

Revisión sistemática sobre la eficacia, efectividad, seguridad y costes del Diagnóstico Genético Preimplantacional

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

UETS 2011 / 04



MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD



Instituto
de Salud
Carlos III



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



Plan de Calidad
del Sistema Nacional
de Salud



SaludMadrid

Agencia Lain Entralgo
para la Formación, Investigación y Estudios Sanitarios

Comunidad de Madrid

Revisión sistemática sobre la eficacia, efectividad, seguridad y costes del Diagnóstico Genético Preimplantacional

Eficacia, efectividad, seguridad y costes del Diagnóstico Genético Preimplantacional = Systematic Review of the efficacy, effectiveness, safety and cost of Preimplantational Genetic Screening. M^a José López-Pedraza Gómez, M^a Teresa Hernández Meléndez, Mercedes Guerra Rodríguez y Juan Antonio Blasco Amaro. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSSSI. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2012.

60 p. : 24 cm + 1 CD. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. UETS 2011/04)

NIPO: 725-12-048-5; 680-12-098-X

Diagnóstico preimplantacional
DGP
Alteraciones cromosómicas
Análisis coste-efectividad



Autores: M^a José López-Pedraza Gómez, M^a Teresa Hernández Meléndez, Mercedes Guerra Rodríguez y Juan Antonio Blasco Amaro.

Dirección Técnica: Unidad de Evaluación Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo.

Revisión Externa: Dra. Carmen Ayuso. Dra. Carmen Ramos, Dra. José Trujillo y Dra. Marta Rodríguez de Alba. Departamento de Genética. Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD). Dra. Cora Hernández. Unidad de Reproducción Humana de la Fundación Jiménez Díaz.

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Servicio Social e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Copetitividad, y la Agencia "Pedro Laín Entralgo", de Formación, Investigación y Estudios Sanitarios, de la Comunidad de Madrid.

Edición: Ministerio de Economía y Competitividad. www.micinn.es

NIPO: 725-12-048-5; 680-12-098-X

Depósito Legal: M-42188-2012

Produce: Estudios Gráficos Europeos, S.A.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Para citar este informe: López-Pedraza MJ, Hernández MT, Guerra M y Blasco JA. Eficacia, efectividad, seguridad y costes del Diagnóstico Genético Preimplantacional. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSSSI. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2012. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS 2011/04.

Revisión sistemática sobre la eficacia, efectividad, seguridad y costes del Diagnóstico Genético Preimplantacional

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

I. Resumen	xx
II. Abstract	xx
III. Introducción	xx
III.1. Enfermedades genéticas	xx
III.2. Aspectos técnicos	xx
IV. Objetivos	xx
V. Metodología	xx
V.1. Búsqueda bibliográfica	xx
V.2. Criterios de selección de artículos	xx
V.3. Síntesis de la evidencia	xx
VI. Resultados	xx
VII. Costes	xx
VIII. Situación del DGP en España	xx
IX. Consideraciones éticas y legales	xx
X. Conclusiones	xx
XI. Bibliografía	xx
XII. Anexos	xx
ANEXO I. Tablas resumen de los estudios incluidos	xx
ANEXO II. Tablas de costes	xx
ANEXO III. Hospitales que incorporan datos de actividad al Registro SEF (2009)	xx
ANEXO IV. Abreviaturas y acrónimos	xx

Resumen

Título: Revisión sistemática sobre la eficacia, efectividad, seguridad y costes del Diagnóstico Genético Preimplantacional.

Autores: M^a José López-Pedraza Gómez, M^a Teresa Hernández Menéndez, Mercedes Guerra Rodríguez y Juan Antonio Blasco Amaro.

Agencia: UETS (Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid)

Persona de contacto: Juan Antonio Blasco

Fecha: Junio 2012

Idioma: Español

Tipo de publicación: Revisión sistemática

Páginas: 52

Referencias: 34

Tipo de tecnología: Pruebas de diagnóstico genético

Palabras clave: diagnostico preimplantacional, DGP, alteraciones cromosómicas y análisis coste-effectividad

Objetivos: Evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia, efectividad y seguridad de las posibles indicaciones del cribado genético preimplantacional (DGP) y sus consecuencias sobre los resultados de salud.

Metodología: Se ha realizado una revisión sistemática de los estudios que evalúan el SGP. Para ello se llevó a cabo una búsqueda de revisiones sistemáticas, artículos e informes de evaluación en diferentes bases de datos (Cinhal, Medline, Embase, Cochrane Plus, HTA Data base), en agencias de evaluación de tecnologías sanitarias nacionales e internacionales.

Los costes de la consulta del DGP, los del consejo genético del diagnóstico prenatal y las determinaciones de laboratorio se han obtenido según las tarifas de facturación de servicios sanitarios. Los costes del aborto espontáneo más legrado, parto normal, cesárea y de la interrupción del embarazo terapéutico proceden de los GRD. Los costes del diagnóstico genético se han obtenido a partir de la estimación de los costes de un hospital público y otro privado de la Comunidad de Madrid.

Resultados: Tras aplicar los criterios de selección finalmente se incluyeron tres revisiones sistemáticas y dos estudios primarios. En todas las revisiones sistemáticas se utiliza la técnica de FISH para el DGP y realizan la biopsia embrionaria el tercer día. Incluyen mujeres de edad avanzada, con abortos de repetición y fallos en las técnicas de reproducción.

Incluyendo todos los costes el DGP usando PCR presenta un coste total entre 5.300.-€ y 5.500.-€; y en caso de utilizar la técnica FISH es de 5.100.-€ a 5.300.-€.

Conclusiones: No hay suficiente evidencia en los estudios e informes revi-

sados para apoyar el uso rutinario del cribado con DGP para evitar el nacimiento de recién nacidos con aneuploidias en mujeres de edad avanzada, con abortos de repetición y/o fallos en los ciclos de FIV .

Son necesarios estudios económicos que permitan evaluar la eficiencia de esta intervención más allá de la descripción analítica de los costes del procedimiento presentados en este informe.

Revisión externa: Sí

Abstract

Title: Systematic Review of the efficacy, effectiveness, safety and cost of Preimplantational Genetic Screening.

Autors: M^a José López-Pedraza Gómez, M^a Teresa Hernández Menéndez, Mercedes Guerra Rodríguez y Juan Antonio Blasco Amaro.

Agency: UETS (Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid)

Contact: Juan Antonio Blasco

Date: June 2012

Language: Spanish

Publication type: Systematic Reviews

Pages: 52

References: 34

Technology: Genetic diagnostic testing

Mesh terms: preimplantation diagnosis, DGP, Chromosome Aberrations, cost- effectiveness analysis

Objetives: To asses the best available evidence about efficacy, effectiveness and safety of possible indications of Preimplantational Genetic Screening (PGS) and their consequences in terms of health outcomes.

Methodology: A systematic review of the available literatura. The comprehensive search strategy included systematic reviews, multiple electronic databases (Cinhal, Medline, Embase, Cochrane Plus, HTA Data base), health technology assessment reports national and international.

The costs of the PGD consultation, Genetic Counselling of the prenatal diagnosis and the laboratory determinations have been obtained according to the health care fees. The costs of the miscarriage and curettage, normal delivery, caesarean delivery and the therapeutic abortions come from DRG. The costs of the genetic diagnosis have been obtained from an estimate of cost in a public and private hospital of the Madrid's Community.

Results: Three systematic reviews and two primaries studies were included following the selection criteria. In all the systematic reviews is used the FISH technique for the PGD and the embryos are biopsied at day 3 of development. They included elderly women with recurrent miscarriages and failures in the assisted reproduction techniques.

Including all costs the PGD with PCR is valued between 5.300.-€ and 5.500.-€; and with FISH it's 5.100.-€ to 5.300.-€.

Conclusions: There is insufficient evidence in the studies and reports reviewed to support the routine use of screening with PGS to avoid the birth of newborn with aneuploidies in elderly women with recurrent miscarriages and/or failures in the FIV cycles.

Economics studies are needed to assess the efficiency of this intervention beyond the analytical description of the cost of the procedure presented in this report.

Peer review process: Yes

Introducción

La infertilidad se considera un problema de salud pública que afecta aproximadamente a una de cada seis parejas en los países occidentales¹. El desarrollo de los centros de fertilidad, así como el uso de las técnicas de reproducción asistida aumenta en respuesta a un número cada vez mayor de parejas que buscan ayuda por problemas relacionados con la infertilidad².

Las causas genéticas tienen una considerable implicación en la infertilidad. Con las técnicas de fecundación in vitro (FIV) y reproducción asistida se podrían diagnosticar anomalías genéticas en embriones tempranos¹. El Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) consiste en identificar las características genéticas que se han heredado bien a partir de uno o ambos padres o bien adquiridas durante el desarrollo prenatal temprano. DGP implica el análisis cromosómico o el análisis del ADN o del ARN en el material biológico que se origina de un embrión obtenido por técnicas de FIV antes de ser transferido al útero³. Lo que hace posible seleccionar aquellos preembriones libres de carga genética asociada a determinadas enfermedades⁴.

Al principio de los años 90, el DGP fue introducido como alternativa posible al diagnóstico genético prenatal (DP) para aquellos padres con riesgo de transmitir un defecto genético particularmente severo, evitando la decisión de interrumpir el embarazo¹. Los avances en la biología molecular y en las técnicas de FIV están permitiendo perfeccionar el DGP⁵.

En países como España, Francia, Reino Unido, Bélgica y Dinamarca la legislación establece la aplicación de esta técnica, para todas aquellas personas que presentan riesgo de transmitir a sus descendientes enfermedades graves de inicio precoz y no susceptibles de tratamiento curativo⁶. Otros como Italia, Alemania y Suiza no tienen autorizada la realización del DGP³.

Dentro del diagnóstico genético preimplantacional se distinguen dos conceptos importantes:

- DGP (Preimplantational Genetic Diagnosis): Es el diagnóstico del genotipo del embrión respecto a la presencia o no del alelo causante de una enfermedad genética o de una alteración cromosómica presente en alguno de los progenitores.

- SGP (Preimplantational Genetic Screening): Es la selección de los embriones cromosómicamente normales de una cohorte en la que se sospecha que está elevada la proporción de embriones cromosómicamente anormales. No existe alteración cromosómica conocida de los progenitores.

Para entender los mecanismos implicados en el desarrollo de las enfermedades genéticas se exponen brevemente algunas consideraciones referentes a los conceptos de enfermedad y herencia:

Todas y cada una de las células que forman nuestro cuerpo llevan en

su núcleo 46 cromosomas (23 del padre y 23 de la madre), de ellos 22 pares son idénticos en ambos sexos (autosomas) mientras que la mujer porta dos cromosomas X y el hombre un cromosoma X y un Y . Los cromosomas están constituidos por una sustancia llamada ADN que contiene nuestra información genética. Dicha información está repartida en miles de pequeños trozos que reciben el nombre de genes. Existen por tanto dos copias de cada gen que se encuentra en un autosoma, procediendo una de la madre y otra del padre. Para el caso de los genes ubicados en el cromosoma X, la mujer porta dos copias, mientras que el hombre sólo porta una copia

Se entiende por “enfermedad genética” cualquier trastorno que afecta a uno o más genes. Se clasifican en monogénicas, poligénicas o multifactoriales, cromosómicas y las enfermedades mitocondriales:

Las enfermedades monogénicas se clasifican en:

- *Enfermedades Autosómicas Dominantes*. Resultan de la alteración de un gen llevado por uno de los 22 pares de cromosomas autosomas (cromosomas del 1 al 22). Puede dar un fenotipo clínico visible si por lo menos uno de los dos alelos del mismo gen se deteriora. Lo trasmite uno de los dos padres. Algunos ejemplos son la Distrofia miotónica; la Enfermedad de Huntington; o la enfermedad De Charcot-Marie-Tooth tipo 1.
- *Enfermedades Autosómicas Recesivas*. Estas enfermedades, debidas también a mutaciones en un gen ubicado en un autosoma, aparecen solamente si ambos alelos del gen están mutados. Esto presupone que los dos padres del individuo afectado son portadores del gen defectuoso. Incluyen entre otras la Fibrosis Quística; B-Talasemia; Atrofia muscular espinal.
- *Enfermedades Ligadas al cromosoma X*. Como su nombre indica son causadas por mutaciones en algún gen localizado en el cromosoma sexual X Incluyen: Síndrome de X frágil; Distrofia muscular de Duchenne-Becker; Hemofilia.

Las enfermedades mitocondriales: Las mitocondrias son orgánulos del interior de la célula que contienen gran cantidad de genes. La mitocondria contiene su propio DNA que también es susceptible de sufrir mutaciones causantes de enfermedades. En la fecundación el embrión recibe todas las mitocondrias del ovocito y por lo tanto la herencia que recibe de los genes situados en las mitocondrias es siempre de la madre¹.

Las enfermedades Poligénicas o multifactoriales: resultan del impacto de varios genes alterados. Las personas heredan una modificación genética que “les predispone” a una enfermedad que será expresada solamente si se producen otras mutaciones en otros genes o si determinados factores ambientales están presentes. Estas enfermedades son las más frecuentes y también las más complejas de estudiar. Estudios epidemiológicos e investigaciones genómicas tales como los estudios de asociación genómica (GWAS) o

de secuenciación de genoma completo permitirán progresar en la identificación de los factores genéticos implicados.

Las enfermedades cromosómicas se clasifican en:

- Alteraciones en el número de cromosomas también llamadas aneuploidías.
- Alteraciones en la estructura del cromosoma (traslocaciones, deleciones, inversiones, reestructuraciones complejas).

Para detectar una posible enfermedad genética/ alteración cromosómica se puede analizar el genotipo del embrión mediante DGP, proceso complejo que implica a múltiples profesionales y tiene varias etapas que se detallan a continuación¹:

- Estudio genético/citogenético, evaluación del riesgo de la enfermedad genética/reordenamiento cromosómico objeto de diagnóstico
- Puesta a punto del diagnóstico de la mutación familiar (o en su caso anomalía cromosómica específica), estudio de informatividad y análisis en una sola célula.
- Estimulación ovárica
- Programación de la punción
- Puesta a punto de la técnica DGP en célula única para estudios moleculares y en cultivo de linfocitos para estudios citogenéticos
- Obtención de ovocitos y obtención de semen
- Obtención y preparación de los pre-embiones
- FIV ó inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)
- Evaluación de la Calidad de embriones
- Biopsia de los embriones⁷
- Diagnóstico en 1 ó 2 blastómeros
- Transferencia de Embriones con resultados normales
- Notificación a la Comunidad de Madrid para su registro
- Seguimiento post DGP: Control de hormonal y ecográfico; Recomendación Diagnóstico Prenatal y Diagnóstico Prenatal No Invasivo; Control postnatal.

A continuación se describen las fases del proceso y consideraciones a tener en cuenta:

I. ASPECTOS GENERALES DEL LABORATORIO DE FIV

I.1. GENERAL

- Hasta el día de la biopsia se pueden aplicar las condiciones de cultivo de FIV⁸.
- Se recomienda que tanto la biopsia como la fijación en el porta y el entubado de las células la realice un embriólogo entrenado en estas técnicas⁹.
- Es esencial asegurar un sistema adecuado de trazabilidad de las muestras y de los embriones.

I.2. *INSEMINACION*

- Se recomienda inseminar mediante ICSI en todos los casos de PCR (Polymerase Chain Reaction)¹⁰.
- Es aceptable inseminar mediante ICSI o FIV en los casos de FISH (Fluorescent in Situ Hybridization)

I.3. *CULTIVO EMBRIONARIO*

- Los sistemas de cultivo estándar de FIV son aceptables hasta el día de la biopsia.
- Los ovocitos y embriones biopsiados deben ser cultivados individualmente evitando que se mezclen durante la manipulación, para asegurar la trazabilidad

II. **TIMING DE LA BIOPSIA**

La especial dificultad que encierra la biopsia embrionaria en un ciclo de DGP estriba en la necesidad de biopsiar una o varias células de un embrión dañándolo lo menos posible. El resultado del estudio del material biopsiado y la buena calidad del embrión permitirán su transferencia al útero materno con el fin de que se produzca el nacimiento de un niño sano.

Los métodos de trabajo de los laboratorios que realizan esta técnica no son exactamente iguales para todos y ni siquiera las leyes de los distintos países lo son. Por todo ello la ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) ha tratado de formular unas guías con unos estándares mínimos que aconsejan seguir, y que hacen referencia tanto al equipamiento del laboratorio como a la cualificación del personal que realiza la biopsia de los ovocitos o embriones. La biopsia se puede realizar por diferentes métodos: biopsia de uno o los dos corpúsculos polares (CP), biopsia de uno o dos blastómeros y biopsia de varias células del blastocisto⁷.

II.1. *BIOPSIA DE CORPÚSCULO POLAR*

- Se puede extraer el primer CP del ovocito y el segundo CP del cigoto.
- Esta técnica es una alternativa a la biopsia embrionaria sólo en el caso de mutaciones maternas ya que el complemento paterno queda sin estudiar.

II.2. *BIOPSIA EN CÉLULAS DE EMBRIÓN*

- Se puede extraer una o dos células en el día 3 de desarrollo.
- Es la técnica más ampliamente realizada.

II.3. *BIOPSIA DE BLASTOCISTO*

- Se extraen varias células del trofoectodermo del blastocisto en día 5 ó 6 de desarrollo.
- Permite descartar en gran medida el mosaicismo de los embriones, pero generalmente el blastocisto debe ser criopreservado mientras se realiza el estudio genético, lo que disminuye la viabilidad del embrión.

III. PROCEDIMIENTO DE LA BIOPSIA

III.1. PERFORACION DE LA ZONA PELÚCIDA

Para extraer cualquier célula de un ovocito o embrión es preciso perforar previamente la Zona Pelúcida. Existen 3 métodos:

- **Mecánico.** Mediante un punzón. Se recomienda para la biopsia del 1º CP en ovocito¹¹.
- **Químico.** El orificio se realiza con ácido Tyrodes
- **Láser.** El orificio se realiza mediante un láser acoplado al microscopio.

III.2. EXTRACCIÓN DE LA/S CÉLULA/S

- Tanto los CP como los blastómeros se extraen mediante aspiración¹²⁻¹³.
- Las células del trofoectodermo en la biopsia de blastocisto se extraen por estrangulamiento.

III.3. SELECCIÓN DE LA CÉLULA

- Siempre que sea posible se biopsiarán células mononucleadas¹⁴.
- Si el estudio genético requiere el análisis de 2 blastómeros, se biopsiarán solamente aquellos embriones que tengan 6 ó más células.
- En caso de pérdida del núcleo o fallo en el diagnóstico se puede “re-biopsiar” el embrión.

IV. TRANSFERENCIA EMBRIONARIA

- Se transfieren hasta un máximo de 3 embriones⁶ “no afectos”. Si hay exceso de embriones “no afectos” se seleccionarán para la transferencia en fresco aquellos que tengan mayor probabilidad de implantación.

V. CRIOPRESERVACIÓN DE EMBRIONES BIOPSIADOS

La criopreservación de los embriones biopsiado se aconseja:

- En caso de cancelación de la transferencia embrionaria
- Si es necesario más tiempo para el análisis del material biopsiado.
- Si hay un exceso de embriones sanos que no pueden ser transferidos.

VI. TÉCNICAS DE DGP

En la actualidad el DGP se realiza principalmente mediante dos técnicas:

A. LA TÉCNICA DE FISH (Fluorescent in Situ Hybridization): Se utiliza para diagnóstico del sexo en casos de enfermedades con patrón de herencia ligado al X, cribado de aneuploidías (SGP-Preimplantation Genetic Screening) y para el estudio de desequilibrios derivados de una segregación anómala de una anomalía estructural.

El análisis citogenético-molecular consiste en analizar el número de señales de FISH presentes en el núcleo del blastómero. En función del número de señales obtenidas se interpretará el sexo del embrión y si éste es equilibrado o desequilibrado para la anomalía objeto de estudio. La técnica de FISH consiste en unir bajo condiciones controladas, una sonda marcada con un fluorocromo a su región específica conocida. El protocolo de FISH es común para todas las sondas a usar y requiere de una desnaturalización previa del ADN del blastómero, aunque cada una de las sondas tiene su protocolo específico de preparación. La combinación de distintas sondas para regiones diferentes requiere que estas estén marcadas con fluorocromos distintos (distinto color) para poder realizar la correcta interpretación de los resultados. El microscopio de fluorescencia ha de estar dotado igualmente de filtros con cobertura para distintas longitudes de onda, para poder analizar los resultados. La selección del tipo y número de sondas a emplear requiere un conocimiento profundo del comportamiento de los distintos reordenamientos cromosómicos¹⁵.

B. LA TÉCNICA DE PCR (Polymerase Chain Reaction): La técnica de PCR es una técnica molecular basada en el conocimiento de la secuencia específica de ADN; se emplea para amplificar “*in vitro*”, y en cantidad suficiente, secuencias específicas de ADN a partir de ADN purificado.

Su aplicación en DGP se utiliza para:

- Estudio de enfermedades monogénicas: Se emplea tanto para el estudio directo de la mutación como para el estudio indirecto mediante marcadores moleculares asociados a la enfermedad.
- Tipado HLA, en el caso de requerirse embriones histocompatibles. El estudio de la mutación responsable de la enfermedad así como de un panel de marcadores de la región HLA.

A partir del producto amplificado obtenido por PCR se lleva a cabo el estudio genético mediante diferentes aproximaciones técnicas. Por tanto el DGP está basado en la misma metodología que se utiliza para el análisis de pruebas genéticas rutinarias aunque adaptadas al tipo de muestra (célula única).

En casos determinados, es necesaria una técnica previa a la PCR: la técnica de WGA (Whole Genome Amplification). Consiste en la amplificación de todo el genoma de una única célula y se utiliza cuando es necesario analizar en el blastómero un número elevado de regiones genómicas. Por ejemplo, en los casos de HLA, se requiere el estudio de un gran número de marcadores que aseguren la histocompatibilidad entre los embriones estudiados y el paciente a tratar.

C. Nuevas técnicas de análisis simultáneo de varias anomalías, en fase de Investigación para el DGP:

- Microarray de Genotipado: Los microarrays del DNA son una ayuda sólida en la cual muchos fragmentos específicos del DNA se ponen en orden y se pueden utilizar para probar las diversas mutaciones, rápida y simultáneamente. El mismo microarray se podía utilizar así para probar en el embrión diversas enfermedades genéticas.
- CGH (Comparative Genomic Hybridization): Es una técnica de análisis del DNA para detectar pequeños desequilibrios genómicos en el genoma entero (segmentos ganados o perdidos). Pero esta técnica requiere mucho tiempo y es costosa, de ahí que no se utilice de manera rutinaria. Sin embargo, aunque estos métodos se han validado analíticamente, debe ser precisada la posibilidad de que existan falsos positivos o negativos⁹⁻¹⁰. En estos casos se recomienda el análisis de dos células embrionarias para reducir el riesgo de diagnóstico equivocado. La gama de defectos genéticos que pueden ser identificados ha aumentado dramáticamente y ahora incluye los desordenes monogénicas de los autosomas más comunes así como anormalidades cromosómicas numéricas y estructurales.

El trabajo sobre las técnicas moleculares o citogenéticas actuales está avanzando para aumentar la fiabilidad de pruebas, reducir el tiempo necesario para alcanzar diagnósticos y mejorar la fiabilidad y eficacia de los mismos.

VII. CONSEJO GENÉTICO

El consejo genético por parte del centro donde se realiza el DGP debe ser parte del asesoramiento y del tratamiento, pues es necesario entender lo que implica DGP, siendo además obligatorio por la Ley 14/2007 (LIB) para todos los procedimientos genéticos diagnósticos. Todos los pacientes que se incorporan a un programa de DGP deberán recibir el consejo genético apropiado a sus circunstancias. Las indicaciones para DGP y SGP son a menudo algo similar, pero la eficacia de los métodos así como las consecuencias de las pruebas y el tratamiento pueden ser diferentes³.

En nuestro país, el DGP se aplica desde 1994 para el diagnóstico de enfermedades genéticas graves, hereditarias y sin tratamiento⁶. Mientras que el SGP es utilizado para mujeres sanas con abortos recurrentes, edad avanzada, con fracasos en los ciclos de FIV con el fin de detectar embriones con anomalías cromosómicas consideradas como la razón más probable del fallo para lograr o llevar a término su embarazo.

Se desconoce cuál es su nivel actual de implantación, la variabilidad en cuanto a su uso, así como la magnitud real de su demanda. De ahí la im-

portancia de valorar aspectos como la eficacia, la efectividad y la precisión diagnóstica de esta técnica, así como conocer el grado de implantación y variabilidad de uso en España.

Objetivos

Objetivo general

- Evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia, efectividad y seguridad de las posibles indicaciones del cribado genético preimplantacional y sus consecuencias sobre los resultados de salud.

Objetivos específicos

- Conocer el nivel de implantación del DGP en la Comunidad de Madrid y otras comunidades autónomas.
- Realizar un análisis de los costes de este procedimiento, en un hospital público de la Comunidad de Madrid desde la perspectiva del sistema sanitario.
- Analizar las posibles repercusiones éticas y legales del uso de esta técnica en el sistema sanitario.

Metodología

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura científica utilizando la siguiente metodología:

Búsqueda bibliográfica

Se ha realizado una búsqueda de revisiones sistemáticas en la Cochrane Database, así como en las diferentes Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de España a través de sus páginas web y en otros países mediante la base de datos de la INAHTA (red internacional de agencias de evaluación de tecnologías). Así mismo, se ha llevado a cabo una búsqueda de artículos publicados sobre esta tecnología en diferentes bases de datos de la literatura biomédica: Cinahl, Medline, Embase, Pascal Biomed.

La estrategia de búsqueda en PUBMED fue la siguiente: (“Preimplantation Diagnosis”[Mesh] OR “PGD”[All Fields]) AND (“Chromosome Aberrations”[Mesh] OR “translocation, genetic”[MeSH] OR “monogenetic diseases”) OR “cost- effectiveness analysis”

La estrategia de búsqueda en Embase:

#1.7 #1.5 AND #1.6 AND [2002-2012]/py

#1.6 [embase]/lim NOT [medline]/lim

#1.5 #1.3 AND #1.4

#1.4 ‘gene translocation’/exp OR ‘chromosome aberration’/exp OR ‘monogenetic diseases’

#1.3 #1.1 OR #1.2

#1.2 PGD:ab,ti

#1.1 ‘preimplantation diagnosis’

La estrategia de búsqueda se limitó a: Humanos, ensayos clínicos, meta-análisis y revisiones. La estrategia de búsqueda incluye artículos publicados desde el año 2002 hasta enero del 2012.

Criterios de selección de artículos

Criterios de inclusión

- **Sobre la tecnología:**

Se incluyeron las mujeres sometidas a una FIV o ICSI con y sin DGP para todas las indicaciones sugeridas en la literatura, es decir (i) edad materna avanzada, (ii) fracaso repetido de FIV, (iii) aborto espontáneo repetido y (iv) obtención de espermatozoides testiculares (TESE)-ICSI. Se evaluó el efecto de DGP para cada indicación por separado.

- Sobre la intervención: La FIV/con o sin ICSI con DGP se comparó con FIV/con o sin ICSI sin DGP
- Sobre las variables de resultado: Se incluyen estudios en los que se aporten datos de tasa de nacidos vivos por mujer; proporción de mujeres que logran la transferencia de embriones, número medio de embriones transferidos por transferencia, tasa de embarazo clínico por mujer asignada al azar (definido por la presencia de una bolsa gestacional intrauterina), tasa de embarazo múltiple por mujer asignada al azar, tasa de aborto espontáneo por mujer asignada al azar, tasa de embarazo en curso por mujer asignada al azar, tasa recién nacido en casa
- Sobre el diseño: Se incluyen estudios experimentales y observacionales, revisiones sistemáticas, meta-análisis e informes de evaluación.

Criterios de exclusión

- Se excluyeron las mujeres que buscaban el diagnóstico genético preimplantación para los trastornos cromosómicos conocidos.
- Se excluyeron las mujeres a las que se realizó el diagnóstico genético preimplantación con técnicas de microarrays.
- Se excluyeron los estudios de diagnóstico genético preimplantación en varones.

Síntesis de la evidencia

La información más importante de los estudios incluidos se recoge resumida en tablas de evidencia (Anexo I) y se sintetiza ordenando los resultados

- Nombre del autor
- Año de publicación
- Tamaño muestra
- Características de la población a estudio
- Tecnologías evaluadas en el estudio
- Prueba de referencia utilizada
- Variables de resultado/objetivos del estudio
- Principales resultados
- Comentarios sobre la calidad del estudio

Análisis de la evidencia

Mediante la búsqueda bibliográfica se obtuvieron 324 resúmenes de artículos y 1 informe de evaluación de tecnologías sanitarias. Se seleccionaron 63 abstracts y tras aplicar los criterios de selección se incluyeron en esta revisión 3 revisiones sistemáticas y 2 estudios primarios.

Análisis de costes

Los costes de la consulta del DGP, los del consejo genético del diagnóstico prenatal y las determinaciones de laboratorio se han obtenido según las tarifas de facturación de servicios sanitarios. Los costes del aborto espontáneo más legrado, parto normal, cesárea y de la interrupción del embarazo terapéutico proceden de los GRD correspondientes al año 2009.

Los costes del diagnóstico genético (PCR y FISH) se han obtenido a partir de la estimación de los costes de un hospital público y otro privado de la Comunidad de Madrid.

Resultados

Tras la búsqueda bibliográfica se obtuvieron 324 resúmenes de artículos. Se seleccionaron 63 abstracts y tras aplicar los criterios de selección finalmente se incluyeron tres revisiones sistemáticas, una serie de casos y un estudio sobre la precisión del DGP.

En la revisión sobre la Detección genética de preimplantación del número anormal de cromosomas (aneuploides) en la fertilización in vitro (FIV) o en la inyección intracitoplasmática (ICSI) de espermatozoides publicada el año 2005¹⁶, se incluyen 2 ensayos clínicos aleatorizados en los que el DGP se realizó para la edad materna avanzada. La tecnología de reproducción asistida utilizada en el ensayo de Staessen et al del 2004¹⁷ fue ICSI y en el de Stevens et al. no se mencionó si se utilizó FIV o ICSI¹⁸. La biopsia del embrión se realizó en el día 3. Solamente un estudio proporcionó la tasa de nacidos vivos. Las medidas de resultado primarias fueron la tasa de implantación de embriones y la tasa de embarazo. No se observaron diferencias en las tasas de embarazo en curso ni en las tasas de embarazo clínico entre FIV/ICSI con DGP versus FIV/ICSI sin DGP. La tasa combinada de implantación por embrión pareció mayor en el grupo de DGP, lo que indica que se seleccionaron los embriones más competentes para la transferencia. Se constataron defectos en la metodología de los dos estudios incluidos como muestra insuficiente, falta de información sobre la asignación aleatoria y elevado porcentaje de abandono. Esta revisión no encontró suficientes pruebas para mostrar un efecto beneficioso del DGP en cuanto a mejorar las tasas de nacidos vivos. Los autores concluyen que se necesitan realizar más investigaciones sobre este tema y que no se debe ofrecer DGP como procedimiento habitual a los pacientes hasta que su efectividad sea probada.

Se ha encontrado una revisión sistemática con meta-análisis sobre FIV/ICSI, con o sin DGP de aneuploidías en parejas sin trastornos genéticos realizada por Checa et al en el año 2009¹⁹. Se incluyen 10 ensayos clínicos aleatorizados, en los que se evalúa FIV/ICSI con DGP para aneuploidías en comparación con FIV/CSI sin DGP. Los clínicos (EC) ensayos incluidos proporcionaron pocos detalles sobre sus aspectos metodológicos, presentando limitaciones como: 2 EC se terminaron antes de lo previsto. Las medidas de resultado primarias fueron la tasa de nacidos vivos, tasa de embarazo en curso, tasa de preclínica y clínica de embarazo en ambos grupos, el número de abortos involuntarios, las pérdidas bioquímicas o embarazos múltiples. El grupo estándar de FIV/ICSI mostró mayores tasas de nacidos vivos, embarazo en curso, preclínico y clínico de embarazo que el grupo FIV/ICSI con DGP. Entre ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de abortos involuntarios, pérdidas bioquímicas

o embarazos múltiples. Los autores concluyen que sería necesario realizar nuevos ensayos para valorar la eficacia del DGP para mejorar los resultados clínicos en la FIV/ ICSI parecen injustificadas.

La tercera revisión sistemática es de Musters et al. publicada en el 2011²⁰, evalúa las tasas de nacidos vivos y las tasas de aborto espontáneo después de SGP o de la concepción natural (CN), en mujeres con abortos de repetición. Entendiendo por abortos de repetición la presencia de dos o más abortos antes de la 20 semana de gestación sin causa conocida. No se encuentran ensayos controlados con asignación al azar, ni tampoco estudios comparativos no aleatorizados en los que SGP se compare directamente con CN. Por lo que se trata de buscar evidencia de forma indirecta entre dos grupos; por un lado mujeres con abortos de repetición a los que se realiza SGP frente a mujeres con abortos de repetición con concepción natural. En el primer grupo se incluyeron 4 estudios observacionales, en ellos el número de parejas incluidos fue de 181, variando desde 10 hasta 58 parejas por estudio. La media de edad de las mujeres oscila entre 35.4 y 37.6 años y la media de abortos previos entre 2.8 y 4.7. En todos los estudios los embriones fueron biopsiados en el tercer día del desarrollo. La técnica utilizada para el DPS fue FISH. La media de ciclos es de 1.3 (rango 1.2 y 1.6) ciclos por pareja. La tasa de nacidos vivos por pareja varió entre 19% y 46% (media 35%, mediana 40%), y la de aborto involuntario de cero a 10% (media 9%; mediana 9%). El segundo grupo, con CN, lo forman 7 estudios, 6 son ensayos clínicos controlados y aleatorizados y un estudio de cohorte prospectivo. En estos 7 estudios el número de parejas incluidos fue de 261 y variando desde 19 hasta 85 parejas por estudio. La media de edad de las mujeres oscila entre 25.1 y 34.6 años y la media de abortos previos está entre 3 y 5.6. La tasa de nacidos vivos oscila entre un 11% a 61% (media del 41%, mediana 36%), y la tasa de aborto involuntario de un 14% a 52% por pareja (media 28%; mediana 25%). Los estudios que se incluyeron finalmente tienen una calidad de datos baja, debido a que son un número limitado de estudios observacionales, los tamaños de la muestra son pequeños y todos ellos son muy heterogéneos. Incluso la heterogeneidad entre los estudios de SGP fue considerable: diferencias en la media de abortos de repetición y en la media de la edad de las mujeres impiden realizar un meta-análisis como resultado. A pesar de la mala calidad de los estudios la tasa de nacido vivo con SGP es de 35% frente al 42% sin SGP y la tasa de aborto después de SGP es del 9% mientras que sin SGP el del 28%. La revisión sistemática recomienda la necesidad de ensayos controlados aleatorios en este tema, sobre todo si se tiene en cuenta el actual aumento de la realización de SGP.

Se ha encontrado un estudio sobre una serie de casos realizado por Munné et al (2005)³² que analiza si la realización del DGP y la transferencia de embriones euploides reducen la frecuencia de abortos espontáneos (pér-

didada del embarazo tras presencia de saco gestacional) en pacientes de 35 y más años con aborto habitual, poniendo de manifiesto una frecuencia de a 12% frente al 44,5% esperado ($p=0,07$). Se trata de un estudio sobre una serie de casos, prospectivo, realizado en dos centros en 58 mujeres con tres o más abortos previos (21 menores de 35 años y 37 de 35 o más años). Se realiza la biopsia simple del blastómero el tercer día y si no se localizaba el núcleo se biopsia una segunda célula seguida del diagnóstico mediante FISH, los embriones clasificados como cromosómicamente normales se transfieren el día 4 ó 5. Se observa una reducción de la tasa de aborto observada frente a la esperada. En este estudio la asignación de pacientes no es aleatoria y el grupo control se establece mediante la estimación de la tasa de aborto esperada de acuerdo a parámetros predictivos de estas mismas pacientes.

Hanson et al (2009)³³ realizan un estudio sobre la precisión del DGP realizado con FISH, para ello analizan 199 embriones previamente estudiados (173 diagnosticados por SGP como cromosómicamente anormales, 22 no diagnosticados y 4 normales pero degenerados) procedentes del ensayo clínico de Hardarson³⁴, todos son de mujeres de edad materna avanzada. Finalmente se analizan 166 embriones de 48 pacientes. El reanálisis confirma el diagnóstico inicial de anomalías cromosómicas en 95,9%, aunque sólo hay concordancia exacta en el diagnóstico en 10,7%. La probabilidad de falsos positivos resulta un 4,1 %. Todo ello indica que SGP es un método efectivo para detectar embriones con anomalías cromosómicas pero no para determinar de forma exacta su estructura cromosómica. Las muestras estudiadas son predominantemente anormales y no reproducen todo el espectro de embriones, existiendo por ello sesgo de verificación. El estudio no permite calcular la frecuencia de falsos negativos.

Coste del diagnóstico genético preimplantacional

Para calcular el coste del procedimiento del DGP, previamente se realiza un desglose de los recursos necesarios en cada fase del proceso que se muestra en la tabla 1, y posteriormente se valoran en términos monetarios.

Tabla 1. Desglose de recursos para diagnóstico genético preimplantacional (DGP-ciclo)

FASES	MATERIAL
1. Consulta	
2. Análisis laboratorio previos cariotipo, análisis bioquímicos, etc.	Medios de cultivo, tubos, reactivos, portas, sueros, etc.
3. Informatividad	
<ul style="list-style-type: none"> • PCR (Caracterización molecular en portadores de enfermedades hereditarias) 	Tubos, Taq polimerasa, primers, reactivos electroforesis,
<ul style="list-style-type: none"> • FISH (Caracterización citogenética para la determinación del sexo embrionario y de portadores de anomalías cromosómicas) 	Sondas de FISH, otros materiales fungibles, material inventariable de laboratorio (microscopio de fluorescencia que incluye filtros específicos para los distintos fluorocromos, lámpara UV)
4. FIV aspiración	
<ul style="list-style-type: none"> • Estimulación hormonal 	Hormonas (farmacia)
<ul style="list-style-type: none"> • Aspiración ovocitos vía vaginal, bajo control ecográfico 	Horas quirófano Estancia hospitalaria (unas 5-8 horas)
<ul style="list-style-type: none"> • ICSI 	Medios de cultivo, placas Pipeta microinyección Microscopio y micromanipulador del ICSI
<ul style="list-style-type: none"> • Biopsia embrionaria 	Micropipeta o microscopio de aspiración
<ul style="list-style-type: none"> • Fijación 	Según método
5. Diagnóstico genético Preimplantacional (DGP)	
6. FIV transferencia	
Procesos Post- DGP tras Embarazo (+)	
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico prenatal (DPN) 	
<ul style="list-style-type: none"> • Aborto espontáneo + legrado, o Embarazo a término (Parto normal), o Embarazo a término (Cesárea) o Interrupción embarazo terapéutico 	Quirófano Hospitalización Material fungible

Incluyendo todos los costes que se presentan en la tabla 1, el DGP usando la técnica del PCR presenta un coste total entre 5.300.-€ y 5.500.-€; y en caso de utilizar la técnica FISH es de 5.100.-€ a 5.300.-€ tal como se presenta en la tabla 2.

Es práctica habitual que después de un DGP se realice un DP, en tal caso el coste total se incrementaría usando la técnica PCR en un 35,4% y con la técnica FISH en un 32,9%.

Tabla 2. Diagnóstico genético preimplantacional (DGP-ciclo). Coste estimado del procedimiento. AÑO 2011

FASES	COSTES
1. Consulta	160- 164 €
2. Análisis laboratorio previos	
• Cariotipo, análisis bioquímicos, en progenitores(cariotipo en sangre periférica)	75-77 €
• Estudio previo para la valoración de factores de riesgo en portadores	406-417 €
4. FIV aspiración (sin las biopsias embrionarias) + Transferencia incluyendo medicación + ICSI (529,67 €)	2.988-3.066 €
3 bis. Biopsias embrionarias	284-292 €
3. Informatividad	
• FISH	500-800 €
5. Diagnóstico genético Preimplantacional (DGP)	
• PCR (Caracterización molecular en portadores de enfermedades hereditarias)	1.421-1.458 €
• FISH (Caracterización citogenética para la determinación del sexo embrionario y de portadores de anomalías cromosómicas)	1.218-1.250 €
6. Diagnóstico prenatal (DP)	
• PCR	1.892-1.941 €
• FISH	1.689-1.733 €
7.	
a) Aborto espontáneo + legrado (GRD 381)	1.270 €
b) Embarazo a término. Parto normal (GRD 373)	1.471 €
c) Embarazo a término. Cesárea (GRD 371)	2.287 €
d) Interrupción embarazo terapéutico(GRD381)	1.270 €

FUENTE 1-4: Datos de un hospital de la Comunidad de Madrid.

FUENTE 7: Datos GRD del Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Año 2008.

Una vez realizados ambos diagnósticos (DGP y DP), el resultado final puede variar en función de si se produce un aborto espontáneo con legrado, en un embarazo a término con parto normal, un embarazo a término o cesárea o en una interrupción terapéutica del embarazo. La variación del coste final para PCR y FIS se resume en la tabla 3.

Tabla 3. Coste final del DGP por PCR y FISH según posibilidades de finalización de gestación.

DGP (por PCR)	Coste final (€)
Aborto espontáneo con legrado	6.670
Embarazo a término con parto normal	6.871
Embarazo a término con cesárea	7.687
Interrupción terapéutica del embarazo	6.670
DGP (por FISH)	Coste final (€)
Aborto espontáneo con legrado	6.470
Embarazo a término con parto normal	6.671
Embarazo a término con cesárea	7.487
Interrupción terapéutica del embarazo	6.470

Inversión inicial del Diagnóstico Preimplantacional

La implantación del DGP supone la inversión inicial de un inmovilizado fijo y de unos gastos de mantenimiento, que dependiendo de la técnica que se utilice el coste total estimado será de 151.905,45 € (PCR) y de 130.264,34 € (FISH) incluidos los gastos de mantenimiento anuales. Los precios están actualizados al año 2004. (Ver tablas 4 y 5) El equipo de biopsia moderno se comparte en ambas técnicas, de ahí que en el proceso del DGP se utilice al 50%; el resto del equipo es específico para cada técnica.

Tabla 4. Inversión inicial + gastos de mantenimiento (PCR). Año 2004

	Precio equipo (€)	Utilización en DGP (%)	Vida útil (años)
Un equipo de biopsia moderna	40.264,34	50	12
Analizador PCR fluorescente láser automático	91.508,94	100	12
PCR ciclador	9.150,89	100	12
Sala de laboratorio+ campana de esterilización	10.981,28	100	12
TOTAL	151.905,42		

FUENTE: Estudio de Lavery S.A. IVI de Valencia.

Tabla 5. Inversión inicial + gastos de mantenimiento (FISH). Año 2004

	Precio equipo (€)	Utilización en DGP (%)	Vida útil (años)
Un equipo de biopsia moderna	40.264,34	50	12
Microscopio fluorescente (50.000 €) + ordenador (análisis de 5 separaciones cromosómicas = 40.000 €)			
	90.000	100	12
TOTAL	130.264,34		

FUENTE: Estudio de Lavery S.A. IVI de Valencia.

La vida útil de este tipo de inmovilizado es de 12 años, al cabo de los cuales se estima que es necesario cambiar por quedar obsoletos.

Situación del DGP en España

Para conocer los datos de actividad referentes al DGP en España, se ha utilizado el registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF). Dicho registro es público y en él participan voluntariamente 112 hospitales tanto públicos como privados del territorio nacional. Los hospitales del sistema público que tienen incluido el DGP en su cartera de servicios son cuatro: el Hospital Miguel Servet en Zaragoza, Hospital Universitario La Fe en Valencia, Fundación Jiménez Díaz en Madrid, y el Hospital Universitario Virgen del Rocío en Sevilla. Entre los hospitales privados que participan en el registro SEF hay 39 que realizan DGP. De los hospitales/centros privados que registran no todos realizan DGP y no todos los hospitales/centros privados que realizan DGP registran.

En cualquier caso todos los que ofrecen DGP en su cartera de servicios son centros acreditados por la comunidad autónoma correspondiente a la que se tiene la obligación de notificar los DGP que realizan.

En la tabla 6 se muestran los datos referentes a DGP del año 2009, los cuales se encuentran desglosados en embriones en fresco y embriones congelados.

Tabla 6. Tasas de embarazos tras DGP registradas durante el año 2009.

DGP: Tasas de embarazo			
	Embriones en fresco	Embriones congelados	TOTAL
Ciclos iniciados	1.683	-	-
Punciones/Descongelaciones	1.476	23	1.499
Transferencias	946	16	962
Gestaciones	377	3	380
Ectópicos + heterotocicos	4	0	4
Abortos	49	1	50
Gestaciones con evolución desconocida	33	0	33
Partos	290	2	292
Recién nacidos vivos	351	2	353
% punciones por ciclos iniciados	87,7%	-	-
% transferencias por ciclos iniciados	56,2%	-	-
% transferencias por ciclos descongelados	-	69,6%	-

FUENTE: Registro de la Sociedad Española de Fertilidad del año 2009.

La tabla 7 recoge las tasas de embarazos por ciclo, por punción, por descongelación y por transferencia para el año 2009.

Tabla 7. Tasas de embarazo

DGP: Tasas de embarazo			
	Embriones en fresco	Embriones congelados	TOTAL
% gestaciones por ciclos iniciados	22,4%	-	-
% gestaciones por punciones	25,5%	-	-
% gestaciones por descongelaciones	-	13,0%	-
% gestaciones por transferencias	39,9%	18,8%	39,5%

FUENTE: Registro de la Sociedad Española de Fertilidad del año 2009.

La tabla 8 recoge las tasas de partos por ciclo, por punción, por descongelación y por transferencia para el año 2009.

Tabla 8. Tasas de partos

DGP: Tasas de partos			
	Embriones en fresco	Embriones congelados	TOTAL
% partos por ciclos iniciados	17,2%	-	-
% partos por punciones	19,6%	-	-
% partos por descongelaciones	-	8,7%	-
% partos por transferencias	30,7%	12,5%	30,4%

FUENTE: Registro de la Sociedad Española de Fertilidad del año 2009.

La edad materna avanzada fue la causa de indicación en el 26,7% de los ciclos iniciados con DGP, el resto de las indicaciones se presenta en la tabla 9.

Tabla 9. Porcentaje de DGP según las Indicaciones

DGP: Indicaciones		
	N	% sobre el total de ciclos iniciados DGP
Enfermedades monogénicas	268	15,9%
Enfermedades cromosómicas	237	14,1%
Abortos de repetición	222	13,2%
Edad materna avanzada	450	26,7%
Fallo de implantación	139	8,3%
Otras	226	13,4%

FUENTE: Registro de la Sociedad Española de Fertilidad del año 2009.

Existe un infraregistro por parte de los centros privados que realizan DGP, lo que supone una limitación importante a la hora de medir y evaluar la implantación de estas técnicas diagnósticas.

Consideraciones éticas, legales e indicaciones

En general las tecnologías relacionadas con la genética o clonación se incluyen entre las tecnologías susceptibles de evaluación ética. Aunque no se realiza en este apartado una evaluación ética del DGP si se incluyen los aspectos fundamentales que se han de considerar en la evaluación ética de las tecnologías de diagnóstico genético como son: el propósito de la técnica diagnóstica, la finalidad que desempeña dicha tecnología frente a otras pruebas, las consecuencias involuntarias de su uso así como los elementos metodológicos y variables que existen en la evaluación de la efectividad y la precisión de las pruebas²¹. Se han valorado otras cuestiones éticas como si la aplicación de la tecnología puede amenazar la integridad o la dignidad humana; alterar la relación entre el profesional sanitario y el paciente; afectar a la autonomía del profesional; contradecir algunas convicciones religiosas, sociales o culturales; o cambios conceptuales sobre la enfermedad. Además el análisis ético debe incluir la perspectiva de los actores relevantes implicados con la tecnología diagnóstica como los pacientes, terceras personas que puedan verse involucradas, profesionales sanitarios e incluso entidades relacionadas con la tecnología como productores, financiadores, encargados de la toma de decisiones y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias²².

Indicaciones

El diagnóstico preimplantatorio está regulado en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida⁶, que sustituyó a la ley anterior del año 1988 introduciendo algunas novedades en esta materia. Las indicaciones para llevar a cabo el DGP deben comunicarse a la autoridad sanitaria correspondiente, que informará de ella a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. Estas indicaciones son:

- a) La detección de enfermedades hereditarias graves, de aparición temprana y no susceptible de tratamiento curativo posnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales, con objeto de llevar a cabo la selección embrionaria de los preembriones no afectados para su transferencia.
- b) La detección de otras alteraciones que puedan comprometer la viabilidad del preembrión.

Cuando la aplicación de las técnicas de diagnóstico genético preimplantatorio sea para cualquier otra finalidad que no sean las citadas, se requiere la autorización expresa, caso a caso, de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, que deberá evaluar las características clínicas, terapéuticas y sociales de cada caso (art. 12 de la ley)⁶.

Esta ley recoge también las condiciones de equipamiento y funcionamiento de los centros sanitarios y equipos biomédicos con los que se utiliza la tecnología.

También en la Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica²³ contiene unas previsiones específicas sobre la materia. La ley en el capítulo I de su título IV prohíbe la constitución de preembriones y embriones humanos exclusivamente con fines de experimentación. Permitiendo la utilización de cualquier técnica de obtención de células troncales humanas con fines terapéuticos o de investigación. También relacionado con la materia es el contenido del capítulo II de su título V²³ sobre análisis genéticos y tratamiento de datos genéticos de carácter personal. En su artículo 45 quedan señalados los principios rectores específicos como son la accesibilidad y equidad, protección de datos, gratuidad, el consentimiento y calidad de los datos.

Respecto a la situación en España, en algunas comunidades como Andalucía y Galicia se está desarrollando un listado de enfermedades genéticas en las que el DGP está autorizado y cubierto por el sistema de salud.

Consejo y asesoramiento genético

El consejo o asesoramiento genético es el procedimiento destinado a informar a una persona acerca de las consecuencias para él o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genéticos de sus ventajas y riesgos, con las posibles alternativas derivadas del análisis. Se debe realizar antes y después de una prueba o cribado genético (art. 3 Ley de Investigación Biomédica, LIB). El consejo o asesoramiento genético debe llevarse a cabo por personal cualificado. Estos profesionales deberían integrarse en un equipo multidisciplinar participando con distintos profesionales de acuerdo con el perfil de la patología o del paciente (obstetra, pediatra, etc.)²³. En el contexto europeo, la genética médica como especialidad se reconoce automáticamente entre los estados miembros que la contemplan en su regulación (Reglamento N° 213/2011 de la Comisión, de 3 de marzo de 2011 que modifica los Anexos II y V de la Directiva, relativa al reconocimiento de cualificaciones profesionales).

Los resultados de los análisis genéticos pueden resultar de gran utilidad tanto para el diagnóstico de la enfermedad como en la toma de decisio-

nes posterior y el acceso a este servicio debe asegurarse en condiciones de equidad para toda la población que lo requiera por razones de salud (principio ético de justicia)²⁵. La información será adecuada a los pacientes, clara, transparente y accesible. Es responsabilidad de los profesionales y centros que proporcionan estos servicios elegir el contexto apropiado, los cauces y formatos más adecuados²⁶. Se explicará el objetivo y metodología, beneficios y riesgos, exponiendo las distintas opciones diagnósticas, terapéuticas o preventivas que se puedan considerar, así como sus ventajas e inconvenientes. Todo ello de forma no directiva y respetando la autonomía del sujeto. Los pacientes y los profesionales que solicitan el DGP deben tener un nivel de información adecuado. Esta información debe explicarse verbalmente y por escrito mediante la llamada hoja de información al paciente que antecede y acompaña siempre al consentimiento informado que firman los pacientes. El consentimiento informado no es solo recomendable desde el punto de vista ético; es también jurídicamente obligatorio para todos los estudios genéticos, más aun en una situación especial como es el DGP.

Protección y utilización de la información

Al tratarse de datos clínicos que se almacenarán en la historia clínica del paciente, para su protección jurídica será aplicable el régimen previsto en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de los derechos y las obligaciones en materia de información y documentación clínica²⁷. A este régimen se añade el específico para los datos genéticos contenidos en la LIB, según el cual los profesionales solo accederán a esta información en tanto sea pertinente para la asistencia que presten al paciente (art. 50.1), lo cual implica la necesidad de establecer distintos grados de acceso a la historia. Además, los datos genéticos solo podrán ser utilizados con fines epidemiológicos, de salud pública, de investigación o de docencia cuando el sujeto interesado haya prestado expresamente su consentimiento, o cuando dichos datos hayan sido previamente *anonimizados* (art. 50.2 de la LIB) y no sólo *codificados*, como establece la Ley 41/2002 para otros datos de salud (art. 16). Para utilizar datos genéticos codificados será preciso que se justifique un interés sanitario general y que el uso haya sido autorizado por la instancia competente, previo informe favorable de la autoridad en la materia de protección de datos (art. 50.2 de la LIB).

En las dos últimas décadas hay un intenso debate sobre el empleo de las técnicas de diagnóstico genético molecular en diversos contextos, las múltiples posibilidades que se ofrecen al usar este tipo de información con fines discriminatorios y el sesgo en la interpretación de los resultados que puede derivar de la incertidumbre por limitaciones científico-técnicas. Tam-

bién se cuestiona la influencia negativa de prejuicios culturalmente asumidos, la presión social por ajustar las expectativas sobre la descendencia a patrones coyunturales de deseabilidad y el coste creciente de los servicios sanitarios²⁸⁻³¹.

Conclusiones

- El proceso de DGP es un proceso complejo que requiere la participación de múltiples profesionales especializados.
- No hay suficiente evidencia en los estudios e informes revisados para apoyar el uso rutinario del cribado con DGP en mujeres de edad avanzada, con abortos de repetición y/o fallos en los ciclos de FIV para evitar el nacimiento de recién nacidos con aneuploidias.
- Actualmente no se recomienda el uso rutinario de cribado genético preimplantacional para disminuir nacimientos aneuploides.
- Son necesarios estudios adicionales específicamente en mujeres mayores de 40 años de edad que puedan ayudar a dilucidar el potencial beneficio de la FIV / DGP en este subgrupo de mujeres.
- Son necesarios estudios económicos que permitan evaluar la eficiencia de esta intervención más allá de la descripción analítica de los costes del procedimiento presentados en este informe.
- El coste total que supondría la implantación de una unidad de DGP (incluido el DPN), con la técnica PCR se estima en 6.284 € y con la técnica FISH de 5.931 €. Para el caso de elección de embrión histocompatible para una eventual terapia celular en un hermano previo, los costes son más elevados.
- En el caso de obtener como resultado final un embarazo a término mediante parto normal, el coste total se incrementaría en un 23,4% con la técnica de PCR y de un 24,7% con la técnica FISH.
- El desembolso inicial para la implantación del DGP más los gastos de mantenimiento estimados el año 2004 es de 151.905 € con PCR y 130.264 € con FISH.
- Los hospitales del Sistema Nacional de Salud que tienen incluido el DGP en su cartera de servicios son cuatro: el Hospital Miguel Servet en Zaragoza, Hospital Universitario La Fe en Valencia, Fundación Jiménez Díaz en Madrid, y el Hospital Universitario Virgen del Rocío en Sevilla.
- Entre los hospitales privados que participan en el registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) hay 39 que realizan DGP.
- La indicación más frecuente del DGP en el registro de la SEF, fue la edad materna avanzada en el 26,7% de los ciclos iniciados.

- El proceso de consejo genético adecuado requiere un equipo multidisciplinar que garantice la solvencia en la interpretación de los resultados así como la acreditación de los profesionales implicados. Es importante la adecuada comunicación de los resultados y de las medidas que se pueden implementar en función de éstos.

Bibliografía

1. Soini S, Ibarreta D, Anastasiadou V, Aymé S, Braga S, Cornel M, et al. The interface between assisted reproductive technologies and genetics: technical, social, ethical and legal issues. *Eur J Hum Genet* 2006;14:588–645.
2. Balasch J. Investigation of the infertile couple in the era of assisted reproductive technology: a time for reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15:2251–7.
3. Thornhill AR, dedie-Smulders CE, Geraedts JP, Harper JC, Harton GL, Lavery SA, Moutou C, Robinson MD, Schmutzler AG, Scriven PN et al. Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS). ESHRE PGD Consortium. *Hum Reprod.* 2005;20:35-48.
4. Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990;344(April (6268)):768–70.
5. Preimplantation genetic diagnosis: State of the art. Claire Basille, Rene Frydman, Abdelwahab El Aly, Laetitia Hesters, Renato Fanchin, Gerard Tachdjian, Julie Steffann, Marc LeLorc'h, Nelly Achour-Frydman. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 145 (2009).
6. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, <http://www.boe.es/boe/dias/2006/05/27/pdfs/A19947-19956.pdf>
7. Harton GL, Magli MC, Lundin K, Montag M, Lemmen J. ESHRE PGD Consortium/Embryology Special Interest Group--best practice guidelines for polar body and embryo biopsy for preimplantation genetic diagnosis/screening (PGD/PGS).*Hum Reprod.* 2011;26(1):41-6.
8. Magli MC, Van den Abbeel E, Lundin K, Royere D, Van der Elst J, Gianaroli L. Committee of the Special Interest Group on Embryology. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories. *Hum Reprod.* 2008;23: 1253-1262.
9. Harton G, Braude P, Lashwood A, Schmutzher A, Wilton L, Harper JC. ESHRE DGP Consortium –best practice guidelines for organization of a PGD center for preimplantation genetic diagnosis/screening (PGD/PGS). *Hum Reprod.* 2011;26(1): 14-24.
10. Harton GL, De Rycke M, Fiorentino F, Moutou C, SenGupta S, Traeger-Synodinos J, Harper JC; ESHRE PGD Consortium –best practice

- guidelines for amplification-based DGP Center. *Hum Reprod.* 2011; 26 (1):33-40.
11. Malter HE, Cohen J. Blastocyst formation and hatching in vitro following zona drilling of mouse and human embryos. *Gamete Res* 1989; 24:67-80.
 12. Verlinsky Y, Ginsberg N, Lifchez A, Valle J, Moise J, Strom CM. Analysis of the first polar body: preconception genetic diagnosis. *Hum Reprod* 1990; 5: 826-829.
 13. Harper JC, Coonen E, De Rycke M, Harton G, Moutou C, Pehlivan T, Traeger Synodinos J, Van Rij M, Goossens V. ESHRE DGP Consortium data collection X: Cycles from January to December 2007 with pregnancy follow up to October 2008. *Hum Reprod.* 2010; 25(11):2685-707.
 14. Munné S, Cohen J. Unsuitability of multinucleated human blastomeres for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Rep* 1993; 8:120-1125.
 15. Harton GL, Harper JC, Coonen E, Pehlivan T, Vesela K, Wilton L; European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) DGP Consortium. ESHRE DGP consortium best practice guidelines for fluorescence in situ hybridization-based DGP. *Hum Reprod* 2010;26(1):25-32.
 16. Twisk M, Mastenbroek S, van Wely M, Heineman MJ, Van der Veen F, Repping S. Detección genética de preimplantación del número anormal de cromosomas (aneuploides) en la fertilización in vitro o en la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2*. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la modificación significativa más reciente: 11 de noviembre de 2005
 17. Staessen C, Platteau P, Van Assche E, Michiels A, Tournaye H, Camus M et al. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomised controlled trial. *Human Reproduction* 2004;19(12):2849-58.
 18. Stevens J, Wale P, Surrey ES, Schoolcraft WB. Is aneuploidy screening for patients aged 35 or over beneficial? A prospective randomized trial. *Fertility and Sterility* 2004;82 suppl 2:249.
 19. Checa MA, Alonso-Coello P, Solà I, Robles A, Carreras R, Balasch J. IVF/ICSI with or without preimplantation genetic screening for aneu-

- ploidy in couples without genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2009; 26(5):273-83.
20. Musters AM, Repping S, Korevaar JC, Mastenbroek S, Limpens J, van der Veen F, Goddijn M. Pregnancy outcome after preimplantation genetic screening or natural conception in couples with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review of the best available evidence. *Fertil Steril.* 2011;95(6):2153-7.
 21. Hausmann A, Blasco JA, Amazan C, Linertora R, López Argumedo M y Hermsilla T. Elaboración y validación de instrumentos metodológicos para la evaluación de los productos de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Manual para la evaluación ética en la evaluación de tecnologías sanitarias. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2010.
 22. Grupo de trabajo para el Consenso de la implementación de los Arrays en genética clínica. Consenso para la implementación de los Arrays. Editorial Drug Farma para el instituto Roche. 2012; 77-95.
 23. Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica (LIB). Disponible en URL: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/04/pdfs/A28826-28848.pdf>.
 24. Protocolo Adicional al Convenio de Biomedicina del Consejo de Europa sobre análisis genéticos en el ámbito clínico de 27 de noviembre de 2008. Disponible en URL: <http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Html/203.htm>.
 25. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. Disponible en URL: <http://www.boe.es/boe/dias/2003/05/29/pdfs/A20567-20588.pdf>. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Disponible en URL: <http://boe.es/boe/dias/2006/09/16/pdfs/A32650-32679.pdf>.
 26. Gwinn M, David W, Dhoury M. Evidence on genomic tests- At the crossroads of translation. *PloS Curr* 2010 Sep 2; 2. pii: RRN1179
 27. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica: Disponible en URL. http://www.boe.es/boe/consultas/bases_datos/doc.php?id=BOE-A-2002-22188
 28. Agar N. Liberal Eugenics, *Public Affairs Quarterly* 1998; 12(2): 137-55.

29. Buchanan A. et al. *From Chance to Choice: Genetics and Justice*. Cambridge University Press 2000.
30. Fox D. *Retracing Liberalism and Remarketing Nature: Designer Children, Research Embryos, and Featherless Chickens* *Bioethics* 2010; 24(4):170-8; Luck, Genes, and Equality. *Journal of Law, Medicine and Ethics* 2007; 35(4):712-26; Silver Spoons and Golden Genes: Genetic Engineering and the Egalitarian Ethos. *American Journal of Law and Medicine*. 2007; 33(4): 567-623.
31. Lindsay RA. *Enhancements and Justice: Problems in Determining the Requirements of Justice in a Genetically Transformerd Society*. *Kennedy Institute of Ethics Journal* 2005; 15(1):3-38
32. Munné S, Chen S, Fischer J, Colls P, Zheng X, Stevens J et al. *Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages*. *Fertility and Sterility* 2005; 84(2):331-335.
33. Hanson C, Hardarson T, Lundin K, Bergh C, Hillensjo T, Stevic J et al. *Re-analysis of 166 embryos not transferred after SGP with advanced reproductive maternal age as indication* .*Human Reproduction* 2009, 24 (11): 2960–2964
34. Hardarson T, Hanson C, Lundin K, Hillensjo T, Nilsson L, Stevic J et al. *Preimplantation genetic screening in women of advanced maternal age caused a decrease in clinical pregnancy rate: a randomized controlled trial*. *Human Reproduction* 2008; 23(12):2806–2812

Anexos

Anexo I: Tablas de Evidencia

Autor	Munné S, 2005	Hanson C, 2009
DISEÑO	Serie de casos prospectivo y multicéntrico.	Estudio de pruebas diagnóstica.
TAMAÑO MUESTRAL	58 mujeres con abortos de repetición (21 <35 años y 37≥35 años) y 112 mayores de 35 años (sin abortos de repetición) sometidas a FIV y a DGP	199 embriones (173 inicialmente diagnosticados por SGP como cromosómicamente anormales)
CARACTERÍSTICAS POBLACION A ESTUDIO	Mujeres con tres o mas abortos previos que solicitan FIV y ≥ 35 sin abortos de repetición	Mujeres de edad materna avanzada (ECA Hardarson 2008)
TECNOLOGIAS EVALUADAS EN EL ESTUDIO	Biopsia simple del blastómero el día 3, si no se localizaba el núcleo se biopsia una segunda célula seguida de PGD utilizando FISH	Reanálisis con FISH
PRUEBA DE REFERENCIA UTILIZADA	Reanálisis con FISH	Análisis inicial con FISH
VARIABLES DE RESULTADO/ OBJETIVOS DEL ESTUDIO	Tasa de abortos espontáneos (pérdida del embarazo tras presencia de saco gestacional). Frecuencia de anomalías cromosómicas. OBJETIVO: observar si DGP y la transferencia de los embriones euploides reduce los abortos en mujeres con abortos de repetición.	Anomalías cromosómicas embrionarias. OBJETIVO: efectividad del DGP con FISH. Determinar como la constitución cromosómica de un blastómero biopsiado refleja el estatus del embrión.
PRINCIPALES RESULTADOS	El screening en mujeres con aborto recurrente mejora las tasas de embarazos, en particular en ≥ 35 años. (12% frente al 44,5% previo, p=0,07) e incrementa el número de embarazos viables. Sin diferencia en < 35 años.	El reanálisis confirma el diagnóstico inicial de anomalías cromosómicas en 95,9%, sólo hay concordancia exacta en el diagnóstico en un 10,7%. Otros resultados: baja frecuencia de falsos positivos (4,1%).
CALIDAD DEL ESTUDIO	Asignación no aleatoria. El grupo de comparación se obtiene al comparar observados frente a esperados. La intervención está bien detallada. NE: II.3	Las muestras no reproducen todo el espectro de embriones, predominantemente anormales proceden del estudio Hardarson 2008, hay sesgo de verificación. No se puede calcular la frecuencia de falsos negativos.

Anexo II: Hospitales que incorporan sus datos de actividad al Registro de la SEF, año 2009

CENTROS PARTICIPANTES REGISTRO SEF 2009 EN FIV/ICSI	PROVINCIA
H. General de Albacete	Albacete
Hospital General Universitario Alicante	Alicante
IVI Alicante	
Hospital Internacional Medimar	
Unidad de Reproducción Hospital Virgen del Mar	Almería
IVI Almería	
Complejo Hospitalario Torrecárdenas	
Clínica JOFRE-FIV	
Roquetas FIV	
HUCA, Unidad reproducción, Hospital materno-infantil	Asturias
Complejo Hospitalario Infanta Cristina. C.E.R.H.A.	Badajoz
Instituto Pous	Barcelona
Hospital Clínic de Barcelona	
Institut Dexeus	
Hospital Quirón Barcelona	
IVI Barcelona	
ESIMER	
Gine-3	
Centro Médico TEKNON	
FERTILAB. Institut Català de Fertilitat	
Fundació Puigvert - Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	
Hospital Vall d'Hebron	
Centro de reproducción asistida clínica Sagrada Familia	
FECUNMED	
IMARA	
Centre Mèdic Salus XXI	
Clínica Norba	Cáceres
Clínica Medrano	Cádiz
FIV Recoletos Cádiz	
Grupo Médico de Reproducción, GMER	
FIV Recoletos Jerez	
Clínica Rubal	Ciudad Real
FIV Recoletos Ciudad Real	

CENTROS PARTICIPANTES REGISTRO SEF 2009 EN FIV/ICSI	PROVINCIA
H. U. Reina Sofía	Córdoba
Clínica Bau - Córdoba	
GINEXX	Gerona
H.U. Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria	Gran Canaria
Margen, S.L.	Granada
H. Virgen de las Nieves	
Clínica Sanabria	
C. Reproducción Humana "Granada"	
FIV Recoletos Guadalajara	Guadalajara
Clínica El Pilar	Guipúzcoa
FERTIMED Huelva	Huelva
H. Fundación Son Llatzer	Islas Baleares
Instituto de Fertilidad	
Instituto Balear De Infertilidad (IBI)	
Hospital Universitario Son Dureta/Son Espases	
Clínica Avicena	Jaén
Ciudad de Jaén	
Maternidad Belén	La Coruña
Clínica Ginecológica Juana Hernández	Logroño
H. San Pedro	
Centro Ginecológico Riojano	
H. Príncipe de Asturias	
H. de Alcorcón - Servicio Ginecología	Madrid
URH García del Real	
Hospital Universitario de Madrid-Montepríncipe	
Instituto para el estudio de la esterilidad	
Clínica Tambre	
IVI Madrid	
IGMR Dres Ordás y Palomo	
Clínica Procreatec	
Hospital La Paz	
Instituto Europeo de Fertilidad	
Clínica Ruber Internacional	
FIV Recoletos Madrid	
Hospital Clínico San Carlos	
GINEFIV Madrid	

CENTROS PARTICIPANTES REGISTRO SEF 2009 EN FIV/ICSI	PROVINCIA
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	Madrid
FIV Center Madrid	
Fundación Jiménez Díaz UTE	
Hospital Quirón Madrid	
Clinica FERTIA	Málaga
Centro Gutenberg	
H. Materno Infantil de Málaga - Carlos Haya	
CERAM (Centro de Reproducción Asistida de Marbella)	
Hospital Costa de Sol	Murcia
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca	
IVI Murcia	
TAHE fertilidad	
IVI Vigo	Pontevedra
Centro Hospitalario Universitario de Vigo	
Hospital Nuestra Señora de Fátima	
Hospital Marqués de Valdecilla	Santander
CER Santander	
GINEMED	Sevilla
H. Universitario Virgen Del Rocío	
Instituto Génesis	
IVI Sevilla	
CARE Clínica Ginecológica	Santa Cruz de Tenerife
H. Universitario de Canarias	
Centro de Asistencia a la Reproducción Humana de Canarias	
Centro de Endocrinología de la Repro.	Tarragona
Embriogyn	
H. Virgen De La Salud	Toledo
IVI Valencia	Valencia
H.U. La Fe	
Clinica Quirón Valencia	
IMER	
H.G.U. de Valencia. Unidad de Reproducción Humana.	Valladolid
Unidad Reproducción, Servicio Ginecología y Obstetricia del H.C.U. de Valladolid	
FIV Recoletos Valladolid	
Hospital de Cruces	Vizcaya

CENTROS PARTICIPANTES REGISTRO SEF 2009 EN FIV/ICSI	PROVINCIA
Quirón Bilbao	
Clínica Euskalduna	Vizcaya
Clínica Ginecológica Bilbao	
H. Miguel Servet	Zaragoza

Anexo IV: Abreviaturas y acrónimos

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ARN: Ácido ribonucleico.

CGH: Comparative Genomic Hybridization. Hibridación genómica comparada.

CP: Corpúsculos polares.

DGP: Preimplantational Genetic. Diagnóstico Genético Preimplantacional

DP: Diagnóstico genético prenatal.

EC: Ensayo clínico.

ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology. Sociedad Europea de reproducción humana y embriología.

FISH: Fluorescent in Situ Hybridization. Hibridación Fluorescente in Situ

FIV: Fecundación in vitro.

GRD: Grupos Relacionados por el Diagnóstico.

ICSI: Inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

LIB: Ley de Investigaciones biomédicas.

PCR: Polymerase Chain Reaction. Reacción en cadena de la polimerasa.

SEF: Sociedad Española de Fertilidad.

SGP: Preimplantational Genetic Screening. Cribado Genético Preimplantacional.

WGA: Whole Genome Amplification. Amplificación del Genoma completo.

INAHTA: International Network of Agencies for Health Technology Assessment. Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías.

