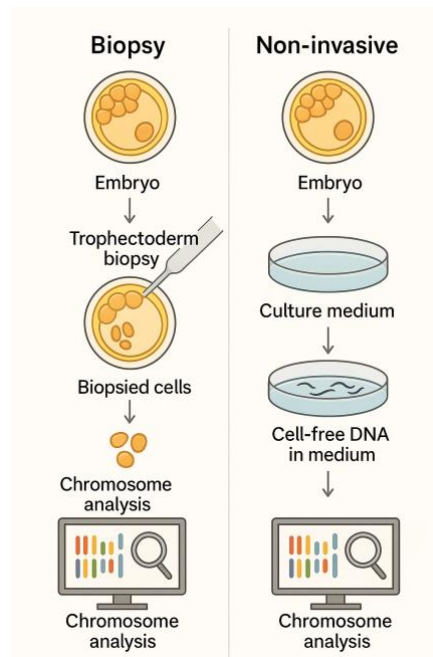


Figura 1. Comparación esquemática entre el proceso convencional de biopsia del trofoectodermo para PGT-A y el análisis no invasivo de ADN libre embrionario (niPGT-A) en el medio de cultivo. Ambas técnicas permiten la evaluación cromosómica previa a la transferencia embrionaria.

4.3. Controversias y limitaciones técnicas del niPGT-A

A pesar del entusiasmo generado por sus avances, el niPGT-A aún presenta limitaciones importantes que dificultan su adopción clínica generalizada. Uno de los principales retos es la escasa cantidad y calidad del ADN libre embrionario (cfDNA) disponible en el medio de cultivo. Este ADN suele estar fragmentado, degradado y, en muchos casos, insuficiente para completar un análisis cromosómico fiable (Zhou et al., 2024). Aunque existen protocolos que intentan maximizar su recuperación, como la optimización de los lavados previos o la prolongación del cultivo embrionario, la variabilidad en los resultados sigue siendo alta incluso en condiciones de laboratorio controladas (Chow et al., 2024).

Otra preocupación técnica significativa es la posibilidad de contaminación con ADN materno, generalmente derivado de células del cúmulo o de la granulosa que pueden permanecer adheridas al embrión tras la punción ovárica. Estas células pueden liberar material genético en el medio de cultivo, interfiriendo con el perfil genómico obtenido y comprometiendo la fiabilidad del diagnóstico. A

pesar de los esfuerzos por estandarizar lavados antes del cultivo, garantizar la pureza del cfDNA embrionario continúa siendo un reto en muchos centros (JCM, 2023).

Además, el niPGT-A carece actualmente de protocolos estandarizados universalmente aceptados. Existen grandes diferencias entre laboratorios en aspectos como los tiempos de exposición al medio, el volumen recogido, los métodos de amplificación genética empleados o los umbrales de calidad del cfDNA. Esta heterogeneidad metodológica se traduce en una elevada variabilidad interlaboratorio, y en tasas de concordancia con los resultados obtenidos por biopsia que oscilan ampliamente entre estudios (JCM, 2023).

Un punto adicional que genera controversia es el origen exacto del cfDNA analizado. A día de hoy, no está claro si este proviene exclusivamente del trofoectodermo, de la masa celular interna o de una mezcla de ambas fuentes. Esta incertidumbre plantea dudas sobre hasta qué punto el perfil genético obtenido por niPGT-A representa con fidelidad al embrión en su conjunto, especialmente en escenarios clínicos complejos como el mosaicismo (Zhou et al., 2024).

En conjunto, estos aspectos explican por qué el niPGT-A se encuentra aún en una fase claramente experimental. Aunque los avances tecnológicos son innegables, su fiabilidad diagnóstica continúa condicionada por múltiples factores técnicos y biológicos no resueltos. Implementar esta técnica sin una validación clínica robusta y estandarizada podría conllevar interpretaciones erróneas con consecuencias clínicas relevantes, especialmente si se toman decisiones reproductivas a partir de resultados no concluyentes o contaminados.

4.4. Fundamentos y promesas del PGT-P

El PGT-P (Test Genético Preimplantacional para Enfermedades Poligénicas) representa una propuesta disruptiva dentro del test genético preimplantacional, al introducir una perspectiva basada en el riesgo estadístico acumulativo de padecer enfermedades multifactoriales comunes. A diferencia del PGT-A, que se centra en detectar alteraciones cromosómicas visibles como aneuploidías o el

PGT-M que busca descartar embriones afectados de una condición monogénica, el PGT-P intenta predecir la probabilidad relativa de que un embrión desarrolle patologías complejas y multifactoriales como diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, algunos cánceres o trastornos psiquiátricos, utilizando miles de variantes genéticas comunes conocidas como SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) (Treff et al., 2019).

La lógica detrás de esta técnica se basa en los llamados *Polygenic Risk Scores* (PRS), unos modelos estadísticos que combinan los efectos individuales de múltiples SNPs, ponderados según los coeficientes de riesgo extraídos de grandes estudios de asociación genómica (GWAS). Estos scores sitúan al embrión dentro de un percentil de riesgo relativo, permitiendo compararlo con una población de referencia y tomar decisiones en función de su predisposición genética acumulada (Treff et al., 2023). Todo este proceso puede observarse resumido de forma esquemática en la Figura 2.

Figura 2: Proceso de evaluación embrionaria mediante PGT-P

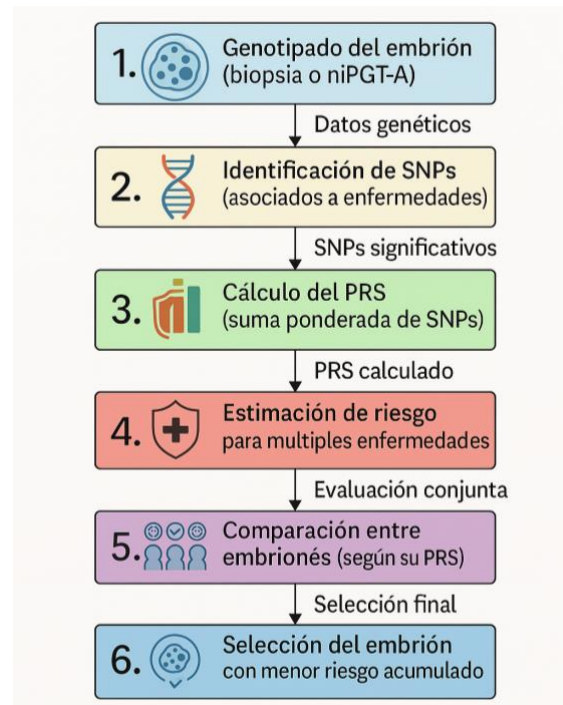


Figura 2. Esquema del proceso de evaluación genética embrionaria mediante PGT-P. A partir del genotipado del embrión, se identifican SNPs relevantes, se calcula una puntuación de riesgo

poligénico (PRS) y se estima el riesgo acumulado para múltiples enfermedades, permitiendo una eventual selección embrionaria según el riesgo relativo. Adaptado de Treff et al., 2023.

Desde un punto de vista técnico, algunas plataformas han conseguido combinar el análisis cromosómico convencional (PGT-A) con el cálculo del PRS en una sola muestra de biopsia, maximizando la información obtenida sin aumentar la invasividad del procedimiento (Treff et al., 2019). Además, la aparición de algoritmos de aprendizaje automático (*machine learning*), una rama de la inteligencia artificial que permite a los sistemas identificar patrones complejos en grandes volúmenes de datos, junto a la disponibilidad creciente de bases de datos genómicas han favorecido el desarrollo de modelos predictivos cada vez más refinados.

Teóricamente, el PGT-P podría representar un paso hacia una medicina reproductiva más personalizada y preventiva. Su aplicación permitiría, por ejemplo, seleccionar entre embriones euploides aquellos que presentan un menor riesgo genético para enfermedades frecuentes en la edad adulta. Algunos autores incluso plantean la posibilidad de utilizar esta herramienta para reducir la carga poligénica combinada de múltiples patologías simultáneamente (Treff et al., 2023).

Este enfoque, aunque todavía incipiente, ya ha despertado el interés de ciertas clínicas privadas y empresas biotecnológicas que lo promueven como una innovación pionera. El atractivo radica en la posibilidad de “optimizar” el potencial de salud futura de los descendientes, alineándose con las aspiraciones de la medicina de precisión. No obstante, este mismo planteamiento también abre la puerta a cuestiones éticas y científicas que se explorarán más adelante.

En resumen, el PGT-P representa una de las propuestas más ambiciosas del test genético preimplantacional actual. Se basa en principios sólidos de genética poblacional, utiliza tecnologías consolidadas como la NGS y podría ofrecer una nueva dimensión en la toma de decisiones reproductivas. Sin embargo, sus promesas deben analizarse con cautela, ya que su implementación clínica plantea importantes desafíos que van mucho más allá de lo técnico.

4.5. Críticas científicas y controversias del PGT-P

Aunque el PGT-P ha captado la atención como una innovación disruptiva en la selección embrionaria, su aplicabilidad clínica sigue siendo altamente cuestionada por la comunidad científica. Una de las críticas más recurrentes es su baja validez predictiva cuando se aplica a embriones, ya que los modelos empleados han sido diseñados y validados en poblaciones adultas. Estos modelos no contemplan las diferencias biológicas, epigenéticas y ambientales presentes en las primeras etapas del desarrollo embrionario, lo que reduce su fiabilidad en este contexto tan específico (Treff et al., 2023).

A esto se suma una importante limitación poblacional: los Puntajes De Riesgo Poligénico (*PRS*) utilizados en PGT-P derivan en su mayoría de estudios de asociación genómica realizados en poblaciones europeas, lo cual genera problemas de representatividad y reproducibilidad cuando se aplican a embriones de otras etnias o ascendencias genéticas (Griffin & Gordon, 2023). Esta falta de inclusividad podría traducirse en interpretaciones erróneas, inequidad diagnóstica y sesgos estructurales no justificados.

Desde el punto de vista técnico, el hecho de que el PGT-P se base exclusivamente en información genética sin considerar variables ambientales, epigenéticas o socioeconómicas, que son clave en el desarrollo de enfermedades multifactoriales, plantea un serio riesgo de sobredimensionar su utilidad. Este enfoque reduccionista podría inducir tanto a pacientes como a profesionales a asumir decisiones clínicas sobre una base incompleta, alimentando la ilusión de control genético absoluto (Siemann et al., 2022).

En el plano bioético, el PGT-P ha sido señalado como una técnica particularmente delicada, por su cercanía conceptual a prácticas de selección genética no terapéuticas. Las críticas apuntan a que su uso podría allanar el camino hacia escenarios eugenésicos, especialmente si se aplicara para seleccionar características no relacionadas con la salud, como rasgos físicos o cognitivos. Griffin y Gordon (2023) advierten además que el avance de esta técnica ha sido más impulsado por intereses comerciales que por consenso

científico, lo que aumenta el riesgo de una desconexión entre la ciencia, la regulación y la práctica clínica.

Más allá de las limitaciones técnicas y científicas del PGT-P, es imprescindible considerar los retos que plantea en cuanto a la gestión de la información genética con los pacientes. Al tratarse de una herramienta predictiva basada en puntuaciones de riesgo poligénico (PRS), cuya validez clínica aún es cuestionada, la interpretación y transmisión de los resultados representa un verdadero desafío ético y comunicativo. Por ejemplo, cuando un embrión es clasificado como de alto riesgo poligénico para una determinada condición multifactorial, y se trata del último embrión disponible de una pareja, ¿cómo se comunica esta información sin generar alarma ni cerrar posibilidades reproductivas?

Este tipo de situaciones obliga a los profesionales a gestionar no solo la incertidumbre científica asociada al PGT-P, sino también las expectativas emocionales y reproductivas de los pacientes. Si estos optan por no transferir ese embrión por miedo al riesgo estimado, ¿se les permitiría iniciar un nuevo ciclo? ¿Qué implicaciones tendría esto a nivel físico, psicológico y económico? Por otro lado, si el embrión es finalmente descartado, surge la duda sobre cuál debería ser su destino: ¿se mantendría criopreservado indefinidamente, se destruiría o podría ser donado a otras parejas si existiera consentimiento para ello?

En ausencia de directrices clínicas claras y de un marco normativo específico que regule el uso del PGT-P, estas decisiones recaen en gran medida sobre los equipos clínicos y los propios pacientes, lo que aumenta el riesgo de inseguridad jurídica, disparidad de criterios entre centros y dilemas éticos difíciles de resolver. Todo ello subraya la necesidad urgente de protocolos bien definidos para la gestión de embriones clasificados como de alto riesgo poligénico, que contemplen no solo la dimensión genética, sino también el contexto clínico, emocional, ético y social de los pacientes.

Además, la posibilidad de que un embrión descartado por PGT-P pueda ser considerado como no apto únicamente por un riesgo estadístico estimado y no

por una alteración genética concreta, genera nuevas tensiones bioéticas. Este tipo de decisiones podría incluso entrar en conflicto con los principios de autonomía y justicia si no se acompaña de un asesoramiento genético riguroso, imparcial y transparente. La falta de evidencia clínica robusta sobre los beneficios reales del PGT-P en la mejora de resultados reproductivos o en la prevención de enfermedades complejas agrava aún más la necesidad de prudencia en su implementación y en la comunicación con los pacientes.

Desde el punto de vista normativo, no existen aún recomendaciones clínicas oficiales sólidas sobre su uso. La revisión llevada a cabo por *Siermann et al.* (2022) demuestra que los principales organismos profesionales, incluidos *ASRM* y *ESHRE*, no avalan su implementación clínica rutinaria y exigen evidencia más robusta sobre su utilidad, precisión diagnóstica y efectos a largo plazo antes de considerar su integración en la práctica médica.

En resumen, aunque el PGT-P representa un enfoque innovador en medicina reproductiva, su uso clínico actual está limitado por problemas metodológicos no resueltos, escasa validez predictiva en embriones, baja representatividad poblacional y una alta carga de debate ético y normativo.

4.6. Comparación integrada de técnicas emergentes y consolidadas

La evaluación comparativa de las técnicas analizadas permite diferenciar claramente entre aquellas con una validación clínica sólida y las que aún se encuentran en fase de investigación. El PGT-A basado en NGS se establece como el estándar de referencia, gracias a su alta precisión diagnóstica, fiabilidad clínica demostrada y su uso rutinario en numerosos centros internacionales.

Por otro lado, tanto el niPGT-A como el PGT-P siguen siendo objeto de estudio, cada uno con limitaciones específicas que afectan su aplicación inmediata. El niPGT-A representa un avance técnico en cuanto a la seguridad embrionaria, al eliminar la necesidad de una biopsia. Sin embargo, su rendimiento diagnóstico depende de variables técnicas no estandarizadas, y su capacidad para reflejar con precisión el estado cromosómico del embrión es limitada, especialmente en casos de mosaicismo, aunque es importante señalar que el objetivo del PGT-A no es la detección de mosaicos, y que muchos de los mosaicismos reales

pueden emerger más allá del día 5 de desarrollo embrionario. El verdadero valor potencial del niPGT-A radica en su posible uso como alternativa en situaciones donde no sea viable realizar una biopsia, aunque para ello aún requiere una validación robusta.

El PGT-P, por su parte, propone un cambio de paradigma al introducir criterios para predecir enfermedades multifactoriales a través de puntajes genómicos acumulativos. Sin embargo, su baja reproducibilidad entre diversas poblaciones, la falta de evidencia clínica específica en embriones y las implicaciones éticas y sociales controvertidas limitan su uso como herramienta de selección embrionaria con fines médicos.

A continuación, se presenta una tabla que resume las principales características técnicas, clínicas y bioéticas de las tres técnicas discutidas.

Tabla 1. Comparación entre PGT-A (NGS), niPGT-A y PGT-P

Aspecto evaluado	PGT-A (NGS)	niPGT-A	PGT-P
Tipo de muestra	Biopsia del trofoectodermo	Medio de cultivo (cfDNA)	Biopsia del trofoectodermo
Detección de aneuploidías	Sí (alta sensibilidad y especificidad)	Sí (concordancia moderada, depende del protocolo)	No
Detección de mosaicismo	Sí, aunque se está dejando de reportar por su discutida utilidad clínica	Limitada	No
Detección de segmentales	Sí	No	No
Invasividad	Sí	No	Sí
Validación clínica	Alta, uso consolidado	En evaluación, no recomendada para uso clínico	Muy baja, sin evidencia validada en embriones
Reproducibilidad	Alta	Alta variabilidad interlaboratorio	Baja, dependiente de población de referencia
Valor predictivo	Diagnóstico directo (alteraciones cromosómicas)	Diagnóstico indirecto (basado en cfDNA)	Predicción estadística basada en riesgo relativo

Aspecto evaluado	PGT-A (NGS)	niPGT-A	PGT-P
Limitaciones principales	Técnica invasiva, requiere equipamiento especializado	Baja concentración de cfDNA, riesgo de contaminación, falta de estandarización	Bajo poder predictivo, variabilidad étnica, controversia bioética
Riesgo ético asociado	Bajo	Bajo	Alto
Estado regulatorio	Aprobado y recomendado por <i>ASRM, ESHRE</i>	Aún no aprobado para uso clínico	No recomendado por organismos científicos

Este análisis comparativo evidencia que, si bien el niPGT-A y el PGT-P constituyen líneas de investigación prometedoras, solo el PGT-A con NGS reúne actualmente los criterios clínicos, técnicos y éticos necesarios para su implementación segura en la práctica de la reproducción asistida.

5. DISCUSION

5.1. Análisis crítico del PGT-A mediante NGS

El PGT-A mediante secuenciación de nueva generación (NGS) constituye actualmente el estándar técnico y clínico más consolidado en el ámbito del diagnóstico genético preimplantacional. Su elevada sensibilidad y especificidad lo convierten en una herramienta fiable para la detección de aneuploidías cromosómicas, mosaicismos y alteraciones segmentales en embriones antes de su transferencia, lo que ha permitido mejorar significativamente las tasas de implantación y de recién nacido vivo en ciertos perfiles clínicos (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2024).

Frente a técnicas anteriores como FISH o array-CGH, el NGS ofrece una mayor resolución, cobertura genómica y capacidad de detección de desequilibrios subcromosómicos. Además, ha contribuido a estandarizar los procedimientos de laboratorio y aumentar la trazabilidad diagnóstica (Zhang et al., 2023). No obstante, este avance viene acompañado de ciertas limitaciones, principalmente relacionadas con su naturaleza invasiva. La necesidad de realizar una biopsia del trofoectodermo implica manipulación embrionaria, equipamiento

especializado y personal cualificado, además de un coste técnico elevado. Aunque se considera un procedimiento seguro en manos expertas, sigue existiendo un riesgo teórico de afectar la viabilidad embrionaria o inducir sesgos diagnósticos en casos como el mosaicismo.

En relación con este último, aunque el PGT-A ha permitido identificar embriones con mosaicismo cromosómico, la interpretación clínica de estos hallazgos sigue siendo motivo de debate. Muchos centros han optado por dejar de reportar ciertos niveles de mosaicismo, ya que algunos estudios sugieren que los embriones mosaicos presentan tasas de implantación y resultados reproductivos similares a los euploides. Así, aunque el PGT-A mediante NGS ofrece una fiabilidad diagnóstica superior, no está exento de controversias ni limitaciones operativas, lo que justifica la búsqueda de técnicas complementarias.

5.2. Valoración crítica del niPGT-A

El niPGT-A surge como una alternativa no invasiva cuyo objetivo es minimizar los riesgos asociados a la biopsia embrionaria, analizando el ADN libre embrionario (cfDNA) liberado espontáneamente al medio de cultivo. Este enfoque representa un cambio conceptual relevante, al priorizar la seguridad del embrión y facilitar el acceso a la información genética sin intervención directa. Sin embargo, su implementación clínica presenta aún múltiples desafíos técnicos que limitan su fiabilidad y reproducibilidad.

Uno de los principales obstáculos radica en la baja cantidad y calidad del cfDNA disponible. Este ADN suele encontrarse fragmentado y en concentraciones reducidas, lo que dificulta su análisis mediante plataformas convencionales y aumenta la tasa de errores diagnósticos (Chow et al., 2024). Además, la posibilidad de contaminación materna, especialmente por restos celulares del

cúmulo o la granulosa, compromete aún más la pureza de la muestra y, por tanto, la validez de los resultados (Journal of Clinical Medicine, 2023).

Estudios multicéntricos como el de Rubio et al. (2020) han reportado tasas de concordancia globales entre el niPGT-A y la biopsia de trofoectodermo en torno al 78%, con variaciones importantes según los protocolos aplicados. Estas cifras, aunque prometedoras, siguen siendo insuficientes para considerar el niPGT-A como un reemplazo del PGT-A convencional. A ello se suma la falta de estandarización en aspectos clave como el tipo de medio utilizado, el tiempo de recolección, el volumen procesado y los métodos de amplificación del ADN.

Otra fuente de incertidumbre es el origen del cfDNA: no está claramente establecido si proviene del trofoectodermo, de la masa celular interna, o de ambos compartimentos embrionarios, lo que genera dudas sobre su capacidad para reflejar fielmente el complemento cromosómico del embrión completo (Zhou et al., 2024). No obstante, los avances técnicos recientes, como la adaptación de plataformas NGS a muestras de muy bajo *input* y el desarrollo de protocolos optimizados de cultivo, abren una vía para su posible integración futura.

En definitiva, el niPGT-A representa una línea de investigación de alto interés clínico por su potencial no invasivo, pero su implementación requiere aún una validación multicéntrica robusta, una estandarización de protocolos y una mayor comprensión del comportamiento del cfDNA en el entorno embrionario.

5.3. Reflexión crítica sobre el PGT-P

El PGT-P propone una nueva forma de entender la selección embrionaria al introducir el análisis del riesgo poligénico asociado a enfermedades comunes y multifactoriales. Utilizando modelos estadísticos como los Polygenic Risk Scores (PRS), esta técnica busca estimar la probabilidad relativa de que un embrión pueda desarrollar en el futuro patologías complejas como diabetes, afecciones cardiovasculares o ciertos trastornos psiquiátricos, basándose en la suma de múltiples variantes genéticas frecuentes (Treff et al., 2023).

Sin embargo, su aplicación en la práctica clínica actual está rodeada de mucha controversia, tanto desde el punto de vista técnico como ético. A nivel técnico, uno de los principales debates gira en torno a la validez real de estos modelos predictivos cuando se aplican a embriones. Los PRS se han desarrollado utilizando datos genéticos de adultos y no tienen en cuenta factores epigenéticos, ambientales o del desarrollo que pueden modificar la expresión genética a lo largo de la vida (Griffin & Gordon, 2023). Además, las bases de datos en las que se apoyan suelen estar compuestas mayoritariamente por poblaciones europeas, lo que reduce la aplicabilidad de los resultados a otras etnias y plantea problemas de equidad diagnóstica (Siermann et al., 2022).

Desde una mirada ética, los dilemas son aún más complejos. Esta técnica no busca detectar una enfermedad presente en el embrión, sino anticipar la posibilidad estadística de que en el futuro pueda desarrollarla. Esto genera preguntas importantes sobre hasta qué punto es aceptable tomar decisiones tan relevantes a partir de estimaciones, con márgenes de error aún inciertos. También preocupa la posibilidad de que esta herramienta se use para seleccionar características no patológicas, como ciertos rasgos físicos o cognitivos, lo cual recuerda peligrosamente a prácticas eugenésicas que atentan contra la justicia y la equidad reproductiva (Griffin & Gordon, 2023).

Otro punto delicado es el impacto emocional que estos resultados pueden tener en las personas que se enfrentan a ellos. La decisión de descartar embriones que, a pesar de ser euploides, presentan un PRS elevado o incluso medio, puede estar basada en interpretaciones erróneas o en expectativas poco realistas. Esto abre un debate bioético sobre el valor real de esa información y el uso responsable de embriones viables.

Dado este contexto, tanto la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) como la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) coinciden en que el PGT-P no está aún preparado para ser utilizado de manera rutinaria. Ambas entidades recomiendan limitar su uso

exclusivamente al ámbito de la investigación hasta que se cuente con mayor evidencia sobre su utilidad real y su seguridad (Siermann et al., 2022).

5.4. Comparación general y relación con los objetivos

Comparar el PGT-A, el niPGT-A y el PGT-P permite tener una visión más clara de en qué punto se encuentra cada técnica dentro del panorama clínico actual. El PGT-A mediante NGS sigue siendo, sin duda, la opción más consolidada: es fiable, cuenta con un amplio respaldo científico, está bien estandarizado y forma parte de las recomendaciones clínicas habituales en reproducción asistida. Su eficacia para identificar embriones euploides lo convierte en la herramienta de referencia.

El niPGT-A, aunque resulta especialmente atractivo por su carácter no invasivo, todavía tiene limitaciones importantes. Su mayor potencial está en abrir nuevas posibilidades donde no se puede o no se desea realizar biopsias. Aunque no alcanza aún los niveles de precisión requeridos, la investigación en este campo está avanzando con rapidez, y no se descarta que pronto pueda tener un papel relevante, siempre que se superen ciertos retos técnicos.

En cuanto al PGT-P, su planteamiento es el más reciente y también el más complejo. A diferencia de los anteriores, no ofrece un diagnóstico directo, sino una estimación de riesgo basada en modelos matemáticos. Esto lo aleja de una aplicación clínica inmediata, ya que implica mayores incertidumbres tanto técnicas como éticas. Hoy en día, su papel parece estar más vinculado a la investigación que a la práctica clínica.

Con respecto a los objetivos marcados al inicio de este trabajo, se ha conseguido describir el funcionamiento técnico de cada técnica, analizar sus ventajas e inconvenientes, reflexionar sobre su posible aplicación clínica y abordar con detalle las implicaciones éticas que conllevan. Esta comparación global permite concluir que, aunque hay avances prometedores, todavía es necesario mantener una mirada crítica antes de adoptar estas nuevas estrategias de forma rutinaria en los laboratorios de reproducción asistida.

5.5. Implicaciones clínicas, éticas y futuras líneas de investigación

Las implicaciones de las técnicas analizadas en este trabajo van más allá de su rendimiento diagnóstico. En el caso del niPGT-A, su carácter no invasivo abre la posibilidad de ofrecer una alternativa segura para aquellas situaciones en las que no se puede o no se quiere recurrir a la biopsia embrionaria. No obstante, su integración en la práctica clínica dependerá de superar barreras como la baja concentración de ADN embrionario libre, la posible contaminación del medio de cultivo y la falta de estandarización entre laboratorios. Solo con estudios bien diseñados y validados en distintos entornos clínicos se podrá determinar su verdadero valor.

En cuanto al PGT-P, los retos son aún mayores. No se trata solo de afinar sus modelos predictivos, sino de reflexionar con profundidad sobre su sentido ético y clínico. La posibilidad de seleccionar embriones basándose en riesgos estadísticos puede abrir una puerta peligrosa hacia expectativas poco realistas, decisiones precipitadas o, en el peor de los casos, usos con fines no médicos. Por eso, su regulación no puede limitarse al ámbito técnico, sino que debe involucrar a profesionales de distintas áreas: genetistas, clínicos, asesores, bioeticistas y, por supuesto, a los propios pacientes.

En este escenario, el asesoramiento genético adquiere un papel aún más relevante. No basta con presentar resultados: hay que ayudar a interpretarlos, a entender sus límites, sus posibles consecuencias y, sobre todo, a tomar decisiones que estén alineadas con los valores y las circunstancias de cada persona o pareja. Este acompañamiento debe ser empático, claro y honesto, ofreciendo un espacio seguro para la reflexión y evitando presiones innecesarias.

Mirando hacia el futuro, la investigación debería orientarse hacia varias líneas prioritarias:

- Optimizar los protocolos técnicos del niPGT-A para mejorar su precisión diagnóstica.

- Validar clínicamente el valor predictivo del PGT-P en embriones, con modelos más inclusivos y representativos.
- Establecer marcos normativos y éticos claros para su aplicación clínica.
- Reforzar el papel del asesoramiento genético como eje transversal en todas las etapas del proceso reproductivo.

6. CONCLUSIONES

A lo largo de este trabajo se han analizado dos estrategias emergentes en el campo del test genético preimplantacional: el niPGT-A y el PGT-P. Ambas técnicas han sido desarrolladas con la intención de mejorar la selección embrionaria, ya sea desde un enfoque más seguro y menos invasivo o desde una perspectiva más predictiva y personalizada. Sin embargo, el análisis detallado de la literatura y de los datos disponibles deja claro que, hoy en día, siguen siendo aproximaciones en fase de desarrollo, con limitaciones importantes que no pueden pasarse por alto.

En el caso del niPGT-A, el atractivo es evidente: ofrecer una evaluación genética sin necesidad de realizar una biopsia sobre el embrión. Es una idea que encaja con la necesidad actual de avanzar hacia técnicas más respetuosas con el embrión, pero aún quedan obstáculos técnicos por resolver. Los problemas relacionados con la cantidad y calidad del ADN libre embrionario, el riesgo de contaminación y la falta de estandarización entre laboratorios impiden que pueda considerarse una técnica fiable en este momento. Aun así, el progreso que se ha visto en los últimos años invita al optimismo, siempre que se mantenga una visión crítica y se sigan desarrollando estudios bien diseñados.

El PGT-P, por su parte, representa un enfoque mucho más complejo y polémico. A diferencia del resto de técnicas que buscan detectar alteraciones específicas, esta pretende estimar el riesgo de que un embrión pueda desarrollar en el futuro una enfermedad multifactorial. Aunque conceptualmente se presenta como una herramienta de medicina personalizada, en la práctica plantea muchas dudas. La fiabilidad de los *scores* poligénicos en embriones es muy baja, los modelos de predicción están sesgados hacia ciertas poblaciones, y existe un riesgo real

de malinterpretar los resultados. Pero más allá de lo técnico, lo que más preocupa son las implicaciones éticas. Abrir la puerta a la selección genética en función de probabilidades estimadas plantea un dilema profundo: ¿qué ocurre con los embriones considerados de riesgo medio o alto? A pesar de ser euploides y potencialmente viables, estos embriones podrían ser descartados únicamente por presentar una predisposición estadística (no una enfermedad presente), lo cual supone una frontera ética difusa. Este tipo de decisiones plantea interrogantes sobre la justicia reproductiva, el valor de la diversidad genética y el respeto por la vida potencial. Sin una regulación clara y una evaluación clínica rigurosa, el uso del PGT-P podría derivar en prácticas selectivas poco justificadas, con consecuencias sociales, emocionales y bioéticas considerables.

Tras revisar en profundidad ambas técnicas, puede concluirse que ninguna de ellas está, por ahora, lista para ser aplicada de forma rutinaria. El niPGT-A podría llegar a integrarse en la práctica clínica en los próximos años si mejora su rendimiento y se valida en entornos reales. El PGT-P, en cambio, necesita mucho más que mejoras técnicas: requiere una revisión profunda de su justificación, de su utilidad real y de los límites éticos que no deberían cruzarse.

Este trabajo también pone de relieve la necesidad de que los avances tecnológicos en reproducción asistida vayan siempre acompañados de un enfoque crítico, responsable y humano. No todo lo que se puede hacer, necesariamente debe hacerse, y no todas las innovaciones aportan valor clínico real. Por eso, resulta fundamental reforzar el papel del asesoramiento genético, no solo como un complemento, sino como una parte central del proceso, especialmente cuando lo que se comunica no son certezas, sino riesgos estimados que pueden generar confusión o ansiedad.

En definitiva, este análisis invita a seguir investigando, pero también a frenar cuando sea necesario. A tomar decisiones basadas en evidencia, no solo en expectativas. Y, sobre todo, a no perder de vista que, detrás de cada técnica, hay personas que confían en la ciencia para cumplir un sueño tan importante como formar una familia. El reto está en seguir avanzando sin dejar de mirar con cuidado hacia dónde nos dirigimos.

7. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es el resultado de muchas horas de lectura, escritura, reflexión y también de dudas, cansancio y momentos en los que estuve a punto de rendirme. Por eso, más allá de las referencias bibliográficas, las técnicas y las conclusiones, quiero dejar constancia de las personas que, sin estar entre líneas, han sido parte esencial de este camino.

Gracias a mi tutora, por su paciencia y por acompañarme con criterio y cercanía. Por corregir con detalle, por hacerme pensar más allá de lo evidente, y por confiar en mi criterio sin dejar de guiarme cuando lo necesité. Su apoyo ha sido clave para que este trabajo encontrara su forma.

A todo el equipo del laboratorio de IVI Las Palmas, por permitirme crecer, aprender y sentirme parte de algo tan grande como es la reproducción asistida. Gracias por enseñarme no solo técnicas, sino también humanidad, rigor y respeto hacia las personas que confían en la ciencia para cumplir un sueño.

A mi familia, por ser el pilar que siempre está. Por darme libertad para crecer, pero también raíces para volver. Por cada gesto, cada llamada, cada palabra que me hizo sentir acompañada incluso en la distancia. Gracias por hacerme sentir que nunca estuve sola.

Gracias a todos los que han formado parte de este proceso, de una forma u otra. Este trabajo lleva algo de ciencia, sí, pero también lleva mucho de ustedes, y mucho de mí.

8. BIBLIOGRAFIA

Chow, J. F. C., Yeung, W. S. B., Ng, E. H. Y., & Lee, V. W. Y. (2024). Optimizing non-invasive preimplantation genetic testing: Investigating culture conditions, sample collection, and IVF treatment for improved non-invasive PGT-A results. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 41, 465–472. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-03015-3>

(2023). Comparison of non-invasive and minimally invasive preimplantation genetic testing for aneuploidy: A prospective study. *Journal of Clinical Medicine*, 14(1), 33. <https://doi.org/10.3390/jcm14010033>

2023). The embryo mosaicism profile of next-generation sequencing PGT-A: A multicenter study. *Frontiers in Reproductive Health*, 3, 1132662. <https://doi.org/10.3389/frph.2023.1132662>

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2024). The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy: A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 121(1), 53–61. <https://www.asrm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/the-use-of-preimplantation-genetic-testing-for-aneuploidy-a-committee-opinion-2024/>

Treff, N. R., Marin, D., & Franasiak, J. M. (2023). Screening embryos for polygenic disease risk: A review of current practices and ethical considerations. *Human Reproduction Update*, 30(5), 529–541. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad007>

Zhang, Y., Zhan, Q., Li, Y., & Zhang, J. (2023). Effects of NGS-based PGT-A for idiopathic recurrent pregnancy loss: A retrospective study. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 69(4), 2225679. <https://doi.org/10.1080/19396368.2023.2225679>

Zhou, Y., Li, Y., Zhang, Y., & Wang, Y. (2024). Noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy using spent culture medium: A multicenter study. *BMC Medical Genomics*, 17, 2106. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11846158/>

Durmaz, A. A., Karaca, E., Demkow, U., Toruner, G., Schoumans, J., & Cogulu, O. (2015). Evolution of genetic techniques: Past, present, and beyond. *BioMed Research International*, 2015, 461524. <https://doi.org/10.1155/2015/461524>

Griffin, D. K., & Gordon, A. T. (2023). Preimplantation testing for polygenic disease (PGT-P): Brave new world or mad pursuit? *DNA*, 3(2), 104–108. <https://doi.org/10.3390/dna3020008>

Siermann, M., Tšuiiko, O., Vermeesch, J. R., Raivio, T., & Borry, P. (2022). A review of normative documents on preimplantation genetic testing: Recommendations for PGT-P. *Genetics in Medicine*, 24(6), 1231–1238. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.03.001>

Rubio C, Navarro-Sánchez L, Cimadomo D, et al. Multicenter prospective study of concordance between embryo ploidy status and genomic profile of spent culture media using Next-Generation Sequencing (NGS). *Hum Reprod*. 2020;35(5): 844–856. doi: [10.1016/j.ajog.2020.04.035](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.035)

