

**Título:** Seguridad y mejora de las técnicas de reproducción asistida

**Investigador Responsable:** Prof. Nicolás Mendoza

**Otros investigadores** adscritos al proyecto:

Signe Altmäe, Doctora en Genética

Jan Tesarik, Doctor en Medicina

Carmen Mendoza, Doctora en Biología

Cristina Campoy, Doctora en Medicina

Raquel Mendoza, Licenciada en Biología

## **Resumen**

La infertilidad afecta al 15% de las parejas en edad reproductiva en todo el mundo, y es un problema con importantes implicaciones médicas psicológicas y sociales. Se produce por causas tanto masculinas como femeninas, y en un 10% de los casos obedece a razones desconocidas. Su incidencia está aumentando continuamente debido a la tendencia general a retrasar la edad de la maternidad. Tomadas estas circunstancias, la infertilidad ha sido reconocida como el principal factor médico que contribuye al empeoramiento demográfico en Europa.

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) ayudan a superar la infertilidad, siendo las formas de fecundación *in vitro* (FIV), sobre todo la microinyección citoplasmática de espermatozoides (ICSI), las más extensamente utilizadas, calculándose que desde la primera vez que se aplicaron con éxito (hace más de 30 años) han nacido más de 5 millones de bebés en todo el mundo. Solo en la Unión europea se realizan medio millón de ciclos de TRA al año y nacen 100000 niños con ellas, lo que representan casi un 5% de todos los nacidos en sus países miembros, cifra que seguramente se incrementará en los próximos años.

Por otra parte, a medida que aumenta la población que procede de las TRA, crece la preocupación por su posible inseguridad. Así, varios estudios que han evaluado la seguridad de las TRA, entre ellos un reciente meta-análisis en el que se incluyen más de noventa y dos mil niños nacidos con estos tratamientos, y que alerta de una mayor presencia en ellos de defectos al nacimiento (un 30% más de riesgo) en comparación con los niños nacidos de forma espontánea<sup>1</sup>. Sin embargo, queda por dilucidar cuál es la razón a este incremento de defectos congénitos, si se debe a que son transmitidos por unos progenitores que tienen dificultad para concebir, o a la propia técnica en sí. Plausibilidad biológica existe en tanto se cultivan y maduran *in vitro* los gametos y los embriones, o se consiguen embriones procedentes de gametos con defectos genéticos o estructurales. Un dilema que debería resolverse si se quiere seguir confiando en el resultado de las TRA.

Precisamente, el grupo de Tesarik y colaboradores ha sido el primero en todo el mundo en utilizar espermatozoides inmaduros o incluso células precursoras en las TRA, consiguiendo con ellos embriones que han dado embarazos y nacidos vivos sanos<sup>2-4</sup>. Sin embargo, y a pesar de estos logros, todavía existe la inseguridad de si estas medidas ponen en riesgo la seguridad genética de los niños nacidos con ellas.

Además de la preocupación por la seguridad de las TRA, y a pesar de los continuos avances tecnológicos, también es creciente su necesidad de mejora, ya que su tasa de embarazo se ha quedado estancada en el 30% durante décadas. El éxito de las TRA, en términos de porcentaje de embarazo, radica en el desarrollo de un embrión (en estadio de blastocisto) competente para la implantación, como en la adecuada, sincronizada y receptiva transformación del endometrio<sup>5</sup>. Así, la edad avanzada de una mujer es el factor que más negativamente influye sobre calidad ovocitaria e implantación endometrial. El equipo de Tesarik también ha publicado datos preliminares sobre la mejora de la madurez folicular u ovocitaria y la receptividad del endometrio en mujeres a las que se les ha administrado hormona de crecimiento, mejorando también las tasas de embarazo.<sup>6</sup> Sin embargo, se desconocen los

mecanismos exactos de estas mejorías, por lo que se requiere de más investigación sobre su eficacia y seguridad en las mujeres infértiles de más edad.

### **A. Hipótesis**

1. Los espermatozoides de los hombres infértiles no difieren genéticamente de espermatozoides normales
2. Los Niños obtenidos con las TRA son genéticamente similares a los niños concebidos de forma natural
3. La administración de hormona del crecimiento mejora la receptividad del endometrio y la calidad ovocitaria.

### **B. Objetivos**

1. Analizar las células espermáticas maduras e inmaduras de hombres infértiles y con espermatogénesis normal con el fin de evaluar su "salud genética" y si difieren entre ellos.
2. Evaluar la "salud genética" de los niños nacidos con las TRA mediante el análisis del genoma completo (alteraciones en el genoma) y comparar los resultados con los niños concebidos de forma natural.
3. Aclarar si la administración de la hormona del crecimiento mejora el entorno molecular de la receptividad endometrial y la calidad folicular u ovocitaria folicular de las mujeres con problemas de fertilidad.

### **C. Participantes**

El proyecto "Seguridad y mejora de las técnicas de reproducción asistida" incorporará varios grupos de participantes: hombres infértiles y fértiles, las mujeres infértiles, junto con los niños concebidos mediante las TRA y los niños concebidos de forma natural y sus padres.

A continuación se indican todos los grupos de estudio en relación con cada objetivo específico:

#### **Para el objetivo 1:**

- Espermatozoides maduros e inmaduros de 30 hombres infértiles con azoospermia obstructiva (tienen la espermatogénesis normal, pero presentan una obstrucción del tracto reproductivo). Las muestras se obtendrán mediante la realización de biopsia testicular. Las biopsias testiculares se realizan como parte del tratamiento de infertilidad propuesto para estos pacientes, nunca con fines exclusivamente investigadores.
- Espermatozoides maduros e inmaduros de 30 hombres infértiles con supresión de la espermatogénesis. Las muestras se obtendrán mediante la realización de biopsia testicular. Las biopsias testiculares se realizan como parte del tratamiento de infertilidad propuesto para estos pacientes, nunca con fines exclusivamente investigadores.
- Espermatozoides maduros e inmaduros de 30 hombres fértiles con espermatogénesis normal. Las muestras se obtendrán a partir de la eyaculación (Grupo control).
- Además, se pedirán muestras de sangre de todos los participantes en el estudio, tanto de los pacientes que se sometan a TRA como de los voluntarios del grupo control.

#### **Para el objetivo 2:**

- Muestras de ADN de sangre de 30 parejas y sus hijos nacidos mediante TRA (ICSI o FIV). Las muestras materna y paterna se requerirán para determinar si algún defecto genético procede de ellos o se ha producido de *novο* con las TRA.
- Muestras de ADN de sangre de 30 parejas y sus hijos menores de 18 años nacidos de forma espontánea (Grupo control). Este grupo se utilizará para comparar si las mutaciones observadas en los niños concebidos con las TRA supera las observadas en los niños nacidos de forma espontánea.

Para el **objetivo nº3**:

- En 25 mujeres de entre 35-45 años de edad sometidas a ICSI y tratadas con hormona del crecimiento, se tomarán biopsias endometriales y de las células de la granulosa que rodean al ovocito antes de realizar la transferencia de embriones.
- En 25 mujeres de entre 35-45 años de edad sometidas a ICSI, que siguen un protocolo de estimulación estándar (sin hormona del crecimiento), se tomarán biopsias endometriales y de las células de la granulosa que rodean al ovocito antes de realizar la transferencia de embriones (grupo control).

Para cualquiera de los 3 objetivos planteados en este proyecto, las muestras se obtendrán de pacientes que acuden a la clínica Margen de Granada.

Igualmente, las extracciones sanguíneas a cada uno de los grupos de participantes se llevarán a cabo en las dependencias acondicionadas para tal motivo en la Clínica Margen de Granada, por profesionales cualificados en esta materia, en este caso por las enfermeras de la clínica.

#### **4. Metodología y experiencia del grupo de investigación**

Los análisis genéticos de las células espermáticas (Objetivo 1) y las muestras de ADN obtenidas de la sangre (Objetivos 1 y 2) se llevarán a cabo mediante técnicas de secuenciación de alto rendimiento de próxima generación.

Para el Objetivo 1, las células espermáticas se obtendrán a partir del eyaculado o de biopsias testiculares, se analizarán una a una y se congelarán antes de los análisis genéticos. El estudio de las mutaciones de *novο* del ADN usando la secuenciación del genoma completo se llevarán a cabo tanto en los espermatozoides maduros como en los inmaduros. En este sub-estudio, las variaciones y mutaciones en el ADN espermático serán comparados con el ADN obtenido de sangre periférica, con el fin de revelar si la mutación observada en ellos está producida *de novo*.

Para el Objetivo 2, las muestras de sangre de los tres miembros familiares serán procesadas para los análisis genéticos. La comparación entre las mutaciones de los niños nacidos con TRA y las observadas en sus padres, permitirán revelar si son heredadas por alguno de ellos o si aparecen *de novo*.

Tanto para el Objetivo 1 y 2, todas las muestras de ADN sanguíneas serán secuenciadas en paralelo siguiendo el protocolo Illumina's TrueSeq-library. A continuación, el ADN se secuenciará con una intensidad mínima de 30x utilizando la tecnología Illumina's HiSeq2500. La secuencia se leerá teniendo como referencia al genoma humano, ofreciendo un espectro con todas las variantes conocidas y de *novο*.

La información genética obtenida de la sangre y células espermáticas de los hombres fértiles o con problemas de fertilidad (Objetivo 1), así como de sus parejas e hijos obtenidos mediante TRA (Objetivo 2) nos ofrecerá un espectro completo de las todas variantes *de novo*, desde cambios en el número de copias de ADN a reajustes estructurales o de mutaciones de bases a inserciones o deleciones. Las variantes genéticas *de novo* en las células espermáticas de los hombres con infertilidad se compararán con las de los espermatozoides de hombres fértiles. Así mismo, los datos

genéticos de los niños nacidos mediante TRA se compararán con los de los niños concebidos de forma natural.

Además, para los Objetivos 1 y 3, se utilizarán tecnologías de transcriptómica como la secuenciación de alto rendimiento de ARN de las células espermáticas maduras o inmaduras de hombres fértiles e infértiles (Objetivo 1) y de las células endometriales y de la granulosa (Objetivo 3). Para el estudio transcriptómico, los espermatozoides maduros o inmaduros obtenidos de eyaculado o mediante biopsia serán utilizados individualmente o junto a otras células en la misma etapa de desarrollo. Del mismo modo, las células endometriales o las de la granulosa se analizarán para el contenido de ARN usando la plataforma de secuenciación de ARN. Para los ciclos de FIV, las muestras endometriales se obtendrán el día previo a la recogida de los óvulos y las células del folículo el mismo día de la recogida de los óvulos. En los casos de ICSI, las células de la granulosa y las células del cúmulo ovárico se recogerán el mismo día de la recogida de los ovocitos. En todos los casos, se almacenarán para posterior análisis de la secuencia del ARN. La secuenciación del ARN se usará el protocolo STRT con un combinado 48-Plex biblioteca de ADNc en Illumina HiSeq2000.

Para el objetivo 1 - la transcriptómica de las células espermáticas inmaduras y maduras de los hombres con infertilidad se comparará con la de los hombres fértiles. Para el Objetivo 3, los ARN de las células endometriales y de la granulosa de mujeres que recibieron suplementación con hormona de crecimiento se compararán con los de las mujeres que se someten a TRA vitro sin esta hormona.

#### **Las 5 publicaciones más relevantes del grupo:**

1. Tesarik J, Mendoza C, Testart J. Viable embryos from injection of round spermatids into oocytes. *N Engl J Med.* 1995 Aug 24;333(8):525.
2. Tesarik J, Cruz-Navarro N, Moreno E, Cañete MT, Mendoza C. Birth of healthy twins after fertilization with in vitro cultured spermatids from a patient with massive in vivo apoptosis of postmeiotic germ cells. *Fertil Steril.* 2000 Nov;74(5):1044-6.
3. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged >40 years by ovarian co-stimulation with growth hormone. *Hum Reprod.* 2005 Sep;20(9):2536-41.
4. Altmäe S, Martinez-Conejero JA, Esteban FJ, Ruiz-Alonso M, Stavreus-Evers A, Horcajadas JA, Salumets A. MicroRNAs miR-30b, miR-30d, and miR-494 regulate human endometrial receptivity. *Reprod Sci.* 2013 Mar;20(3):308-17.
5. Altmäe S, Esteban FJ, Stavreus-Evers A, Simón C, Giudice L, Lessey BA, Horcajadas JA, Macklon NS, D'Hooghe T, Campoy C, Fauser BC, Salamonsen LA, Salumets A. Guidelines for the design, analysis and interpretation of 'omics' data: focus on human endometrium. *Hum Reprod Update.* 2014 Jan-Feb;20(1):12-28.

#### **5. Beneficios esperados**

La información genética obtenida de células espermáticas de hombres con la espermatogénesis normal y anormal proporcionará información útil sobre la fisiología y fisiopatología de la función testicular, en concreto sobre la espermatogénesis y sobre su fracaso como motivo de esterilidad, lo que podría abrir nuevas líneas de tratamientos futuros.

A medida que los niños nacidos mediante TRA son cada vez más numerosos, creciendo el porcentaje de la población general (se estima que han nacido más de 5

millones de bebés en todo el mundo), su seguridad gana paralelamente interés y preocupación. Se podría pensar que parte del desarrollo de los niños nacidos con TRA ocurre dentro de un tubo de ensayo, y que pudiera generar mutaciones genómicas desconocidas con importante repercusión para su salud individual y de la especie en general. Por esto, uno de nuestros objetivos será también la identificación de cambios genómicos *de novo* ocurridos en niños de parejas sometidas a TRA. Este conocimiento proporcionará datos sobre los riesgos genéticos de las TRA y permitirá mejorar sus protocolos para hacerlas más seguras.

En el supuesto de que alguno de los análisis genéticos detecte alguna anomalía genética en cualquiera de los voluntarios, (padres, madres o hijos incluidos en el estudio), se contactará con un especialista en Genética clínica y, si se requiere de alguna actuación preventiva o terapéutica se les comunicará a los afectados o sus padres.

Además de analizar la seguridad de las TRA, sus mejoras también son importantes para hacerlas más eficaces y personalizadas. El conocimiento que pudiera adquirirse de la administración de hormona de crecimiento sobre el endometrio o la maduración folicular en mujeres con disfunción reproductiva permitiría mejorar los protocolos de estimulación ovárica y preparación para la transferencia embrionaria.

En conclusión, el conocimiento obtenido a partir de este proyecto de "Seguridad y mejoras en las TRA" permitirá ofrecer recomendaciones y directrices para el uso de las TRA en los casos de infertilidad masculina grave, para la estimulación folicular de mujeres de más edad y en la mejora de la receptividad endometrial. Además, proporcionará información sobre la seguridad genética de los niños nacidos con todas estas TRA. Todos estos tipos de recomendaciones son en general bien recibidos por la comunidad médica dedicada a la reproducción con el fin de facilitar la toma de decisiones del día a día.

#### **6. Existe algún tipo de contraprestación y/o seguro para los participantes**

Dentro del proyecto no se ofrecerá compensación ni seguro adicional para los participantes. Todas y cada una de las técnicas invasivas propuestas (biopsia testicular, punción folicular y biopsia endometrial) se realizarán como parte habitual de la TRA indicada.

#### **7. Posibles efectos indeseables o secundarios**

Todos los procedimientos invasivos aplicados a los pacientes que participen en el proyecto se llevarán a cabo de la forma como rutinariamente se realiza en una clínica de fertilidad. Estos procedimientos se refieren a la biopsia testicular en los hombres (Objetivo 1), o la punción folicular y la biopsia de endometrio en las mujeres (Objetivo 3). Por lo tanto no se esperan efectos indeseados adicionales en estos pacientes debido al proyecto en sí.

La toma de muestras de sangre en las familias voluntarias se realizará únicamente para el estudio planeado (Objetivo 2). El efecto secundario que se prevé con la extracción es mínimo: pequeño dolor durante la inyección de la jeringa o mareos posteriores; y para minimizarlo aún más, se involucrarán a profesionales habituados a la extracción sanguínea a niños.

#### **8. Consentimiento informado**

Tanto la recolección de datos como el material de estudio seguirán las normas de la Declaración de Helsinki en 2000. A todos los pacientes se les informará en detalle del estudio y se les pedirá que firmen un consentimiento. En la investigación de los niños, se les pedirá el consentimiento a los padres de conformidad con la legislación nacional. Cada participante contará con una información detallada del proyecto, de sus objetivos, de los procedimientos en la recopilación de datos y muestras, los riesgos y

beneficios, así como también posibilidad de negarse a participar o a retraerse en cualquier momento que lo deseen. Tendrán claro la confidencialidad, el anonimato y el almacenamiento de los datos. También serán informados de la posible manipulación de las muestras, de la protección de datos y cómo se utilizarán estos. Cada participante dispondrá de la información necesaria para contactar con el investigador responsable en caso de que le surjan cualquier tipo de dudas.

#### **9. Hoja de información y consentimiento informado (en archivo adjunto)**

#### **10. Derecho explícito de la persona a retirarse del estudio. Garantías de confidencialidad**

A los voluntarios en el estudio se les proporcionará información detallada del proyecto y sus objetivos, así como de los procedimientos para la toma de muestras y sus posibles riesgos y beneficios, de tal manera que son libres de negarse a participar en él o de retractarse en cualquier momento (en el caso de los niños, la información será proporcionada a los padres), sin que esto suponga ningún perjuicio para ellos. Si se niegan a participar en el estudio no les influirá en el tipo de tratamiento que vayan a recibir. Cada participante tendrá derecho a la confidencialidad y el anonimato y a conocer qué se hará con el almacenamiento o difusión de los datos.

#### **Bibliografía**

1. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19(4):330-53.
2. Tesarik J, Mendoza C, Testart J. Viable embryos from injection of round spermatids into oocytes. *N Engl J Med* 1995; 333(8):525.
3. Barak Y, Kogosowski A, Goldman S, Soffer Y, Gonen Y, Tesarik J. Pregnancy and birth after transfer of embryos that developed from single-nucleated zygotes obtained by injection of round spermatids into oocytes. *Fertil Steril* 1998;70(1):67-70.
4. Tesarik J, Greco E, Mendoza C. ROSI, instructions for use: 1997 update. Round spermatid injection. *Hum Reprod* 1998;13(3):519-23.
5. Giudice LC. Genes associated with embryonic attachment and implantation and the role of progesterone. *J Reprod Med* 1999;44: 165-71.
6. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged >40 years by ovarian co-stimulation with growth hormone. *Hum Reprod* 2005; 20(9):2536-41.

## NOTA INFORMATIVA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Voluntario D(a):

DNI:

Dirección:

Teléfono:

### **Título del proyecto:**

#### **“Seguridad y mejora de las técnicas de reproducción asistida (TRA)” (objetivo 1)**

Los investigadores de la Universidad de Granada y la Clínica Margen me han propuesto participar en este estudio destinado a la evaluación a la evaluación de las células espermáticas con el fin de evaluar su "salud genética"

Los investigadores me han comunicado que soy libre de aceptar o no, por lo que mi participación es totalmente voluntaria.

He escuchado y comprendido la siguiente información:

Varios estudios que han evaluado la seguridad de las TRA han observado un aumento de los defectos al nacimiento de los niños nacidos con ellas (un 30% más de riesgo) en comparación con los niños nacidos de forma espontánea. Lo que queda por dilucidar es si este aumento se debe a la propia técnica o a la infertilidad en sí. Una de las TRA que han mejorado mucho la perspectiva de los varones con alteración muy grave de su capacidad fértil es la de utilizar espermatozoides inmaduros. Esta técnica, de la que el grupo Margen ha sido pionero en todo el mundo, consigue embriones y embarazos de varones con azospermia. Sin embargo, y a pesar de estos logros, todavía existe la inseguridad de si estas medidas ponen en riesgo la seguridad genética de los niños nacidos con ellas.

El objetivo de este proyecto será analizar si la salud genética de las células espermáticas de hombres con problemas de fertilidad y compararla con la de los espermatozoides de varones sin ellos.

Para ello deberé suministrar una parte del contenido de la biopsia testicular/eyaculado que tengo que entregar con los fines reproductivos que me han traído a Margen, con motivo del tratamiento que se me ha propuesto. Además dejaré una muestra de de sangre (de 5-10 mL aproximadamente) en el tiempo que me indiquen los investigadores. Cualquiera de estas muestras sólo se utilizará para las determinaciones analíticas indicadas en el protocolo del estudio, y se conservarán hasta la finalización de los análisis, tras lo cual serán destruidas.

De acuerdo a la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se le requieren son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del mismo, pero sólo en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter

personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos en condiciones de seguridad.

El acceso a dicha información quedará restringido al personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

Los datos serán utilizados para los fines específicos de este estudio y en todo caso si fuese necesario podrán ser también utilizados con otros fines de tipo docente científico. De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales. Asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al investigador principal de este estudio.

En cualquier momento puede negarse a participar y a retirarse del estudio y puede, siempre que lo desee, solicitar cualquier información complementaria.

La intervención se realizará de acuerdo a lo estipulado por la ley, y los protocolos se ajustan a la legislación vigente descrita en el Real Decreto 223/2004 de fecha 6 de febrero.

Para más información puede contactar directamente con el investigador principal:

**Nicolás Mendoza**

[nicomendoza@telefonica.net](mailto:nicomendoza@telefonica.net)

Profesor del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina  
Universidad de Granada



**ACEPTO PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN  
CON LAS CONDICIONES QUE AQUÍ SE PRECISAN**

Mi aceptación no exime a los organizadores de la investigación de sus responsabilidades y conservo todos los derechos que me garantiza la ley.

Acepto cumplir con el protocolo del estudio y proporcionar las muestras acordadas en las fechas que me indiquen.

Soy libre en todo momento de suspender mi participación en el estudio, en cuyo caso informaré inmediatamente a los responsables del mismo.

La información concerniente a mi historial médico es estrictamente confidencial y solo las personas que colaboran en la investigación podrán consultar dicho historial.

Siempre y en todo momento podré solicitar información de cualquier aspecto del estudio al equipo investigador en los teléfonos 958 120 206.

Lugar, fecha y firma del  
voluntario

Lugar, fecha y firma del  
investigador principal

## NOTA INFORMATIVA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Voluntario D(a):

DNI:

Dirección:

Teléfono:

### **Título del proyecto:**

#### **“Seguridad y mejora de las técnicas de reproducción asistida (TRA)” (objetivo 2)**

Los investigadores de la Universidad de Granada y la Clínica Margen me han propuesto participar en este estudio destinado a la evaluación de la "salud genética" de los niños nacidos con las TRA mediante el análisis del genoma completo

Los investigadores me han comunicado que soy libre de aceptar o no, por lo que mi participación es totalmente voluntaria.

He escuchado y comprendido la siguiente información:

Varios estudios que han evaluado la seguridad de las TRA han observado un aumento de los defectos al nacimiento de los niños nacidos con ellas (un 30% más de riesgo) en comparación con los niños nacidos de forma espontánea. Lo que queda por dilucidar es si este aumento se debe a la propia técnica o a la infertilidad en sí.

El objetivo de este proyecto será evaluar la "salud genética" de los niños nacidos con las TRA mediante el análisis de su genoma completo y el de sus padres, comparándolo con el de niños concebidos de forma natural.

Para ello deberé dejaré una muestra de de sangre (de 5-10 mL aproximadamente) en los tiempo que me indiquen los investigadores. También autorizaré la extracción de sangre de mi hijo/a para el mismo fin. Cualquiera de estas muestras sólo se utilizará para las determinaciones analíticas indicadas en el protocolo del estudio, y se conservarán hasta la finalización de los análisis, tras lo cual serán destruidas.

De acuerdo a la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se le requieren son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del mismo, pero sólo en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos en condiciones de seguridad.

El acceso a dicha información quedará restringido al personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

Los datos serán utilizados para los fines específicos de este estudio y en todo caso si fuese necesario podrán ser también utilizados con otros fines de tipo docente científico. De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales. Asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al investigador principal de este estudio.

En cualquier momento puede negarse a participar y a retirarse del estudio y puede, siempre que lo desee, solicitar cualquier información complementaria.

La intervención se realizará de acuerdo a lo estipulado por la ley, y los protocolos se ajustan a la legislación vigente descrita en el Real Decreto 223/2004 de fecha 6 de febrero.

Para más información puede contactar directamente con el investigador principal:

**Nicolás Mendoza**

[nicomendoza@telefonica.net](mailto:nicomendoza@telefonica.net)

Profesor del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina  
Universidad de Granada

**ACEPTO PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN  
CON LAS CONDICIONES QUE AQUÍ SE PRECISAN**  
(para los voluntarios con hijos menores de 12 años)

Mi aceptación no exime a los organizadores de la investigación de sus responsabilidades y conservo todos los derechos que me garantiza la ley.

Acepto cumplir con el protocolo del estudio y proporcionar las muestras acordadas en las fechas que me indiquen.

Soy libre en todo momento de suspender mi participación en el estudio, en cuyo caso informaré inmediatamente a los responsables del mismo.

La información concerniente a mi historial médico es estrictamente confidencial y solo las personas que colaboran en la investigación podrán consultar dicho historial.

Siempre y en todo momento podré solicitar información de cualquier aspecto del estudio al equipo investigador en los teléfonos 958 120 206.

Lugar, fecha y firma del  
voluntario

Lugar, fecha y firma del  
investigador principal

**ACEPTO PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN  
CON LAS CONDICIONES QUE AQUÍ SE PRECISAN**  
(para los voluntarios con hijos entre 12 y 16 años)

Mi aceptación no exime a los organizadores de la investigación de sus responsabilidades y conservo todos los derechos que me garantiza la ley.

Acepto cumplir con el protocolo del estudio y proporcionar las muestras acordadas en las fechas que me indiquen.

Soy libre en todo momento de suspender mi participación en el estudio, en cuyo caso informaré inmediatamente a los responsables del mismo.

La información concerniente a mi historial médico es estrictamente confidencial y solo las personas que colaboran en la investigación podrán consultar dicho historial.

Siempre y en todo momento podré solicitar información de cualquier aspecto del estudio al equipo investigador en los teléfonos 958 120 206.

Lugar, fecha y firma del  
voluntario

Lugar, fecha y firma del  
investigador principal

Lugar, fecha y firma del  
representante legal

**ACEPTO PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN  
CON LAS CONDICIONES QUE AQUÍ SE PRECISAN**  
(hoja para los voluntarios con hijos mayores de 16 años)

Mi aceptación no exime a los organizadores de la investigación de sus responsabilidades y conservo todos los derechos que me garantiza la ley.

Acepto cumplir con el protocolo del estudio y proporcionar las muestras acordadas en las fechas que me indiquen.

Soy libre en todo momento de suspender mi participación en el estudio, en cuyo caso informaré inmediatamente a los responsables del mismo.

La información concerniente a mi historial médico es estrictamente confidencial y solo las personas que colaboran en la investigación podrán consultar dicho historial.

Siempre y en todo momento podré solicitar información de cualquier aspecto del estudio al equipo investigador en los teléfonos 958 120 206.

Lugar, fecha y firma del  
voluntario

Lugar, fecha y firma del  
investigador principal

## NOTA INFORMATIVA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Voluntario D(a):

DNI:

Dirección:

Teléfono:

### **Título del proyecto:**

#### **“Seguridad y mejora de las técnicas de reproducción asistida (TRA)” (Objetivo 3)**

Los investigadores de la Universidad de Granada y la Clínica Margen me han propuesto participar en este estudio destinado a la evaluación de la suplementación con hormona del crecimiento para mejorar la receptividad endometrial y la calidad ovocitaria.

Los investigadores me han comunicado que soy libre de aceptar o no, por lo que mi participación es totalmente voluntaria.

He escuchado y comprendido la siguiente información:

Es creciente la necesidad de mejora de las TRA, ya que la tasa de embarazo se ha quedado estancada en el 30%. La edad avanzada de la mujer es el factor que más negativamente influye sobre calidad ovocitaria e implantación endometrial. En Margen se han publicados datos preliminares sobre la mejora de la madurez ovocitaria y la receptividad del endometrio en mujeres a las que se les ha administrado hormona de crecimiento, mejorando también las tasas de embarazo. Sin embargo, se desconocen los mecanismos exactos de estas mejorías, por lo que se requiere de más investigación sobre su eficacia y seguridad en las mujeres infértiles de más edad.

El objetivo de este proyecto será evaluar si la administración de la hormona del crecimiento mejora la receptividad endometrial y la calidad ovocitaria de las mujeres con problemas de fertilidad.

Para ello deberé suministrar el contenido de una biopsia endometrial y permitiré que se utilicen las células del folículo. En Margen me han explicado que su interés es meramente investigador y que no afecta al resultado del tratamiento que se me ha propuesto. Además dejaré una muestra de de sangre (de 5-10 mL aproximadamente) en el tiempo que me indiquen los investigadores. Cualquiera de estas muestras sólo se utilizará para las determinaciones analíticas indicadas en el protocolo del estudio, y se conservarán hasta la finalización de los análisis, tras lo cual serán destruidas.

De acuerdo a la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se le requieren son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del mismo, pero sólo en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos en condiciones de seguridad.

El acceso a dicha información quedará restringido al personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

Los datos serán utilizados para los fines específicos de este estudio y en todo caso si fuese necesario podrán ser también utilizados con otros fines de tipo docente científico. De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales. Asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al investigador principal de este estudio.

En cualquier momento puede negarse a participar y a retirarse del estudio y puede, siempre que lo desee, solicitar cualquier información complementaria.

La intervención se realizará de acuerdo a lo estipulado por la ley, y los protocolos se ajustan a la legislación vigente descrita en el Real Decreto 223/2004 de fecha 6 de febrero.

Para más información puede contactar directamente con el investigador principal:

**Nicolás Mendoza**

[nicomendoza@telefonica.net](mailto:nicomendoza@telefonica.net)

Profesor del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina  
Universidad de Granada



**ACEPTO PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN  
CON LAS CONDICIONES QUE AQUÍ SE PRECISAN**

Mi aceptación no exime a los organizadores de la investigación de sus responsabilidades y conservo todos los derechos que me garantiza la ley.

Acepto cumplir con el protocolo del estudio y proporcionar las muestras acordadas en las fechas que me indiquen.

Soy libre en todo momento de suspender mi participación en el estudio, en cuyo caso informaré inmediatamente a los responsables del mismo.

La información concerniente a mi historial médico es estrictamente confidencial y solo las personas que colaboran en la investigación podrán consultar dicho historial.

Siempre y en todo momento podré solicitar información de cualquier aspecto del estudio al equipo investigador en los teléfonos 958 120 206.

Lugar, fecha y firma del  
voluntario

Lugar, fecha y firma del  
investigador principal