

# Osstelba

OSASUN  
TEKNOLOGIEN  
EBALUAZIOA

EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS



EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SANIDAD

**INFORME DE EVALUACIÓN**

D-05-01

**DIAGNÓSTICO PREIMPLANTACIONAL  
DE PORTADORES  
DE CROMOSOMA X FRÁGIL  
Y OTROS TRASTORNOS  
HEREDITARIOS EN TÉCNICAS  
DE FECUNDACIÓN ARTIFICIAL**

Diciembre 2004

**INFORME DE EVALUACIÓN**

D-05-01

**DIAGNÓSTICO PREIMPLANTACIONAL  
DE PORTADORES DE CROMOSOMA X FRÁGIL  
Y OTROS TRASTORNOS HEREDITARIOS  
EN TÉCNICAS DE FECUNDACIÓN ARTIFICIAL**

Diciembre 2004

López de Argumedo González de Durana, M.  
Cantero González, D.  
Tejada Mínguez, M.I.  
Aguirre Escobal, A.  
Alkorta Idiaquez, I.  
Gutiérrez Iglesias, A.

**EUSKO JAURLARITZA**



**GOBIERNO VASCO**

OSASUN SAILA

DEPARTAMENTO DE SANIDAD

**Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia**

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2005

**Diagnóstico** preimplantacional de portadores de cromosoma X frágil y otros trastornos hereditarios en técnicas de fecundación artificial : diciembre 2004 / López de Argumedo González de Durana, M. ... [et al.]. – 1ª ed. – Vitoria-Gasteiz : Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia = Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco, 2005  
ISBN 84-457-2363-4

p. ; cm. – (Osteba. Informe de evaluación, D-05-01)

1. Reproducción humana asistida. 2. Enfermedades hereditarias-Diagnóstico. I. López de Argumedo González de Durana, M. II. Euskadi. Departamento de Sanidad. III. Serie.  
618.177-089.888.11  
616-056.7-07

**Financiación:** Instituto de Salud Carlos III. Subdirección General de Investigación Sanitaria. Fondo de Investigación Sanitaria. Ministerio de Sanidad y Consumo. N.º Expediente 02/10075

**Este documento debe ser citado como:**

López de Argumedo, M.; Cantero, D.; Tejada, M.I.; Aguirre, A.; Alkorta, I.; Gutiérrez, A.: *Diagnóstico preimplantacional de portadores de cromosoma X frágil y otros trastornos hereditarios en técnicas de fecundación artificial*. Proyecto FIS. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe n.º: Osteba D-05-01.

Edición: 1.ª, septiembre 2005  
Tirada: 300 ejemplares  
© Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco  
Departamento de Sanidad  
Internet: [www.euskadi.net/sanidad/osteba](http://www.euskadi.net/sanidad/osteba)  
Edita: Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco  
Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz  
Fotocomposición: Rali, S.A.  
Particular de Costa, 8-10, 7.ª - 48010 Bilbao  
Impresión: Estudios Gráficos ZURE, S.A.  
Carretera Lutxana-Asua, 24-A - Erandio Goikoa (Bizkaia)  
ISBN: 84-457-2363-4  
D.L.: BI-2175-05

## **Investigadora principal**

**Marta López de Argumedo González de Durana.** Doctora en Medicina. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco.

## **Miembros del equipo de investigación**

**Ana Aguirre Escobal.** Doctora en Genética. Profesora Titular del Departamento de Genética y Antropología Física y Fisiología Animal de la Universidad del País Vasco.

**Itziar Alkorta Idiaquez.** Profesora Titular de Derecho Civil UPV/EHU.

**David Cantero González.** Licenciado en Medicina. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital de Cruces (Bizkaia).

**M.<sup>a</sup> Asun Gutiérrez Iglesias.** Licenciada en Economía. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco.

**Miguel López Valverde.** Doctor en Medicina. Profesor Titular de la Universidad del País Vasco. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital de Basurto (Bizkaia).

**Flavia Salcedo Fernández.** Licenciada en Medicina y Cirugía. Master en Epidemiología. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Gobierno de Aragón.

**M.<sup>a</sup> Isabel Tejada Mínguez.** Doctora en Biología Humana. Genetista Clínico. Responsable del laboratorio de Genética Molecular del Hospital de Cruces (Bizkaia). Presidenta de la Asociación Española de Genética Humana.

## **Revisores externos**

**Josep Egozque i Cuixart.** Doctor en Medicina y Cirugía. Catedrático de Biología Celular. Universitat Autònoma de Barcelona. Investigador, Jefe del Laboratorio de Citogenética, Institut de Biotecnologia i Biomedicina, Universitat Autònoma de Barcelona. Responsable del Grupo de Investigaciones en Embriones Preimplantacionales Humanos, Universitat Autònoma de Barcelona. Profesor del Master Bioética y Derecho, Universitat de Barcelona.

**Roberto Matorras Weinig.** Doctor en Medicina. Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad del País Vasco. Jefe de la Unidad de Reproducción Humana del Hospital de Cruces (Bizkaia). Presidente de la Sociedad Española de Fertilidad.

**Rosario Mendoza Hourtouat.** Bióloga. Laboratorio de Fertilización In Vitro. Hospital de Cruces (Bizkaia).

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Centro de Reproducción Humana Asistida de la Fundación Jiménez Díaz (Madrid), a la Unidad de Reproducción Humana del Hospital de Cruces (Bizkaia) y al Laboratorio de Genética de Basurto (Bizkaia) por su colaboración en el estudio piloto realizado para la corrección de la encuesta, así como a los centros que han colaborado contestando a la encuesta.

A la Dra. Carmen Rubio del Centro IVI de Valencia por su colaboración en el análisis de los aspectos económicos relacionados con el DGP.

A todos los centros de reproducción asistida y laboratorios de genética que constataron a la encuesta.

## ÍNDICE

RESÚMENES ESTRUCTURADOS .....	9
INTRODUCCIÓN .....	25
OBJETIVOS .....	29
MÉTODOS .....	33
DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL: DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA .....	39
– Concepto .....	41
– Riesgo reproductivo .....	42
– DGP. Procedimientos .....	42
RESULTADOS .....	59
– Análisis de la efectividad .....	61
– Análisis de la seguridad de la técnica .....	66
– Resultados sobre nivel de implantación y uso en España .....	67
– Análisis de los aspectos económicos .....	71
– Análisis de los aspectos organizativos .....	75
– Análisis de los aspectos éticos .....	78
– Análisis de los aspectos legislativos .....	89
DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	107
CONCLUSIONES .....	111
RECOMENDACIONES .....	117
ANEXOS .....	121
Anexo 1: Estrategia de búsqueda en Medline .....	123
Anexo 2: Resultados de la búsqueda bibliográfica .....	125
Anexo 3: Bibliografía .....	127
Anexo 4: Tablas de evidencia .....	131
Anexo 5: Ley 35/1988 relativa a las Técnicas de Reproducción Humana Asistida reformada por la Ley 45/2003 (LTRA) .....	135
Anexo 6: Formatos de encuestas enviadas a los centros de reproducción humana asistida y laboratorios de genética .....	137
Anexo 7: Valoración económica .....	143

# RESÚMENES ESTRUCTURADOS

---

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Título:** DIAGNÓSTICO PREIMPLANTACIONAL DE PORTADORES DE CROMOSOMA X FRÁGIL Y OTROS TRASTORNOS HEREDITARIOS EN TÉCNICAS DE FECUNDACIÓN ARTIFICIAL

**Autores:** López de Argumedo, M.; Cantero, D.; Tejada, M.I.; Aguirre, A.; Alkorta, I.; Gutiérrez, M.A.

**Tecnología:** Diagnóstico genético preimplantacional

**Palabras clave MESH:** "preimplantational diagnosis""Fragile X syndrome""Genetic Processes"

**Otras palabras Clave:** "effectiveness""safety"

**Fecha:** Diciembre 2004

**Páginas:** 145

**Referencias:** 84

**Lenguaje:** español

**ISBN:** 84-457-2363-4

### INTRODUCCIÓN

El Síndrome de X frágil es la causa más común de retraso mental hereditario. Es una enfermedad ligada al cromosoma X, dominante, con penetrancia incompleta. Molecularmente se caracteriza por una expansión anormal de un triplete CGG localizado en el gen FMR1 (Fragile X Mental Retardation). La función del gen FMR1 es la de codificar una proteína (FMRP) cuya falta es la responsable de los síntomas del síndrome.

Este síndrome es por tanto más frecuente y más grave en los varones. La prevalencia es de aproximadamente entre 1:4000 en varones y 1:8000 en mujeres.

A pesar de que se están experimentando diferentes tratamientos, en el campo de la terapia genética o de la ingeniería genética, en la actualidad el síndrome X frágil no se cura. El reconocimiento de las limitaciones del tratamiento actual del X frágil y de otras enfermedades genéticas, unido a la previsibilidad de las pautas de transmisión de los genes de una generación a la siguiente, ha concentrado la atención en la prevención como medio más fiable y eficaz para abordar el problema de las enfermedades hereditarias.

En este marco de prevención de las enfermedades de transmisión hereditaria el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) es una de las opciones, que dentro de las técnicas de reproducción asistida, tienen las personas portadoras de enfermedades hereditaria para evitar la transmisión de estas patologías a su descendencia.

El diagnóstico genético preimplantacional consiste en el análisis genético de un embrión obtenido por fecundación *in vitro* (FIV) y la posterior transferencia de aquellos embriones sanos y viables.

## OBJETIVOS

1. Valorar la seguridad, efectividad y precisión diagnóstica de las distintas técnicas de diagnóstico genético preimplantacional, empleadas en reproducción asistida, para prevenir el síndrome del X frágil y otras enfermedades genéticas en la descendencia de personas portadoras de estos tipos de patologías.
2. Conocer el nivel de implantación y el uso de estas técnicas en España.
3. Realizar una evaluación económica sobre la implantación del DGP.
4. Analizar las posibles repercusiones éticas y sobre la organización del sistema sanitario que el uso de esta técnica puede generar y estudiar la normativa española relativa a dichas técnicas.

## MÉTODOS

PARA EL OBJETIVO 1: Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica.

PARA EL OBJETIVO 2: Se han realizado las siguientes fases: a. Definición de la población a estudio. b. Diseño de un formato de encuesta. c. Identificación de los centros a encuestar. d. Realización de estudio piloto. e. Envío de la encuesta. f. Recogida de datos. g. Análisis de los datos.

PARA EL OBJETIVO 3: Se han realizado las siguientes etapas: a. Cálculo de la demanda potencial de DGP para síndrome de x frágil. b. Búsqueda sistemática de la literatura científica. c. Análisis de minimización de costes.

PARA EL OBJETIVO 4: Las etapas desarrolladas son las siguientes: a. Consulta con expertos. b. Realización de búsqueda sistemática de la literatura sobre aspectos éticos y elaboración de documento de revisión bibliográfica. c. Análisis de la normativa vigente en España mediante el estudio de la normativa estatal y autonómica, así como de los tratados internacionales y de las normas comunitarias de obligado cumplimiento.

Análisis económico:

SÍ

NO

Opinión de Expertos:

SÍ

NO

## CONCLUSIONES

- Sobre la efectividad de la técnica:

El 13% de los embriones transferidos terminaron en una gestación clínica. Hasta la fecha de publicación de los datos se habían detectado un total de 6 errores diagnósticos, siendo la tasa de errores diagnósticos global de 2,65%. El objetivo final de que nazca un niño libre de enfermedad solo estaría al alcance del 15% de las parejas que inician el DGP, por cada ciclo iniciado.

- Sobre la seguridad de la técnica:

Se produjeron complicaciones en el 33% de las 157 gestaciones registradas tras realizar un DGP. Sin embargo, estas complicaciones están asociadas especialmente con el alto número de embarazos con más de un feto consecuencia de las técnicas de fecundación *in vitro*.

- Sobre el nivel de implantación y uso en España:

Según los resultados de la encuesta realizada, 13 centros de Reproducción Humana Asistida ofertan el DGP, pero sólo 5 realizan el proceso completo, es decir FIV más diagnóstico genético, lo que supo-

ne que la gran mayoría de centros relacionados con esta técnica, envían las muestras a un laboratorio exterior al centro para que se realice el diagnóstico genético.

– Sobre los aspectos organizativos:

Es fundamental que las parejas reciban toda la información necesaria y tengan la mayor calidad en los servicios que se les presten. La situación actual en el Estado Español, en la que falta tanto una titulación académica oficial para profesionales relacionados con la Genética que avale una adecuada formación, como una normativa que acredite a los centros dedicados a la genética clínica.

– Sobre el análisis económico de la técnica:

El coste total que supondría la implantación de una unidad de DGP (incluido el Diagnóstico Prenatal) con la técnica PCR se estima en 6.284€ y con la técnica FISH en 5.931€.

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 PCR y en un 24,7% con la técnica FISH.

Durante el año 2004, el desembolso inicial más los gastos de mantenimiento necesarios para la aplicación de la técnica de PCR se estima en 151.905€ y con el FISH en 130.264€.

– Sobre los aspectos éticos relacionados con la técnica:

La manipulación del embrión que sucede durante el DGP, la selección eugenésica de embriones a implantar y el almacenamiento y/o eliminación de los embriones sobrantes plantean problemas morales importantes a una parte de la población, problemas que las sociedades van resolviendo en función de su acervo cultural y social.

Entre las complicaciones éticas más novedosas destacan la posibilidad de seleccionar embriones afectados con alguna dolencia no-grave (sordera, acondroplasia, etc.) eliminando a los sanos, la selección de embriones en base a su género, o la selección de embriones genéticamente compatibles con algún familiar afectado por una patología, genética o adquirida, para su utilización como donante.

– Sobre los aspectos legislativos:

1. La práctica del DGP está autorizada en España en función de lo previsto en el artículo 1.3 de la Ley 35/1988 de Técnicas de Reproducción Asistida Humana (LTRA) (reformada recientemente por la Ley 45/2003).
2. El régimen de autorización de la actividad médica y biológica contemplado por la LTRA y sus reglamentos de desarrollo no prevé la concesión de licencias para la práctica del diagnóstico preimplantacional. Urge adoptar una regulación que contemple la práctica del consejo genético, de las licencias a los centros y de la acreditación del personal autorizado para practicar el DGP.
3. La reforma de la LTRA propiciada por la Ley 45/2003 limitó a tres el número de ovocitos fecundables. Esta medida dificultaba enormemente la práctica del DGP, por lo que la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida aconsejó que esta técnica fuese contemplada como excepción al número de óvulos fecundables.
4. Así, el RD 1720/2004 de 23 de julio, ha incluido los casos con indicación de diagnóstico genético preimplantacional entre las tipologías fisiopatológicas que permiten la superación de estos límites generales en el número de ovocitos fecundables establecidos por la normativa previa para la fecundación de ovocitos en procesos de reproducción asistida.

## RECOMENDACIONES

Con el objeto de garantizar la información necesaria y calidad de la atención a las parejas, se debería seguir un protocolo organizativo, que podría constar de los siguientes pasos:

- Una consulta de Consejo Genético.
- Una consulta con el Equipo de Reproducción Asistida.

Dado que los equipos y/o Centros de Reproducción Asistida están ya acreditados por el Ministerio de Sanidad, es necesario para la implantación del DGP:

- Acreditar las consultas de Consejo Genético
- Acreditar los laboratorios de Genética en los que se realicen los test genéticos.
- Regular las titulaciones de los especialistas en Genética o Consejeros Genéticos así como las formaciones en Reproducción Humana y Biología de la Reproducción/ Embriología Humana.

En los centros que se realice el DGP se debería implantar un sistema de control de calidad y de regulación de buena práctica, para lo que, entre otras cosas, se deberá crear un registro de casos y seguimiento de los mismos. Esta información formaría parte del registro de Indicadores de Actividad recogido en los Decretos de desarrollo de la Ley 35/1988, aún pendientes de ser desarrollados.

## LABURPEN EGITURATUA

**Izenburua:** X KROMOSOMA AHULAREN EROALEEN ETA BESTE ASALDU HEREDITARIO BATZUK DITUZTENEN INPLANTAZIO AURREKO DIAGNOSTIKOA ERNALKUNTZA ARTIFIZIALEKO TEKNIKETAN.

**Egileak:** López de Argumedo, M.; Cantero, D.; Tejada, M.I.; Aguirre, A.; Alkorta, I.; Gutiérrez, M.A.

**Teknologia:** Inplantazio aurreko diagnostiko genetikoa

**MESH gako hitzak:** "preimplantational diagnosis""Fragile X syndrome""Genetic Processes"

**Beste gako hitz batzuk:** "effectiveness""safety"

**Data:** 2004ko abendua

**Orrialdeak:** 145

**Erreferentziak:** 84

**Hizkuntza:** gaztelania

**ISBN:** 84-457-2363-4

### SARRERA

X ahularen Sindromea da atzerapen mental hereditarioaren kausa ohikoena. X kromosoma dominante eta osatu gabeko barneratzea duenarekin loturiko gaixotasuna da. Molekularki, FMR1 (Fragile X Mental Retardation) genean kokaturiko CGG hirukote anormal baten hedapena du bere karakteristika bereizgarria. FMR1 genearen funtzioa proteina bat (FMRP) kodifikatzea da, eta proteina horrexen falta da hain zuzen sindromearen sintomen erantzulea.

Sindrome hau, beraz, ohikoagoa eta larriagoa da gizonezkoengan. Prebalentzia gutxi gorabehera hau da: 1/4.000 gizonezkoetan eta 1/8.000 emakumeetan.

Terapia genetikoaren edo ingeniari-tza genetikoaren arloan hainbat tratamendu esperimentatzen diharduten arren, esan beharra dago oraingo X ahularen sindromea ez dela sendatzen. X ahularen eta beste gaixotasun genetiko batzuen gaur egungo tratamenduaren mugak batetik, eta, bestetik, geneak belaunaldi batetik hurrengora igortzen diren ereduaren aurreikusgarritasunak, arretarik handiena prebentzioan jartzera eraman ditu adituak, horixe baita biderik fidagarri eta eraginkorrena gaixotasun hereditarioen arazoari aurre egiteko.

Kutsapen hereditarioko gaixotasunen prebentzioko marko honetan, inplantazio aurreko diagnostiko genetikoa (IDG) da aukera baliagarrienetako bat laguntza bidezko ugalketa tekniken barruan, gaixotasun hereditarioen eroale diren pertsonen beren ondorengoei patologia hauek kutsatzea saihesteko.

Inplantazio aurreko diagnostiko genetikoa in vitro ernalkuntzaren bidez lorturiko enbrioi baten analisi genetikoan datza, eta enbrioi osasuntsu eta bideragarrien ondorengo transferentzia.

## HELBURUAK

1. Inplantazio aurreko diagnostiko tekniken segurtasun, eraginkortasun eta zehaztasun diagnostikoaren balorazioa egitea, laguntza bidezko ugalketaren markoan, X ahularen sindromea eta beste zenbait gaixotasun genetiko prebenitzeko, patologia hauen eroale diren pertsonen ondorengoetan.
2. Inplantazioen maila eta teknika hauetaz Espainiar Estatuan egiten den erabilpena ezagutzea.
3. IDGaren ezarpenaren ebaluazio ekonomikoa egitea.
4. Teknika honen erabilpenak izan ditzakeen ondorioak analizatzea, bai etikari dagozkionak eta bai osasun sistemaren antolamenduari dagozkionak, eta teknika hauei buruzko espainiar araudia aztertzea.

## METODOAK

HELBURURAKO: Literatura zientifikoaren azterketa sistematiko bat egin zen.

HELBURURAKO: Honako fase hauek burutu dira: a. Aztertzen den populazioaren definizioa. b. Inkesta formatu baten diseinua. c. Inkestatuko ziren zentroyen identifikazioa. d. Azterketa pilotu bat egitea. e. Inkesta bidaltzea. f. Datuak biltzea. g. Datuen analisia.

HELBURURAKO: Honako etapa hauek gauzatu dira: a. ahularen sindromerako IDG egiteko eskabide potentzialaren kalkulua. b. Literatura zientifikoaren bilaketa sistematikoa. c. Kostuen minimizazioaren analisia.

HELBURURAKO: Garatu diren etapak honako hauek dira: a. Adituekin kontsultatzea. b. Alderdi etikoei buruzko literaturaren bilaketa sistematikoa egitea eta azterketa bibliografikoko dokumentuaren elaborazioa. c. Espainian indarrean dagoen araudiaren analisia, araudi estatala eta autonomikoa aztertuz, bai orobat nazioarteko itunei eta derrigor betebeharrekoak diren Europako Elkarteko arauetara dagoenik.

Analisi ekonomikoa:

BAI

EZ

Adituen Irizpidea: BAI

EZ

## KONKLUSIOAK

- Teknikaren eraginkortasunari buruz:

Transferituriko enbrioen %13 gestazio klinikoan amaitu zuten. Datu hauen publikazioko egunera arte, guztira sei oker diagnostiko detektatu ziren, oker diagnostikoen tasa %2,25koa izan delarik. Gaixotasunik gabeko haur bat jaiotzeko azken helburua IDGa hasten duten bikoteen %15en irismenean bakarrik egongo litzateke, hasten den ziklo bakoitzeko.

- Teknikaren segurtasunari buruz:

Konplikazioak sortu ziren IDGa egin ondoren erregistraturiko 157 ernaldietako %33 kasutan. Halere konplikazio hauek, batez ere, in vitro ernalkuntzako tekniken ondorio gisa, fetu bat baino gehiagoko haurdunaldien kopuru altuarekin erlazionatuak izan ziren.

- Espainiako inplantazio eta erabilpenen mailari buruz:

Eginiko inkestaren emaitzen arabera, Gizakiaren Lagundutako Ernalkuntzako 13 zentroyek eskaintzen dute IDGa, baina horietako 5ek bakarrik egiten dute prozesu osoa, hau da, "In vitro"ko Ernalkuntza gehi diagnostiko genetikoa; horrek esan nahi du teknika honekin erlazionaturiko zentro gehienek kanpoko laborategi batera bidaltzen dituztela laginak, diagnostiko genetikoa egiteko.

– Antolamendu alderdiei buruz:

Funtsezkoa da bikoteek behar den informazio guztia jasotzea eta ematen zaizkien zerbitzuak kalitatez handienekoak izatea. Espainiar Estatuko gaur egungo egoera kontuan hartuta esan behar da, alde batetik, Genetikarekin erlazionaturiko profesionalentzako prestakuntza egoki bat bermatzen duen titulazio akademiko ofizialik ez dagoela, eta bestetik, Genetika klinikoan diharduten zentroak kreditatuko dituen araudirik ere ez dela existitzen.

– Teknikaren analisi ekonomikoari buruz:

IDGko unitate baten inplantazioaren guztizko kostua (Jaiotza aurreko diagnostikoa barne) 6.284€ estimatzen da PCR teknika erabiliz, eta 5.931€ FISH teknika erabiliz.

Azken emaitza gisa erditze normal batez amaitzen den haurdunaldi bat lortzen den kasuan, guztizko kostua %24 gehituko litzateke PCR teknika erabiliz, eta %24,7 FISH teknika erabiliz.

2004 urtean, PCR teknikaren aplikaziorako beharrezkoak izan diren hasieralpeko gastua gehi mantenu gastuak 151.905€ izan direla estimatzen da, eta FISH teknikari dagokionez, 130.264€.

– Teknikarekin erlazionaturiko alderdi etikoei buruz:

IDGa egiten den bitartean gauzatzen den enbrioien manipulazioak, ezarriko diren enbrioien hautaketak eta sobratzen diren enbrioien metaketak eta/edo deuseztapenak kezka moral larriak populazioaren zati batean, gizarteek beren ondare kultural eta sozialaren funtzioan ebatzen dituzten arazoak alegia.

Konplikazio etiko berrien artean aipatzekoak dira, besteak beste, akats ez-larriren bat duten enbrioioak hautatzeko posibilitatea (gorreria, akondroplasia, etab.) enbrioio sanoak baztertuz; enbrioioak sexuaren arabera hautatzeko posibilitatea; edo patologiararen bat, genetikoaren zein hartutakoa, jasaten duen senideren batekin genetikoki bateragarriak diren enbrioioak hautatzea, emaile gisa erabiliak izateko.

– Lege alderdiei buruz:

1. IDGaren praktika onartua dago Espainian Laguntza Bidezko Giza Ugalketako Tekniken 35/1988 Legeak (oraindik orain birmoldatua 45/2003 Legearen bidez) bere 1.3 artikuluan aurreikusten duenaren funtzioan.
2. ELTLan eta beronen garapen araudietan aztertzen den jardueraren mediko eta biologikorako baimen araubidean ez da aurreikusten inplantazio aurreko diagnostikoaren praktikarako baimenik ematea. Ezinbestekoa da araudi bat onartzea kontseilu genetikoaren praktika, zentroentzako baimenak eta IDG praktikatzeko pertsonal baimenduaren kreditazioa aztertuko dituenak.
3. ELTLaren erreformak, 45/2003 Legearen bidez gauzatu zenak, obozito ernalgarrien kopurua hirura mugatu zuen. Neurri honek izugarriko eragozpena suposatzen zuen IDGaren praktikarako, eta horregatik CNRHAak aholkatu zuen teknika hau obulu ernalgarrien kopuruaren salbuespen gisa hartua izan zedila.
4. Hala, uztailaren 23ko 1720/2004 EDak barne hartu egin ditu inplantazio aurreko diagnostiko genetikoaren indikatua daukaten tipologia fisiopatologikoen artean; horrela ahalbidetu egiten da aurreko araudiak laguntza bidezko ugalketa prozesuetan obozitoen ernalkuntzarako ezarri zituen obozito ernalgarrien kopuruan finkaturiko mugak gainditzea.

## GOMENDIOAK

Bikoteentzako beharrezko eta kalitatezko informazioa bermatzeko helburuaz, jarduera protokolo bat ezarri behar litzateke, honako urrats hauek izan litzakeena:

- Kontseilu Genetikoaren kontsulta bat.
- Kontsulta bat Laguntza bidezko Ugalketa Taldearekin.

Laguntza bidezko Ugalketa Taldeak eta/edo Zentroak Osasun Ministerioaren aldetik kreditatuak daudenez, IDGaren ezarpenerako beharrezko izango da:

- Kontseilu Genetikoaren kontsultak kreditatzea
- Test genetikoak gauzatzen diren Genetikako laborategiak kreditatzea
- Genetikako espezialisten edo Aholkulari Genetikoaren titulazioak arautzea, eta orobat Giza Ugalketako, Ugalketa Biologiako eta Giza Enbriologiako prestakuntzari dagokionez.

IDGa egiten den zentroetan, kalitate kontrolako eta praktika ona bermatzeko sistema bat ezarri behar litzateke, eta horretarako, besteak beste, kasuen eta berauen segimenduaren erregistro bat sortu behar da. Informazio hau Jarduera Adierazleen erregistroaren atal bat izango litzateke, 35/1988 Legearen garapenerako Dekretuetan jasotzen den arabera, zeinak oraindik garatu gabe dauden.

## STRUCTURED ABSTRACT

**Title:** PREIMPLANTATIONAL DIAGNOSIS OF FRAGILE CHROMOSOME X CARRIERS AND OTHER HEREDITARY DISORDERS IN ARTIFICIAL FERTILISATION TECHNIQUES

**Authors:** López de Argumedo, M.; Cantero, D.; Tejada, M.I.; Aguirre, A.; Alkorta, I.; Gutiérrez, M.A.

**Technology:** Preimplantational genetic diagnosis

**MESH keywords:** "Preimplantational diagnosis""Fragile X syndrome""Genetic Processes"

**Other keywords:** "effectiveness""safety"

**Date:** December 2004

**Pages:** 145

**References:** 84

**Language:** Spanish

**ISBN:** 84-457-2363-4

### INTRODUCTION

The fragile X syndrome is the most common cause of hereditary mental retardation. It is an illness linked to the chromosome X dominant, with incomplete penetrance. Molecularly, it is characterised by an abnormal expansion of the CGG triplet located in the FMR1 gene (Fragile X Mental Retardation). The function of the FMR1 gene is to codify a protein (FMRP), the lack of which is responsible for the symptoms of this syndrome.

This syndrome is therefore more frequent and more serious in males. Its prevalence is approximately between 1:4000 in men and 1:8000 in women.

In spite of the fact that experiments are underway with different treatments, in the field of genetic therapy or genetic engineering, there is no cure at present for the fragile X syndrome. Recognition of the limitations of the current treatment of fragile X and other genetic diseases, together with the fact that it is likely that the genes are transmitted from one generation to the next, has focused attention on prevention as the most reliable and effective means of tackling the problem of hereditary diseases.

Within the context of the prevention of hereditarily transmitted diseases, preimplantational genetic diagnosis (PGD) is one of the assisted reproduction techniques available to carriers of hereditary diseases to prevent the transmission of these pathologies to their descendants.

Preimplantational genetic diagnosis consists of a genetic analysis of an embryo obtained by means of in vitro fertilisation and subsequent transfer of healthy and viable embryos.

## OBJECTIVES

1. Assess the safety, effectiveness and diagnostic accuracy of a number of different preimplantational diagnostic techniques, used in assisted reproduction, in order to prevent the transmission of the fragile X syndrome and other genetic diseases to the descendants of carriers of this kind of pathology.
2. Determine the level of implantation and the use of these techniques in Spain.
3. Carry out an economic appraisal of the implementation of PGD.
4. Analyse the possible ethical repercussions and the effect that this technique may have on the organisation of the health system and examine current Spanish legislation relating to these techniques.

## METHODS

FOR OBJECTIVE 1: A systematic review was made of the scientific literature.

FOR OBJECTIVE 2: This work has been divided into the following stages: a. Definition of the population under study. b. Design of a questionnaire. c. Identification of the centres to be included in the survey. d. Pilot survey. e. Sending the questionnaire. f. Data gathering. g. Analysis of data.

FOR OBJECTIVE 3: This work has been divided into the following stages: a. Calculation of the potential demand for PGD for fragile syndrome X. b. Systematic search of the scientific literature. c. Analysis of the minimisation of costs.

FOR OBJECTIVE 4: The following stages have been developed: a. Consultation with experts. b. Systematic search of literature on the ethical aspects and the preparation of a bibliographical review document. c. Analysis of current regulations in Spain through an examination of state and autonomous community regulations, as well as international agreements and compulsory Community regulations.

Economic analysis:

YES

NO

Expert opinion:

YES

NO

## CONCLUSIONS

- On the effectiveness of the technique:

13% of transferred embryos ended in a clinical gestation. Until the time of publication of this data, a total of 6 diagnostic errors had been detected, with an overall diagnostic error rate of 2.65%. The final objective of producing a child free of disease would only be possible for 15% of couples who initiate the PGD, for each cycle initiated.

- Concerning the safety of the technique:

Complications occurred in 33 percent of the 157 gestations registered after completing a PGD. Nevertheless, these complications are associated especially with the high number of pregnancies with more than one foetus as a consequence of in vitro fertilisation techniques.

- Concerning the level of implementation and use in Spain:

According to the results of the survey, 13 assisted human reproduction centres offer PGD, but only five carry out the complete process, i.e., IVF plus genetic diagnosis, which means that the large majority of centres associated with this technique send samples to an outside laboratory in order to perform the genetic diagnosis.

– Concerning organisational aspects:

It is essential that couples receive all the necessary information and that the services made available to them are of the highest quality.

The current situation in the Spanish State in which there is a lack of both an official academic qualification to endorse the adequate training of professionals working in the field of genetics, and a set of regulations to certify centres engaged in clinical genetics.

– Concerning the economic analysis of the technique:

The total cost involved in the installation of a PGD unit (including the PND) is estimated at 6,284€ in the case of the PCR technique and 5,931€ in the case of the FISH technique.

If the final result is a full-term pregnancy ending in a birth, the total cost would increase by 23.4% with the PCR technique and by 24.7% with the FISH technique.

During the year 2004, the initial outlay plus the necessary maintenance costs for applying the PCR technique is estimated at 151,905€ and 130,264€ in the case of the FISH technique.

– Concerning the ethical aspects associated with this technique:

The manipulation of the embryo which occurs during PGD, the eugenic selection of embryos to be implanted and the storage and/or elimination of surplus embryos pose important moral problems for a section of the population, problems which societies are resolving in accordance with their cultural and social heritage.

Among the newest ethical complications is the possibility of selecting embryos affected with a no-grave ailment (deafness, achondroplasy, etc.) eliminating the healthy ones, the selection of embryos on the basis of gender, or the selection of embryos genetically compatible with a relative affected by a genetic or acquired pathology, for their use as a donor.

– Concerning the legal aspects:

1. The practice of PGD is authorised in Spain in accordance with the provisions contained in article 1.3 of Law 35/1988 on Human Assisted Reproduction Techniques (modified recently by Law 5/2003).
2. The authorisation system of the medical and biological activity contained in the Law on Human Assisted Reproduction Techniques and the regulations for its development, do not provide for the granting of permits for the practice of the preimplantational diagnosis. Regulations to include the practice of genetic counselling, of licences for centres and the accreditation of authorised personnel to practice PGD should be adopted urgently.
3. The modification of the LTRA favoured by Law 45/2003 restricted the number of fertilisable oocytes to three. This measure made the practice of PGD extremely difficult, for which reason the National Assisted Human Reproduction Committee recommended that this technique should be considered as an exception to the number of fertilisable oocytes.
4. Thus, Royal Decree 1720 of July 23 2004 included cases with indications of preimplantational genetic diagnosis among the physiopathological typologies that allow these general limits to be exceeded in the number of fertilisable oocytes established by previous regulations for the fertilisation of oocytes in assisted reproduction processes.

## RECOMMENDATIONS

In order to guarantee the necessary information and quality of care offered to couples, an organisational protocol should be followed, which might consist of the following steps:

- One Genetic Counselling consultation.
- One consultation with the Assisted Reproduction Team.

In view of the fact that Assisted Reproduction Centres and/or teams are authorised by the Ministry of Health, in order to implement PGD it is necessary to:

- Authorise Genetic Counselling consultations.
- Authorise the Genetic laboratories in which the genetic tests are carried out.
- Regulate the qualifications of specialists in Genetics or Genetic Counselling as well as the training in Human Reproduction and the Biology of Reproduction/Human Embryology.

In those centres where PGD is performed, a system should be implemented to control quality and to regulate good practices, for which, among other things, a registry of cases should be created to ensure that these are monitored. This information would form part of the registry of Activity Indicators contained in the Decrees that develop Law 35/1988, which are still pending development.

# INTRODUCCIÓN

---

El actual reconocimiento de las limitaciones terapéuticas para el tratamiento de las enfermedades genéticas, unido a la capacidad de prever la transmisión de los genes implicados en patologías heredables de una generación a la siguiente, ha tenido como consecuencia la consideración de la prevención como un medio fiable y eficaz de abordar el problema de las enfermedades hereditarias. Actualmente, el enfoque preventivo de este tipo de enfermedades tiene como pilares básicos: los exámenes genéticos colectivos para la detección de portadores asintomáticos (cribado poblacional), los exámenes familiares a partir de un caso afectado previo, el consejo genético y el diagnóstico prenatal.

El diagnóstico prenatal tiene como objetivo conocer las características genéticas del feto y disponer de este modo de la información necesaria para decidir la interrupción o la continuación de la gestación. Esto es recomendable para parejas con moderado o bajo riesgo de recurrencia de una determinada anomalía. Sin embargo, en parejas en las que el riesgo de transmisión de una enfermedad genética es elevado o muy elevado o cuando el historial reproductivo de una pareja revela múltiples abortos espontáneos o provocados, o, incluso, el nacimiento de un niño afectado, estas estrategias de prevención se antojan insuficientes para conseguir una descendencia libre de enfermedad.

En particular, el Síndrome de X Frágil, enfermedad ligada al cromosoma X, dominante con penetrancia incompleta, es la causa más común de retraso mental hereditario. Molecularmente, se caracteriza por la expansión de un triplete de nucleótidos CGG, localizado en el gen FMR1 (*Fragile X Mental Retardation*) cuya función es codificar la proteína FMRP, cuya deficiencia es la causa de este síndrome.

Cuando la mutación es completa (más de 200 repeticiones del triplete CGG), todos los varones y aproximadamente un 59% de las mujeres que portan la mutación, presentan retraso mental. Esta penetrancia incompleta en las mujeres es debida, al menos parcialmente, a que la mutación en el cromosoma X puede ser compensada en parte por el otro cromosoma X presente en las mujeres. Es por esto que el síndrome es más

frecuente y severo en los varones, siendo la prevalencia de aproximadamente 1 de cada 4.000 varones y de 1 de cada 8.000 mujeres.

El Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) se desarrolla a finales de la década de los 80 y principios de los 90 con el objetivo de ofrecer una alternativa al diagnóstico prenatal para parejas con riesgo de transmitir una enfermedad genética a su descendencia.

El DGP consiste en el análisis genético de un embrión obtenido por fecundación *in vitro* y la posterior transferencia de los embriones sanos y viables.

Para la realización del diagnóstico preimplantacional se pueden utilizar diferentes técnicas de biopsias y técnicas diagnósticas. Entre las primeras se puede señalar la biopsia embrionaria en fase precoz y la biopsia de blastocisto. En cuanto al diagnóstico genético, se suelen emplear dos métodos principales: amplificación genética mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y análisis cromosómico mediante hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH).

El DGP tiene la ventaja de que permite realizar un diagnóstico genético de una mutación específica, en aquellas enfermedades en las que esto sea técnicamente posible. De esta forma, es posible reducir la incidencia de la enfermedad ya que los embriones afectados no se transfieren. En las enfermedades ligadas al cromosoma X en las que el estudio genético de la mutación o no es posible o es técnicamente complejo, la determinación del sexo del embrión permite evitar el nacimiento de personas afectadas por la enfermedad.

Otra ventaja que se ha asociado al DGP es que evita el trauma emocional que conlleva la interrupción voluntaria del embarazo, representando una opción para aquellas parejas que por razones éticas o morales no aceptan la posibilidad de un aborto terapéutico.

Las tasas de implantación en un ciclo natural en la especie humana son desconocidas. Aproximadamente el 15 al 33% de los ciclos con exposición coital no protegida en las parejas normales resulta en embarazo, pero de ello no pueden calcularse las dos variables determinantes: porcentaje de

fertilización y porcentaje de implantación. En los programas de fertilización *in vitro*, las tasas de implantación suelen oscilar entre el 10 y el 30%. Aunque los factores involucrados en esta baja tasa son por el momento desconocidos, parecen tener notable importancia aspectos como las características del embrión, el endometrio y las interacciones celulares y moleculares que entre ambos ocurren. Las alteraciones cromosómicas son uno de los factores que condicionan de forma más importante el desarrollo del embrión.

El DGP es una técnica que se empezó a utilizar a principios de la década de los 90 y cuya aplicación va cobrando cada vez más importancia. En

nuestro país, su aplicación data del año 1994, aunque 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 todo ello se deduce que es importante valorar aspectos como la seguridad, la efectividad y la precisión diagnóstica de esta técnica, así como conocer el grado de implantación y variación de uso en España.

Además, consideramos de interés analizar el posible impacto ético, jurídico, económico y organizativo que podría implicar la implantación de esta técnica en el Sistema Nacional de Salud.

## OBJETIVOS

---

## OBJETIVO GENERAL

Analizar la evidencia científica disponible sobre las distintas técnicas de diagnóstico genético preimplantacional, empleadas en reproducción asistida, para prevenir el síndrome del X frágil y otras enfermedades de transmisión genéticas en la descendencia de personas portadoras de estas enfermedades, y conocer el nivel de implantación y el uso de estas técnicas en España

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Valorar la seguridad, efectividad y precisión diagnóstica de las distintas técnicas de diagnóstico genético preimplantacional, empleadas en reproducción asistida, para prevenir el síndrome del X frágil y otras enfermedades genéticas en la descendencia de personas portadoras de estas enfermedades.
- 2) Conocer el nivel de implantación y el uso de estas técnicas en España:
  - Conocer cuántos y qué centros/servicios realizan esta técnica así como aquellos centros/servicios que aunque no estén realizando la técnica, cuenten con los recursos necesarios para realizarla.
  - Conocer cómo se está aplicando la técnica.
- 3) Realizar una evaluación económica sobre la implantación del DGP.
- 4) Analizar las posibles repercusiones éticas y sobre la organización del sistema sanitario que el uso de esta técnica puede generar.
- 5) Estudiar la normativa española relativa a dichas técnicas, incluida la ordenación jurídica internacional y comunitaria vigente en España; comparándola con la regulación de los ordenamientos jurídicos de los países desarrollados.

## MÉTODOS

---

**OBJETIVO 1:**

*Valorar la seguridad, efectividad y precisión diagnóstica de las distintas técnicas de diagnóstico genético preimplantacional, empleadas en reproducción asistida, para prevenir el síndrome del X frágil y otras enfermedades de transmisión genéticas en la descendencia de personas portadoras de estas enfermedades.*

Se realizó una REVISIÓN SISTEMÁTICA de la literatura científica. La estrategia de esta búsqueda sistemática ha sido la siguiente:

**BASES DE DATOS CONSULTADAS**

- MEDLINE (a través del gestor de datos PubMed).
- Cochrane Library.
- Health Technology Assessment - database de INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment).
- EuroScan (The European Information Network on New and Changing Health Technologies).

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- *Sobre la condición clínica:* estudios que traten sobre el síndrome de X frágil y sobre determinadas enfermedades hereditarias, seleccionadas según criterios explícitos, que puedan ser prevenidas mediante el diagnóstico genético preimplantacional.
- *Sobre la técnica:* estudios que analicen el Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP).
- *Sobre los resultados:*
  - En términos de seguridad: morbilidad asociada a la aplicación del DGP.
  - En términos de efectividad: número de gestaciones por ciclo de estimulación ovárica, número de gestaciones por embrión transferible, número de gestaciones por embrión transferido y número de gestaciones por transferencia embrionaria.
  - En términos de precisión diagnóstica: porcentajes de aciertos diagnósticos.

- *Sobre el diseño de los estudios:*

- Revisiones sistemáticas que incluyan ensayos controlados aleatorizados y no aleatorizados.
- Ensayos controlados aleatorizados y no aleatorizados.
- Series de casos.
- Estudios prospectivos.

**BÚSQUEDA**

- *Fechas de búsqueda:* Desde 1985 hasta junio 2003.
- *Idiomas:* Español, inglés, francés, alemán, italiano y portugués.
- *Resultados de la búsqueda sistemática:* se adjuntan en el Anexo 1.

**OBJETIVO 2:**

*Conocer el nivel de implantación y el uso de estas técnicas en España.*

Con el fin de alcanzar este objetivo se han llevado a cabo las siguientes fases:

**DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO**

La población de estudio se definió por consenso del grupo de investigación de la siguiente manera:

- Centros de Reproducción Humana Asistida (RHA) que realicen técnicas de Fertilización *In vitro* (FIV) en España.
- Laboratorios de Genética en España.

**DISEÑO DE UN FORMATO DE ENCUESTA**

Se diseñaron cuatro tipos de encuesta: una encuesta para los Laboratorios de Genética, y tres para los centros de RHA, según su actividad con respecto al DGP. Se incluyen en el anexo 6 los formatos de encuesta enviados a los centros.

**IDENTIFICACIÓN DE LOS CENTROS A ENCUESTAR**

Los Laboratorios de Genética fueron identificados mediante el listado de centros incluidos en el in-

forme publicado por la European Commission JRC-IPTS en octubre de 2002 "Servicios de diagnóstico genético para las enfermedades hereditarias en España" (Rueda. JR 2002). Los centros de RHA fueron identificados mediante el Catálogo de Centros de Reproducción Humana Asistida que publica el Registro de Centros / Servicios de la Dirección General de Salud Pública y Consumo del Ministerio de Sanidad y Consumo, del año 2002.

### REALIZACIÓN DE ESTUDIO PILOTO

Las encuestas diseñadas fueron enviadas a dos centros de RHA (Fundación Jiménez Díaz en Madrid, y Hospital de Cruces en Bizkaia) y a un laboratorio de genética (Hospital de Basurto en Bizkaia). Estos centros hicieron aportaciones que permitieron mejorar al diseño de la encuesta tanto en cuanto a su estructura, como a las variables de estudio a incluir.

### ENVÍO DE LA ENCUESTA

Los Laboratorios de Genética recibieron un único formato de encuesta. Los centros de RHA recibieron tres formatos diferentes de encuesta, aunque sólo debían contestar a uno de ellos en función de su actividad con respecto al DGP, pudiendo optar entre:

- Centros que realizan DGP: para aquellos centros que realizan tanto el proceso de fertilización como el análisis genético.
- Centros que no realizan pero ofertan DGP: para los centros que únicamente realizan el proceso de fertilización pero encargan el análisis genético a centros externos.
- Centros que no realizan ni ofertan DGP: para aquellos centros que no realizan técnicas de DGP.

### RECOGIDA DE DATOS

La encuesta fue enviada en junio de 2003 a los centros por correo postal junto con una carta de presentación. Durante la primera quincena del mes de septiembre de 2003, se realizó un recordatorio telefónico a aquellos centros de los que no se había obtenido aún respuesta.

Los datos recibidos fueron introducidos en una base de datos de Microsoft Access 2000, diseñada al efecto.

### ANÁLISIS DE LOS DATOS

El análisis fue realizado por un médico especializado en Medicina Preventiva y Salud Pública, con experiencia en el análisis estadístico de datos, utilizando como software el paquete estadístico SPSS 11.5. Se realizó un análisis descriptivo de frecuencias y un análisis cualitativo ajustado a los objetivos planteados.

#### OBJETIVO 3:

*Realizar una evaluación económica sobre la implantación del DGP.*

Con el fin de realizar una valoración económica del Diagnóstico Genético Preimplantacional se han realizado los siguientes procesos:

#### CÁLCULO DE LA DEMANDA POTENCIAL DE DGP PARA SÍNDROME DE X FRÁGIL

Para el cálculo de la demanda potencial, se ha utilizado, la estimación de la prevalencia de portadoras de Síndrome de X Frágil aportado por Platteau (Platteau et al 2002) y los datos aportados por el Instituto Nacional de Estadística del último censo realizado en España (2001). Se ha utilizado la población española de mujeres entre 25 y 35 años, porque la población que acude a DPN con esta patología se sitúa en ese rango de edades. La prevalencia de mujeres portadoras de Síndrome de X Frágil se sitúa en una de cada 250 mujeres (0,004), y el censo de mujeres en el rango de 25 a 35 años es de 3.701.775.

#### BÚSQUEDA SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

##### ➤ ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- **Sobre la técnica:** estudios que analicen económicamente el Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP).
- **Sobre los resultados:**
  - Análisis coste-efectividad.
  - Minimización de costes.
  - Análisis coste-utilidad

- **Sobre el diseño de los estudios:**

- Informes de evaluación que incluyan un análisis económico.

- FECHAS DE BÚSQUEDA

Desde 1985 hasta junio 2003.

- IDIOMAS

Español, inglés, francés, alemán, italiano y portugués.

## ANÁLISIS DE MINIMIZACIÓN DE COSTES

En un análisis económico sanitario se comparan los costes y beneficios en términos de salud (efectividad) de las diferentes técnicas diagnósticas. En este informe se estudia el DGP y se compara su efectividad y costes frente a los del DPN, al encontrarse esta técnica más implantada en el sistema sanitario.

En cuanto a la valoración de la efectividad hemos tomado como referencia el estudio de evaluación publicado por Ingerslev (Ingerslev HJ - DACEHTA- 2002) en el que se compara la efectividad de estas dos técnicas en base a “el nacimiento de un niño sano sin la enfermedad a estudio”. Según los datos de este estudio la efectividad de estas dos técnicas es muy similar (ver esquema página 49). Por lo tanto, partiendo de la base de una efectividad semejante, el análisis económico más adecuado es un análisis de minimización de costes, en el que se comparan únicamente los costes de ambas técnicas.

Este estudio se plantea desde la perspectiva del sector sanitario, por lo que sólo incluye el consumo de recursos de las dos técnicas en dicho ámbito.

En este análisis se incluye el consumo de recursos directos (costes directos) de las dos técnicas destacando el tiempo del personal, el material fungible y el equipo necesario. Así mismo, se incluyen los costes derivados de la finalización de la gestación según consista en un aborto espontáneo más legrado, en un embarazo a término con parto normal, en un embarazo a término mediante cesárea o en una interrupción terapéutica del embarazo .

No se contemplan los costes indirectos, como la pérdida de productividad de las personas que se someten a este procedimiento diagnóstico.

Los costes de la consulta preliminar al DGP, los del consejo genético del DP y las determinaciones de laboratorio se han obtenido según tarifas de facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. Los costes del aborto espontáneo más legrado, del parto normal, de la cesárea y de la interrupción del embarazo terapéutico proceden de los GRD correspondientes.

Los costes del diagnóstico genético (PCR y FISH) se han obtenido del estudio sobre DGP de un grupo de trabajo de Barcelona (Bassas L y otros 1999) y el precio de la inversión de los equipos del estudio publicado por Lavery (Lavery S.A y cols 1999).

El coste total de la FIV del DGP se ha obtenido del estudio publicado por Matorras R. y colaboradores en el año 2001 (Matorras R 2001)

Todos los costes se han actualizado al año 2004, mediante los Índices de Precios al Consumo (IPC) correspondientes a cada año y obtenidos del Instituto Nacional de Estadística (INE).

No se aplican tasas de descuento a los costes de las diferentes técnicas, al realizarse el análisis de costes en un horizonte temporal de un año.

- ASUNCIONES

- El proceso de FIV y el diagnóstico genético se realizan en el mismo centro asistencial, por lo que no hay gastos de transporte del envío del centro de Reproducción Humana Asistida (RHA) al centro del diagnóstico genético y viceversa.
- Se ha asumido que la efectividad es similar en ambas técnicas, al considerar que el resultado final se mide como “el nacimiento de un niño sano sin la enfermedad”, término recogido del estudio de Ingerslev (Ingerslev HJ -DACEHTA-2002).
- Al coste de la consulta preliminar del DGP y del consejo genético del DP se le aplica el coste de la primera consulta externa en hospitales grandes de la red asistencial de Osakidetza -Svs. La técnica a utilizar en el diagnóstico pre-

natal es la coriocentesis (frente a la amniocentesis con control ecográfico) al ser ésta la más utilizada en la práctica habitual.

- Se asume que el coste de un aborto espontáneo con legrado es el mismo que el de una interrupción terapéutica del embarazo.

#### **OBJETIVOS 4 y 5:**

*Analizar las posibles repercusiones éticas y sobre la organización del sistema sanitario que el uso de esta técnica puede generar. Estudiar la normativa española relativa a dichas técnicas, incluida la ordenación jurídica internacional y comunitaria vigente en España; comparándola con la regulación de los ordenamientos jurídicos de los países desarrollados.*

Los métodos utilizados fueron los siguientes:

- Consulta con expertos.

- Realización de búsqueda sistemática de la literatura sobre aspectos éticos y elaboración de documento de revisión bibliográfica.
- Revisión bibliográfica sobre aspectos organizativos y de funcionamiento de centros y servicios que realizan DGP.
- Reuniones de trabajo del equipo de investigación para la discusión y valoración de la información recogida en la revisión y de la consulta con expertos.
- Análisis de la normativa vigente en España mediante el estudio de la normativa estatal y autonómica, así como de los tratados internacionales y de las normas comunitarias de obligado cumplimiento, así como la comparación con las soluciones normativas adoptadas por el resto de los países desarrollados para situar la ordenación española en el contexto europeo y mundial.

# DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL: DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

---

## CONCEPTO

El Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP), se define como una "aproximación al diagnóstico de un defecto genético, mediante la biopsia y análisis *in vitro*, de un corpúsculo polar seguido de un proceso de fertilización *in vitro*" (Hazmi 1999), o de un blastómero, o un blastocito, con el objetivo de prevenir trastornos genéticos, en parejas con riesgo de tener una descendencia afectada por una enfermedad genética" (Gianaroli, 2002; Handyside, 1992).

El "cribado" de embriones antes de su implantación uterina no es una idea reciente. Ya en 1967, Edwards y Gardner utilizaron patrones de cromatina específicos de sexo para sexar embriones de conejo en estadio de blastocisto, antes de transferirlos con éxito al útero materno (Braude *et al.*, 2002). Los autores predijeron entonces el uso de una tecnología similar en humanos para evitar enfermedades genéticas. Sin embargo, hasta finales de la década de los 80, principios de los 90, no se dispuso de las herramientas necesarias para poder realizar DGP en humanos.

Uno de los eventos que más contribuyó a su aplicación diagnóstica, además de los progresos en el campo de la medicina reproductiva, fue el desarrollo de una técnica denominada *Polymerase Chain Reaction* (PCR), capaz de amplificar exponencialmente secuencias específicas de DNA. Este método permitió abordar el problema que supone realizar un análisis genético con el material genómico de una sola célula, ya que la PCR permite disponer de grandes cantidades de DNA incluso a partir de este escaso material.

Fue Handyside en 1990 quién utilizó por primera vez esta técnica aplicada al ámbito clínico en humanos, al amplificar secuencias específicas del cromosoma Y, mediante PCR, para determinar el sexo de embriones obtenidos en parejas con una enfermedad ligada al cromosoma X.

Posteriormente, la aparición de otras técnicas como el FISH (*Fluorescent in-situ hybridization*) y otras aplicaciones de la PCR, ha posibilitado la apertura de nuevos horizontes en el DGP.

Así, hoy en día, una de las características del DGP es que puede realizarse en principio, para cual-

quier condición genética de la que se disponga de suficiente información. Basándose en esta información, pueden desarrollarse cebadores específicos y sondas génicas o cromosómicas específicas que permitan mejorar el rendimiento en la selección de embriones libres de mutaciones, asegurando así el establecimiento de un embarazo normal (*International Working Group on Preimplantation Diagnosis*, 1999).

Actualmente el DGP se utiliza en cuatro grupos de condiciones clínicas o aplicaciones tecnológicas:

- El primer grupo incluye las enfermedades monogénicas, ya sean autosómicas dominantes, autosómicas recesivas o enfermedades ligadas al cromosoma X, en las que una mutación específica de un gen está asociada directamente con la aparición de una enfermedad.
- El segundo grupo lo constituyen enfermedades ligadas al cromosoma X, cuya mutación genética es aún desconocida (y por tanto no puede englobarse en la anterior categoría). Dentro de esta misma categoría se puede incluir el sexado social (DGP-SS) y el family balance o "equilibrio familiar", variantes del DGP cuyo objetivo no es evitar una enfermedad genética sino satisfacer los deseos de progeñie desde una perspectiva de género.
- El tercer grupo lo constituyen enfermedades relacionadas con anomalías cromosómicas estructurales (translocaciones, inversiones, etc.) que son el resultado de reordenamientos cromosómicos defectuosos que dan lugar a alteraciones genéticas.
- Finalmente, y no menos importante, el llamado cribado de aneuploidías (DGP-AS Aneuploidy screening) en el cual se busca una optimización de las técnicas de Fertilización *in vitro* (FIV), en pacientes infértiles. El DGP-AS ha sido empleado en embriones obtenidos a partir de mujeres con edad reproductiva avanzada, mujeres que han sufrido fallos en anteriores ciclos de FIV (más de tres intentos), o parejas con cariotipos normales que han sufrido abortos recurrentes.

A pesar de que el DGP fue introducido hace más de una década, actualmente no son muchos los centros en el mundo que realizan esta práctica.

Además, a pesar de que el número de estos centros va paulatinamente en aumento, no suele ser una prestación habitual de los centros en los que se practica la reproducción asistida. Una de las razones es la necesidad de personal experto, tanto de la medicina reproductiva, como en citogenética y genética molecular (Kanavakis *et al.*, 2002).

En la actualidad existen dos grupos que reúnen los datos relativos a la práctica del DGP en centros de reproducción asistida a nivel mundial: el *International Working Group* y el consorcio ESHRE PGD. La cantidad exacta de casos realizados anualmente es difícil de conocer, si bien desde el principio, hubo un intento de reunir estos datos a través de un grupo internacional de trabajo (*International Working Group*), que los recogía anualmente. Más recientemente, el Comité Directivo del consorcio ESHRE PGD, inició en 1997 el primer estudio prospectivo para el análisis de la efectividad del DGP en Europa (Braude *et al.*, 2001).

## RIESGO REPRODUCTIVO

Según Braude (Braude *et al.*, 2002), presentan riesgo reproductivo las parejas en las que ambos cónyuges son portadores de una anomalía o mutación en el mismo gen autosómico recesivo, las mujeres portadoras de un desorden ligado al cromosoma X o las parejas en las cuales uno de los cónyuges es portador de una anomalía o mutación en un gen autosómico dominante o de un reordenamiento cromosómico equilibrado.

Habitualmente, y en ausencia de una historia familiar precedente, muchas parejas pueden no ser conscientes de su riesgo, hasta que son investigadas por motivos de esterilidad, problemas obstétricos, o incluso el nacimiento de un niño afectado.

En el caso de una enfermedad autosómica dominante, los afectados son en general conscientes del riesgo de transmisión de la enfermedad a

su descendencia. En su caso, se producirá la enfermedad toda vez que el embrión reciba una copia del alelo <sup>(1)</sup> mutado (por cualquiera de las dos partes), por lo que el riesgo de transmisión de la enfermedad es de un 50%.

Esto no ocurre en las enfermedades autosómicas recesivas, ya que para que el embrión padezca la enfermedad es necesario que reciba dos alelos mutados, uno de cada progenitor, lo cual se produciría en el 25% de los casos.

Este hecho es importante de cara a establecer las posibilidades de una gestación libre de enfermedad, ya que hay que tener en cuenta que aproximadamente el 50% de los ovocitos fertilizados no son aptos para la transferencia (Braude *et al.*, 2002), lo cual limita las posibilidades de éxito de los que padecen enfermedades autosómicas dominantes, frente a los que padecen o son portadores de una enfermedad autosómica recesiva.

Por tal motivo, cobra una especial relevancia el consejo genético, de cara a entender, por parte de los progenitores, la naturaleza del desorden genético que puede afectar a su futuro hijo.

## DGP. PROCEDIMIENTOS

El DGP tiene un esquema muy similar a cualquier proceso de FIV. Tras un proceso de estimulación ovárica y recuperación ovocitaria, se lleva a cabo la biopsia (embrionaria o del ovocito dependiendo de la técnica), y posteriormente el diagnóstico genético.

### FASE DE OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

#### ➤ FASE DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA

Habitualmente la estimulación ovárica en el DGP no difiere de la estimulación ovárica que se realiza en cualquier proceso de fertilización *in vitro*.

(<sup>1</sup>) En genética, alelo es una de las formas variantes de un gen en un locus o de un marcador particular en un cromosoma. Diferentes alelos de un gen producen variaciones en las características hereditarias tales como el color del cabello o el tipo de sangre. Cada par de alelos está constituido por un alelo materno y otro paterno. Cuando ambos alelos son iguales se habla de que el individuo es homocigoto para esa característica. Cuando son diferentes se dice que el individuo es heterocigoto para esa característica.

El ciclo de estimulación ovárica tiene una duración aproximada de unas 4 semanas. Durante las dos primeras semanas, se administran sólo análogos de la GNRH, que se encargan de establecer una supresión hipofisaria. Durante las dos semanas siguientes se añaden gonadotropinas, que producen el desarrollo de folículos ováricos. Cuando alcanzan el número y tamaño adecuados, se desencadena la maduración de los ovocitos, mediante la inyección de hCG. Posteriormente (unas 36 horas después de la inyección de hCG), los ovocitos son obtenidos mediante aspiración del fluido folicular, vía transvaginal, guiada por ultrasonografía. Estos ovocitos son trasladados a medios de cultivo adecuados, donde se producirá la posterior inseminación y fertilización.

#### ➤ PROCESO DE FERTILIZACIÓN *IN VITRO*

Existen dos posibilidades para la fertilización *in vitro* de un ovocito:

- La primera de ella consiste en poner los ovocitos obtenidos en un medio de cultivo específico, inseminándolos, dejando transcurrir unas horas para su fertilización espontánea.
- Una segunda opción cada vez más aceptada, a medida que se van conociendo sus resulta-

dos, es la inyección espermática intracitoplasmática (ICSI). Consiste en la inyección directa de un sólo espermatozoide en el ovocito. Esta técnica es de elección en pacientes con baja calidad espermática y es la técnica que hay que realizar en todos los casos en los que se requiere la PCR para el DGP, ya que la presencia de material genético de espermatozoides supernumerarios o células de la granulosa adheridos a la zona pelúcida, pueden llevar a un error en el diagnóstico.

En otras ocasiones, la técnica de ICSI se ha utilizado en mujeres con ciclos previos de FIV sin éxito, como medida de optimización del ciclo, o incluso rutinariamente para evitar fallos inesperados de la fertilización.

Tras la fecundación, los embriones son examinados, buscando la presencia de dos pronúcleos, que indican que la fertilización se ha producido con éxito. Estos embriones se separan de aquellos ovocitos en los que la fertilización no ha sido exitosa y se trasladan a medios de cultivo para el desarrollo *in vitro* de las primeras etapas del embrión.

#### ➤ PROCESO DE BIOPSIA DEL EMBRIÓN / OVOCITO

##### 1. Apertura de la zona pelúcida

El DGP, es posible realizarlo en tres etapas de desarrollo embrionario que cronológicamente corresponden al ovocito, al embrión de 6-8 células y al blastocisto. El primer paso para la biopsia en cualquiera de las tres fases celulares, es realizar una apertura de la zona pelúcida que rodea al ovocito o al embrión, según el caso, hasta que éste llega a la fase de blastocisto.

Existen tres métodos para realizar esta apertura: de forma mecánica (disección parcial de zona o PZD), de forma química (ácido de Tyrode) o mediante el más recientemente introducido: el láser.

##### Dissección Parcial de Zona (PZD)

La PZD se realiza practicando una abertura en la zona pelúcida, mediante una microaguja. La técnica fue descrita en un principio para favorecer la entrada de espermatozoide en el ovocito. Se ob-



Microinyección directa de un único espermatozoide en el ovocito (ICSI).

tiene una incisión longitudinal, que normalmente oscila entre los 30 y los 40  $\mu\text{m}$ . Posteriormente, una variante de la anterior (PZD de tres dimensiones) fue descrita por Cieslak *et al.*, (1999), practicando una incisión en forma de cruz, si se trata de la biopsia de corpúsculo polar, o bien en forma de V, si se trata de la biopsia embrionaria (Harper *et al.*, 2000), que permite una apertura superior a la que proporciona la técnica convencional. Esta técnica se ha aplicado sobre todo en biopsia de corpúsculo polar y, aunque también es apta para la biopsia embrionaria, no se ha introducido clínicamente para este uso.

El método parece seguro, pero existen pocos datos para establecer si su uso clínico es significativamente superior a las otras alternativas (De Vos *et al.*, 2001). En los datos de la ESHRE (ESHRE 2002), excluyendo los casos de DGP-AS, se practicaron 10 PZD entre los años 1999 y 2000, y tan sólo 3 en el año 2001.

### Solución Ácida de Tyrode

La solución ácida de Tyrode se utiliza en experimentos fisiológicos y cultivos de tejidos, y está compuesta por cloruros, sales (fosfatos y carbonatos), glucosa y agua.

Este método consiste en someter a una porción de la zona pelúcida del embrión a un medio ácido (pH de 2.3), para crear una abertura en la zona pelúcida. Dicha abertura debería ser del tamaño apropiado mientras se limite la extensión y duración de la exposición al ácido (de 30 sg. a 2 min). La longitud de la abertura estará en un rango de 10 a 36  $\mu\text{m}$  (De Vos *et al.*, 2001).

A pesar de la toxicidad que puede presuponer la técnica, ésta se considera segura, teniendo en cuenta los datos de embarazos y nacimientos que proporciona la ESHRE. Este método ha sido hasta ahora el método más utilizado por los centros que realizan DGP (211 de 413 ciclos, en el 2001, según la ESHRE). Sin embargo, aunque aún es la práctica más extendida, se está produciendo un ligero descenso de su uso en favor del láser.

### Apertura mediante Láser

La tecnología láser utiliza ondas electromagnéticas, con diferentes longitudes de onda, ya sea en

el rango visible, ultravioleta o infrarrojos. La primera aplicación del láser que se describió para el uso en DGP, sin interferir con el desarrollo posterior del embrión, fue el láser ultravioleta (Palanker *et al.*, 1991), aunque su potencial efecto mutagénico hace más arriesgado su uso. Longitudes de onda mayores, en el rango de los infrarrojos, han demostrado ser más prácticas, seguras y eficaces. La apertura de la zona pelúcida se produce al exponerla a la luz del láser, obteniéndose una abertura mayor cuanto mayor es la exposición. Es importante perforar la zona sin dañar las células embrionarias subyacentes. No obstante, es una técnica que ofrece resultados más precisos que la apertura con solución ácida de Tyrode. Por otro lado, el coste del equipamiento necesario para el uso de ésta técnica es alto.

Se han realizado estudios no aleatorizados para comparar los efectos de la solución ácida de Tyrode y del láser, de cara a la viabilidad del embrión (Harper *et al.*, 2002). Los datos comparativos no han mostrado diferencias en la tasa de embarazos entre ambos tipos de técnicas (Bui *et al.*, 2002; De Vos *et al.*, 2001; ESHRE, 2002).

Según los datos de la ESHRE, en el año 2000 el uso del láser aún no superaba al de la solución ácida de Tyrode (Bui *et al.*, 2002; De Vos *et al.*, 2001; ESHRE, 2002).

## 2. Tipos de biopsia embrionaria / ovocitaria

### Biopsia del Corpúsculo Polar

La biopsia del primer corpúsculo polar puede realizarse tanto antes como después de la fertilización del ovocito. En un principio, el primer corpúsculo polar era biopsiado antes de la fertilización (el DGP, a este nivel, recibe el nombre de diagnóstico preconcepcional, ya que se realiza antes de la fertilización del ovocito), pero después se vio que era posible obtener simultáneamente ambos corpúsculos (primer y segundo corpúsculo polar) tras la inseminación o ICSI (Verlinsky *et al.*, 1997; Bui *et al.*, 2002; De Vos *et al.*, 2001).

El diagnóstico preconcepcional en espermatozoides no es viable actualmente, ya que el material genético se destruye en el proceso (Fidlay *et al.*, 2000). Se han realizado estudios con éxito



**Biopsia del corpúsculo polar.** Transcurridas entre 14-20 horas desde la fertilización, se realiza una disección parcial de la zona pelúcida y se aspiran el primer y segundo corpúsculo polar.

en los que se ha conseguido separar espermatozoides X e Y para prevenir algunos trastornos ligados al cromosoma X. Aunque se han descrito varios métodos, parece ser que sólo el FACS (Fluorescence Activated Cell Sorting) produce un enriquecimiento significativo del tipo de espermatozoide deseado (Braude *et al.*, 2002).

Los ovocitos maduros extraídos de los folículos para fecundación *in vitro*, se encuentran en la etapa de metafase de la segunda división meiótica con el primer corpúsculo polar extruido. Este primer corpúsculo polar contiene una copia con información complementaria a los 23 cromosomas maternos del núcleo, ya que durante el proceso meiótico se produce una división reduccional dando como resultado una célula haploide (con 23 cromosomas en lugar de 46). Los 23 cromosomas de esta célula haploide tienen dos cromátidas. El corpúsculo polar no contiene información genética destinada a convertirse en parte del futuro feto, por lo que puede ser retirado sin que ello suponga deterioro de la célula, para realizar el diagnóstico genético.

Si no se realiza la inseminación, los ovocitos pueden ser cultivados en un medio especial a 37°C en una atmósfera caracterizada por la presencia de 90% de nitrógeno, 5% de oxígeno, y 5% de dióxido de carbono. Tras 3 horas de incubación, son tratados con hialuronidasa para retirar las células del cúmulo y la corona radiata que rodean al ovocito. Aquellos ovocitos que han extru-

ido el primer corpúsculo polar son transferidos en gotas individuales a un medio de cultivo específico, donde se procede, mediante micro-manipulación bajo microscopía, a la aspiración con micro-pipetas del corpúsculo polar, con especial cuidado de no aspirar material celular que pudiera estar presente en la zona pelúcida adyacente al corpúsculo polar (Verlinsky *et al.*, 1994).

Hay que tener en cuenta que el primer corpúsculo polar, contiene un juego de cromosomas con dos cromátidas cada uno de ellos, mientras que el segundo corpúsculo polar, que aparece en la segunda meiosis tras la fertilización del ovocito, contiene un juego de cromosomas con una sola cromátida. Esto es importante de cara al DGP por biopsia del corpúsculo polar, ya que durante la meiosis del ovocito se producen frecuentes fenómenos de recombinación (*crossover*) entre cromátidas no hermanas, pudiendo producirse diversas consecuencias:

Supongamos el caso de una mujer portadora de una enfermedad autosómica recesiva. Sus ovocitos primarios podrían ser normales o portadores del alelo mutado según las siguientes posibilidades (El Hazmi 1999):

- Si el primer corpúsculo polar (1CP) porta sólo el alelo normal en sus 2 cromátidas y el segundo corpúsculo polar (2CP) lleva el alelo mutado, el ovocito será portador del alelo mutado.
- Si el 1CP lleva los dos alelos, el normal y el mutado, y el 2CP es normal, el ovocito será portador del alelo mutado.
- Si el 1CP lleva los dos alelos, el normal y el mutado, y el 2CP es mutado, el ovocito será normal.
- Si el 1CP sólo porta alelos afectados y el 2CP es normal, el ovocito será normal.

En conclusión, el genotipo del ovocito se deduce de su información complementaria presente en los corpúsculos polares. Tanto en el primero como en el segundo corpúsculo polar pueden producirse errores en la meiosis, que sólo pueden excluirse si se dispone de la información de ambos corpúsculos polares. Esto quiere decir que en los casos en los que se descubra una recombinación en el primer corpúsculo polar, el

diagnóstico correcto siempre dependerá de la información adicional que se obtenga del segundo corpúsculo polar (De Vos *et al.*, 2001).

Este aspecto aún puede complicarse más, debido al fenómeno *allelic drop-out* (ADO), que puede ocurrir durante el análisis de la PCR.

El análisis de ambos corpúsculos duplica el número de micro-manipulaciones y tratamiento de muestras que han de llevarse a cabo, no olvidando que además un significativo número de esos ovocitos no podrán fertilizarse con éxito para la transferencia embrionaria (Kanavakis *et al.*, 2002). Actualmente, la alta precisión diagnóstica que ofrece el DGP en este campo se debe al análisis secuencial de ambos corpúsculos en combinación con una técnica denominada PCR múltiple capaz de detectar los posibles errores de amplificación que se producen por ADO (Retchisky *et al.*, 1999).

Findlay (Findlay *et al.*, 2000) establece tres causas por las que en ocasiones no es posible realizar el diagnóstico con éxito usando esta técnica. La primera, es que los alelos paternos no son evaluados, y por ello no permite identificar portadores de trastornos recesivos. Segundo, que la alta frecuencia de recombinación puede llevar a la obtención de diagnósticos erróneos (embriones heterocigotos). Y tercero, la imposibilidad de establecer el género del embrión para las enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X.

Sin embargo, el análisis del corpúsculo polar se considera útil en el diagnóstico de aneuploidías, ya que el 90% de éstas son por razones maternas (Kanavakis *et al.*, 2002; Findlay *et al.*, 2000). De hecho, este es un campo con un futuro muy prometedor, dada la cada vez mayor edad de las mujeres que acuden a Programas FIV.

Otra de las grandes ventajas que presenta esta técnica, es sin duda, el obviar la manipulación del embrión.

#### Biopsia del embrión de 6-8 células

La primera experiencia en biopsia de blastómeros fue realizada por Handyside en 1990. Ocho parejas con riesgo de transmisión de enfermedades ligadas al cromosoma X (Lesch-Nyham,

adrenoleucodistrofia, retinitis pigmentosa, distrofia muscular de Duchenne, etc.) siguieron este procedimiento, en el cual se biopsió de 1 a 3 blastómeros en embriones de 6 a 10 células. Se amplificó una secuencia cromosómica específica del cromosoma Y para la determinación del sexo, de modo que tan sólo los embriones femeninos fueron transferidos. Diez de los veintidós embriones biopsiados fueron transferidos y siete desarrollaron latido cardíaco. Uno de ellos resultó ser un diagnóstico erróneo, con lo que se practicó un aborto eugenésico. El resultado final fue el nacimiento de 6 niñas sanas.



La biopsia del embrión se realiza 72 horas después de la fertilización mediante succión de un único blastómero tras la apertura de la zona pelúcida.

Al tercer día de la inseminación del ovocito, el embrión se encuentra en estadio de 6 a 8 células. Esto proporciona una nueva ventana diagnóstica para realizar el DGP. La realización de la biopsia en estadios más tempranos a éste (4-6 células) condicionaría el desarrollo posterior del embrión, debido a la gran pérdida de masa celular que supondría. Por otra parte, la biopsia en etapas inmediatamente posteriores aumentaría sensiblemente la dificultad de realización, ya que las células embrionarias son individualmente discernibles hasta el estadio de 8-16 células, momento en el que comienza la fase de compactación embrionaria.

El proceso para la biopsia sigue los mismos pasos que en la biopsia del corpúsculo polar con ligeras modificaciones (Verlinsky *et al.*, 1994), como el uso de un cultivo libre de calcio y mag-

nesio durante la biopsia, lo que reduce la adhesión intercelular (Kanavakis *et al.*, 2002; Harper *et al.*, 2000; Braude *et al.*, 2002).

Habitualmente, se requieren dos pipetas, una para inmovilizar el embrión y otra doble para realizar la perforación de la zona pelúcida y para aspirar el blastómero (Fridstom *et al.*, 2001).

Se realiza la aspiración, mediante micro-pipeta de 40µm, de uno o dos blastómeros, en función de la calidad del embrión. La decisión de retirar para el diagnóstico uno o dos blastómeros es controvertida. Una de las mayores limitaciones de esta técnica es la escasa cantidad de material genético que proporciona. Biopsiando dos células en lugar de una, aumenta la cantidad de material disponible e incluso la precisión diagnóstica, ya que sólo se transferirían embriones cuyo resultado en ambas células fuesen concordantes. Por otra parte, la retirada de dos células podría reducir la masa embrionaria reduciendo su capacidad de proliferación. Sin embargo no se ha informado de efectos en detrimento de la viabilidad embrionaria, utilizando este procedimiento (Hardí K. *et al.*, 1990).

Muchos centros recomiendan la biopsia y análisis de dos blastómeros por cada embrión, aunque esto siempre está limitado por la calidad del embrión (Geraedts *et al.*, 2000). La calidad del embrión en el cultivo es variable y puede evaluarse morfológicamente como grado I (forma, desarrollo y tamaño son los adecuados), hasta

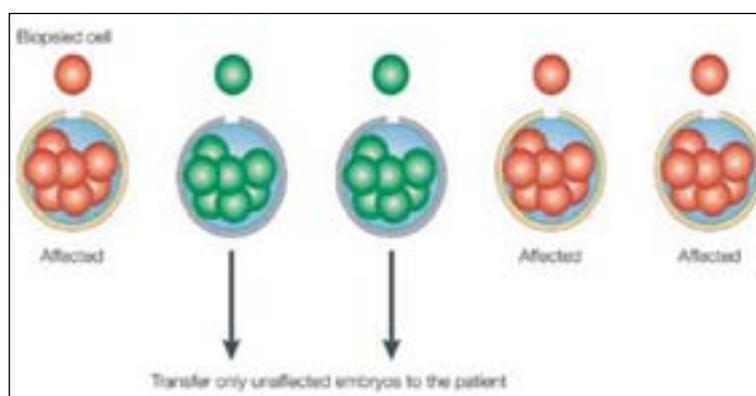
grado III (escaso desarrollo, tamaño desigual de blastómeros, alto grado de fragmentación) (Kanavakis *et al.*, 2002).

Realizada la biopsia, se lleva a cabo el diagnóstico genético y, si el resultado es favorable, el embrión está listo para ser transferido el mismo día de la biopsia. Existen experiencias en las que se ha retrasado la transferencia embrionaria hasta el día +4, no hallándose diferencias en las tasas de embarazo e implantación respecto de la transferencia en el día +3 (Gianaroli *et al.*, 1999). Además este hecho tiene la ventaja adicional de permitir el uso de técnicas que requieran algo más de tiempo para la realización del diagnóstico.

### Biopsia del Blastocisto

Hacia los 5 o 6 días post-inseminación se desarrolla una estructura celular llamada blastocisto que contiene aproximadamente 100 células. La biopsia del blastocisto tiene la ventaja, sobre las dos anteriores, de que permite obtener un número mayor de células para el diagnóstico (hasta 15) (Findlay *et al.*, 2000). Además, hay que tener en cuenta que se ha producido una selección de los embriones en el cultivo, ya que sólo llegarán hasta este estadio aquellos que realmente tienen potencial de desarrollo.

El material celular es obtenido de la zona embrionaria conocida como trofoectodermo que, en su desarrollo, no contribuye al embrión propiamente dicho (forma la placenta y otros anejos



EL DGP mediante biopsia de blastómeros en este estadio es el método preferido para la mayoría de centros que realizan DGP (Braude *et al.*, 2002).

fetales). Desde esta perspectiva, se puede considerar la biopsia del blastocisto como una anticipación en el tiempo de la biopsia de vellosidades coriales. Además, el no actuar directamente sobre la carga celular del embrión reduce las consideraciones éticas (Kanavakis *et al.*, 2002).

Sin embargo, este aspecto puede ser a su vez importante, ya que, en ocasiones, el trofoectodermo puede tener una constitución cromosómica diferente a la del resto de las células si se dan fenómenos de mosaicismo, por ejemplo, lo que es un potencial error en el diagnóstico.

Aunque los medios de cultivo embrionario permiten llegar hasta el estadio de blastocisto, tan solo el 40-50% de los embriones preimplantables llegan a este estadio (Harper *et al.*, 2000), con lo que la aplicación de esta técnica es hasta ahora limitada. Según los datos de la ESHRE (ESHRE, 2002), de 7885 blastocistos biopsiados con éxito, sólo fueron transferibles 2835 (aproximadamente el 36%). Recientemente, se ha comunicado el nacimiento de un niño tras DGP por biopsia de blastocisto (Braude *et al.*, 2002), pero se precisa



*El embrión de más de 16 células continúa dividiéndose y comienzan a acumularse fluidos dentro del embrión, formando la cavidad blastocélica. El blastocisto está compuesto por dos tipos celulares diferentes, el externo trofoectodermo, que está destinado a dar lugar a los tejidos extraembrionarios, y una pequeña bola de células en el interior, que sobresale del blastocele y que da origen al feto.*

del desarrollo de cultivos embrionarios capaces de permitir llegar a gran cantidad de embriones hasta este estadio, antes de que esta técnica pueda extenderse a la práctica habitual

## FASE DE ANÁLISIS GENÉTICO

### ➤ ENFERMEDADES GENÉTICAS HEREDABLES

#### 1. *Enfermedades monogénicas*

Los trastornos monogénicos comprenden un grupo muy amplio de enfermedades con diferentes patrones de herencia, en los que el origen de la enfermedad es el defecto en un gen. Un patrón de herencia es la forma en la que un gen se transmite a su descendencia. Existen los siguientes patrones:

- Herencia autosómica dominante, en la que la cualidad o enfermedad se expresa tanto si el individuo es heterocigoto u homocigoto para ese gen. No hay portadores de la enfermedad. Ejemplos de enfermedades autosómicas dominantes: Distrofia Miotónica de Steinert, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, Síndrome de Marfan, o la Poliposis colónica familiar.
- Herencia autosómica recesiva, cuando la cualidad o enfermedad sólo se expresa si el individuo es homocigoto. Los heterocigotos son portadores de la enfermedad y pueden transmitirla a su descendencia.
- Ejemplos de enfermedades autosómicas recesivas: Fibrosis quística, Beta talasemia, Anemia falciforme, Atrofia muscular espinal, Enfermedad de Tay-Sachs o la hiperplasia adrenal congénita.
- Herencia ligada al sexo, es decir, ligada a los cromosomas sexuales X e Y. Lo más frecuente es encontrar caracteres ligados al cromosoma X ya que comparativamente con el cromosoma Y contiene un mayor número de genes. En el caso de caracteres ligados al cromosoma X, se mantiene la diferenciación entre caracteres dominantes y recesivos ya que en los individuos con dos cromosomas X (las mujeres) siguen el mismo patrón que los comentados anteriormente. Ejemplos de enfermedades ligadas al cromosoma X: Distrofia Muscular de Duchén-

ne, Distrofia muscular de Becker, Hemofilia, Síndrome de X frágil, Síndrome de Lesch-Nyham, o el Síndrome de Wiscott-Aldrich.

- Herencia mitocondrial es aquella que se transmite a través del DNA presente en las mitocondrias del óvulo. Salvo excepciones, el gameto masculino no aporta mitocondrias al embrión.

Si excluimos el DGP-AS (screening de aneuploidías), el DGP para trastornos monogénicos es el más frecuente (ESHRE 2002). La técnica se ha aplicado al diagnóstico de diversas enfermedades, bien porque el defecto genético específico es conocido (autosómicas dominantes y recesivas), o bien por tratarse de enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X, seleccionándose embriones del sexo femenino.

La técnica de laboratorio más habitual para el DGP de enfermedades monogénicas es la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) (ESHRE 2002).

Al objeto de ilustrar las peculiaridades de la aplicación del DGP en estas enfermedades, se ha tomado como ejemplo la de mayor prevalencia en cada patrón de herencia:

### **Síndrome de X Frágil (Ligada al cromosoma X, dominante)**

Es una enfermedad ligada al cromosoma X, dominante, de penetrancia incompleta. Este desorden genético representa la causa más frecuente de retraso mental severo de causa genética tras el Síndrome de Down. Se estima que la prevalencia del síndrome es de 1 entre 4000-6000 varones y 1 de cada 8000 mujeres, siendo la proporción de portadoras en la población de 1 de cada 250 mujeres (Platteau *et al.*, 2002; Mila *et al.*, 2001).

El gen implicado en esta ocasión es el *Fragile X Mental Retardation* o FMR1 localizado en el locus 27.3 del brazo largo del cromosoma X (Xq27.3). Es un gen polimórfico en el que existen repeticiones de tripletes CGG en la región no transcrita del primer exón del gen FMR1. En los individuos normales, en el extremo 5' del gen existe una isla CpG no metilada que actúa como regulador de la expresión del gen. El número de repeticiones de este triplete considerado como

normal, oscila entre 5 y 60 repeticiones, aunque la gran mayoría (98% de la población) se encuentra entre 11 y 42 repeticiones. Es difícil establecer el "límite superior de la normalidad" por el hecho de que no es sólo el número de repeticiones *per se* lo que determina el riesgo para la descendencia, sino la estabilidad-inestabilidad transgeneracional del gen. Cuando las repeticiones están entre 61 y 200 se habla de un estado de premutación, pero la isla CpG se mantiene sin metilación con lo que no se producen alteraciones fenotípicas. Si son más de 200, se habla de mutación completa, ya que la isla CpG sufre una hipermetilación y el gen FMR1 deja de transcribir la proteína FMRP, necesaria para el procesado del RNA en las células.

En el caso de las mujeres, puesto que presentan dos cromosomas X y uno de ellos se inactiva de forma aleatoria, la expresión de la mutación dependerá, en cada célula, de cuál sea el cromosoma X que haya sido inactivado, el que porta el alelo mutado o el normal. Este hecho conlleva que, en general, las mujeres se vean afectadas por el síndrome X frágil en menor medida que los hombres.

La primera manifestación clínica del síndrome suele ser el retraso en la aparición del lenguaje o la hiperactividad y déficit de atención, que suelen ser motivo inicial de consulta al pediatra. Fenotípicamente destacan la presencia de grandes pabellones auriculares, facies alargada con mentón prominente, que se acentúan con la edad. Aparte del retraso mental severo, destacan también el macroorquidismo, o la hiperextensibilidad articular, consecuencia de una alteración del tejido conectivo que frecuentemente se traduce también en un prolapso valvular mitral, así como diversos problemas otológicos y oftalmológicos. En el 20% de los casos pueden presentarse convulsiones con diferente grado de intensidad, que van desde episodios de ausencia, hasta crisis tónico-clónicas generalizadas (tipo gran mal).

El DGP para el Síndrome de X frágil es complicado por dos razones:

1. Se ha visto que las mujeres portadoras de una premutación tienen un riesgo mayor –entre

el 10 y el 20%– de Fallo Ovárico Precoz (menopausia a los 40 años). Una respuesta ovárica reducida a los protocolos de estimulación hace que se disponga de pocos embriones para la biopsia y el diagnóstico, así como una reducción cuantitativa en el número de años de fertilidad de estas mujeres.

2. Para el DGP, el diagnóstico molecular de la enfermedad ha de hacerse a través de la PCR. A través de ésta se conoce el número exacto de repeticiones CGG de un individuo. Conociendo el número de repeticiones se puede estimar la probabilidad de que se produzca la enfermedad. Sin embargo, la PCR que se utiliza para determinar el número exacto de repeticiones es complicada en el caso del Síndrome del X frágil cuando existen muchas repeticiones CGG porque los alelos demasiado grandes se amplifican mal o no se amplifican por completo (ADO), lo que da lugar a falsos negativos.

La metilación de la isla CpG (que inhibe la expresión del gen) no puede estudiarse mediante PCR y precisa de técnicas como el Southern, que requieren cantidades mayores de DNA que las que proporciona la biopsia de corpúsculos polares o de células del embrión o del blastómero. Por tanto, el diagnóstico directo sólo puede hacerse por medio de un diagnóstico de exclusión por PCR, detectando el alelo no expandido de la madre.

Las dificultades técnicas que esta técnica indirecta entraña han hecho necesario recurrir al uso combinado con marcadores polimórficos intragénicos o muy cercanos al gen FMR-1, con el fin de mejorar la identificación del cromosoma X que lleva el alelo mutado y comprobar si es éste el que ha heredado el embrión. De este modo, no se llega a detectar la mutación, sino que se identifica el alelo de riesgo sin distinguir entre premutación o mutación completa.

En cuanto a los resultados de la aplicación del DGP al diagnóstico de X-frágil, la ESHRE aporta datos en su primer informe (Geraedts *et al.*, 1999) en el que se realizaron 5 ciclos, obteniéndose 29 complejos cúmuloovocito, realizándose 18 fertilizaciones, de las que sólo se transfirió un embrión, el cual no llegó a producir un embarazo clínico. Para el año 2001, los datos se dan

agregados para todas las enfermedades dominantes ligadas al cromosoma X, con un total de 15 ciclos, de los cuales 13 eran por síndrome de X frágil. Únicamente se produjo un embarazo clínico en este grupo. Así mismo, se han contabilizado un total de 75 consultas para esta enfermedad (ESHRE, 2002).

### **Distrofia Miotónica de Steinert (Autosómica Dominante)**

La distrofia miotónica (también llamada enfermedad de Steinert) es un trastorno autosómico dominante, caracterizado por miotonía, distrofia muscular, cataratas, atrofia testicular y trastornos en la conducción cardíaca. Comúnmente se presenta de forma tardía, en la vida adulta, con debilidad progresiva y miotonía. La forma más severa de la enfermedad es la congénita, presentándose con hipotonía y distress respiratorio que puede condicionar la vida. Los casos congénitos que sobreviven tienen habitualmente un retraso motor del 60-70% y retraso mental en su mayoría.

Una característica de esta enfermedad es que presenta fenómeno de anticipación, es decir, existe una tendencia a incrementarse la severidad de los síntomas en sucesivas generaciones.

La incidencia global de la enfermedad es aproximadamente de 1/8.000 (Cross G., 2001).

El 98% de los casos con distrofia miotónica clásica están causados por la expansión de un triplete CTG, en el gen de la proteínquinasa de la distrofia miotónica (DMPK), localizado en el cromosoma 19. El número de repeticiones supera las 50 copias, mientras que el rango de copias considerado como normal oscila entre 5 y 37.

Las secuencias de CTG repetidas en el alelo mutado son refractarias a la PCR convencional; sin embargo, esto no sucede en el alelo que presenta un número de repeticiones dentro del rango de la normalidad. Esto permite la realización del diagnóstico detectando los alelos normales mediante PCR, con resultados variables (Simpson *et al.*, 1997). La aparición de la PCR de fluorescencia múltiple, ha posibilitado experiencias satisfactorias en el diagnóstico (Harper *et al.*, 2002), aunque son pocos los casos incluidos en ellas.

Los datos de la ESHRE del 2001 (ESHRE 2002) para el total de enfermedades autosómicas dominantes describen 72 ciclos de estimulación ovárica, practicándose biopsia embrionaria a 381 embriones, siendo el éxito diagnóstico del 85%. De 72 ciclos, sólo se practicaron 55 transferencias embrionarias, obteniéndose 11 gestaciones (16% en relación al número de ciclos de recuperación de ovocitos, y 23% por transferencia embrionaria).

#### • Fibrosis Quística (Autosómica Recesiva)

La Fibrosis quística (FQ) es una de las más severas enfermedades genéticas. Tiene una inciden-

cia de 1/2500 recién nacidos vivos (Gelehrter 1998) y se calcula que 1 de cada 25 personas es portadora del gen mutado (Goosens *et al.*, 2000; Ray *et al.*, 2002), localizado en el cromosoma 7, en el locus 7q22-31, lugar de codificación de la proteína reguladora transmembrana (CFTR). La mutación más común (70-75%) es la delección de tres pares de bases nitrogenadas en el exón 10 (Ray *et al.*, 2002), que resulta en la pérdida de un aminoácido llamado fenilalanina en la posición 508, de la proteína transmembrana (mutación Delta F 508).

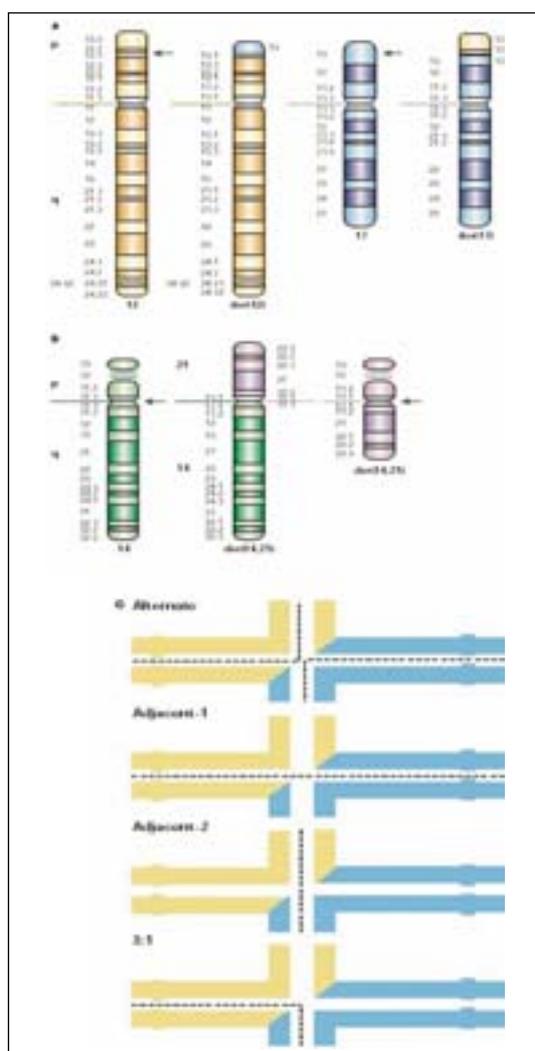
La mayoría de los pacientes muestran síntomas en la niñez y un 15% presentarán alteraciones al nacer (íleo meconial). La afectación clínica es variada y extensa, aunque prácticamente la totalidad de los pacientes presentan alteraciones a nivel respiratorio, como la obstrucción, y frecuentes infecciones, a nivel gastrointestinal, como la insuficiencia exocrina del páncreas, o a nivel genitourinario (más del 95% de los pacientes varones con FQ, presenta azoospermia obstructiva).

EL DGP para la FQ fue reportado por primera vez por Verlinsky *et al.*, en 1992. Actualmente, para el diagnóstico se utilizan técnicas de PCR (convencional y fluorescente), testando las mutaciones más frecuentes que producen la FQ.

Según la ESHRE, la FQ fue la causa más frecuente de uso de la PCR para DGP en el año 2001 (49 ciclos de DGP). (ESHRE, 2002)

Existen experiencias en las que se ha utilizado el DGP con éxito para dos alteraciones genéticas con diferentes patrones de herencia, como en el caso de la FQ y el retraso mental ligado al X (Ray *et al.*, 2002).

Para el global de enfermedades autosómicas recesivas, los datos de la ESHRE del 2001 arrojan un total de 98 ciclos (de recuperación de ovocitos), con 749 ovocitos fertilizados, 187 transferidos (86 transferencias embrionarias), y un total de 20 embarazos (22% en relación al número de ciclos de recuperación de ovocitos).



a) Idiograma de translocación recíproca entre cromosomas 12 y 17; b) Idiograma de translocación robertsoniana entre cromosomas 14 y 21; c) Formas de segregación meiótica en una translocación recíproca.

## 2. Anomalías Cromosómicas Estructurales

Las alteraciones cromosómicas estructurales engloban un amplio grupo de anomalías genéticas

en las que el denominador común suele ser el reordenamiento anómalo de los cromosomas, que pueden afectar a secuencias génicas de mayor o menor tamaño, dentro de un mismo cromosoma, o entre dos o más cromosomas. Entre ellas se encuentran las translocaciones, deleciones, inversiones, o duplicaciones.

Se puede diferenciar entre anomalías cromosómicas estructurales equilibradas cuando, aun existiendo mutación, no repercute en el fenotipo (no hay expresión de la mutación, es por tanto un portador), o desequilibradas cuando la mutación habitualmente se expresa en el fenotipo.

El problema que plantean las alteraciones equilibradas es su alto riesgo de producción de gametos cromosómicamente desequilibrados y, por tanto, de descendencia anormal.

### Translocaciones

Existen principalmente 2 tipos:

- *Translocaciones recíprocas*: consisten en el intercambio de segmentos cromosómicos entre dos cromosomas no homólogos, sin alterar el número total de cromosomas (46). Ejemplo: 46XY t(12;17)(p12;p13). (Ver figura a).
- *Translocaciones robertsonianas*: se produce un reordenamiento en el que intervienen dos cromosomas acrocéntricos, perdiéndose la información de los brazos cortos. Aunque el portador suele ser fenotípicamente normal, el número total de cromosomas decrece (45). Ej: 45,XY t(14;21)(q11;q11) (Ver figura b).

La segregación meiótica de los cromosomas implicados en una translocación puede ocurrir de 4 formas posibles. En la figura c, se representan estas 4 formas de segregación en una translocación recíproca. De todas ellas, únicamente la forma alternada da lugar a gametos cromosómicamente equilibrados y, por tanto, a embriones normales. El resto de segregaciones meióticas dan lugar a gametos cromosómicamente desequilibrados y, por tanto, a embriones con alteraciones en el número de cromosomas, situación que frecuentemente da lugar a la interrupción muy temprana del desarrollo embrionario. Las translocaciones normalmente son diagnosticadas cuando un miembro de la familia es infértil,

sufre de pérdidas de embarazos recurrentemente o tiene descendencia fenotípicamente anormal originada por la producción de gametos genéticamente desequilibrados

### Deleciones

Es la pérdida de un segmento cromosómico, que genera un desequilibrio génico. La consecuencia clínica dependerá del tamaño del segmento delecionado y de los genes que en él se contienen.

### Duplicaciones

Duplicación de un segmento cromosómico, que puede ser directa o inversa. La duplicación de fragmentos de genoma puede tener consecuencias clínicas. Su efecto depende de la región cromosómica duplicada.

### Inversiones

Se producen por dos roturas dentro de un cromosoma, inversión del segmento entre ellas y unión de los fragmentos cromosómicos implicados. Si las roturas se producen una en cada brazo (afectando el centrómero), se denominan inversiones pericéntricas; si se producen ambas roturas en un mismo brazo cromosómico se denominan paracéntricas. Generalmente se trata de alteraciones equilibradas. Pueden tener un efecto clínico dependiendo de los genes en donde ocurran las roturas. Los portadores de inversiones equilibradas pueden presentar cierta disminución de su fertilidad por la generación de proporciones variables de gametos no funcionales.

### 3. Anomalías Cromosómicas Numéricas (Aneuploidías)

Una aneuploidía ocurre cuando el número de cromosomas de una célula no es múltiplo exacto del número haploide (23). Los ejemplos más frecuentes son las trisomías (cuando existe un cromosoma extra en un par de cromosomas homólogos, ya sean autosomas o cromosomas sexuales), en las que el número total de cromosomas es 47, y las monosomías (pérdida de un cromosoma en una pareja de cromosomas homólogos) con un número total de 45 cromosomas.

La mayoría de las pérdidas embrionarias, están causadas por aneuploidías letales que constituyen el 75% de los abortos espontáneos, y generalmente, son debidos a aneuploidías que ocurren en los cromosomas: X, Y, 13, 14, 15, 16, 18, 21, y 22 (Munne *et al.*, 1999). En general, se reconoce como un grupo de mujeres con mal pronóstico para quedarse embarazadas. Estudios previos (Munne *et al.*, 1999; Boyle *et al.*, 2001), han demostrado que las alteraciones cromosómicas, tanto numéricas como estructurales, aumentan con la edad, con el número de intentos fallidos de FIV y en pacientes con el cariotipo alterado en células de sangre periférica.

Las aneuploidías pueden ser heredadas debido a un ovocito o espermatozoide aneuploide, o bien producirse mitóticamente tras la fertilización. Pueden ser la causa del fracaso del FIV en mujeres que tras varios ciclos no han quedado embarazadas, así como las responsables de la alta proporción de abortos espontáneos en mujeres de edad avanzada para la gestación.

La significativa incidencia de aneuploidías observada en embriones llevó a la expansión de las técnicas de DGP hacia pacientes con un mal pronóstico tras una FIV. Esta nueva perspectiva recibió el nombre de DGP screening de aneuploidías (DGP-AS). Las primeras experiencias (Verlinsky *et al.*, 1995; Munne *et al.*, 1996) utilizaron la biopsia de corpúsculo polar y técnicas de FISH para testar determinados cromosomas aparentemente relacionados con la presencia de aneuploidías. La utilización del corpúsculo polar para inferir aneuploidías tiene algunas limitaciones, como es la evaluación únicamente de la carga materna. Aunque la contribución paterna a las aneuploidías probablemente sea menor que la materna, este aspecto queda sin evaluar por lo que pueden ocurrir errores diagnósticos. Por otra parte está el fenómeno del mosaicismo (confluencia de dos o más líneas celulares en un mismo ser vivo), que se produce también en etapas embrionarias tempranas.

Actualmente la mayoría de centros ofertan el DGP-AS utilizando la biopsia embrionaria, que permite detectar alteraciones meióticas y alteraciones postconcepcionales (Wilton, 2002). Diversos estudios han tenido lugar siguiendo esta

técnica (Gianaroli *et al.*, 1997, Kahraman *et al.* 2000, Gianaroli *et al.*, 1999). Tan sólo en este último (Gianaroli *et al.*, 1999), la tasa de implantación tuvo un incremento significativo. En los demás, se consiguió una menor tasa de abortos espontáneos, pero no hubo incremento en la tasa de implantación respecto a las mujeres no sometidas a DGP.

L. Wilton, en una revisión sobre DGP en aneuploidías (Wilton, 2002), sugiere que esto puede deberse a que los cromosomas que habitualmente se testan son los responsables de trisomías que en muchas ocasiones llegan a término, y que esta puede ser la razón de que el DGP-AS reduzca la tasa de aborto espontáneo, pero no aumente de forma significativa la implantación, ya que aneuploidías de otros cromosomas, normalmente no testados, son letales en etapas tempranas del desarrollo, probablemente antes de la implantación.

Según la ESHRE, hasta el año 2001 se habían realizado 796 ciclos de estimulación ovárica para DGP-AS, lográndose 199 implantaciones con éxito. Esto supone una tasa de embarazo del 22% para el global del DGP-AS. Por grupos, destaca que la tasa de embarazo para mujeres con edad materna avanzada y abortos recurrentes es del 28 y 27 % respectivamente, mientras que para el grupo de mujeres con fracasos previos de FIV es de tan sólo el 7%.

#### ➤ TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DE APLICACIÓN EN EL DGP

##### 1. *Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)*

La técnica de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), fue descrita en 1985, como un procedimiento que permitía la amplificación de secuencias específicas de DNA *in vitro* usando pequeñas secuencias de oligonucleótidos (cebadores o *primers*) que flanquean la región de DNA de interés. Repetidos ciclos de amplificación enzimática incrementarán la cantidad del DNA objetivo, en millones de copias. Para ello se necesita una DNA polimerasa termoestable en una reacción cíclica y nucleótidos que puedan ser utilizados para el proceso de amplificación.

El tamaño puede determinarse mediante separación por electroforesis y detección mediante, por ejemplo, técnicas de fluorescencia. Las técnicas de PCR fluorescente requieren menos ciclos de amplificación por polimerasa, con lo que se acorta el tiempo necesario para llegar al diagnóstico; además, permite utilizar simultáneamente varios cebadores fluorescentes detectables en un secuenciador automático de DNA, con lo que varias secuencias diferentes pueden ser amplificadas de forma simultánea (PCR múltiple) (Braude *et al.*, 2002). Esto aumenta su sensibilidad y a su vez permite desarrollar una estrategia diagnóstica para una enfermedad en particular (diferentes mutaciones que pueden estar implicadas en la misma enfermedad).

La PCR se caracteriza por tener una alta sensibilidad, ya que posibilita la amplificación de DNA incluso a partir de una sola célula, y por ser una técnica rápida, lo que permite realizar la transferencia el mismo día del diagnóstico (Findlay *et al.*, 2000).

La efectividad de la amplificación varía del 72 al 92% (Egozcue *et al.*, 2002) dependiendo de las características de la región que debe ser amplificada.

La principal limitación de esta técnica, en lo que al DGP se refiere, es la poca cantidad de material genético disponible, el correspondiente a una única célula. A esto se unen problemas técnicos en la amplificación, como es el caso de los *Allelic Drop Out* (ADO), que ocurren cuando un alelo es preferentemente amplificado sobre otro, o la contaminación por DNA externo (células de la granulosa), aunque en estos casos, el uso respectivamente de la PCR fluorescente y de la inyección intracitoplasmática (ICSI), han reducido dichos problemas.

En un principio, la PCR se utilizó también para determinar el sexo de los embriones en patologías ligadas al cromosoma X, de mutación desconocida, mediante la amplificación de secuencias específicas del cromosoma Y (gen SRY). Sin embargo, el perfeccionamiento de las técnicas de FISH ha permitido que el sexaje de embriones resulte más fácil y preciso mediante técnicas de FISH, con lo que el uso de la PCR se limita, hoy

por hoy, a la detección de mutaciones génicas en las que se conoce el defecto genético que causa la enfermedad. Para aquellas patologías relacionadas con cromosomas sexuales de origen génico desconocido o con limitaciones técnicas para su identificación, se deja el sexaje mediante FISH como técnica alternativa.

En la actualidad, se dispone de la información y de los cebadores necesarios para detectar algunas enfermedades genéticas. El primer trastorno monogénico estudiado mediante el análisis de una sola célula por PCR fue la Fibrosis Quística (Handyside *et al.*, 1992), aunque a lo largo de los años la técnica se ha ido desarrollando para más enfermedades hereditarias; entre ellas, la: Anemia Falciforme, Síndrome de Marfan, Atrofia Muscular Espinal, Síndrome de X Frágil, Enfermedad de Charcot Marie Tooth, Beta Talasemia, Distrofia Miotónica, Distrofia Muscular de Duchenne, Síndrome de Lesch Nyhan, Retinitis Pigmentosa o Corea de Huntington.

El procedimiento técnico, se realiza de la siguiente manera: cuando la biopsia se completa, la célula se transfiere a un tubo que contiene una solución tampón, para su microcentrifugado. La lisis se puede realizar mediante cualquiera de los métodos habitualmente utilizados (hidróxido de potasio más ditiotreitol, por ejemplo). Se añaden los cebadores (oligonucleótidos), marcados con fluorocromos en el caso de que se quieran detectar los fragmentos amplificados mediante fluorescencia, los nucleótidos necesarios y la DNA polimerasa termorresistente, y mediante un proceso cíclico y automatizado, que incluye varias etapas a diferentes temperaturas (desnaturalización, alineamiento de los cebadores y amplificación), se obtienen millones de copias del DNA de interés.

Según la ESHRE (ESHRE 2002) se han realizado 558 diagnósticos de DGP mediante PCR, obteniéndose 119 recién nacidos (datos acumulados para el grupo de trastornos monogénicos y para el total de años de registro). Se han producido 5 errores diagnósticos: una distrofia muscular de Duchenne, una Beta Talasemia, una Fibrosis Quística, una Retinitis Pigmentosa, y una Distrofia Miotónica. Esto sitúa la eficacia diagnóstica de la prueba en el 97,8% (error del 2,2%).

## 2. Hibridación *in situ* (FISH)

Las técnicas de hibridación son utilizadas para el análisis cromosómico. El proceso es el siguiente: la(s) célula(s) obtenida en la biopsia se coloca en una solución hipotónica, se fija en un porta mediante metanol y ácido acético, y se deshidrata con concentraciones crecientes de etanol. Este proceso de fijación es clave en el diagnóstico, ya que necesita que la cromatina nuclear se encuentre en interfase. Por otra parte no está exento de dificultades (pérdida de la célula, extensión reducida de la cromatina nuclear, pérdida de micronúcleos...). Tras la deshidratación, se añaden las sondas marcadas con fluorocromos.

En principio, las técnicas de hibridación *in situ*, no difieren mucho de otros métodos de hibridación. La sonda marcada y el DNA objetivo (en otras técnicas, cromosomas en metafase, pero en el caso del DGP, sobre DNA en interfase), son desnaturalizados para posteriormente ser hibridados. La sonda habitualmente está marcada con un fluorocromo para poder ser detectada directamente tras el proceso de hibridación a través de un microscopio de fluorescencia.

Las técnicas de hibridación pueden utilizarse para visualizar secuencias específicas de DNA, tanto de cromosomas en metafase, como de núcleos en interfase (cromatina no condensada). En el DGP a partir de embriones o de blastómeros, en los núcleos en interfase, los cromosomas están organizados en distintos dominios por lo que su localización, número e integridad puede evaluarse mediante FISH con sondas de DNA específicas de los cromosomas involucrados (Coonen *et al.*, 1998). Esto permite la detección, tanto de anomalías cromosómicas, como de alteraciones estructurales.

Podemos establecer tres tipos de sondas (Coonen *et al.*, 1998):

- **Sondas específicas para secuencias repetitivas de DNA**, que se encuentran principalmente en las regiones centroméricas de un solo par de cromosomas. Estas sondas se utilizan para determinar el sexo y/o el estatus de ploidía del blastómero (alteraciones numéricas), gracias al número de señales de hibridación que se observan en la prueba.
- **Sondas específicas de subregiones cromosómicas**. Este tipo de sondas son útiles en el análisis de alteraciones estructurales. Mediante el estudio de las anomalías específicas presentes en los padres portadores se debe diseñar una combinación adecuada de sondas teloméricas y centroméricas para cada análisis.
- **Sondas de DNA constituidas por secuencias homólogas al DNA objetivo**, que reconocen loci particulares. Este tipo de sondas permiten diagnosticar enfermedades específicas, o desequilibrios cromosómicos previamente conocidos, como ciertas anomalías cromosómicas estructurales.

El número de diferentes regiones que pueden investigarse simultáneamente en un FISH depende de la posibilidad de modificar la sonda de DNA, para que pueda distinguirse inequívocamente una señal de otra diferente. Así mismo, el número de cromosomas que se pueden analizar en la misma célula puede aumentarse realizando más de un FISH de forma secuencial.

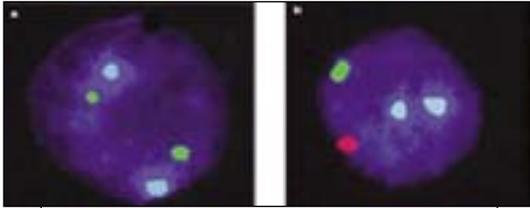
Varios factores pueden influir en la interpretación de las señales. El número de señales de hibridación puede subestimarse si existe solapamiento de las mismas. Por otra parte, la interpretación de los datos de FISH debe realizarse con sumo cuidado, ya que se ha visto que la ocurrencia de aberraciones numéricas y/o mosaicismos es un factor de confusión importante en el análisis de los datos.

En un principio, el FISH en el DGP, fue utilizado para la determinación del sexo en la prevención de las enfermedades ligadas al X. Sin embargo, hoy día, el FISH es utilizado además para la detección de alteraciones cromosómicas numéricas (aneuploidías), y de alteraciones cromosómicas estructurales (translocaciones, deleciones, etc...). A todo esto se añade el DGP-SS (*Social sexing*), que también se realiza a través de técnicas de hibridación *in situ*.

### FISH para identificación del sexo de los embriones

Para aquellas enfermedades ligadas al cromosoma X, en las que se desconoce el defecto genéti-

co específico o existen problemas técnicos que desaconsejan su detección, se realiza una selección de los embriones femeninos, desechándose todos los masculinos (los embriones masculinos no afectados no son distinguidos, y por ello no son seleccionados para la transferencia). Los cromosomas sexuales, así como otros autosomas, son utilizados como control de la hibridación. En este apartado se encuentra encuadrado también el DGP-SS.



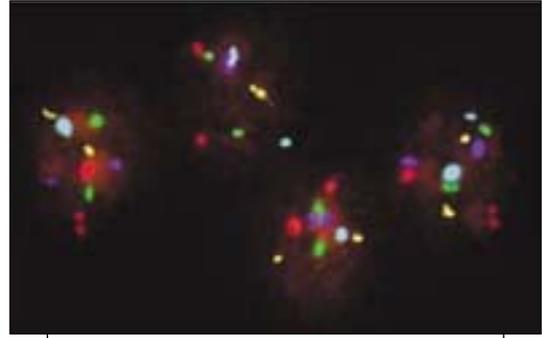
*PDG de desórdenes ligados al cromosoma X utilizando FISH. Se han hibridado dos núcleos con sondas complementarias a secuencias del cromosoma X (verde), Y (rojo) y 18 (azul). a) un núcleo de blastómero de un embrión hembra normal, con dos señales azules y dos verdes; b) un núcleo de un macho normal tiene una señal roja, una verde y dos azules.*

*Diagnóstico de aneuploidías mediante FISH de un embrión de cuatro células. El embrión ha sido hibridado con sondas de los cromosomas 13, 16, 18, 21 y 22, cada uno marcado con diferentes en la señal entre blastómero muestra la dificultad de interpretar los resultados del FISH.*

*Detección de translocación robertsoniana en células en interfase mediante FISH.*

### FISH para Anomalías Cromosómicas Numéricas

Debido a la dificultad de cariotipar un único blastómero, el FISH se ha utilizado para analizar el número de cromosomas en embriones. El FISH en este caso analiza los cromosomas que más habitualmente están relacionados con alteraciones numéricas (13, 16, 18, 21, X e Y). Pueden realizarse además FISH para otros cromosomas que puedan estar implicados en el desarrollo del embrión. Como todos estos cromosomas habitualmente no pueden testarse en un único procedimiento FISH, se realiza más una "ronda" de diagnóstico.

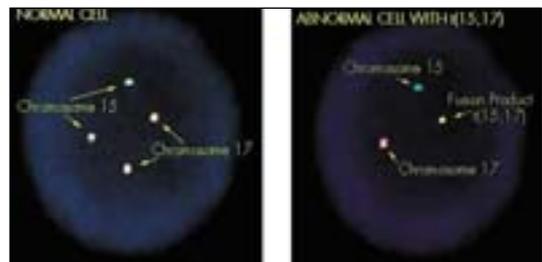


*Diagnóstico de aneuploidías mediante FISH de un embrión de cuatro células. El embrión ha sido hibridado con sondas de los cromosomas 13, 16, 18, 21 y 22, cada uno marcado con diferentes en la señal entre blastómero muestra la dificultad de interpretar los resultados del FISH.*

### FISH para Anomalías Cromosómicas Estructurales

La aplicación de esta técnica ha sido posible debido al desarrollo en los últimos años de sondas específicas de locus. El DGP para detección de translocaciones robertsonianas utiliza un FISH de doble color con una sonda para cada cromosoma implicado, aunque es preferible un FISH de tres colores, con dos sondas para diferentes áreas del cromosoma a estudio.

Las estrategias iniciales de FISH para translocaciones recíprocas estaban basadas en sondas que flanqueaban los puntos de rotura de la translocación. Esto tiene la ventaja de poder discriminar entre embriones normales y embriones con translocaciones equilibradas, pero está limitada por el tiempo necesario para desarrollar las sondas de DNA para cada portador de la translocación.



*Detección de translocación robertsoniana en células en interfase mediante FISH.*

Una aproximación alternativa a este problema es el uso de los corpúsculos polares, los cuales, si se biopsian poco después de la recuperación de los ovocitos, contienen cromosomas en metafase, altamente condensados, y pueden usarse paints cromosómicos específicos para mostrar posición relativa de las regiones involucradas en la translocación. Esta técnica no puede ser usada en blastómeros porque los cromosomas no están en metafase y, por tanto, no se encuentran suficientemente condensados. Corpúsculos polares con un desequilibrio cromosómico implican un cromosoma desequilibrado complementario en el ovocito; corpúsculos polares con un equilibrio cromosómico implican un ovocito complementario con una reordenación cromosómica equilibrada y, por tanto, una descendencia fenotípicamente normal.

Con la aparición de las sondas de DNA para regiones subtelo méricas se perfiló una estrategia general de aproximación a las aberraciones estructurales en el DGP de blastómeros: dos sondas, marcadas con diferente fluorocromo, específicas para los segmentos cromosómicos implicados en la translocación, pueden ser combinadas con una sonda centromérica.

Un problema que plantea el FISH para translocaciones es que polimorfismos clínicamente insignificantes, en los cuales la secuencia de DNA diana está ausente, pueden llevar a un error diagnóstico. Para evitarlo, es necesario probar las sondas de DNA en muestras sanguíneas de ambos progenitores antes de usarse en el DGP.

En general, los posibles fallos del FISH pueden ser el solapamiento de señales y el fallo de la hibridación.

Según la ESHRE, de los 6 casos que se han señalado como errores diagnósticos en el DGP, tan sólo uno se debe a FISH y ocurrió en un caso de sexaje social (DGP=SS). Esto sitúa la eficacia diagnóstica de la prueba en el 99,6% (error del 0,4%).

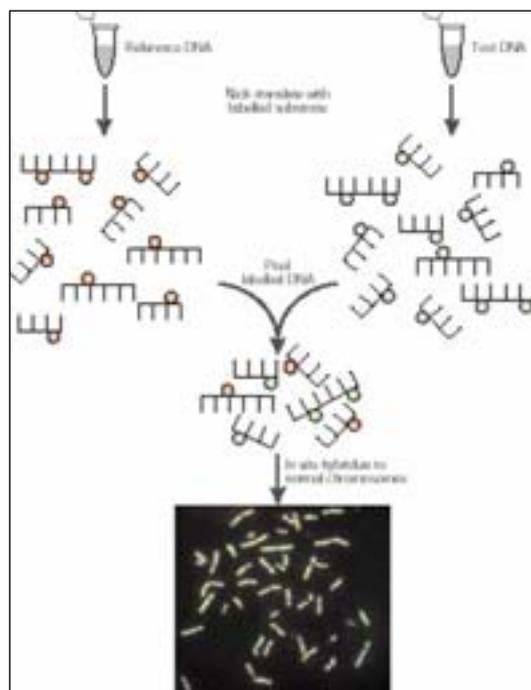
### 3. Técnicas en Desarrollo

#### Hibridación Genómica Comparada (CGH)

Uno de los problemas que plantean las técnicas de FISH es que no posibilitan el estudio del ca-

riotipo celular completo. Tan solo pueden estudiarse un número limitado de cromosomas utilizando el FISH convencional. Un análisis completo del cariotipo necesitaría disponer de cromosomas en metafase, pero, como se ha comentado anteriormente, el DNA de los blastómeros se encuentra en interfase.

Por ello, se han buscado métodos alternativos que permitan un cribado completo del cariotipo. LA CGH permite evaluar el genoma completo para una aneuploidía total o parcial de cualquier cromosoma (Voullaire *et al.*, 1999). Es una técnica, relacionada con el FISH, que en una sola hibridación permite evaluar el número de copias de cada región cromosómica. El DNA de la muestra es comparado con otra muestra previa-



*Hibridación genómica comparada: En esta técnica, las muestras de referencia y para ensayar se marcan con fluorescencia mediante nick translation. Después se hibrida la mezcla de sondas marcadas con un cariotipo normal y se detecta la intensidad relativa de fluorescencia. El software compara las proporciones de fluorescencia verde/roja a lo largo de cada cromosoma e identifica desequilibrios en esta relación, indicativos de un desequilibrio genómico en la muestra en ensayo.*

mente determinada con un cariotipo normal. Ambos se marcan con señales fluorescentes distintas y se hibridan.

Si no existe ningún equilibrio en la muestra, ambos DNA compiten por igual para la hibridación y se obtiene una señal intermedia respecto a los fluorocromos de partida (si, por ejemplo, el DNA muestra se marca en verde y el control en rojo, en este caso tendremos la misma cantidad de DNA rojo y de verde implicados en la hibridación; la señal tras la hibridación se transformará, por ejemplo, en amarilla). Sin embargo, si existe un desequilibrio por exceso (la muestra a diagnosticar contiene más material cromosómico), entonces aparecerá una señal más verde, y si es por defecto, el predominio será rojo (Harper *et al.*, 1999).

Una de las mayores limitaciones del CGH es la cantidad de DNA que se requiere y que obliga prácticamente a amplificar la totalidad del genoma, con los posibles sesgos que esto pueda acarrear. Por otro lado, es una técnica limitada de cara a conocer cambios totales en la ploidía y requiere de dos o tres días para el diagnóstico, con lo que su uso en el DGP queda limitado a la necesidad de criopreservación embrionaria (Voullaire *et al.*, 2002). Además, se ha visto que

sólo las aberraciones que están presentes en una considerable proporción de células (al menos el 50%) son detectables, con lo que la CGH sería una herramienta inadecuada para detectar mosaicismos (Coonen *et al.*, 1998).

En un futuro, con las mejoras de estas técnicas, así como la mejora de los medios de cultivo embrionarios que faciliten el crecimiento *in vitro* más allá de lo que lo hacen en la actualidad, quizá se pueda establecer un diagnóstico de mediante esta tecnología.

### **DNA Microarrays o DNA Chips**

Es un método de análisis molecular con usos potenciales en el DGP, como es el detectar miles de variantes de secuencias en genes previamente definidos (Harper *et al.*, 1999).

Aunque primariamente fue utilizada para el análisis de la expresión génica, estas técnicas podrían utilizarse de rutina en el cribado de mutaciones de cualquier gen en el DGP, así como en enfermedades con heterogeneidad genética en las que existan pocas mutaciones comunes. En el momento actual, limitaciones técnicas como la escasa cantidad de material genético disponible, así como el coste, son elementos que condicionan su uso para el DGP.

## RESULTADOS

---

## ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD

La efectividad de esta técnica se ha valorado principalmente en base a los siguientes parámetros:

1. Número de embarazos logrados por ciclo de estimulación ovárica, por embrión transferible y/o transferido y por transferencia embrionaria realizada (es posible transferir uno o varios embriones en cada transferencia).
2. Porcentaje de aciertos diagnóstico obtenidos o precisión diagnóstica.

### 1. EFECTIVIDAD DEL DGP BASADA EN EL NÚMERO DE EMBARAZOS LOGRADOS POR CICLO DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA, POR EMBRIÓN TRANSFERIBLE Y/O TRANSFERIDO Y POR TRANSFERENCIA EMBRIONARIA REALIZADA

Los datos para la valoración de la efectividad proceden principalmente de los resultados publicados por el Consorcio DGP de la ESHRE (Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología) como parte del grupo de especial interés de ESHRE en Genética Reproductiva. Este grupo se creó en 1997 con objeto de llevar a cabo un estudio de larga duración que analizase la eficacia y la seguridad del DGP. En diciembre de 1999, publicó el primer informe del Consorcio DGP (Geraedts J 1999) conteniendo los datos de la experiencia de 16 centros en los años 1997 y 1998. En el año 2002, (ESHRE 2002) publicaron los datos relativos a la actividad de 25 centros repartidos por todo el mundo.

Además, se han analizado los resultados obtenidos de las series de casos publicadas. Los resultados obtenidos en estas series de casos, han de tenerse en cuenta con precaución, ya que la gran mayoría de ellos han sido incluidos en el registro de la ESHRE, aportan información sobre un número muy limitado de ciclos y forman parte de varias publicaciones. Por ello, al realizar el análisis, sólo se han incluido aquellas publicaciones que cuentan con un número mínimo de 10 ciclos. Los resultados se encuentran en las tablas de evidencia al final del documento (Anexo 4). Cabe destacar que, en su conjunto, los resultados obtenidos no difieren de manera cuantitativa a los obtenidos en el registro de casos de la ESHRE.

A continuación, se exponen los resultados obtenidos en el registro del *Preimplantation Genetic Diagnosis Consortium* de la ESHRE, en su publicación del 2002 (ESHRE 2002).

En esta publicación se recogió información sobre 1561 ciclos de DGP y sobre la historia reproductiva de las parejas del registro. Aunque, el 62% de las mujeres que se sometieron a un DGP habían tenido un embarazo previo, la mayoría no habían tenido hijos. El 20% de las parejas tenían hijos sanos y el 26% tenían hijos afectados por una enfermedad de carácter genético. Un alto porcentaje de estas mujeres había experimentado abortos espontáneos (26%) o abortos terapéuticos (19%) tras un diagnóstico prenatal (DPN).

Los motivos por lo que se solicitó el DGP fueron los siguientes:

- Alteraciones cromosómicas numéricas:
  - Riesgo de aneuploidía (47%)
  - Otros (2%)
- Anomalías estructurales:
  - Translocaciones Recíprocas (39%)
  - Translocaciones Robertsonianas (9%)
  - Inversiones (2%)
  - Deleciones (1%)
- Patologías ligadas al cromosoma X (19%):
  - La más frecuente: Síndrome X Frágil (75 consultas)
- Patologías Autosómicas Recesivas (19%):
  - La más frecuente: Fibrosis Quística (109 consultas)
- Patologías Autosómicas Dominantes (16%):
  - La más frecuente: Distrofia Miotónica (88)
- DGP para selección de sexo por motivos no terapéuticos (2%)
- Otras (1%)

Los datos aportados por la ESHRE sobre las gestaciones logradas sobre el total de ciclos realizados, fueron los siguientes:

Se documentaron un total de 451 gestaciones (diagnóstico mediante PCR en 146 casos y mediante FISH en 305), de las cuales 25 alcanzaron únicamente la fase de embarazo subclínico (aumento de hCG sin datos clínicos de gestación) y 426 sacos fetales siguieron evolucionando (309 embarazos). El 69% fueron embarazos monofe-

tales, 25% gemelares, el 6% trillizos y el 0,3% cuatrillizos.

Durante el primer trimestre se perdieron 47 sacos fetales (47/426; 11%), siendo las causas más frecuentes la desaparición de latido fetal (50%) y el aborto espontáneo (40%). Además, se produjo la desaparición de 20 fetos (5%) por reabsorción por parte de otro feto, lo que resultó en 359 fetos y 266 embarazos.

Las pérdidas producidas en el segundo trimestre constituyeron el 4% (14/359), y fueron originadas por:

- Aborto terapéutico tras DPN: 4 fetos (3 gestaciones).
- Aborto tras amniocentesis (efecto secundario a este procedimiento): 1 feto.
- Aborto espontáneo del 2º trimestre: 5 fetos.
- Otros: 4 fetos.

Además, se realizó la reducción de embarazos múltiples en nueve fetos, (3 de trillizos a gemelos, 4 de trillizos a un solo feto, y 2 de cuatrillizos a gemelos) obteniendo 335 fetos y 256 embarazos siguieron una evolución normal (83% de las gestaciones clínicas al inicio), siendo el 72% monofetales, 25% gemelares y 3% trillizos.

Finalmente, se perdió el seguimiento de 9 embarazos, y de los 247 embarazos resultantes, 32 de ellos no habían finalizado en el momento de la publicación. La conclusión, de 1.561 ciclos, 451 gestaciones produjeron un total de 215 partos, dando lugar a 279 niños vivos sin la enfermedad objeto del DGP.

Los datos publicados por el Consorcio DGP de la ESHRE relativos al porcentaje de gestaciones clínicas obtenidas para cada aplicación del DGP (DGP en general, DGP para el cribado de aneuploidías (AS) y DGP para el sexaje social (SS)) se resumen en la tabla 1.

Para el DGP de patologías heredables se obtuvieron una media de 13,58 ovocitos por ciclo de estimulación ovárica, fertilizándose con éxito el 62,5% de ellos (10.168).

De los embriones aptos para biopsia (8.098), se obtuvo diagnóstico genético en el 83,7% (6.775) (en 213 no se realizó la biopsia correctamente,

Tabla 1. Resultados del DGP

% de embarazos	DGP		
	DGP	DGP-AS	DGP-SS
por ciclo de estimulación ovárica	18%	22%	36%
por embrión transferible	22%	9%	12%
por embrión transferido	11%	12%	21%
por transferencia embrionaria	21%	28%	44%

Fuente: ESHRE, 2002.

mientras que en 1.110 embriones el diagnóstico genético no produjo ningún resultado).

Se transfirieron una media de 2 embriones por ciclo de transferencia embrionaria, obteniéndose una tasa de embarazo por ciclo de DGP del 19% (la misma si se calcula por ciclo de estimulación ovárica). El 11% de los embriones transferidos terminaron en una gestación clínica (latido cardiaco presente).

En DGP para la detección de aneuploidías (DGP-AS) se obtuvieron una media de 13,23 ovocitos por ciclo de estimulación ovárica, obteniendo un total de 10.531 óvulos. De éstos, 9.460 fueron inseminados (89,8%) y 6.641 (63,06%) efectivamente fertilizados. 5.319 embriones fueron biopsiados pero en 94 de ellos (1,76%) la biopsia no se realizó con éxito. Se transfirieron una media de 2,3 embriones por ciclo de transferencia embrionaria, obteniéndose una tasa de embarazo por ciclo de estimulación ovárica del 25%. El 13% de los embriones transferidos terminaron en una gestación clínica (latido cardiaco presente).

#### ➤ ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD POR GRUPOS DE PATOLOGÍAS

Los resultados en la ESHRE sobre efectividad del DGP en función de cada tipo de patología fueron los siguientes:

##### 1. Anomalías cromosómicas estructurales (ACE)

Los resultados parecen ser mejores para las translocaciones robertsonianas (22% para cada ciclo iniciado de estimulación ovárica) seguido de las translocaciones recíprocas. Globalmente, este grupo tendría una tasa de embarazo por ciclo de estimulación ovárica del 17%.

## 2. Trastornos monogénicos

Según los datos de la ESHRE (ESHRE 2002), las indicaciones para las que se realizó el DGP por PCR en el año 2001 fueron, por orden de frecuencia, la fibrosis quística (49 ciclos), distrofia miotónica (33 ciclos), beta talasemia y enfermedad de Huntington (21 ciclos respectivamente), atrofia muscular espinal (17 ciclos) y síndrome de X Frágil (13 ciclos).

Los resultados obtenidos para este grupo de enfermedades fueron los referenciados en la tabla 3.

Según estos datos, las enfermedades ligadas al cromosoma X recesivas parecen tener una mejor respuesta. Sin embargo, al disponer únicamente de los datos del 2001 (9 casos), estos resultados pueden ser menos consistentes que los que se dan para las enfermedades autosómicas dominantes (69 casos en el 2001) o las autosómicas recesivas (91 casos).

## 3. Aneuploidías

En cuanto a la efectividad que presentó el DGP para la prevención de aneuploidías, los resultados publicados por ESHRE en el año 2002 fueron los que figuran en la tabla 4.

Tabla 2. Resultados del DGP para anomalías estructurales

% de embarazos	ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES			
	Translocaciones Robertsonianas	Translocaciones Recíprocas	Otras ACE	TOTAL
por ciclo de estimulación ovárica	22%	18%	16%	17%
por embrión transferible	13%	9%	7%	8%
por embrión transferido	15%	10%	10%	11%
por transferencia embrionaria	29%	23%	20%	21%

Fuente: ESHRE, 2002.

Tabla 3. Resultados del DGP para trastornos monogénicos

% de embarazos	TRASTORNOS MONOGÉNICOS				TOTAL
	Autosómica Dominante	Autosómica Recesiva	Ligada X Recesiva	Ligada al X Dominante	
Nº de embarazos por ciclo de estimulación ovárica	16%	22%	33%	7%	21%
Nº de embarazos por embrión transferible	7%	7%	10%	6%	8%
Nº de embarazos por embrión transferido	10%	11%	17%	8%	11%
Nº de embarazos por transferencia embrionaria	20%	23%	38%	11%	25%

Fuente: ESHRE, 2002.

Tabla 4. Resultados del DGP para aneuploidías

% de embarazos	ANEUPLOIDÍAS				TOTAL
	Edad materna avanzada	Fallo FIV previos	Abortos recurrentes	Otras	
por ciclo de estimulación ovárica	28%	7%	27%	25%	25%
por embrión transferible	11%	3%	9%	9%	13%
por embrión transferido	15%	6%	14%	11%	13%
por transferencia embrionaria	36%	11%	32%	30%	32%

Fuente: ESHRE, 2002.

Por grupos, parece que el grupo de peor pronóstico es el de aquellas mujeres con fracasos repetidos de FIV. Destaca que el resto de grupos tienen tasas altas de embarazo.

## 2. ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD ANALIZADA EN BASE A LA PRECISIÓN DIAGNÓSTICA

En todos los casos en los que se realizó un DGP en la serie ESHRE se confirmó la ausencia de enfermedad en el feto mediante DPN. Las pruebas prenatales realizadas se realizaron mediante FISH en un 40% (122/305) y mediante PCR en 44% (65/146).

Hasta la fecha de publicación de los datos se habían detectado un total de 6 errores diagnósticos, 1 utilizando FISH (cariotipo femenino tras sexaje social) y 5 en el grupo PCR (2 de ellos por sexaje por PCR, cuando actualmente, se usa el

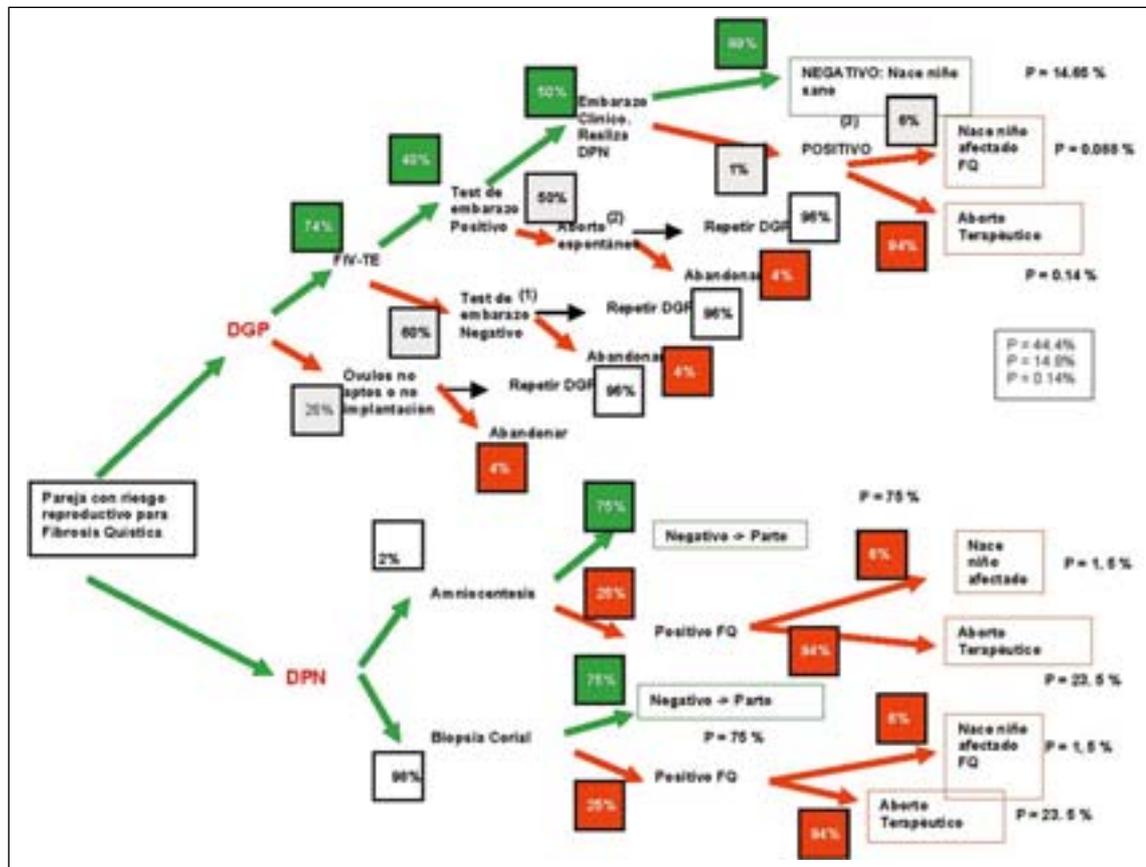
FISH). Cuatro de estos 6 fetos abortaron de forma terapéutica, mientras que dos llegaron a término (1 con fibrosis quística y 1 con retinitis pigmentosa). Además, dos nuevos errores se detectaron de forma postnatal, una tras un aborto en un caso con una translocación compensada (47,XX t(11;22)(q23;q21), y el otro en una trisomía 21 en un ciclo de DGP-AS.

En total, según los datos de la ESHRE 2002, la tasa de errores diagnósticos fue de 2,65% (6/226), siendo mayor en el grupo en el que se utilizó PCR (2,21%) que en el grupo en el que se realizó FISH (0,44%).

## 3. COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD ENTRE DGP Y DPN

En el estudio titulado "Preimplantation genetic diagnosis - an HTA" publicado en el año 2002 por Ingerslev HJ *et al.*, se comparó la efectividad del

Esquema 1. Comparación de los resultados entre el DGP y el DPN para la prevención de la Fibrosis quística



Fuente: Ingerslev HJ *et al.*, 2002. Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment –DACEHTA–).

DGP frente al DPN en cuanto a las probabilidades de éxito para obtener el nacimiento de un niño libre de Fibrosis Quística. Este análisis se resume en el esquema 1. En dicho esquema, se puede apreciar como siguiendo el brazo de DGP, la probabilidad final de que una pareja alcance el objetivo final de tener un niño sin Fibrosis quística es del 14,65%. Sin embargo, también se puede decir, que si la pareja llega al estadio de

embarazo clínico la probabilidad de obtener un niño afectado es del 0,1%.

En el DPN, asumiendo que la práctica totalidad de las mujeres seguirán el procedimiento de biopsia corial, aproximadamente el 75% tendrán un hijo sano, mientras que la probabilidad de requerir un aborto terapéutico es del 23,5% y la probabilidad de que nazca un niño afectado es del 1,5%.

## ANÁLISIS DE LA SEGURIDAD DE LA TÉCNICA

No existen contraindicaciones para llevar a cabo el DGP, excepto aquellas asociadas a la inducción del crecimiento folicular múltiple mediante la hiperestimulación ovárica, o al propio establecimiento de la gestación.

Según los datos aportados por la ESHRE, se obtuvieron datos de un total de 157 gestaciones. Se produjeron complicaciones en el 33% de ellas (52/157): en el 27% en gestaciones de un solo feto, en el 35% de gestaciones gemelares y en el 100% de las gestaciones de trillizos.

Las complicaciones más frecuentes fueron las contracciones prematuras (36%), seguidas del sangrado (21%), y de la rotura prematura de membranas y la hipertensión materna, ambos con 6 casos (11%, respectivamente). Respecto a este último cuadro cabe destacar que a los seis casos en los que se produjo hipertensión materna, se unen 4 casos de pre-eclampsia y 1 de eclampsia (11 casos, en total, asociados a un aumento de la presión arterial materna).

El parto fue por vía vaginal en el 47% de los casos (56% en monofetales, 24% en gemelares), vía cesárea en el 44% de los casos (37% monofetales, 61% en gemelares, y del 100% en gestaciones con tres fetos). Se desconoce la vía de parto en el resto de los casos.

El 76% de los partos se produjeron a término (90% de las gestaciones únicas, 39% de las gemelares, y 40% de las trigemelares) y 17% pre-término (6% de las gestaciones únicas, 44% de

las gestaciones gemelares, y 60% de las gestaciones de trillizos).

De los 279 recién nacidos vivos, 105 eran varones (38%) y 162 mujeres (58%). Este dato no estuvo disponible para 12 niños (4%). La puntuación del test de APGAR sólo estuvo disponible para 131 niños. El 95% (125) tuvo una buena puntuación (APGAR $\geq$ 8), mientras que el 5% tuvo un test de APGAR pobre.

Respecto a las malformaciones, se obtuvieron datos de 180 neonatos. El 93% no presentaba ninguna malformación, mientras que 12 neonatos (7%) presentaron malformaciones: 7 de ellos, consideradas malformaciones mayores (focomiela, quilotorax, luxación congénita de cadera, exencefalia y 5 fetos presentaron malformaciones consideradas como menores (sindactilia, hidrocele testicular, mancha mongólica...).

De los 180 nacidos vivos estudiados, 104 no presentaron complicaciones neonatales (58%) y 76 de ellos si, de los cuales 67 fueron a causa de su prematuridad. Se produjeron un total de 3 muertes neonatales (1 sangrado intracraneal, 1 exencefalia, 1 quilotorax), por lo que la mortalidad neonatal se sitúa según estos datos entorno al 1,6%.

En resumen, los resultados son semejantes a los obtenidos por FIV o ICSI. No existió ninguna complicación directamente relacionada con la técnica.

## RESULTADOS SOBRE NIVEL DE IMPLANTACIÓN Y USO EN ESPAÑA

Tal y como se expuso en el capítulo de "Métodos", hemos realizado una encuesta a los centros de reproducción asistida y a los laboratorios de genética con el fin de conocer el nivel de implantación y uso del DGP en España. Esta encuesta fue enviada durante el mes de mayo de 2003 y las respuestas corresponden al período comprendido entre junio y octubre del mismo año.

La relación de centros de reproducción asistida fue obtenida del catálogo de "Centros de Reproducción Asistida en España" publicado en 2002 (Ministerio de Sanidad y Consumo) y la relación de laboratorios proviene del documento "Servicios de diagnóstico genético para las enfermedades hereditarias en España" (Rueda, 2002).

La tasa global de respuesta a la encuesta fue del 41%, 27% para los centros de reproducción asistida y 70% para los laboratorios de genética.

### 1. RESULTADOS DE ACTIVIDAD DE LOS CENTROS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

De la relación de centros de reproducción asistida se seleccionaron los 125 de ellos, habiendo declarado realizar fecundación *in vitro* (FIV), ya que este procedimiento es imprescindible para realizar DGP. De estos 125, se descartaron 9 al no encontrarse en activo en el momento de realización de la encuesta. El número de centros a los que finalmente se envió la encuesta, su titularidad, la tasa de respuesta y su clasificación según realicen o no DGP se resume en la tabla 5.

Así, se enviaron 116 encuestas a centros de reproducción asistida de los que recibimos contestación de 32 (27%), de los cuales 5 (23%) eran centros públicos y 27 (29%) privados.

Todos los centros que contestaron, excepto uno, eran de titularidad privada. El otro centro está catalogado en el catálogo de centros como "otras entidades públicas". Con el fin de interpretar correctamente esta expresión se contactó con el centro en el que nos informaron que este centro tiene un convenio especial en el que la titularidad se comparte entre varias entidades públicas y en el que el tratamiento con DGP se subvenciona en parte por fondos públicos (fase de fecundación *in vitro*), aunque los pacientes financian las sondas necesarias para la realización del diagnóstico genético.

#### ➤ 1. a. CENTROS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA QUE REALIZAN DGP

Entre los 116 centros que contestaron a la encuesta, 13 declararon que realizaban el DGP en el momento de la encuesta.

Dentro de ellos hay que distinguir dos tipos:

- Aquellos que realizan el proceso de DGP completo (FIV y diagnóstico genético): 5 centros.
- Los que realizan en el centro la parte correspondiente a la FIV, envían las muestras a laboratorios externos para que realicen el diagnóstico genético: 8 centros.

Entre los 8 centros que realizan parte del procedimiento, 5 tienen intención de incorporar esta fase a su centro en breve y alegan que están pendientes de la puesta a punto de la técnica, de que

Tabla 5. Centros encuestados, tasa de respuesta y características

	N.º centros encuestados	N.º centros que contestan (%)	Centros que realizan DGP	Centros que no realizan DGP
CENTROS PÚBLICOS	22	5 (23%)	1*	4
CENTROS PRIVADOS	94	27 (29%)	12	15
<b>TOTAL</b>	<b>116</b>	<b>32 (27%)</b>	<b>13</b>	<b>19</b>

\* catalogado como "otras entidades públicas"

el número de casos lo haga factible o de disponer de espacio, material y personal suficiente.

En la tabla 6 se expone la actividad declarada por 12 centros que realizan DGP de forma completa o parcial. Otro centro que entra en esta categoría se expone aparte (tabla 7) ya que, aunque sus datos de actividad remitidos no coinciden en el formato ni en el periodo de actividad analizado con el resto de centros, el significativo volumen de actividad nos ha llevado a decidir su inclusión.

En los 12 centros de Reproducción Humana Asistida de la tabla 6 que han contestado a la encuesta, 212 parejas solicitaron el DGP. Estos cen-

tros han aportado información sobre los motivos de la solicitud relativos a 153 de ellas. Entre estos motivos, destacan los abortos de repetición por sospecha de aneuploidías (74 casos), anomalías estructurales (48 casos), enfermedades ligadas al cromosoma X (23), por enfermedades autosómicas dominantes (4) y otros 4 casos para que el neonato sea inmunológicamente compatible con un hijo previo que precisa de un transplante.

De los 212 casos que solicitaron la técnica, ésta se realizó finalmente en 115. De estos casos no disponemos información completa sobre la tasa de embarazo y nacimientos durante el año 2002, ya que sólo se declararon por estos centros 2

**Tabla 6. Actividad de los centros que declararon realizar DGP (excepto centro 85)**

Código centro	DGP completa o parcial	Titularidad	N.º solicitudes 2002	DGP realizados 2002	N.º embarazos viables	N.º nacimientos	Patología por la que solicitan DGP
7	Parcial	Pública (mixta)	37	32	N.C.	N.C.	E: 8 A.R.: 12 L.X.: 5
6	Parcial	Privada	83	52	N.C.	N.C.	E: 18 A.R.: 50 L.X.: 10
5	Parcial	Privada	2	1	N.C.	N.C.	E: 2
3	Parcial	Privada	5	3	N.C.	N.C.	A.R.: 2 A.D.: 1
2	Parcial	Privada	3	0	N.C.	N.C.	A.R.: 3
9	Parcial	Privada	9	3	N.C.	N.C.	E:3
30	Parcial	Privada	0	0	N.C.	N.C.	0
10	Parcial	Privada	0	0	N.C.	N.C.	0
1	Completa	Privada	1	1	0	0	A.R.: 1
4	Completa	Privada	0	0	0	0	0
3	Completa	Privada	62	19	2	N.C.	E: 2 A.R.: 4 L.X.: 5 A.D.: 3 HLA: 4
2	Completa	Privada	10	4	0	0	E: 5 A.R.: 2 L.X.: 3
<b>TOTAL</b>			<b>212</b>	<b>115</b>			<b>E: 38 A.R.: 74 L.X.: 23 A.D.: 4 HLA: 4</b>

N.C.: NO CONTESTA.  
A.R.: ABORTOS DE REPETICIÓN/SOSPECHA DE ANEUPLODIAS.  
A.D.: ENFERMEDADES AUTOSÓMICAS DOMINANTES.

E: ANOMALÍAS GENÉTICAS ESTRUCTURALES.  
L.X.: ENFERMEDADES LIGADAS AL CROMOSOMA X.  
HLA: HISTOCOMPATIBILIDAD HLA.

embarazos viables y ningún nacimiento, pero es necesario considerar que sólo 4 centros contestaron a esta parte de la encuesta.

Entre las parejas que solicitaron la realización del DGP en estos centros de reproducción asistida, en 97 casos se decidió finalmente no realizar el procedimiento. Los motivos aducidos para ello fueron los siguientes:

- 16 parejas decidieron posponer el procedimiento.
- 6 decidieron no llevarlo a cabo por motivos económicos.
- 5 casos presentaron respuesta ovárica insuficiente por lo que no fue posible realizarla.
- 5 por existir problemas legales (histocompatibilidad HLA) en el momento de la solicitud.
- 4 con considerar baja la probabilidad de éxito de la técnica.
- 4 por presentar embarazos espontáneos.
- 1 por enfermedad genética no susceptible de ser prevenida por DGP.

Además, otras 38 parejas se encontraban en el momento de la encuesta en lista de espera para la realización de la técnica.

El centro de Reproducción que ha enviado información sobre su actividad con otro formato (Tabla 7), ha declarado haber realizado 657 ciclos durante el año 2003, pero no aclaran en cuántas mujeres se realizó este proceso. Los motivos por los que se realizó DGP durante el año 2003 fueron en 173 casos por sospecha de aneuploidías, en 38 por anomalías estructurales y en 17 por enfermedades ligadas al sexo. No es posible conocer el número total de embarazos y nacimientos derivados de esta actividad ya que estos datos han sido aportados únicamente en forma de porcentajes.

#### ➤ 1. b. CENTROS DE RHA QUE NO REALIZAN DGP

Un total de 19 centros de RHA declararon que no realizaban el DGP.

Los motivos aducidos para no realizarlo fueron los siguientes:

- La escasa demanda de la técnica en el 66,7%.
- No disponer de un laboratorio de genética en el 38,9%; no disponer de suficientes recursos humanos en el 22,2%.
- La complejidad de la técnica en el 22%; la falta de recursos materiales en el 16,7%; el alto coste de la técnica en el 11,1%.
- La insuficiente efectividad del procedimiento en el 11,1%.

De estos 19 centros de RHA 13 (71%) no han recibido ninguna demanda para la realización de la técnica y el 66,7% de ellos no tiene previsto implantar la técnica en sus centros.

Entre aquellos que recibieron solicitud para la realización de este procedimiento, se completaron un total de 57 demandas por los siguientes motivos:

- Enfermedades ligadas al cromosoma X 19 casos (33,33%):
  - hemofilia A en 8 casos,
  - síndrome de X frágil en 2 casos,
  - otros 8 casos.
- Abortos de repetición en 17 casos (30%).
- Fibrosis quística en 10 (17,5%).
- Fracaso de implantación en 4 (7%).
- Por translocaciones robertsonianas en 3 (5%).
- Otras anomalías cromosómicas estructurales en 3 (5%).
- Distrofia miotónica en 1 caso (2%).
- Corea de Huntington en un caso (2%).

Tabla 7. Actividad del centro que declaró con formato diferente al resto

Código centro	DGP completa o parcial	Titularidad	N.º solicitudes 2002	Ciclos en los que se realizó DGP 2002	N.º embarazos viables	N.º nacimientos	Patología por la que se realizó DGP
85	Completa	Privada	N.C.	657	N.C.	N.C.	A.R: 173 E: 38 L.X: 17

N.C.: NO CONTESTA.

A.R.: ABORTOS DE REPETICIÓN/SOSPECHA DE ANEUPLODÍAS.

E: ANOMALÍAS GENÉTICAS ESTRUCTURALES.

L.X.: ENFERMEDADES LIGADAS AL CROMOSOMA X.

32 de estas parejas demandantes fueron derivadas a otros centros que realizan la técnica, siendo remitidas 29 (90,6%) de ellas a centros de reproducción estatales y los tres restantes (9,3%) fueron derivados a otros estados como Bélgica o Israel.

## 2. RESULTADOS DE ACTIVIDAD DE LOS LABORATORIOS DE GENÉTICA

Como hemos comentado anteriormente, de los 56 laboratorios encuestados recibimos respuesta de 39 (70%).

El 97,4% de los centros que respondieron a la encuesta, no realizaban DGP. Únicamente un centro ha aportado información completa sobre su actividad ya que otro laboratorio de referencia aportó sólo los datos referentes a la biopsia de corpúsculo polar.

Los laboratorios de genética que no realizan esta técnica, adujeron los siguientes motivos:

- Insuficientes Recursos Humanos: 18 (47,4%).
- Escasa demanda: 16 (42,1%).
- Insuficientes Recursos Materiales: 15 (39,5%).
- No disponer de servicio de reproducción asistida: 15 (39,5%).
- Complejidad de la técnica: 7 (18,4%).
- Insuficiente efectividad demostrada: 2 (5,3%).
- Razones éticas: 1 (2,6%).
- Otros:
  - Falta de interés del equipo en este campo,
  - Desconocimiento y falta de información en temas genéticos.

El único laboratorio que declaró su actividad expuso haber realizado un total de 25 DGP. Las patologías estudiadas fueron las siguientes:

- Enfermedades ligadas al X: 6 casos:
  - Distrofia Muscular de Duchenne: 5 casos.
  - Retinosis Pigmentaria: 1 caso.

- Enfermedades Autosómicas recesivas: 1 caso:
  - Fibrosis Quística: 1 caso.
- Enfermedades Autosómicas dominantes: 6 casos:
  - Corea de Huntington: 6 casos.
- ACE: 12 casos:
  - Translocaciones :10 casos.
  - Inversiones: 2 casos.
- Otras enfermedades:
  - Trisomías/ Monosomías en gestaciones previas: 5 casos.
  - Abortos de repetición: 5 casos.

## 3. CONCLUSIÓN

Sobre el nivel de implantación y uso de la técnica en el Estado español y según los resultados de la encuesta con una tasa de respuesta del 40%, 13 centros de RHA ofertan actualmente el DGP en el Estado español.

De éstos, 5 realizan el proceso completo, es decir FIV más diagnóstico genético, lo que supone que la mayoría mandan la muestra embrionaria a un laboratorio exterior al centro para que se realice el diagnóstico genético.

En los centros que envían las muestras a laboratorios externos para el diagnóstico genético, existe una clara tendencia a enviar las muestras a un mismo laboratorio de referencia en Cataluña que recibe el 91% de las muestras de los centros que contestaron a este cuestionario.

En cuanto a la patología por la que se solicita DGP, cabe destacar el amplio papel que desempeñan los abortos de repetición, y más concretamente las alteraciones cromosómicas numéricas (aneuploidías). Esto concuerda con los datos publicados por el registro de la ESHRE, en el que las aneuploidías constituyen un gran bloque que es analizado diferenciadamente.

## ANÁLISIS DE LOS ASPECTOS ECONÓMICOS

### 1. ESTIMACIÓN DE LA DEMANDA DE DGP PARA EL SÍNDROME DE X FRÁGIL

El objetivo de este cálculo busca dar a conocer la demanda potencial de DGP, para una enfermedad específica, como es el Síndrome de X Frágil.

Para el cálculo de la demanda potencial, se ha utilizado, la estimación de la prevalencia de portadoras de Síndrome de X Frágil aportado por Platteau (Platteau *et al.*, 2002) y los datos aportados por el Instituto Nacional de Estadística del último censo realizado en España (2001). Se ha utilizado la población española de mujeres entre 25 y 35 años, porque la población que acude a DPN con esta patología se sitúa en ese rango de edades. La prevalencia de mujeres portadoras de Síndrome de X Frágil se sitúa en una de cada 250 mujeres

(0.004), y el censo de mujeres en el rango de 25 a 35 años es de 3.701.775 mujeres.

### 2. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Mediante la búsqueda sistemática de la literatura se obtuvieron 14 artículos relacionados con el análisis económico del DGP. De éstos se seleccionaron tres en función de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión (ver página 10).

El estudio realizado por Ingerslev (Ingerslev HJ - DACEHTA, 2002) en el se realiza un análisis del coste de implantación del diagnóstico genético preimplantacional en Dinamarca y lo comparan con el DPN para la prevención de la fibrosis quística. Para ello realizan un análisis de minimización

Tabla 7. Cálculo de la demanda potencial de DGP para el síndrome de X frágil

	Pobl. Mujeres 15-49 años (1)	Estim. Portadoras SFX (2)	Pobl. Mujeres 25-35 años (1)	Estim Portadoras SFX (25-35 años) (2)	Tasa Bruta Fecundidad (3)
Total estado	10.588.760	1.516	3.701.775	530	3,58
Andalucía	1.947.642	315	670.561	108	4,04
Aragón	288.401	37	98.824	13	3,23
Asturias (Principado de)	267.364	25	87.116	8	2,34
Baleares (Illes)	223.377	39	81.151	14	4,37
Canarias	474.948	75	174.356	27	3,94
Cantabria	138.880	15	46.060	5	2,79
Castilla y León	586.275	66	196.269	22	2,83
Castilla-La Mancha	425.295	67	145.894	23	3,94
Cataluña	1.628.453	238	578.295	85	3,66
Comunidad Valenciana	1.080.770	155	377.707	54	3,58
Extremadura	256.941	39	85.992	13	3,82
Galicia	669.883	73	228.122	25	2,71
Madrid (Comunidad de)	1.500.306	217	546.475	79	3,62
Murcia (Región de)	316.480	56	113.135	20	4,42
Navarra (Cdad. Foral de)	139.311	20	49.620	7	3,65
Euskadi	538.601	64	185.911	22	2,96
Rioja (La)	68.576	9	23.518	3	3,41
Ceuta y Melilla	37.257	9	12.769	3	5,85

(1) Fuente: INE. Censo 2001.

(2) Prevalencia estimada de portadoras: 1/250 (Platteau *et al.*, 2002). Indicador calculado: Pob mujeres \* Prevalencia de portadoras \* tasa de fecundidad.

(3) Tasa Bruta de Fecundidad: número de nacimientos por 100 mujeres entre 15 y 49 años. La población está calculada a 1 de julio 1998. Fuentes: INE, Movimiento.

Fuente: Instituto Nacional de Estadística Copyright INE 2003.

de costes y dos análisis coste-efectividad. Según el análisis de minimización de costes el coste total del DGP (hasta tres ciclos de implantación) supone 112.390 coronas danesas \* (835.844,43€) frente al del DPN (hasta tres embarazos) que se estima en 78.608 coronas danesas\* (584.607,70€). Este coste total incluye el coste del tratamiento de la fibrosis quística a lo largo de su vida del nacido.

Otro estudio a tener en cuenta es el de Lavery (Lavery SA *et al.*, 1999) analiza la demanda y el coste de implantación del diagnóstico genético preimplantacional en el Reino Unido. La inversión que se requiere para un programa de DGP (con PCR y FISH), como coste a añadir a un centro de Reproducción Humana Asistida en el que ya se realiza fertilización in vitro, es significativa tanto en términos de personal altamente entrenado como

de inmovilizado. Los autores estiman un coste añadido de implantación del DGP de 139.000£ (221.382,79€), con unos gastos de mantenimiento (incluidos coste de personal) de 55.000 £/año (87.597,51€/ año) según precios del año 1999 y valor del cambio de divisa de 1 £=1,594€.

Por último mencionar el estudio realizado por Bassas (Bassas L. *et al.*, 1999) en el que analizan los costes de las diversas técnicas de DGP (PCR/ FISH) en Cataluña, como las biopsias embrionarias (210,35€), estudios previos de hibridación in situ para la valoración de factores de riesgo (300,51€), caracterización citogenética para la determinación del sexo embrionario (901,52€), caracterización molecular en portadores de enfermedades hereditarias (1.051,77€), FIV (3.305,57€) e ICSI (450,76€), según precios del año 1999.

Tabla 8. Diagnóstico genético preimplantacional (DGP-ciclo). Desglose de recursos

Fases	Material
1. Consulta	-
2. Análisis laboratorio previos Cariotipo, análisis bioquímicos, etc.	Medios de cultivo, tubos, reactivos, portas, sueros, etc.
3. FIV aspiración	
• Estimulación hormonal	Hormonas (farmacia)
• Aspiración ovocitos vía vaginal, bajo control ecográfico	Horas quirófano Estancia hospitalaria (unas 5-8 horas)
• ICSI	Medios de cultivo, placas Pipeta microinyección Microscopio y micromanipulador del ICSI
• Biopsia embrionaria	Micropipeta o microscopio de aspiración
• Fijación	Según método
4. Diagnóstico genético	
• PCR (Caracterización molecular en portadores de enfermedades hereditarias)	Tubos, Taq polimerasa, primers, reactivos electroforesis, ...
• FISH (Caracterización citogenética para la determinación del sexo embrionario y de portadores de anomalías cromosómicas)	Sondas de FISH
5. FIV transferencia	Quirófano Hospitalización Material fungible Sondas
6. Diagnóstico prenatal (DPN)	
7. Aborto espontáneo + legrado, o Embarazo a término (Parto normal), o Embarazo a término (Cesárea) o Interrupción embarazo terapéutico	

Fuente: elaboración propia

\* Fecha valor 11/11/03, 1 corona danesa = 7,437€

### 3. ANÁLISIS DE MINIMIZACIÓN DE COSTES DE LAS DIFERENTES TÉCNICAS A ESTUDIO

#### ➤ COSTE DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIM-PLANTACIONAL

Al objeto de calcular el coste del procedimiento del DGP, previamente se realiza un desglose de los recursos necesarios en cada fase del proceso. (Ver tabla 8), para posteriormente valorarlos en términos monetarios.

El DGP usando la técnica del PCR presenta un coste total de 4.639,26€ y en caso de utilizar la técnica FISH es de 4.462,71€ (ver tabla 1 anexo 7).

Es práctica habitual que después de un DGP se realice un DPN, 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% (ver tabla 1 anexo 7).

Una vez realizados ambos diagnósticos (DGP y DPN), el resultado final puede derivar en un aborto espontáneo con legrado, en un embara-

zo a término con parto normal, un embarazo térmico o cesárea o en una interrupción terapéutica del embarazo. La variación del coste final según estas posibilidades se resume en las tablas 9 y 10 (ver tabla 1 del anexo 7).

#### ➤ COSTE DEL PROCEDIMIENTO DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL (DPN-CICLO). COSTE PROCEDIMIENTO. AÑO 2004

Otra alternativa a valorar es el Diagnóstico prenatal. La valoración económica del DPN da como resultado un subtotal de 1.645,15€ con el uso de la técnica PCR y de 1.468,60€ con la técnica FISH.

Si valoramos el resultado final del procedimiento, en el que incluimos los diferentes posibilidades de finalización de la gestación (aborto espontáneo con legrado, embarazo a término con parto normal, embarazo a término con cesárea, interrupción embarazo terapéutico), la variación en el coste se resume en las tablas 11, 12 y en la tabla 2 del anexo 7.

Tabla 9. Coste final del DGP por PCR según posibilidades de finalización de gestación (incluida la confirmación con DPN)

DGP (por PCR)	Coste final (€)
Aborto espontáneo con legrado	7.554,45
Embarazo a término con parto normal	7.755,25
Embarazo a término con cesárea	8.571,01
Interrupción terapéutica del embarazo	7.554,45

Tabla 10. Coste final del DGP por FISH según posibilidades de finalización de gestación (incluida la confirmación con DPN)

DGP (por FISH)	Coste final (€)
Aborto espontáneo con legrado	7.201,35
Embarazo a término con parto normal	7.402,15
Embarazo a término con cesárea	8.217,91
Interrupción terapéutica del embarazo	7.201,35

Fuente: Tarifas de facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza (Svs), Grupo de trabajo de Barcelona del estudio de Matorras R. *et al.*

Tabla 11. Coste final del DPN por FISH según posibilidades de finalización de gestación

DPN (por PCR)	Coste final (€)
Aborto espontáneo con legrado	2.915,19
Embarazo a término con parto normal	3.115,99
Embarazo a término con cesárea	3.931,75
Interrupción terapéutico de embarazo	2.915

Fuente: Tarifas de facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza (Svs) y Grupo de trabajo de Barcelona.

Tabla 12. Coste final del DPN por FISH según posibilidades de finalización de gestación

DPN (por FISH)	Coste final (€)
Aborto espontáneo con legrado	2.738,76
Embarazo a término con parto normal	2.936,56
Embarazo a término con cesárea	3.755,32
Interrupción terapéutico de embarazo	2.738,76

Fuente: Tarifas de facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza (Svs) y Grupo de trabajo de Barcelona.

Un desglose de los tiempos de personal de cada una de las fases del proceso figura en el anexo 7 tabla 3.

➤ **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 13 y 14) 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. La vida útil de este tipo de inmovilizado es de 12 años, al

**Tabla 13. 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
<b>TOTAL</b>	<b>151.905,45</b>		

Fuente: estudio de Lavery S.A. IVI de Valencia.

cabo de los cuales se estima que es necesario cambiar por quedar obsoletos.

**4. CONCLUSIÓN**

- 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€.
- 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 durante el año 2004 es de 151.905€ con PCR y 130.264€ con FISH.

**Tabla 14. 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
<b>TOTAL</b>	<b>130.264,34</b>		

Fuente: estudio de Lavery S.A. IVI de Valencia.

## ASPECTOS ORGANIZATIVOS DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL

### 1. FASE PREVIA: EL CONSEJO GENÉTICO

El DGP, así como el DPN o cualquier otro acto clínico relacionado con técnicas genéticas, ha de ser precedido por una Consulta de Consejo Genético. Habitualmente, se trata de consultas en las que la pareja expresa su deseo de tener hijos sanos, de planificar su descendencia sin riesgos, y por eso en muchos Centros la llaman "Consulta de Consejo Genético-Reproductivo". Es a este tipo de consultas a las que nos vamos a referir, y no a otro tipo de solicitud de DGP para otros fines como pudiera ser el querer tener hijos sanos para un trasplante a otro hijo previo, etc., dado que este tipo de actos es extremadamente infrecuente; no así el asesoramiento reproductivo.

La Consulta de Consejo Genético es un acto clínico-médico por el cual la pareja es informada de sus riesgos, de sus posibilidades reproductivas y de los medios que la Medicina moderna les ofrece para poder tener una descendencia normal. Las clínicas que ofrecen FIV y DGP tienen que informar de una forma objetiva y completa de todas las posibilidades reproductivas que tiene la pareja en función de sus riesgos, y no sólo del DGP. Deberá ser la pareja la que tenga la última palabra, siempre y cuando autoricen el acto resultante con su consentimiento informado firmado, en total autonomía y libertad de decisión. Pero si la pareja tiene el derecho de decidir, también el Centro tiene el derecho de rehusar el acto médico, si lo que la pareja ha escogido conlleva demasiado riesgo o no es éticamente aprobado en ese Centro. En una palabra, la decisión final reproductiva ha de ser una decisión meditada y conjunta entre el/los consultantes y el consultor del Centro correspondiente. Por ello, y por la gran variedad de riesgos diferentes en función de la patología genética, cada Consulta de Consejo Genético es única y personalizada y ha de tener en cuenta numerosos parámetros. Básicamente, la Consulta debería desarrollarse en tres partes:

1ª Parte: en donde se estudian y valoran todos los factores genéticos y no genéticos de la pareja consultante, entre ellos:

1. El tipo de enfermedad por la que consultan: mendeliana, cromosómica, multifactorial etc.

2. El modo de transmisión de la enfermedad hereditaria de la que uno o los dos miembros de la pareja son portadores y/o afectados: autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X, mitocondrial, etc.
3. Los estudios previos cromosómicos, bioquímicos o moleculares que diagnostican exactamente la patología a estudio: deleción, mutación puntual, amplificación, translocación, etc.
4. La penetrancia y expresividad del defecto, el posible efecto de anticipación, etc.
5. El riesgo de recurrencia de la enfermedad en la familia.
6. La edad de la mujer (futura gestante) de la pareja consultante.
7. La paridad anterior: si ha tenido hijos previos, cuántos y de qué tipo: normales, afectados, abortos, etc.
8. Si han tenido previamente problemas de infertilidad.
9. El nivel socio-económico y cultural de la pareja y de su familia.
10. El componente religioso y sus creencias.

2ª Parte: explicación de los avances de la Medicina y de las opciones que se les da.

Una vez se estudian, explican y valoran los diez parámetros previos, se pasa a explicar la posibilidad de DGP, DPN u otras opciones reproductivas: donación de gametos, adopción, etc.

3ª Parte: la Metodología.

Y finalmente, hay que explicar los "pros" y "contras" de cada tipo de opción reproductiva posible para cada pareja. Entre ellos

1. La metodología del laboratorio.
2. La actuación ginecológica.
3. Los riesgos de la/las pruebas (psicológicos y físicos).
4. Los tratamientos de la gestante y sus riesgos.
5. Las posibilidades reales de embarazo.
6. La fiabilidad (especificidad y sensibilidad) del diagnóstico, etc.

Si, como resultado de tomar en cuenta todo esto en la Consulta de Consejo Genético, la pareja de una forma libre y sin presiones, opta por ejemplo por el DGP y firma su Consentimiento informado,

el Consultor Genético podrá sentirse satisfecho de que su trabajo ha sido ético y profesionalmente irreprochable. Pero tristemente esto no suele suceder así como a continuación veremos.

## 2. AUTORIZACIÓN DE LOS CENTROS Y DE LOS EQUIPOS MÉDICOS

La complejidad de lo anteriormente expuesto implica necesariamente una profunda, completa y reglada formación en todos los campos de la Genética y en su relación con la Reproducción asistida, pero esto no es así en el Estado Español. En otros países de nuestro entorno como Francia, Países Bajos, Alemania, Suiza y en algunas regiones del Reino Unido, la Genética Clínica o Médica está considerada como una especialidad sanitaria, y los futuros especialistas han de formarse en las distintas áreas que abarcan la misma: dismorfología, diagnóstico prenatal y preimplantacional, oncología, citogenética y diagnóstico molecular, por mencionar los más significativos. Pero en España no se dispone todavía de una especialidad en Genética, y el trabajo que realizan los profesionales en este campo no tiene reconocimiento oficial por parte del Estado, ni existe tampoco ningún tipo de regulación ni para los laboratorios ni para las Consultas de Consejo Genético. Aun así, varios cientos de profesionales (médicos, biólogos y algunos farmacéuticos y químicos) llevan años dedicándose en el Estado español a la Genética Clínica en sus distintos campos de aplicación (consultas, laboratorio, etc.), y se han agrupado en una Asociación, la AEGH (Asociación Española de Genética Humana) que intenta paliar ese vacío legal otorgando unas Acreditaciones a los profesionales que llegan a una cierta puntuación.

Pero es importante subrayar, que el hecho de que no haya titulaciones ni formación reglada no es sólo un tema corporativo o profesional, sino que es un problema que afecta a toda la sociedad, ya que sin regulación de ningún tipo, la Genética es tierra de nadie y los laboratorios privados (con ánimo de lucro) pueden copar el mercado (la mayoría de los Hospitales públicos españoles contratan estos servicios por no poder tener genetistas). Además, en los propios Hospitales públicos, al no poder exigirse una especiali-

dad, existen dudas sobre si el genetista es un profesional con sólida formación. Y ello como hemos dicho, es aplicable tanto al profesional como al laboratorio que realiza los tests, al no existir laboratorios acreditados. Todo ello redundaría en que los pacientes que acuden a un servicio de Genética no tengan cierta referencia respecto a si sus diagnósticos van a estar bien hechos y no recibiendo en muchos casos ninguna explicación de por qué se realiza tal o cual test.

Además, la Ley 35/1988 sobre técnicas de reproducción asistida establece en el apartado de los recursos humanos que se requiere un médico, especialista en obstetricia y ginecología, con formación y experiencia en reproducción humana y fertilidad. Sin embargo no se especifica en ningún lugar el tipo de formación ni la reglamentación de la misma. La subespecialidad en Reproducción Humana en nuestro país no ha sido aún creada. Sin embargo, en el ámbito internacional existen diversos programas formativos acreditados como el elaborado por la IFFS (*International Federation of Fertility Societies*), en el que existe representación española, y a nivel europeo, el elaborado conjuntamente por la ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) y el EBOJ (*European Board of Obstetrics and Gynecology*). Desde la Sociedad Española de Fertilidad se han hecho diversas propuestas al respecto.

En el mismo sentido, la mencionada ley precisa que se necesita una persona licenciada en Ciencias Biomédicas (Medicina, Veterinaria, Farmacia, Biología o Química), con formación y experiencia en Biología de la Reproducción, pero tampoco se especifica el tipo o reglamentación de la misma. Tampoco existe la subespecialidad en Biología de la Reproducción/ Embriología Humana, a pesar de las numerosas reivindicaciones de las sociedades y profesionales involucrados (Asociación para el estudio de la Biología de la Reproducción, Sociedad Española de Fertilidad, Federación de Asociaciones para el estudio de la Reproducción).

En conclusión, urge una normativa tanto estatal como autonómica, que:

1. Regule tanto la formación en Genética Clínica, como las formaciones en Reproducción

Humana y Biología de la Reproducción/ Embriología Humana.

2. Autorice centros, estableciendo requisitos para ello (como se ha hecho para los Centros de Reproducción Asistida) y que, a partir de

ahí se vele por el buen funcionamiento de estos centros asegurando un control permanente por parte de las autoridades autonómicas y estatales, inspeccionando el trabajo diario de dichos centros.

## CUESTIONES ÉTICAS DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL

Es evidente que las intervenciones técnicas que tienen que ver con el principio y con el final de la vida generan un intenso debate moral en todas las sociedades actuales. La utilización de la técnica del DGP, en la que se toman decisiones sobre el principio de la vida, no escapa a este debate. Algunos de los argumentos que en ocasiones se utilizan para criticar su aplicación, tienen que ver con planteamientos culturales o creencias religiosas determinados.

En este trabajo, los aspectos éticos de los que hablaremos eluden, intencionadamente, planteamientos religiosos concretos y se enmarcan en lo que suele considerarse como una ética civil o social. Es importante, además, señalar que la información que aparece en las páginas posteriores no pretende valorar éticamente esta técnica, sino que únicamente pretende ser una recopilación de las cuestiones éticamente controvertidas que tienen que ver con el DGP, y que ya han sido previamente señaladas por otros autores. Para algunos conflictos, incluiremos algunas de las conclusiones éticas a las que han llegado grupos internacionales que sí han realizado un diagnóstico ético de algunos de los problemas que se comentan.

### 1. LA TÉCNICA DEL DGP Y LA SELECCIÓN DE EMBRIONES

El principal beneficio de la técnica de DGP es que maximiza la probabilidad de tener descendencia sana en parejas con riesgo de transmitir una patología genética, disminuyendo enormemente el riesgo de abortos espontáneos o de tener que contemplar la interrupción del embarazo tras la obtención de un resultado adverso en un Diagnóstico Prenatal. El incremento de la eficiencia para obtener embarazos que lleguen a término en parejas con fracasos repetidos en ciclos de reproducción asistida es, sin duda, otro de los beneficios destacables tanto desde un punto de vista individual como social, toda vez que en las sociedades occidentales se está produciendo un paulatino incremento en la edad reproductora y, consecuentemente, un aumento de los riesgos de producir gametos con alteraciones cromosómicas.

No cabe duda de que para las parejas que mediante esta técnica logran traer al mundo niños no afectados, el procedimiento resulta beneficioso, pero obviamente no lo es para todos.

Para los grupos denominados pro-vida o antiabortistas, ésta nueva metodología diagnóstica no es ética ya que la vida comienza con la concepción. Para ellos, los embriones son personas y como tales tienen derechos, entre ellos el derecho a la vida y, por lo tanto, el derecho a nacer. Según este planteamiento, puesto que los embriones son personas vivas, tenemos la obligación de protegerlos o de lo contrario cometeremos un acto de homicidio. Para estos grupos los embriones no pueden ser utilizados para cualquier propósito, ni siquiera para ayudar a parejas infértiles, debido a que no es posible obtener el consentimiento informado de un embrión. Consideran que no deberíamos manipular la vida y que la aplicación del DGP tiene propósitos eugenésicos.

Aunque el término "eugenesia" puede tener diferentes acepciones, originalmente se acuñó en relación a los factores que podían mejorar o perjudicar las cualidades de las poblaciones humanas desde el punto de vista físico o mental (Galton, 1883). Ya entonces se diferenció entre la eugenesia positiva, la que favorece al máximo las constituciones genéticas óptimas, y la eugenesia negativa, que pretende eliminar los defectos genéticos de las poblaciones humanas. La selección de embriones tras DGP, el aborto terapéutico o el control de la natalidad de individuos transmisores de patologías genéticas, son consideradas, en este contexto, técnicas aplicables en la eugenesia negativa.

Los que se oponen a los planteamientos antiabortistas alegan, sin embargo, consideraciones diferentes. Cuestionan que los embriones sean personas. De hecho consideran que los embriones preimplantados son un conjunto de células totipotenciales que crecen *in vitro* y que, cuando son transferidos al útero, tienen potencialidad para convertirse en un ser humano. Argumentan que, por ello, merecen todo respeto y cuidado, como si fuesen personas, aunque realmente no

lo sean. Consideran que su eliminación no constituye un homicidio, ni tan siquiera la muerte de una persona, ya que de ser así deberían tener servicios funerarios.

En cuanto a su implicación en medidas eugenésicas, los que defienden la utilización del DGP argumentan que la decisión de su utilización se adopta en la privacidad de las familias, como parte de su derecho a la reproducción. Inciden además en que la decisión de realizar un DGP se toma de forma libre y voluntaria y de que la aplicación de estas técnicas no pretende la discriminación de grupos de poblaciones específicos. Se desliga así la aplicación del DGP de la de algunas medidas discriminatorias y coactivas que con objetivos eugenésicos se han empleado en otros momentos de la historia.

Desde el punto de vista religioso se podría decir que las principales comunidades religiosas no están de acuerdo con las nuevas tecnologías reproductivas, fundamentalmente porque consideran que estas tecnologías favorecen la disociación de la intimidad conyugal y del potencial procreativo por la aparición de terceros en el proceso de reproducción. Consideran que estas técnicas deshumanizan el proceso procreativo y favorecen la potencial comercialización y explotación del proceso de reproducción.

Los que se oponen al diagnóstico preimplantacional ven a esta tecnología un camino sin retorno hacia la filosofía eugénica, en la cual la calidad de vida podría estar controlada. En cambio, en el planteamiento contrario la pregunta es si tenemos obligación de tener un descendiente afectado, existiendo las herramientas técnicas para evitarlo.

En general, en nuestras sociedades se considera que la elección de estas tecnologías forma parte de la decisión procreativa de la pareja. Esta libertad procreativa permite decidir tener un niño afectado o decidir evadirlo evitando la procreación, optar por la inseminación por donante, interrumpir el embarazo de un feto con defecto genético serio detectado por DPN o impedir el establecimiento de un embarazo mal constituido, si recurren a la opción del diagnóstico preimplantatorio. La no implantación de un em-

brión afectado se considera una medida eugenésica, perteneciente al ámbito de decisión privado, siempre y cuando su aplicación esté justificada en base a la gravedad de la patología. Las medidas eugenésicas abusivas o triviales, ocasionan serios problemas éticos.

Con respecto a la selección genética de los gametos, aunque también conlleva una finalidad eugenésica, no es tan discutida como el diagnóstico preimplantacional. Incluso los mismos que se oponen a la fertilización *in vitro* y a la selección de embriones, como los que conforman el grupo antiaborto, no parecen tener problemas con la selección de los gametos para evitar el nacimiento de un afectado, a pesar de su carácter eugenésico.

## 2. EL ESTATUS MORAL DEL EMBRIÓN PREIMPLANTACIONAL

No cabe duda de que el punto éticamente más sensible de la técnica del DGP es la selección positiva de embriones no afectados para su implantación en el útero. Los embriones afectados son generalmente congelados y su destino es incierto. El grupo de trabajo para cuestiones éticas de la ESHRE (*The ESHRE Ethics Task Force 2003*) destaca específicamente el problema de la congelación de embriones pre-implantación, señalando que este proceso conlleva la inevitable pérdida de embriones pre-implantacionales que no sobreviven a la crioconservación, además de problemas en la definición del tiempo de almacenamiento de los embriones. Este grupo considera al embrión como una persona no completa por lo que no ponen objeción a la destrucción de embriones, a la donación de embriones a las parejas que lo necesiten y a la donación de embriones para la investigación. En cuanto al tiempo de almacenamiento de los embriones, plantean que esta decisión tiene que estar en relación con el deseo de los padres y la duración biológica de los embriones congelados.

Sobre la donación de embriones exponen que se debe poder donar embriones a parejas con esterilidad total de ambos miembros tras consentimiento informado de los padres donantes.

Sobre los embriones usados para la investigación, los dividen en dos tipos:

- Embriones sobrantes donados por parejas en tratamiento para este propósito.
- Embriones creados específicamente para investigación (por ejemplo para valorar la viabilidad de los ovocitos para fertilización).

El tiempo considerado adecuado para la investigación es hasta los 14 días de desarrollo embrionario porque hasta entonces no hay diferenciación tisular (límite arbitrario y por lo tanto reevaluable), ni la continuidad del desarrollo está garantizada puesto que requiere y depende de su implantación en el útero.

Beyleveld (Beyleveral, 2000) expone la postura "gradualística" del Reino Unido sobre el estatus moral del embrión, basada en el argumento de que se debe de aplicar la prudencia en proporción al grado de desarrollo del embrión.

La situación legal respecto a esta cuestión es diferente entre los países de la UE. Este diferente enfoque legal entre países es reflejo de las posturas que se debaten en el panorama político. Existen básicamente tres enfoques:

1. *Enfoque pro-vida*: el embrión tiene un estatus moral completo igual al de cualquier adulto humano desde el momento de la concepción.
2. *Enfoque pro-elección*: el embrión no tiene un estatus moral intrínseco, es decir, no tiene un estatus moral en virtud de sus propias características. Este estatus sólo se adquiere con el nacimiento o cerca de él.
3. *Enfoque gradualístico*: el embrión en su comienzo tiene un mínimo estatus moral intrínseco que va aumentando con su desarrollo.

Fasoulitis (Fasoulitis S. J., 1998) considera que una decisión básica sería preguntarse en qué momento del desarrollo del embrión se adquiere el estatus de potencial humano: en la concepción, en la implantación o cuando aparece la "línea primitiva" del sistema nervioso central. Destaca que es prácticamente imposible alcanzar un consenso definitivo sobre este tema. Además, expone que desde el punto de vista biológico no hay dudas de que la nueva vida

empieza cuando el ovocito es activado por partenogénesis o por un espermatozoide y se produce la primera mitosis. Según ese punto de vista un embrión pre- o post implantación, un feto, un recién nacido, un joven, un adulto o un anciano son sólo diferentes etapas de un ciclo vital. El dilema ético aparece en relación a la capacidad como individuos, familia o sociedad de interferir en una etapa particular de un ciclo vital concreto.

Desde el punto de vista religioso el estatus del embrión varía de forma significativa. La religión judía considera que un feto no nacido no es considerado una persona hasta que nace. El feto forma parte del cuerpo de la madre y no es independiente de ésta hasta que sale del útero. Durante los primeros 40 días tras la concepción, el huevo fertilizado se considera por los sabios rabinos como "simple fluido". No tiene ningún estatus y puede disponerse de él. Por ello, en este contexto el DGP es un método ideal en comparación con el DPN.

La religión católica considera que el feto adquiere su condición humana en el momento mismo de la concepción, por lo que no aprueba el uso de DGP.

Otras iglesias cristianas, como la protestante, aceptan el aborto precoz ya que no consideran el embrión como persona, por lo que permiten la aplicación de DGP.

La ley islámica acepta la investigación sobre embriones sobrantes de la FIV para aumentar el conocimiento, pero esta investigación debe limitarse a investigación terapéutica, lo que incluye el diagnóstico genético. Las investigaciones que pretenden cambiar las características del preembrión, incluida la selección de sexo, están prohibidas

### 3. DIFERENCIAS ÉTICAS ENTRE DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRENATAL Y PREIMPLANTACIONAL

La realización de un diagnóstico preimplantacional se realiza entre el segundo y cuarto día a partir de la fecundación *in vitro* y de forma previa a la implantación de los embriones no afec-

tados. En cambio el diagnóstico prenatal requiere entre 11 y 16 semanas de embarazo para poder realizarlo.

El hecho de que en DGP la fecundación sea externa y no se establezcan lazos físicos entre la madre y los embriones afectados, evitando así el trauma psicológico y físico asociado con la interrupción de un embarazo deseado y establecido, así como la reducción del período de ansiedad experimentado por muchas parejas que acceden al prenatal convencional, muestran los beneficios más destacables del DGP frente al DP convencional.

Cameron en un artículo publicado en el *Journal of Medicine Ethics* en 2003 (Cameron C., 2003), considera que el DGP y la implantación de un embrión sano es más aceptable que el Diagnóstico Prenatal seguido de un aborto en base a las siguientes razones:

1. La elección tras DGP se considera éticamente neutral ya que simultanea un resultado positivo (embarazo sano) con uno negativo (destrucción del embrión afectado), asumiendo que el embarazo llegue a término y que nazca un bebé sano.
2. La mujer valora el aborto como una violación física de su integridad y da mayor identidad y estatus ético al embrión/feto que crece en su útero que al que se desarrolla en el laboratorio.
3. Mucha gente valora el aborto como "asesinato" mientras que el DGP implica a embriones "autorizados a morir". Esta diferencia da mayor peso a la conclusión pero debe de ser debatida en profundidad.

Nelson considera que la posición más defendida y más éticamente defendible es que los embriones humanos merecen un estatus moral modesto ya que están vivos y tienen potencial para convertirse en personas pero en ningún caso tienen el estatus moral de persona.

Esta postura coincide en esencia con la constitución americana que no reconoce a embriones o fetos como personas legales con derechos, pero reconoce un valor considerable a través del interés general del estado de preservar el potencial de vida humana. Esto implica la prohibición de abortos postviables (40 estados de EE.UU. así lo

consideran) pero sería aceptable la eliminación de embriones tras DGP si hay consentimiento de los donantes de gametos

#### 4. RESPONSABILIDAD MÉDICA

El hecho de que DGP sea una técnica que plantea dilemas éticos relacionados con su carácter eugenésico, genera un interesante debate sobre en qué casos sería adecuado plantear su aplicación ante el riesgo de que el embrión presente una patología determinada. En general se admite que el DGP sería apropiado para patologías consideradas graves y cuyo tratamiento o no existe, o resulta problemático. Ahora bien, ¿qué se considera como patología grave?

No es lo mismo hablar de parejas con riesgo de tener descendientes con severo retraso mental, asociado a malformaciones congénitas múltiples, como los síndromes cromosómicos autosómicos o como síndromes génicos mendelianos, que hablar de parejas con riesgo de descendencia con distrofia muscular, hemofilia o fibrosis quística, en las cuales el intelecto no está afectado. Tampoco son situaciones idénticas las que se refieren a patologías de aparición temprana, inmediatamente después del nacimiento o en etapa adolescente, que patologías genéticas que se desarrollan en edad adulta, como la enfermedad de Huntington, en la que el individuo tiene una vida normal hasta los 40-50 años, momento en el que se produce un deterioro progresivo de sus facultades mentales y físicas, y finalmente la muerte. En este último caso, la motivación del diagnóstico estaría dirigida a evitar tener niños que sufran la inseguridad y la angustia de una senilidad y muerte precoz, y tendría que ver con el deseo de eliminar genes deletéreos del árbol familiar. Con este mismo argumento podría extenderse el DGP a la detección de genes implicados en el desarrollo de cáncer de diferentes tipos (mama, colon, etc.), en base a la transmisión de genes de susceptibilidad a estos tipos de cáncer.

Por tanto, existe un debate importante que tiene que ver con la limitación de las enfermedades a las que podría aplicarse el DGP, y cuya decisión suele quedar en manos de la comunidad científ-

fica internacional y, en última instancia, en el profesional que realiza el DGP.

Draper y Chadwick (Draper H., 1999) se cuestionan si el DGP traslada el poder reproductivo de la mujer al médico. Hasta ahora las decisiones reproductivas habían recaído sobre la mujer, de forma que una vez que ésta quedaba embarazada, podía optar por un DPN y un IVE.

Por otra parte, los médicos que intervienen en los procesos de DGP tienen una clara obligación estatutaria (algunos podrían argumentar que esto refleja una absoluta obligación moral) de tener en cuenta los intereses del futuro niño. Entonces, lo mismo que un médico no puede obligar a una mujer a donar unos gametos, a someterse a una IVE o a ser implantada, no se puede obligar al médico a implantar un embrión en contra de sus deseos. Según este argumento ¿estamos equivocados al asumir que las decisiones competen completamente a los padres? ¿Tiene el médico la última palabra sobre la implantación o no implantación del embrión?

##### 5. PAREJAS QUE DESEAN DESCENDIENTES AFECTADOS

El objetivo principal de la aplicación del DGP es lograr la salud del niño/a, pero algunas parejas de personas afectadas por determinadas patologías, como por ejemplo acondroplasia o sordera, han planteado la posibilidad de implantar embriones que padecen esa patología. El argumento esgrimido por estas parejas es que un niño/a no afectado/a podría sufrir más en una familia de afectados que si estuviese también afectado/a.

El grupo de trabajo para cuestiones éticas de la *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) en un artículo publicado en 2003 (*The ESHRE Ethics Task Force\** 2003) analiza el argumento sobre el que se apoya el deseo de los padres afectados. Este grupo considera que un niño afectado por alguna de estas patologías sólo se encontrará bien en ese entorno estricto de subcultura y lazos familiares, pero que la funcionalidad del niño dentro de la sociedad en su conjunto se vería seriamente afectada por su incapacidad. Por ello, consideran que no es justifi-

cable esa restricción deliberada de la autonomía de un niño y estiman que el DGP no debe utilizarse para este propósito.

Draper y Chadwick (Draper H., 1999) se preguntan, en relación con este tema si, ¿es siempre incorrecto implantar un embrión afectado por una enfermedad genética? Exponen que la asunción de que es incorrecto implantar un embrión afectado de forma intencionada parece desplazarse fuera de la retórica de elección que domina cuando el contexto es la terminación del embarazo. Si es tan obviamente incorrecto implantar un embrión afectado, ¿por qué no es obviamente incorrecto continuar con el embarazo en las mismas condiciones? Una posible contestación es que los embriones tienen menos estatus moral que los fetos. La otra es que en la interrupción del embarazo está implicada la autonomía de la mujer, mientras que el embrión extra-útero es responsabilidad del médico.

No debemos olvidar además que la valoración ética del uso del DGP para la selección de embriones afectados tiene mucho que ver con la consideración social actual de las minusvalías, y que su análisis nos podría llevar a debatir sobre cuestiones como la de qué hace una vida digna de ser vivida, qué constituye una vida con minusvalía y bajo qué circunstancias (si hubiera alguna) un individuo podría ser dañado o perjudicado por ser traído al mundo.

##### 6. SELECCIÓN NEGATIVA DE EMBRIONES SIN RIESGO DE PADECER ENFERMEDAD HEREDITARIA

En patologías recesivas ligadas al cromosoma X, como la hemofilia, una pareja podría decidir la implantación únicamente de embriones no portadores (por ejemplo si el varón presenta hemofilia, se podrían elegir embriones de sexo masculino) con la intención de que la patología desaparezca de la familia (eugenesia positiva). Esto conllevaría que embriones portadores, pero no afectados, serían negativamente seleccionados, a pesar de no presentar riesgo de enfermedad. El argumento para evitar la implantación de embriones portadores se basa en el deseo de evitar a los descendientes tener que

recurrir en el futuro a técnicas como el DGP para evitar la enfermedad genética en sus propios descendientes. Sin embargo, si sólo hay embriones portadores disponibles, la pareja deberá decidir si implantarlos o no.

La condición ligada al cromosoma X llamada *incontinencia pigmenti* (IP) muestra una nueva dimensión de la selección negativa de embriones. IP es letal en fetos masculinos afectados. En hembras portadoras, la penetrancia es variable y las hijas suelen tener un fenotipo más severo que las madres. Una estrategia de DGP sería implantar sólo embriones masculinos, ya que los embriones masculinos portadores de la mutación morirían y sólo sobrevivirían los portadores del alelo normal (el 50%), ¿podría considerarse esta forma de aplicación un uso apropiado de DGP?

## 7. EQUILIBRIO DE SEXO POR MOTIVOS CULTURALES, ECONÓMICOS Y/O SOCIALES: EQUILIBRIO FAMILIAR

¿Es legítima la selección de sexo por DGP? El DGP se está utilizando en países de Asia y del Medio Oriente para la selección de embriones masculinos (descendencia favorecida por motivos culturales y económicos) como alternativa al diagnóstico prenatal y al aborto de sólo un sexo. En las poblaciones occidentales, la presión social para la selección de descendientes varones no es tan importante como en las sociedades orientales, pero en cambio existe una creciente demanda social para la aplicación de técnicas que permitan la selección del sexo de los descendientes, bien para equilibrar los sexos en una familia o bien para satisfacer los deseos de algunas parejas de tener un descendiente de un sexo específico (en unos casos varón y en otros hembra).

El grupo de trabajo para cuestiones éticas de la ESHRE (*The ESHRE Ethics Task Force 2003*) analizó esta cuestión pero no alcanzó un consenso sobre ella. Las dos posturas planteadas sobre este tema fueron las siguientes:

1. La selección de sexo en relación con los derechos humanos: consideran que la selección de sexo por motivos no médicos es intrínsecamente sexista. La declaración universal de los Derechos Humanos y la Convención Euro-

pea de Derechos Humanos recogen la no discriminación por motivos de sexo (así como por religión o fenotipo).

2. La selección de sexo para el equilibrio familiar tiene interés, excepto cuando se trata del primer descendiente o cuando el sexo de los hijos e hijas se distribuye de forma equilibrada.

Pembrey (Pembrey M., 2002) considera que aunque no hay ningún motivo ético que impida esta utilización y hay comunidades concretas que podrían beneficiarse de esta práctica, no es el momento de ofertar el DGP para la selección de sexo por motivos sociales ya que es necesario valorar previamente la seguridad del DGP a largo plazo.

En otro artículo publicado en 1999 (*Controversies in Assisted Reproduction 1999*) los autores plantean que las parejas que quieren seleccionar el sexo de su descendencia argumentan que si existe la técnica ¿por qué no utilizarla?. Desde ese punto de vista, la selección de sexo es simplemente la última extensión del derecho individual a controlar su propia procreación.

Por el contrario, otros autores consideran que entrometerse en el ratio sexual da lugar a problemas de equidad. La selección del sexo del embrión humano refuerza la devaluación de un sexo a favor de otro y puede favorecer la discriminación de género desde muy tempranas etapas de la vida. Mientras que evitar una enfermedad genética es un objetivo claramente deseable, todavía está poco claro si el control de la proporción de sexos confiere un beneficio similar.

## 8. UTILIZACIÓN DE DGP PARA SELECCIONAR EMBRIONES COMPATIBLES PARA LA DONACIÓN A FAMILIARES AFECTADOS

El intento de salvar la vida de un hijo teniendo otro que pueda servir como donante se ha practicado durante años, aunque nunca antes se había tenido la oportunidad de un diagnóstico previo tan preciso.

El caso de Adam Nash fue el primero en el que se planteó esta cuestión: su nacimiento estuvo pre-

cedido de un DGP mediante el cual se seleccionó preimplantacionalmente un embrión sano cuyo genotipo en el sistema HLA fuese compatible con el de su hermana, afectada por una patología genética, denominada Anemia de Fanconi. En la actualidad, la acción terapéutica aplicable a esta patología consiste en el trasplante de médula ósea. La compatibilidad en el sistema HLA entre ambos hermanos, permitía que Adam actuase como donante de células troncales hematopoyéticas para su hermana afectada.

Este caso ha sido seguido por otro en que el niño se seleccionó mediante DGP para que fuese genéticamente compatible con un hermano afectado de leucemia. En este caso no existía riesgo genético de que el embrión tuviese leucemia, por lo que el objetivo no era la selección de embriones no afectados, sino que el propósito estaba relacionado exclusivamente con la compatibilidad como donante para el hermano.

En estos casos en los que se busca la compatibilidad genética, se realizan números elevados de fecundaciones para obtener un número también elevado de embriones y que la probabilidad de éxito sea mayor; por ejemplo en el caso anterior, sólo tres de los 16 embriones obtenidos fueron no afectados y compatibles en el sistema HLA. Además hay que tener en cuenta que la probabilidad de que el embarazo continúe después de la transferencia embrionaria es sólo del 25-35%.

El grupo de trabajo para cuestiones éticas de la ESHRE considera que esta utilización del DGP es aceptable, si el único motivo de los padres para tener ese hijo no es sólo utilizarlo como donante.

#### 9. UTILIZACIÓN DEL DGP EN PAREJAS CON RIESGO GENÉTICO QUE NO DESEAN CONOCER SU CONDICIÓN DE AFECTADOS

La posibilidad de realizar diagnósticos en individuos de riesgo que todavía no han iniciado la manifestación clínica de una patología determinada plantea nuevas situaciones en las que, en ocasiones, es difícil simultanear la selección de

embriones no afectados con el derecho de los padres a no saber si van a desarrollar la patología.

El ejemplo más paradigmático de esta situación es, probablemente, el caso de la enfermedad de Huntington (EH), una patología degenerativa y mortal, que comienza a expresarse en individuos de entre 35 y 45 años. El diagnóstico molecular para detectar la presencia del alelo anómalo en un individuo (su carácter dominante hace que sea suficiente la presencia de un sólo alelo para que se desarrolle la enfermedad) está disponible desde hace ya varios años. Sin embargo, hasta el momento sólo una pequeña proporción de las personas con riesgo de padecer EH han optado por someterse al diagnóstico molecular presintomático. La falta de medidas curativas, la gravedad de los síntomas, la consecuencia mortal de los mismos y los problemas psicológicos que puede acarrear la certeza del final, son sin duda algunos de los motivos de esta negativa.

Algunas personas con riesgo de padecer EH han planteado su intención de someterse a un DGP, respetando su derecho a no saber si ellos mismos están afectados. Aunque existen estrategias técnicas para atender estas demandas simultáneamente, la situación ética que se genera es novedosa ya que si la persona en riesgo realmente no está afectada, el DGP habría perdido su objetivo de selección positiva de embriones no afectados, puesto que todos serían sanos, respecto a esta patología.

Actualmente, en el ámbito internacional, existen centros de DGP que atienden la demanda de mantener el derecho a no saber de los padres en riesgo, aunque hay otros que sólo realizan DGP a partir de individuos en los que se haya probado la presencia del alelo mutado y por lo tanto se trate de afectados de EH.

#### 10. IMPLANTACIÓN DE EMBRIONES SOBRE LOS QUE NO SE CONOCE EL RIESGO EXACTO DE PADECER UNA ENFERMEDAD HEREDITARIA PERO CUYO RIESGO ES ALTO

El grupo de trabajo para cuestiones éticas de la ESHRE estudia los aspectos éticos, en relación a la aplicación de las técnicas que, mediante la se-

lección de sexo del embrión pretenden evitar la transmisión de enfermedades ligadas al cromosoma X, como distrofia muscular de Duchenne. En los casos en los que sólo estén disponibles embriones masculinos y la pareja solicite su implantación, consideran que ésta debe de evitarse. Además, refieren que esta posibilidad debe de ser planteada y discutida antes de comenzar el ciclo de DGP.

## 11. CUESTIONES TÉCNICAS DEL DGP QUE PLANTEAN PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA ÉTICA

Puesto que DGP es una técnica que requiere fecundación *in vitro*, todos los problemas técnicos asociados a este tipo de reproducción serían de aplicación en DGP. Así, serían problemas técnicos a considerar la hiperestimulación ovárica o reacción inusual del ovario frente a la estimulación hormonal exógena utilizada y los problemas relacionados con la aspiración quirúrgica de los folículos. A corto plazo los riesgos potenciales están relacionados con la hipotética aceleración de la menopausia. A largo plazo, están los riesgos inherentes a la potencialidad cancerígena de las drogas de la fertilidad.

En el DGP el resultado final del test puede ser propenso al error en varios aspectos: errores propios del ensayo que lleven a un resultado incorrecto, errores en la interpretación de los resultados (por ejemplo porque se haya producido una concepción natural espontánea y el resultado del diagnóstico no se corresponda con el embrión que finalmente llega al nacimiento) y errores tipográficos o administrativos en la transferencia de información.

La fertilización por inyección de espermatozoides únicos se inyectan directamente en oocitos maduros, es la técnica de fecundación recomendada en los casos en que se requiera la PCR para el DGP, ya que la presencia de espermatozoides supernumerarios enterrados en la zona pelúcida después de la fecundación *in vitro* (FIV) podría llevar a una contaminación de las reacciones de PCR con DNA paterno y, por tanto, a un diagnós-

tico erróneo. En algunos centros ICSI se utiliza rutinariamente para evitar problemas inesperados en la fertilización. En esta técnica, los espermatozoides que se utilizan no han experimentado el proceso de selección que ocurre en la fecundación natural: la diferenciación de las espermátidas y la competencia entre espermatozoides por la fecundación del ovocito. En estos procesos naturales, los espermatozoides con limitaciones fisiológicas o genéticas importantes, tienen menor eficiencia reproductora. Relacionado con la ausencia de esta selección depuradora, algunos trabajos publicados indican que la técnica de ICSI podría incrementar la frecuencia de aberraciones cromosómicas en los embriones e incluso producir alteraciones en el embrión que podrían llegar a manifestarse en la etapa adulta.

Desórdenes monogénicos: Algunas patologías genéticas ahora pueden ser diagnosticadas utilizando DNA de una única célula. Sin embargo, disponer sólo de una o dos células para realizar el diagnóstico impone algunas limitaciones técnicas. Además hay limitaciones de tiempo (el resultado debe estar disponible en 12-48 horas desde la biopsia del embrión para permitir la transferencia de embriones en un estado apropiado para la implantación). Así, existe gran interés en desarrollar técnicas cada vez más rápidas, pero robustas para que sean efectivas a nivel de una célula única. Esta situación es muy diferente a la del Diagnóstico Prenatal en la que se puede disponer de grandes cantidades de DNA genómico puro y donde el diagnóstico se puede repetir varias veces.

Las tasas de embarazo después de DGP para desórdenes unigénicos varían con el tipo de desorden y el modelo de herencia. Los datos acumulados de los 1197 ciclos recibidos por el consorcio ESHRE PGD de la colección de datos desde 1999-2001 para todas las formas de biopsia embrionaria para diagnóstico genético (excluyendo screening y sexaje social) mostraron una tasa de embarazo del 22,4% de los embriones transferidos (un 17,3% del procedimiento realizado sobre las punciones ovocitarias). La biopsia fue posible en el 97% de los casos y el diagnóstico se pudo realizar en el 86% de los blastómeros biopsiados.

Para desórdenes unigénicos, 575 ciclos resultaron en 119 nacimientos (21% por punción ovocitaria y 25% por transferencia embrionaria). Utilizando la PCR, se reportaron 5 errores de diagnóstico, dos de ellos en el sexaje realizado mediante un método que ahora se considera obsoleto (método por PCR). Esta tasa es mayor que la que se considera aceptable para el diagnóstico prenatal por CVS o amniocentesis y refleja la dificultad de realizar ciertos diagnósticos utilizando sólo una o dos células.

#### ➤ DESÓRDENES LIGADOS AL CROMOSOMA X

Cualquier enfermedad ligada a X para la que no esté disponible un test de PCR específico a partir de una única célula, puede ser apropiada para la selección del sexo mediante DGP, aunque pueden aparecer dilemas éticos como los comentados anteriormente. De acuerdo con los datos del consorcio ESHRE, el mayor número de casos de esta categoría fue el de X frágil (a pesar de la complicación de que las mujeres portadoras pueden estar clínicamente afectadas), seguida de las distrofias musculares de Duchenne o Becker y hemofilia. Sólo se rechazaron el 4% por cuestiones éticas.

Como media, en un proceso de selección de sexo, la mitad de los embriones no son adecuados para su implantación, en base sólo a su sexo. Sin embargo, para madres portadoras de una patología determinada, como media la mitad de los embriones masculinos rechazados serían normales, lo cual genera críticas éticas importantes a la selección de embriones por sexo. Además algunos embriones pueden portar aneuploidías de cromosomas sexuales, dando lugar a posibles diagnósticos erróneos. En algunas mujeres que no responden bien a la estimulación ovárica, conseguir suficientes oocitos para generar suficientes embriones como para poder tener al menos 2 embriones para transferir, puede ser difícil. Enriquecer la muestra de esperma con espermatozoides portadores de cromosomas X por FACS, mejoraría la tasa de éxito de DGP, sobre todo en mujeres que producen pocos óvulos.

Para evitar los problemas antes comentados sobre las técnicas de determinación del sexo de embriones, hoy en día la mayor parte de los centros utilizan la técnica de FISH, que además per-

mite detectar anomalías numéricas en los cromosomas X, evitando transferir tales embriones.

La técnica más apropiada consiste en utilizar conjuntos de sondas- típicamente verde para el centrómero del cromosoma X, roja para el centrómero del cromosoma Y y azul para el centrómero del cromosoma 18. Esta técnica tiene una tasa de error muy baja. En algunos casos, los embriones pueden ser mosaicos de forma que las células de un embrión pueden tener diferente constitución cromosómica. En este caso, la célula biopsiada puede no ser representativa del total del embrión. Sin embargo, la mayor parte de estos embriones son no viables por lo que la probabilidad teórica de que se establezca un embarazo normal con un feto de sexo "erróneo" es extremadamente baja.

A pesar de todo ello, un FISH con error de diagnóstico ocurrió entre los 78 casos de sexaje social reportados por el consorcio ESHRE.

#### ➤ TRANSLOCACIONES CROMOSÓMICAS

Como ya se ha presentado anteriormente, la detección de translocaciones cromosómicas se realiza habitualmente mediante FISH en células biopsiadas del blastómero, las cuales se encuentran en interfase, o en el corpúsculo polar, cuyos cromosomas están condensados. Gracias a su condensación la identificación de una translocación en corpúsculo polar se realiza mediante la técnica general del *chromosome painting*. Sin embargo en blastómeros esta técnica no resulta adecuada, porque deben diseñarse sondas específicas para el tipo de translocación concreta que se está buscando. Aunque la utilización del corpúsculo polar para la detección de translocaciones es por tanto técnicamente más sencilla, el diagnóstico es indirecto: corpúsculos polares con un complemento cromosómico desequilibrado implican un complemento cromosómico desequilibrado en el ovocito. Los cuerpos polares con complemento cromosómico normal indican un ovocito con reordenamientos cromosómicos equilibrados, que pueden dar lugar a descendencia fenotípicamente normal. Corpúsculos polares con translocación pero complemento cromosómico equilibrado indican ovocitos cromosómicamente normales.

Los embriones con complemento cromosómico normal pero portadores de una translocación equilibrada suelen ser fenotípicamente normales aunque presentan problemas de fertilidad. La selección de embriones a implantar podría por tanto incluir a portadores de la translocación además de embriones que presentan complemento cromosómico normal. De hecho, sólo los embriones cromosómicamente desequilibrados tienen riesgo de presentar alguna patología, por lo que la discriminación entre portadores de translocación y complemento cromosómico normal es éticamente debatible. Sería conveniente que estas cuestiones fuesen discutidas entre la pareja implicada y el equipo médico de forma previa a la realización del DGP.

#### ➤ ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS

Para cualquier pareja, la recurrencia de la misma trisomía autosómica en embarazos perdidos o en nacimientos vivos es rara. Aunque la recurrencia puede surgir por azar, tampoco puede excluirse completamente la posibilidad de mosaicismo en la línea germinal en alguno de los parentales. DGP se ha utilizado para testar el número de copias de los cromosomas en casos en los que ha habido aneuploidías en embarazos previos. Se considera una técnica apropiada especialmente en parejas que tienen objeciones religiosas o éticas con la interrupción del embarazo. Un test ideal para probar el número de copias de un cromosoma es incluir dos sondas, marcadas con diferente color, ambas del cromosoma en riesgo, combinadas con una tercera sonda para un cromosoma diferente, para controlar la ploidía.

#### ➤ OTRAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Parejas en las que uno de los miembros porta una anomalía cromosómica y quiere evitar transmitirla a su descendencia. Ejemplo: síndrome DiGeorge (microdelección 22q11), con fenotipo variable y no predecible. Incluso en gemelos monocigóticos portadores de la misma delección puede haber fenotipos discordantes. Esta delección puede ser detectada en blastómeros biopsiados utilizando sondas FISH. Sin embargo, debido a problemas como la imposibilidad de chequeo interno del análisis, la mayoría de los

centros consideran necesaria la biopsia de dos células de cada embrión, y sólo se transfieren embriones con resultados concordantes a partir de ambas células.

#### ➤ INCREMENTO EN EL ÉXITO DE LA FECUNDACIÓN IN VITRO

El análisis preimplantacional de aneuploidías cromosómicas es la razón más común del DGP, con más de 2.000 casos reportados. Su objetivo es procurar incrementar la tasa de éxito de las parejas infértiles que se someten a IVF/ICSI, éxito que está altamente influido por la edad materna y por la historia reproductiva previa de la pareja. Además, mujeres de más de 36 años con riesgo incrementado de producir descendientes con síndrome de Down, o con otras anomalías relacionadas con la edad, y que han optado por IVF/ICSI por su infertilidad, pueden tener un screening para esa anomalía viable común, en lugar de realizar un DPN y un posible aborto.

#### ➤ OTROS PROBLEMAS TÉCNICOS, PENDIENTES DE ANALIZAR

La técnica de FACs para la selección de espermatozoides portadores de cromosoma X o de cromosoma Y se basa en la separación de los espermatozoides por la presencia de anticuerpos de superficie. La clasificación y separación tiene su margen de error (mayor, al parecer, en el caso de espermatozoides con cromosoma Y que en los que portan el cromosoma X) y se realiza por una reacción fluorógena discriminante, detectable por un láser. La identificación del contenido genético de los espermatozoides se lleva a cabo mediante reacciones con moléculas fluorógenas y posterior separación de los espermatozoides según esta característica. Sin embargo, está pendiente de ser demostrado si esta manipulación no produce efectos secundarios sobre la efectividad de esos espermatozoides y sobre su integridad genética y fisiológica.

## 12. VENTAJAS DEL DGP Y NUEVOS PROBLEMAS QUE SE PLANTEAN

Draper (Draper H., 1999) analiza las ventajas del DGP y de los nuevos problemas que plantea. Como ventajas destaca los siguientes:

1. Capacitar a una pareja a tener un niño no afectado sin tener que someterse a repetidas interrupciones del embarazo. Cada embarazo interrumpido supone un gran estrés para la mujer y para la pareja ya que el niño en gestación es un niño potencial deseado.
2. Es visto como preferible el fallo en la implantación de un embrión que el matar un feto más desarrollado. Este punto de vista es atractivo para aquellos que creen que el estatus moral del embrión aumenta con su desarrollo y para aquellos que quieren distinguir entre destrucción activa de vida a fracasar en salvar una vida (decisión de no implantar un embrión).
3. Además plantea otra opción para las parejas, mientras que el DPN sólo plantea terminar o no con el embarazo. Los padres serán capaces de proteger a sus hijos no sólo del efecto directo de las enfermedades genéticas, sino también de la preocupación de que sus propios hijos la sufran.

En cuanto a los problemas viejos que emergen destacan los siguientes:

- ¿Qué se considera una vida digna de ser vivida?
- ¿Es permisible la selección de sexo?
- ¿Que convierte una diferencia en una enfermedad genética?
- ¿Es permisible maximizar las ventajas y minimizar las desventajas?
- ¿Estamos erradicando la diferencia o intoleramos la diferencia?

En cuanto a los problemas nuevos que plantea el DGP:

- ¿Se están transgrediendo las legislaciones que tienen que ver con la protección del embrión?
- No se deberían proteger los embriones de la instrumentalización o de la exterminación?

- ¿Es éticamente aceptable esta forma de eugenesia?
- La selección de embriones supone una clasificación entre embriones válidos y menos válidos para la vida. Esta clasificación, ¿no transgrede los principios de dignidad de la vida humana, independientemente de su condición sana o enferma?
- ¿Existe una definición clara de lo que se entiende por enfermedades genéticas severas? ¿Es necesario poner una limitación a las enfermedades o caracteres que pueden ser diagnosticados por DGP? En caso de respuesta afirmativa, ¿cuál debe ser esa limitación? ¿Debe limitarse el uso de DGP a patologías invalidantes desde el nacimiento o podrían incluirse como diagnosticables patologías de aparición tardía?
- ¿Podría considerarse ético realizar diagnósticos genéticos preimplantatorios de genes de susceptibilidad a enfermedades multifactoriales, por ejemplo el cáncer?
- Si en una patología recesiva se eligen los embriones no afectados (incluyendo portadores), ¿existe obligación de informar a los hijos de que son portadores de la enfermedad para que ellos puedan tomar las medidas oportunas en su planificación reproductora? Cuando los descendientes obtenidos por DGP alcancen la mayoría de edad legal, ¿pueden realizar reclamaciones legales por haber sido implantados en el útero a sabiendas de que portan un alelo mutado?
- Mientras se lleva a cabo el proceso de DGP, las parejas deben ser adecuadamente aconsejadas para que utilicen algún sistema de contracepción a fin de evitar que el diagnóstico se realice sobre embriones distintos de los que llegarán a término.
- Las parejas deberían aceptar someterse a, y posteriormente llevar a cabo, un diagnóstico prenatal a fin de confirmar el resultado del DGP.

## ANÁLISIS DE LOS ASPECTOS LEGISLATIVOS

A continuación abordaremos las respuestas jurídicas proporcionadas por el ordenamiento a los problemas planteados en los apartados precedentes, en especial, en el apartado dedicado a la organización de las técnicas estudiadas y el relativo a las cuestiones éticas.

Comenzaremos haciendo un breve repaso de la regulación internacional y del derecho comparado de nuestro entorno, y pasaremos después a analizar el conjunto normativo español referido a esta materia. Las cuestiones abordadas serán en concreto: la licitud del método, las finalidades que pueden perseguirse con esta técnica, la autorización de su práctica en función de la seguridad y eficacia de la misma, el sistema de licencias y el tratamiento legal de la información obtenida.

### 1. MARCO LEGAL

El panorama que ofrece la regulación internacional y foránea del DGP es diverso y poco homogéneo. La creación de un embrión con el fin de someterlo a un estudio diagnóstico previo a su implantación en el útero materno está permitida por la mayoría de los textos internacionales y de los ordenamientos jurídicos, siempre y cuando la finalidad perseguida sea la de prevenir enfermedades graves. Sin embargo, hay excepciones importantes a esta regla como veremos a continuación.

#### ➤ EL CONSEJO DE EUROPA

Desde su constitución el Consejo de Europa ha demostrado gran interés por los temas relacionados con la salud y con la medicina. Los instrumentos normativos empleados por este organismo internacional para regular estas materias son las recomendaciones, que carecen de fuerza vinculante y los convenios, que, a diferencia de las recomendaciones, obligan a los estados firmantes a cumplir y respetar lo acordado.

El primer Instrumento regulador de la selección de sexo en el ámbito internacional, fue la Recomendación 934 (1982) de la Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa, que consagra

ba el derecho a heredar características genéticas que no hayan sufrido manipulación alguna (punto 3 iii).

Esta limitación tan drástica fue objeto de revisión por la Recomendación 1046 (1986), relativa a la utilización de embriones y fetos humanos con fines diagnósticos, terapéuticos, científicos, industriales y comerciales, que propuso prohibir toda elección del sexo del embrión que no obedezca a la prevención de enfermedades ligadas al mismo.

El 3 de abril de 1987 el Comité de Ministros del Consejo de Europa estudió un Proyecto de Recomendación relativo a la Procreación Humana, que no fue finalmente adoptado a falta de un voto. El Proyecto pretendía aprovechar el momento previo a la elaboración de normas por parte de los Estados miembros para proceder a lo que él mismo denomina “una armonización legislativa”. La Propuesta de Recomendación, pese a malograrse, llegó a influir decisivamente en la legislación continental europea posterior, y, en concreto en la legislación española.

La Convención sobre los Derechos del Hombre y la Biomedicina, conocido como el “Convenio de Biomedicina”, firmado en Oviedo el 4 de abril de 1997, ratificado por España el 23 de julio de 1999 (BOE núm. 251, de 20 octubre 1999). Es el instrumento internacional de armonización más completo que existe hasta la fecha.

El Convenio no se refiere expresamente al DGP. en relación al diagnóstico preimplantacional el Convenio establece lo siguiente:

**Artículo 11. No discriminación.** Se prohíbe toda forma de discriminación de una persona a causa de su patrimonio genético.

**Artículo 12. Pruebas genéticas predictivas.** Sólo podrán hacerse pruebas predictivas de enfermedades genéticas o que permitan identificar al sujeto como portador de un gen responsable de una enfermedad, o detectar una predisposición o una susceptibilidad genética a una enfermedad, con fines médicos o de investigación médica y con un asesoramiento genético apropiado.

**Artículo 13. Intervenciones sobre el genoma humano.** Únicamente podrá efectuarse una intervención que tenga por objeto modificar el genoma humano por razones preventivas, diagnósticas o terapéuticas y

sólo cuando no tenga por finalidad la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia.

**Artículo 14. No selección de sexo.** No se admitirá la utilización de técnicas de asistencia médica a la procreación para elegir el sexo de la persona que va a nacer, salvo en los casos en que sea preciso para evitar una enfermedad hereditaria grave vinculada a sexo.

**Artículo 18. Experimentación con embriones «in vitro».** 1. Cuando la experimentación con embriones «in vitro» esté admitida por la ley, ésta deberá garantizar una protección adecuada del embrión. 2. Se prohíbe la constitución de embriones humanos con fines de experimentación.

## ➤ EL DERECHO COMPARADO

La referencia al derecho comparado cobra una importancia singular en materia de diagnóstico preimplantacional por varios motivos. En primer lugar, porque se trata de una regulación un tanto precaria, poco afianzada, fundada en principios generales aún mal encarnados. En estas circunstancias todos los países pueden aprender algo de sus vecinos. Pero, también porque hay conciencia de las limitaciones en cuanto a la eficacia de una normativa de aplicación territorial: basta que los ciudadanos de un país soliciten en el país vecino la aplicación de las técnicas prohibidas en el propio. Pocos niegan la necesidad de una armonización internacional de una materia directamente relacionada con los derechos fundamentales de las personas. Es, con todo, difícil llegar a un acuerdo teniendo en cuenta las diferentes sensibilidades desde las que se aborda esta materia.

Cabe destacar tres tendencias en el derecho comparado a la hora de regular esta materia en: la postura restrictiva de los países germánicos, a la que se aproxima Francia, con sus leyes sobre bioética. En el otro extremo están los países de

*Common Law* en una postura mucho más permisiva. Y entre aquellos y éstos, los países nórdicos y España, que fueron los primeros en regular estas materias y que se hallan en una postura intermedia.

### 1. Los países germánicos

El diagnóstico preimplantatorio está prohibido en **Alemania** (Ley 13 diciembre de 1990 de protección de embriones [*EshG*] § 2)(<sup>1</sup>), en **Austria** (Ley de procreación asistida [*FmedG*] § 9) y en **Suiza** (Ley de procreación médicamente asistida [*LPMA*] arts. 5.3 y 37 lit.e). Sin embargo, en estos países se ha solicitado una revisión de la regulación vigente(<sup>2</sup>).

**Irlanda** introdujo una enmienda a la Constitución en 1983 (enmienda octava) por la cual se reconocía el derecho a la vida del embrión. Como consecuencia de dicha declaración la práctica del DGP está prohibida en aquel país.

### 2. Francia

Francia ha admitido el DGP, aunque con numerosas restricciones(<sup>3</sup>). El Código Salud Pública define el DGP como “el diagnóstico biológico efectuado a partir de células tomadas de un embrión concebido *in vitro*” (L. 2131-4). La Ley 94-654 reformada por la Ley 2004-800 ha seguido un criterio muy estricto a la hora de regular las exigencias relativas al riesgo de transmisión de la enfermedad: para poder realizar este diagnóstico la ley requiere que un médico especialista en genética médica, que ejerza su actividad en un centro de diagnóstico prenatal pluridisciplinar autorizado, atestigüe una fuerte probabilidad

(<sup>1</sup>) El artículo 3º de la citada ley alemana ordena: “Quien intente artificialmente fecundar un óvulo humano con un espermatozoide, que haya sido elegido a tenor del cromosoma sexual que contenga, será castigado con pena de hasta un año de privación de libertad, o con sanción pecuniaria”. No obstante, “no procederá pena cuando la elección del espermatozoide por parte del médico tenga como fin evitar que el niño contraiga una distrofia muscular de tipo Duchenne, o que resulte afectado por una enfermedad, igualmente grave, hereditaria según el sexo, y cuando el organismo competente, según el Código Civil, haya reconocido dicha gravedad en la enfermedad que amenaza al niño”.

(<sup>2</sup>) La Comisión de Ética alemana (Nationaler Ethikrat) publicó un informe recomendando la autorización del DGP para enfermedades de especial gravedad. *Genetische Diagnostik vor und während der Schwangerschaft*, Januar 2003. Disponible en <http://www.ethikrat.org/stellungnahmen/stellungnahmen.html>.

(<sup>3</sup>) En Francia existía el precedente del *Comité Consultatif National d’Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé* que, el 15 de diciembre de 1986, decidió una moratoria en las investigaciones y el diagnóstico genético sobre el embrión antes de su transferencia al útero. Prueba de la concepción restrictiva de la ordenación gala es el hecho de que las primeras autorizaciones para practicar la DGP no se concedieron hasta 1999, y el primer sometido a DGP nació en noviembre de 2000.

de dar a luz un hijo con una *enfermedad genética de particular gravedad* que en el momento en que se practica el diagnóstico sea incurable. La anomalía debe haberse detectado con antelación en uno de los progenitores. De modo que, a la hora de realizar el análisis genético sobre su embrión, sólo cabrá buscar esta anomalía. Las condiciones de aplicación de la ley las precisa el Decreto de 24 de marzo de 1998 (JO 27 marzo, Código Salud Pública, R. 162-32 a R. 162-43).

### 3. Países anglosajones

El DGP se practica habitualmente en los países de la Commonwealth con excepción de Nueva Zelanda.

En los **Estados Unidos** no existe regulación federal y tampoco estatal del DGP. Por otra parte, se da la prohibición de destinar fondos públicos a la investigación con embriones humanos. Ambas circunstancias provocan que el DGP se practique en hospitales privados y que cada uno de ellos siga sus propias pautas. Valga como ejemplo el hecho de que en la mayoría de los hospitales americanos la selección de sexo se acepta cuando está motivada por la prevención de enfermedades ligadas al cromosoma X. Otros supuestos suscitan controversia; si bien, algunos hospitales ofrecen a los futuros padres técnicas de elección del sexo del embrión, no ligadas a la prevención ninguna enfermedad, sino por motivos puramente sociales o de *family balance*.

En **Australia** algunos Estados como Western Australia han prohibido la práctica del DGP, mientras otros como Victoria o South Australia lo permiten. El *Infertility Act* del Estado de Victoria, autoriza el DGP siempre que se emplee para evitar "una patología heredada seria" sección 8(3)(b). En cambio, la producción de embriones con vistas a seleccionar posteriormente el sexo está prohibida y sujeta a multas o prisión, a no ser que se realice para prevenir enfermedades graves en el nacido.

**Gran Bretaña** admite el DGP sólo en caso de riesgo de que el nacido herede una enfermedad seria que amenace su vida o la condicione gravemente (Code of Practice, s. 14) . En cualquier

caso, la *Human Fertilisation and Embriology Authority* (HFEA) debe autorizar las peticiones de diagnóstico de cada nueva patología (Code of Practice s. 14.7).

### 4. Los países escandinavos

En **Dinamarca** la Ley nº 460 de 10 de junio de 1997 que reforma parcialmente la anterior, prohíbe la selección de sexo, excepto en caso de prevención de enfermedad en el futuro nacido (art. 8) y el Arrêté nº 758 de 30 de septiembre de 1997 relativo al diagnóstico preimplantacional autorizan la práctica del DPG, siempre que su campo de actuación se limite a la detección de enfermedades hereditarias graves o de anomalías cromosómicas importantes en el caso de tratamientos de reproducción asistida

En **Noruega** la Ley nº 56 de 1994 sobre Aplicación de Biotecnología y Medicina, que trata tanto de las técnicas de asistencia a la reproducción como de la tecnología genética aplicada al ser humano, regula el DGP, cuya práctica somete a severas restricciones. El artículo 4 limita la aplicación del diagnóstico a "enfermedades hereditarias graves sin posibilidad de tratamiento". El diagnóstico del sexo del embrión sólo se admite en el caso de enfermedades hereditarias graves ligadas al sexo (art. 4.3).

En **Suecia**, la Ley nº 115 de 14 de marzo de 1991, y diversas Directivas del Ministerio de la Salud relativas al diagnóstico preimplantacional, establecen que el DGP debe limitarse al diagnóstico de enfermedades graves y progresivas que conduzcan a una muerte prematura y para las cuales no haya tratamiento ni curación en el momento del diagnóstico.

#### ➤ EL DERECHO ESPAÑOL

El conjunto normativo español que regula el empleo de las técnicas de diagnóstico para la prevención de enfermedades hereditarias se sustenta en dos leyes cuyo objeto es respectivamente, la regulación de la procreación asistida y la donación y utilización de embriones humanos. Ambas normas fueron promulgadas a finales del año 1988, fecha en la que muchas de las técnicas de diagnóstico y prevención molecular

que hoy son operativas, se hallaban aun en una fase inicial de experimentación.

La primera de estas normas, la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida Humana (LTRA), ha sido reformada por la Ley 45/2003. Asimismo, la Ley 42/1988, de 28 de diciembre, de donación de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos (LDEFH) dedica parte de su articulado a regular el empleo de análisis genéticos sobre los gametos y los preembriones (art. 8).

El artículo 8 LDEFH y el artículo 12 LTRA, referidos ambos al diagnóstico prenatal fueron objeto de sendos recursos ante el Tribunal Constitucional, resueltos por las sentencias 212/1996, de 19 de diciembre y 116/1999, de 17 de junio, respectivamente. Ambas sentencias avalan la conformidad de las normas recurridas en relación a la Constitución española.

El conjunto normativo promulgado en el Estado se cierra con el Real Decreto 413/1996 por el que se establecen los requisitos técnicos y funcionales precisos para la autorización y homologación de los centros y servicios sanitarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida (BOE núm 72, de 23 de marzo de 1996), parcialmente modificado por el Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, por el que se establecen las bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios (BOE núm. 254, de 23 de octubre de 2003) y su equivalente en las Comunidades Autónomas que cuentan con regulación propia de esta materia<sup>(4)</sup>; y el Real Decreto 1720/2004, de 23 de julio, por el que se establecen las tipologías fisiopatológicas que permiten la superación de los límites generales establecidos para la fecundación de ovocitos en procesos de reproducción asistida.

## 2. LA LICITUD DEL MÉTODO, ¿SE PUEDE PRACTICAR EL DGP EN ESPAÑA?

Bajo este epígrafe abordaremos la cuestión de la licitud de los análisis genéticos practicados con

la intención de seleccionar embriones. Las objeciones más importantes que se han planteado al empleo terapéutico del DGP son el estatuto moral del embrión humano extracorpóreo, la necesidad de crear embriones sobrantes, las implicaciones del método en relación a la clonación reproductiva. Algunas de estas consideraciones tienen respuestas legales a las que nos referimos a continuación.

### ➤ LA LICITUD DEL DGP Y EL ESTATUTO JURÍDICO DEL EMBRIÓN HUMANO

El artículo 1.3 de la LTRA dispone que se puede recurrir a la reproducción artificial para diagnosticar o tratar genéticamente una enfermedad hereditaria grave en el embrión:

“Estas técnicas podrán utilizarse también en la prevención y tratamiento de enfermedades de origen genético o hereditario, cuando sea posible recurrir a ellas con suficientes garantías diagnósticas y terapéuticas y estén estrictamente indicadas.”

La Ley 42/1988, de 28 de diciembre, de donación de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos (LDEFH) permite asimismo en su art. 8.2.a) y c). la aplicación de la tecnología genética con fines terapéuticos, entre otros, principalmente para seleccionar el sexo en el caso de enfermedades ligadas al cromosoma X, con el fin de evitar su transmisión.

“La aplicación de la tecnología genética se podrá autorizar para la consecución de los fines y en los supuestos que a continuación se expresan:

- a) Con fines diagnósticos, que tendrán el carácter de diagnóstico prenatal, *in vitro* o *in vivo*, de enfermedades genéticas o hereditarias, para evitar su transmisión o para tratarlas o curarlas.
- c) Con fines terapéuticos, principalmente para seleccionar el sexo en el caso de enfermedades ligadas a los cromosomas sexuales y especialmente al cromosoma X, evitando su transmisión.” (LDEFH art. 8.2.a) y c).

El artículo 8 LDEFH y el artículo 12 LTRA, referidos ambos al diagnóstico prenatal fueron objeto de sendos recursos de inconstitucionalidad, resueltos por las sentencias 212/1996, de 19 de diciembre y 116/1999, de 17 de junio, respectivamente. En ambos casos los recurrentes alegaban que los artículos citados vulneran el conte-

<sup>(4)</sup> Decreto Generalitat catalana 123/1991, de 21 de mayo, sobre autorización administrativa de centros y servicios que realicen técnicas de reproducción asistida (DOGC núm. 1452, del 7 de junio de 1991).

nido esencial del derecho a la vida del embrión (artículo 15 Constitución española [CE]), puesto que parten de una indebida distinción entre preembriones y embriones, que conduce a un distinto *status* jurídico, claramente insuficiente desde el punto de vista de la exigencia constitucional de un sistema legal para la defensa de la vida que suponga la protección efectiva de la misma.

El Tribunal rechaza el reproche de inconstitucionalidad, alegando que: “Los no nacidos no pueden considerarse en nuestro ordenamiento constitucional como titulares del derecho fundamental a la vida que se garantiza en el artículo 15 de la Constitución, lo que no significa que resulten privados de toda protección constitucional, pues, “los preceptos constitucionales relativos a los derechos fundamentales y libertades públicas pueden no agotar su contenido en el reconocimiento de los mismos, sino que, más allá de ello, pueden contener exigencias dirigidas al legislador en su labor de continua configuración del ordenamiento jurídico, ya sea en forma de las llamadas garantías institucionales, ya sea en forma de principios rectores de contornos más amplios, ya sea, en forma de bienes jurídicos constitucionalmente protegidos (STC 212/1996, fundamento jurídico 3º)”. Esta es justamente la condición constitucional del *nasciturus* según declaró la STC 53/1985 (fundamento jurídico 7º), y nos recuerda el citado fundamento jurídico 3º de la STC 212/1996, cuya protección implica, con carácter general, para el Estado el cumplimiento de una doble obligación: “la de abstenerse de interrumpir o de obstaculizar el proceso natural de gestación y la de establecer un sistema legal de defensa de la vida que suponga una protección efectiva de la misma, y

que dado el carácter fundamental de la vida, incluya también como garantía última las normas penales”. Este es en consecuencia el marco constitucional desde el que procede enjuiciar los preceptos anteriormente enumerados, y a los que los recurrentes imputan la vulneración del contenido esencial del derecho fundamental a la vida (artículo 15 CE)”. (STC 53/1985 fundamento jurídico 5º).

#### ➤ LÍMITES AL NÚMERO DE ÓVULOS FECUNDADOS Y EL DE EMBRIONES TRANSFERIDOS

La reforma de la LTRA prohíbe fecundar más de tres ovocitos por ciclo con el fin de “evitar la generación de preembriones supernumerarios fuera de los casos en los que sea necesario, se establece que se fecundará un máximo de tres ovocitos que pueden ser transferidos a la mujer en el mismo ciclo, salvo en los casos en los que lo impida la patología de los progenitores” (Exposición de motivos, Ley 45/2003)<sup>(5)</sup>.

Sin embargo, el **Real Decreto 1720/2004, de 23 de julio, por el que se establecen las tipologías fisiopatológicas que permiten la superación de los límites generales establecidos para la fecundación de ovocitos en procesos de reproducción asistida ha admitido la superación de este límite en los casos de diagnóstico preimplantacional.** (Anexo I.d) y II. f)

#### ➤ ¿QUÉ HACER CON LOS EMBRIONES SOBRANTES?

Según el nuevo artículo 11.3 LTRA “Cuando en los casos excepcionales previstos en el apartado 3 del artículo 4 se hayan generado preembriones supernumerarios serán crioconservados por un plazo equivalente a la vida fértil de la mujer

<sup>(5)</sup> Con dicho fin el nuevo artículo 4 de la LTRA establece lo siguiente: «1. Con carácter previo al inicio del tratamiento, el equipo médico analizará la situación de cada mujer o de cada pareja, con el objeto de que, teniendo en cuenta su proyecto reproductivo y de acuerdo con lo establecido en los apartados 2 y 3 de este artículo y en el apartado 3 del artículo 11, pueda ajustar aquellos aspectos del tratamiento relacionados con la intensidad de la estimulación ovárica, el número de ovocitos que se pretenden fecundar y el número de preembriones que se va a transferir. Para ello se tendrán en cuenta las circunstancias particulares de la mujer, tales como su edad, su historial clínico o las posibles causas de esterilidad. En todo caso, el tratamiento deberá evitar la gestación múltiple, la práctica de la reducción embrionaria y la generación de preembriones supernumerarios. 2. Sólo se autoriza la transferencia de un máximo de tres preembriones en una mujer en cada ciclo. 3. Se fecundará un máximo de tres ovocitos que puedan ser transferidos a la mujer en el mismo ciclo, salvo en los casos en los que lo impida la patología de base de los progenitores. Las tipologías fisiopatológicas de estos casos en los que se permita fecundar un número mayor de ovocitos, siempre que sea asumible por la pareja dentro de su proyecto reproductivo, serán especificados en un protocolo elaborado por el Ministerio de Sanidad y Consumo con el asesoramiento e informe previo de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida.

con el objeto de que se le puedan transferir en intentos posteriores. En estos casos, los progenitores deberán firmar un «compromiso de responsabilidad sobre sus preembriones crioconservados». En él se incluirá una cláusula por la que la pareja o la mujer, en su caso, otorgarán su consentimiento para que, en el supuesto de que los preembriones crioconservados no les fueran transferidos en el plazo previsto, sean donados con fines reproductivos como única alternativa”). Por tanto, la creación y posterior destrucción de preembriones está prohibida por el ordenamiento español.

La solución parece ser poco realista ya que es altamente improbable que las propias parejas u otras parejas donatarias se presten a gestar embriones portadores de una mutación genética grave. Incluso en el caso de los embriones XY cuya afección no es segura. En este último caso, la solución adecuada parece ser la de congelar todos los embriones de sexo masculino en espera de que exista una técnica que permita seleccionar los no portadores.

Nótese que las enfermedades ligadas al sexo plantean un problema específico: tras la práctica del examen cromosómico, los cigotos del tipo XY son descartados. Sin embargo, sabemos que sólo el 50% de los embriones de sexo masculino procedentes de parejas con riesgo de transmisión de una anomalía cromosómica ligada al cromosoma X, desarrollarán la enfermedad. El desarrollo de la investigación que se sigue en este campo permite vaticinar que en un futuro próximo los embriones XY sanos podrán ser identificados y transferidos al útero de la madre; pero, mientras se implementa la tecnología surge la cuestión de qué debe hacerse con estos preembriones XY. ¿Hay que congelarlos en espera de que la tecnología avance o hay que eliminarlos?

#### ➤ PGD Y CLONACIÓN

La *Embryonenschutz Gesetz* alemana a la que nos hemos referido anteriormente sanciona a “toda persona que emplee un embrión humano con otra finalidad que no sea la de asegurar su supervivencia” (art. 2-1). A su vez, el artículo 8-1 define al embrión como el óvulo humano

fecundado capaz de desarrollarse desde el instante en que tiene lugar la fusión de los núcleos.

Según estos artículos cada célula totipotente obtenida del embrión *in vitro* y capaz, por tanto, de desarrollarse por sí misma, es otro embrión acreedor de protección jurídica. Por este motivo se debate actualmente en Alemania la admisibilidad del diagnóstico preimplantatorio realizado sobre blastómeras totipotentes.

El ordenamiento jurídico español, pese a tipificar como delito la creación de seres humanos por clonación (art. 161.2 Código Penal), no prohíbe la extracción de una o varias blastómeras para su examen genético.

En cuanto a los tratados internacionales suscritos por España, el Protocolo sobre Clonación del Consejo de Europa prohíbe la “creación de un ser humano genéticamente idéntico a otro ser humano vivo o muerto”, pero no se pronuncia sobre la partición del cigoto humano con fines diagnósticos. Tampoco la Declaración Universal de la UNESCO sobre Protección del Genoma y Derechos Humanos, aprobado por la Conferencia General el 11 de noviembre de 1997.

### 3. LA FINALIDAD, ¿QUÉ ENFERMEDADES PUEDEN DAR LUGAR A QUE SE REALICE UNA DGP?

El diagnóstico preimplantacional permite averiguar el sexo del cigoto, posibles patologías graves y menos graves además de características no patológicas. La información que aporta dicho diagnóstico puede propiciar prácticas selectivas discriminatorias a las que el ordenamiento español parece haber querido poner freno.

#### ➤ REGULACIÓN POSITIVA

La LTRA prohíbe seleccionar el sexo del embrión preimplantatorio mediante cualquier técnica de manipulación de gametos o embriones (incluida la DGP), salvo en los casos en que dicha selección obedezca a un *propósito terapéutico autorizado*.

En este sentido, el artículo 20.2.n considera infracción muy grave: “la selección del sexo o la

manipulación genética con fines no terapéuticos o terapéuticos no autorizados". La sanción de la actividad descrita está prevista en los artículos 35 y 36 de la Ley General de Sanidad y consiste en una multa y el cierre temporal del centro infractor por un plazo máximo de cinco años.

Por otra parte, del conjunto normativo regulador español se desprende que las técnicas diagnósticas que operan sobre el preembrión deben estar dirigidas a prevenir la transmisión de *enfermedades genéticas o hereditarias graves al futuro nacido*.

La LTRA art. 1.3 *in fine* ordena que: "las técnicas podrán utilizarse también en la prevención y tratamiento de enfermedades de origen genético o hereditario, cuando sea posible recurrir a ellas con suficientes garantías diagnósticas o terapéuticas y estén estrictamente indicadas" y el art.12.1 añade que: "Toda intervención sobre el preembrión vivo *in vitro* con fines diagnósticos no podrá tener otra finalidad que la valoración de su viabilidad o no, o la detección de enfermedades hereditarias, a fin de tratarlas, si ello es posible, o de desaconsejar su transferencia para procrear".

A su vez, la LDEFH art. 8.2.a) establece que: "La aplicación de la tecnología genética se podrá autorizar para la consecución de los fines y en los supuestos que a continuación se expresan: con fines diagnósticos, que tendrán el carácter de diagnóstico prenatal, *in vitro* o *in vivo*, de enfermedades genéticas o hereditarias, para evitar la transmisión o para tratarlas y curarlas".

A las previsiones anteriores hay que añadir lo preceptuado en el Convenio de Biomedicina del Consejo de Europa cuyo art. 14 dispone que: "No se admitirá la utilización de técnicas de asistencia médica a la procreación para elegir el sexo de la persona que va a nacer, salvo en los casos en que sea preciso para evitar una enfermedad hereditaria grave vinculada al sexo".

De la interpretación del conjunto de normas transcritas se desprende que el empleo del DGP para identificar el sexo del preembrión *in vitro*

está autorizado sólo en caso de que la finalidad perseguida con dicha operación sea *la prevención de enfermedades genéticas o hereditarias graves ligadas al sexo*.

Con todo, la interpretación de algunos puntos de dicho cuerpo legal suscita algunas interrogantes. Cabe preguntarse en primer lugar, ¿qué enfermedades de entre todas las ligadas al cromosoma X permiten hacer uso del DGP? En segundo término, debemos plantearnos si tras la identificación del sexo de los embriones, la usuaria puede solicitar que se le transfieran los embriones susceptibles de heredar la alteración cromosómica que ha dado lugar a la realización de la prueba.

#### ➤ LA ELECCIÓN DEL SEXO DEL NACIDO POR MOTIVOS EXTRATERAPÉUTICOS

Hemos adelantado ya que el ordenamiento prohíbe terminantemente los usos no preventivos o terapéuticos de los análisis genéticos practicados sobre el preembrión vivo *in vitro*. Esto supone que el empleo de técnicas de diagnóstico preimplantacional para la elección del sexo del nacido por motivos extraterapéuticos o sociales (de *family balance*) no es admisible en España.

Sin embargo, una parte de la doctrina se ha mostrado partidaria de levantar la prohibición sobre la elección del sexo de los nacidos, alegando que la razón para proscribir, es decir, al discriminación de género, no es apreciable en las sociedades desarrolladas en las que se respeta el principio de igualdad formal.

Desde otro ángulo se ha dicho también que la elección del sexo del futuro nacido con el fin de equilibrar el número de hijos varones y hembras no discrimina a la mujer, e incluso puede ser un incentivo para que los padres decidan tener un hijo más en el caso de que ya tengan varios hijos del mismo sexo<sup>(6)</sup>.

En relación a esta cuestión tiene interés traer a colación lo acontecido con una petición planteada ante los tribunales españoles y que afectaba a la madre. Una mujer de Mataró, madre de cin-

(6) Ver en este sentido, HFEA *Sex Selection: Choice and Responsibility in Human Reproduction*, 2003, <http://www.hfea.gov.uk/AboutHFEA/Consultations/Final%20sex%20selection%20main%20report.pdf>.

co hijos varones, solicitó del Juez, por vía de jurisdicción voluntaria, autorización para seleccionar el sexo de su sexto descendiente mediante el tratamiento del semen de su marido -utilizando para ello el procedimiento de detección de los gametos portadores del cromosoma XY-. El Juez de primera instancia declaró procedente la solicitud basándose en la frustración y en la ansiedad depresiva, acreditada por un psiquiatra, que la falta de hijas provocaba en la mujer. La Audiencia de Barcelona revocó la decisión de primera instancia en recurso interpuesto por el Ministerio Fiscal, por Auto de 12 de noviembre de 1990, y dejó sin efecto todos los pronunciamientos de la misma, basándose en la improcedencia de alegar la necesidad de solucionar una enfermedad propia, y no del embrión. A mayor abundamiento, el Tribunal declara que si la solicitante padece una depresión reactiva no cumple con el requisito exigido por la ley de gozar de una buena salud psicofísica (art. 2.1.b).

#### ➤ ¿QUIÉN PUEDE SOLICITAR UN DIAGNÓSTICO PREIMPLANTACIONAL?

La Ley 38/1988 sobre Técnicas de Reproducción Asistida no delimita quién puede tener acceso al diagnóstico preimplantacional y quién no. Todo lo que se nos dice es que "las técnicas podrán utilizarse también en la prevención y tratamiento de enfermedades de origen genético o hereditario" (art. 1.3. *in fine*).

A diferencia de otras leyes promulgadas en nuestro entorno, la LTRA ha omitido el requisito de que los padres prospectivos prueben la existencia del riesgo de transmitir la enfermedad antes de solicitar el análisis diagnóstico sobre el *nasciturus*. En consecuencia, las decisiones en esta materia han quedado en manos del especialista que formula su consejo genético a la mujer o a la pareja que desea tener descendencia, sin tener un marco legal en el que apoyarse o ampararse. En otras palabras, si una pareja que carece de antecedentes patológicos, acude a una unidad vasca o española de fecundación asistida solicitando que se les practique una FIV seguida de DGP para asegurarse de que su futuro hijo no padecerá enfermedades graves, sería difícil encontrar argumentos legales para negar-

se. Es por ello necesario y urgente, como se apuntaba en el apartado organizativo, regular, el consejo genético en nuestro país, tal como ha sucedido recientemente en Francia mediante la Ley nº 2004-800 de 6 de agosto de 2004 arts. L1132-1 à L1132-2).

*De lege ferenda*, siguiendo la pauta marcada por las leyes más importantes de nuestro entorno, y del Consejo de Europa, constatamos que al delimitar un ámbito de recurso lícito a las técnicas de diagnóstico preimplantacional –que no sea el del libre uso de las mismas por cualquier persona que las solicite- hay que definir con mayor precisión varios extremos, a saber, (1) qué se entiende por riesgo de transmitir una enfermedad, y (2) qué enfermedades se consideran graves.

Las pautas descritas a continuación son, en nuestra opinión, las recomendables ante el vacío legal existente en esta materia y que deberían servir, además, como guía a la hora de decidir qué supuestos deben formar parte de las listas de prestaciones debidas a los asegurados en la sanidad pública.

En primer lugar examinaremos el concepto del *riesgo de transmitir enfermedades a la descendencia*, que debe ser evaluado sobre los usuarios potenciales de la técnica que nos ocupa -y que por tanto contribuye a delimitar el ámbito subjetivo de aplicación de la misma-; y dejaremos para el apartado siguiente la concreción de lo que debemos entender por enfermedad grave.

En cuanto a la delimitación del concepto de riesgo de transmisión es preciso que exista la posibilidad, previamente probada mediante el diagnóstico preconcepcivo, de transmitir enfermedades a la descendencia. En este sentido, parece claro que las posibilidades de que el embrión herede determinado gen sólo pueden ser evaluadas por un especialista mediante el diagnóstico genético practicado sobre los progenitores prospectivos.

Téngase en cuenta que las políticas demográficas de algunos países, han coincidido en la imposición de programas de cribado genético (más conocido con el término inglés *genetic screening*) que se aplica a grupos de población que presentan un elevado riesgo de transmisión de anoma-

lías genéticas, al que sigue el consejo genético correspondiente. Siguiendo a C. M. ROMEO<sup>(7)</sup>, son tres las cuestiones que suscitan las pruebas practicadas sobre grupos de población con riesgo de transmisión de enfermedades genéticas: por una parte, la ponderación de sus potenciales riesgos y ventajas; en segundo lugar, el empleo de recursos públicos para su realización (se discute la oportunidad de someter a grandes grupos de población a este tipo de pruebas dada la escasez de recursos sanitarios y el alto coste de las técnicas de detección, teniendo en cuenta que la incidencia de las enfermedades hereditarias hoy detectables es proporcionalmente pequeña con respecto a la población en general); y, por último, la voluntariedad u obligatoriedad de las mismas.

Este último problema es quizá el más valorable desde el punto de vista jurídico por afectar directamente a derechos fundamentales de las personas y plantear una oposición entre valores constitucionales y sociales de distinto alcance. El conflicto se plantea entre la libertad de procrear frente al interés de la sociedad y del nacido. Entran en liza la promoción de la salud pública (art. 43 de la Constitución española) y la protección de la calidad de la especie humana (algunos genetistas contemporáneos sostienen que la medicina moderna ha debilitado los mecanismos de la selección natural de la especie permitiendo vivir y reproducirse a los portadores de genes deletéreos, que sin tal asistencia hubieran fallecido antes de la edad de reproducirse, o llegados a la edad de reproducción, no hubieran podido tener hijos), por un lado, y el derecho individual a la libertad y a la intimidad protegido por los artículos 10 y 18 de la Constitución, por otro.

Parece difícil mantener la legitimidad de controles obligatorios, incluso en el caso de que se trate de parejas pertenecientes a grupos de alto riesgo, aun cuando tengan una finalidad meramente informativa sobre los riesgos que entraña el embarazo y no restrinjan el derecho de la pareja a tener su propia descendencia. En este sen-

tido se pronuncia la Recomendación del Consejo de Europa N° R. 90(13) "sobre el cribado genético prenatal, el diagnóstico genético prenatal y el consejo genético asociado", aprobada por el Consejo de Ministros el 21 de junio de 1991, que exige en su principio 7º el consentimiento informado de los individuos para poder proceder a cualquier cribado genético.

Se ha argumentado convincentemente que el Estado no puede restringir el derecho individual a la procreación por razones eugenésicas, y que las limitaciones corresponden al terreno de las obligaciones morales. El rechazo generalizado a la obligación de la población de someterse a pruebas de diagnóstico preimplantatorio radica en la experiencia histórica reciente en la que el Estado, valiéndose del argumento del interés colectivo, terminó conculcando derechos fundamentales de los individuos. Nos referimos al movimiento eugenésico iniciado a finales del siglo pasado, que culminó en el horror de los programas nazis de limpieza étnica. Parece admisible, en cambio, que el Estado adopte políticas de educación de la población sobre la responsabilidad procreativa de los individuos.

Con todo, el sometimiento a las pruebas preconceptivas empieza a percibirse como deber moral en sociedades con alto nivel de desarrollo cultural y cívico, como es el caso de los países escandinavos en los que es costumbre someterse a este tipo de exámenes médicos antes de procrear.

Debemos concluir que la decisión de prestarse a este tipo de diagnóstico preconcepcivo es una decisión libre y voluntaria, cuya adopción corresponde a cada individuo y que, en todos los casos, debe acompañarse de un consejo genético adecuado.

#### ➤ INDICACIONES

La Disposición Final d) de la LTRA ordena que "el Gobierno mediante Real Decreto y en el plazo de seis meses, contados a partir de la promulgación de la presente Ley, establecerá: ... la lista de

(7) ROMEO CASABONA, C.M. "Aspectos jurídicos del consejo genético", *Biología y Derecho. Perspectivas en Derecho comparado*, Bilbao-Granada: Cátedra Derecho y Genoma Humano, 1998:51-75.

*enfermedades genéticas o hereditarias* que puedan ser detectadas con el diagnóstico prenatal (sic), a efectos de prevención o terapéutica, y susceptible de ser modificada a medida que los conocimientos científicos lo exijan”.

El Ejecutivo incumplió el encargo y dicha lista no ha sido promulgada hasta la fecha. A la falta de criterios claros para determinar qué enfermedades susceptibles de dejar expedita la vía del DGP hay que sumarle algunas dificultades interpretativas del articulado transcrito. Veamos, primero, cómo debe interpretarse la referencia de la Disposición Final aludida al “diagnóstico prenatal”; a continuación abordaremos el problema de la vigencia del propio encargo realizado al Gobierno, ¿está aún en vigor dicho encargo?, en caso contrario, ¿a quién corresponde elaborar la meritada lista? En tercer lugar, y a falta de regulación expresa, intentaremos proporcionar algunos criterios para determinar qué se entiende por “enfermedades graves” en este contexto.

#### 1. *El significado de la expresión “Diagnóstico Prenatal”*

El precepto citado (Disposición Final d) LTRA) puede interpretarse de dos maneras, en sentido estricto, considerando que está pensado exclusivamente para enfermedades detectables mediante un diagnóstico del embrión *in utero*; y en sentido amplio, como todo diagnóstico que puede realizarse de forma previa al nacimiento, es decir, abarcando no sólo el realizado sobre el embrión que se está gestando, sino también sobre el embrión *in vitro*.

Esta última intelección, la favorable a una interpretación amplia de la expresión “diagnóstico prenatal”, es probablemente la más acertada y la que mejor concuerda con un entendimiento sistemático del bloque normativo en el que se inserta el precepto estudiado (véanse, en apoyo de esta interpretación: LTRA art. 13.3.c, LDEFCA art. 8.2.a) y el RD 415/1997 (art. 4.4).

#### 2. *Caducidad*

Desde el punto de vista de la eficacia general de las normas estudiadas, cabe preguntarse si la habilitación al Gobierno para que desarrolle mediante decreto determinados aspectos relacio-

nados con la Ley está o no sujeta a un plazo de caducidad. En caso de que se entienda que la potestad reglamentaria ha caducado, habrá que preguntarse si para el desarrollo normativo de las materias apuntadas es suficiente la promulgación extemporánea de un reglamento o, por el contrario, es necesaria una nueva habilitación del legislador parlamentario.

Se trata de una cuestión sobre la que se ha pronunciado indirectamente el Tribunal Constitucional con motivo de la resolución del recurso de inconstitucionalidad interpuesto contra la Ley 35/1988, en el que se impugnan las letras a) y e) de la Disposición Final primera por considerarlas contrarias al artículo 15 CE. El Tribunal sienta las bases de la cuestión al entender que cualquier desarrollo normativo por parte de la Administración deberá sustentarse en la propia potestad reglamentaria del Gobierno; y que la delegación legislativa que pudo existir con respecto a determinadas materias, sin duda, ha caducado. El Constitucional resuelve la cuestión mediante el razonamiento que sigue, “...este Tribunal, con ocasión de examinar habilitaciones a favor de la potestad reglamentaria del Gobierno sometidas a idéntico plazo de seis meses, contenidas en Ley de regulación muy similar a la ahora enjuiciada (Ley 42/1988, de 28 de diciembre), entendió que el recurso de inconstitucionalidad vulnera tanto la reserva de ley orgánica como la garantía del contenido esencial de los derechos fundamentales, había quedado desprovisto de objeto en lo que atañe a este motivo impugnatorio, partiendo de que el mandato al Gobierno para el desarrollo de concretos extremos de la regulación legal, mandato singularizado por el preciso lapso temporal de seis meses a partir de la fecha de promulgación de la Ley, ‘no se agotaba en ordenar dicha actuación por parte del Gobierno, sino el que ésta tuviera, además, lugar, en el indicado plazo’. Hemos pues de reiterar el criterio de la STC 212/1996, según el cual ‘...una vez que ha transcurrido, como con exceso lo ha hecho, el señalado plazo, cualquier disposición reglamentaria que en el futuro pudiera dictar el Gobierno sobre la materia en cuestión no podrá tener más apoyatura que la eventualmente derivada de su propia potestad reglamentaria, con los límites constitucionales y legales a ella inhe-

rentes, nunca la de una prescripción como la que nos ocupa, absolutamente decaída en el tiempo'. Se impone, por tanto, alcanzar la misma conclusión que la establecida en la referida Sentencia, es decir, que el contenido normativo de las impugnadas letras a) y e) de la Disposición Adicional primera desapareció con el transcurso de los seis meses siguientes a la promulgación de la Ley".

En función de dicha interpretación se ha defendido que los tres Decretos y la Orden promulgados hasta el momento, en desarrollo de las previsiones de la LTRA, no rebasan la potestad reglamentaria propia del Gobierno, que, sin necesidad de autorización legislativa específica, puede ordenar el funcionamiento de los Centros de asistencia a la procreación y concretar los controles sanitarios a los que deben someterse los usuarios y los donantes, así como regular el funcionamiento de la Comisión de Reproducción, prevista por la Ley.

En el caso de la regulación prevista por la Disposición Final primera letra d), ¿podría el Gobierno desarrollar la lista prevista en dicho precepto sin habilitación ulterior?

Parece que podría considerarse habilitación formal suficiente para que el Gobierno apruebe dicha lista mediante Decreto, a propuesta de la Comisión, el hecho de que, por una parte, el artículo 13.3 c) de la Ley 35/1988 prevea la futura promulgación de dicha lista; y, por otra, el que el artículo 4.4 del RD 415/1997, de regulación de la CNRHA, asigne a la Comisión la tarea de "estudiar, actualizar y proponer la lista de enfermedades genéticas y hereditarias que puedan ser detectadas con el diagnóstico preimplantacional, a efectos de intervención o terapéutica".

No obstante, parece que la fijación de la lista de enfermedades irá cobrando mayor importancia a medida que se avance en la localización génica de las enfermedades hereditarias y congénitas. Los intereses contrarios a que dicha capacidad diagnóstica se limite a determinadas enfermedades, serán cada vez más importantes (pensemos en las empresas de seguros o en la medicina preventiva). No se trata, por tanto, de una cuestión menor, sino de un problema de ca-

lado, sobre el cual, en nuestra opinión, debería pronunciarse el Parlamento, a propuesta de la CNRHA.

El derecho comparado no supone gran ayuda en este punto, ya que la gravedad de la enfermedad se aprecia en cada derecho interno según procedimientos propios de cada estado. En algunos países, los criterios los establece la autoridad política o administrativa, en otros los comités nacionales de ética, comités *ad hoc*, ordenes profesionales, etc.

### 3. La oportunidad de aprobar una lista

La doctrina española mantiene importantes discrepancias acerca de la conveniencia de aprobar una relación cerrada de patologías detectables mediante análisis preimplantacionales.

Desde algunas instancias se ha calificado la propuesta española de elaborar una lista como "poco realista", en la medida en que la evolución extraordinariamente rápida de las técnicas y el carácter necesariamente subjetivo de la gravedad de la afección impiden discernir qué enfermedades deben considerarse detectables y cuáles no. Las organizaciones profesionales y los comités de ética están de acuerdo en que el hecho de que existan más de 5000 enfermedades monogénicas y que casi todas ellas presenten variantes de diferente severidad, dificultan enormemente la viabilidad de dicha lista.

Otra de las objeciones suscitadas se refiere a que la interpretación conjunta del artículo 13.3 c) y 8.2 de la LTRA podría provocar un efecto perverso, consistente en que se entendiera que la lista de enfermedades diagnosticables *in vitro* serviría también para señalar qué enfermedades se pueden tratar mediante terapia. En definitiva, para poder tratar una enfermedad detectada en el embrión preimplantacional sería necesario que dicha enfermedad figurara previamente en la relación de patologías detectables. Esto podría suponer un obstáculo para el avance de la investigación sobre las terapias prenatales.

### 4. Las enfermedades

Al mismo tiempo que se mantiene una postura contraria a la elaboración de una lista, la mayoría

de los expertos sigue manteniendo la necesidad de limitar el uso del DGP a razones estrictamente médicas. No podemos perder de vista el hecho de que el análisis preimplantatorio permite diagnosticar enfermedades o patologías de todo tipo, cuyo conocimiento podría dar lugar a una discriminación implantacional, es decir, a una selección de embriones a consecuencia de la cual resulten preteridos los que presenten defectos menores, a lo que hay que añadir la posibilidad de que en el futuro se desarrollen test multifactoriales.

A estos efectos señala el Convenio de Biomedicina que las enfermedades que autorizan a seleccionar el sexo del embrión preimplantatorio deben ser **graves**. No obstante, el Convenio no define qué debe entenderse bajo esta expresión y deja en manos de los Estados firmantes la elaboración de criterios al respecto<sup>(8)</sup>.

A falta de la lista prevista por la LTRA o de los criterios a los que se refiere el Convenio de Biomedicina, y pensando en la extensión analógica, convendría seguir de cerca la experiencia aplicativa del aborto eugenésico, en el que también se exige la presunción de que el feto vaya a nacer con graves taras físicas o psíquicas. En su sentencia 53/1985 el Tribunal Constitucional ha establecido que la expresión "graves taras" ha de entenderse en un sentido cualitativo, referido a la importancia y gravedad de dichas taras, pero también en lo que concierne a la perdurabilidad. Según el Tribunal, aunque las taras sean importantes, si pueden eliminarse fácilmente después del nacimiento, no concurriría el presupuesto legal de la gravedad. La bibliografía especializada suele recoger listas de anomalías embrionarias susceptibles de integrar la indicación eugenésica.

Ahora bien, hay límites en la aplicación de la analogía a ambos supuestos. En efecto, existen importantes diferencias que deben tenerse en cuenta a la hora de trasladar al caso del diagnóstico preimplantatorio las soluciones dadas a la interpretación del supuesto de despenalización del aborto por razones eugenésicas. En primer lugar, el diagnóstico prenatal, que puede dar lugar a la decisión de interrumpir el embarazo, se

practica sobre un embrión que se desarrolla en el útero de la madre; por consiguiente, se habrá establecido un vínculo físico y afectivo entre el embrión y los progenitores. En cambio, el diagnóstico preanidatorio se aplica sobre el embrión *in vitro* que no tiene más relación con sus genitores que las diversas operaciones a las que han debido someterse para proporcionar sus gametos al biólogo. Resulta, sin duda, menos gravoso para la madre adoptar decisiones sobre cuál de los cigotos producidos *in vitro* debe ser implantado, que tomar la resolución de someterse a una operación de interrupción del embarazo en curso. Y, en segundo término, es preciso tener presente que el aborto eugenésico está pensado para evitar a los futuros progenitores la carga inexigible de cuidar de un hijo nacido con graves taras; mientras que las técnicas biogenéticas de prevención se aplican, sobre todo, en interés del que va a nacer. Su finalidad principal es evitar a éste una enfermedad congénita, infecciosa o hereditaria, que, por las razones apuntadas, puede que no sea tan grave como el tipo de patología requerido para integrar el supuesto de la despenalización del aborto.

No obstante, y a la espera de que se elaboren directivas más precisas sobre las enfermedades que permiten seleccionar el sexo del *nasciturus*, los médicos pueden hallar una guía segura en la lista de anomalías embrionarias que permiten interrumpir la gestación por motivos eugenésicos.

##### 5. *Transferencia a la usuaria de embriones anómalos*

La cuestión que aquí se plantea es cuál es el proceder adecuado si la mujer o la pareja usuaria solicitan que se le implante un embrión susceptible de heredar la anomalía cromosómica presente en los padres como por ejemplo la sordeira. Esta petición se ha planteado ya en los Estados Unidos.

Lo mismo puede plantearse también por parte de aquellas parejas de las que sólo se hayan obtenido embriones afectados. En este caso la pareja puede pedir que a pesar de todo se implanten uno o varios embriones. Se trata sin duda de un

(8) Informe explicativo del Convenio de Biomedicina, Dirección de Asuntos Jurídicos, Estrasburgo, 1997, punto 94.

supuesto raro, ya que, normalmente, las parejas que se han sometido a un diagnóstico preconcepcional y al consejo genético del especialista, suelen estar sólidamente convencidas de que deben hacer todo lo posible por evitar que su futura descendencia herede la enfermedad cromosómica de que se trate. No obstante, puede darse el caso de que la pareja que se ha sometido a un DGP no obtenga ningún embrión del sexo deseado y que no haya forma de conseguir más embriones. En tal caso, es previsible que la mujer desee arriesgarse a gestar uno de los embriones que de otro modo hubiese desechado.

La Ley 35/88 no ha recogido este supuesto de forma expresa, por tanto, hay que entender que, en principio, la transferencia de embriones susceptibles de padecer la anomalía no está prohibida en el ordenamiento español. No obstante, cabe objetar que la norma desaconseja la transferencia (art. 12.1) e, incluso, la sanciona indirectamente cuando prevé multas para el caso de que se implanten embriones o se transfieran gametos sin las debidas garantías de viabilidad (art. 20.B.i).

La posición de la doctrina está dividida al respecto. Hay quien opina que no es correcto transferir embriones en este caso ya que se están poniendo a disposición de las personas, técnicas para favorecer la procreación sana y no para lo contrario.

Otros creen que la transferencia debe depender de la gravedad de la enfermedad. En esta línea, el movimiento en defensa de los derechos de los discapacitados (*Disabilities Rights Doctrine*) ha experimentado un gran desarrollo en los Estados Unidos y cuenta con una literatura extraordinariamente cualificada al respecto. La sordera, por ejemplo, sería para algunos una discapacidad menor que puede ser compensada por otra clase de beneficios que puede reportar el ser educado por padres que también son sordos.

## 6. El genotipado de HLA

Otra cuestión a analizar es la posibilidad de que el sujeto beneficiario no sea el nacido, sino un

tercero, como puede ser un hermano o sus propios padres. El problema se planteó por vez primera como consecuencia de la decisión de Lisa y Jack Nash, una pareja de Colorado (EE UU) que, con ayuda de la selección genética, concibió un bebé sano para implantar las células de su cordón umbilical a su otra hija, nacida algunos años antes con un tipo de anemia mortal. De los quince embriones que habían obtenido por fecundación *in vitro*, once hubieran dado lugar a bebés sanos; entre ellos seleccionaron a uno que, además, tenía una composición genética óptima para servir como donante para su hermana.

Peticiones similares se han planteado en Europa: el Human Fertility and Embryology Authority (HFEA) británico entendió que la selección de embriones en función de su histocompatibilidad con un hermano sólo era admisible en el caso de que los embriones creados corran el riesgo ellos mismos de heredar la enfermedad padecida por los hermanos ya nacidos<sup>(9)</sup>. En términos parecidos aunque denotando una preocupación mayor por la instrumentalización de una vida humana que puede conllevar dicha práctica se pronuncia el *Conseil Consultatif National d'Ethique* francés<sup>(10)</sup>; no obstante la Ley nº 800-2004 abre una vía a la aplicación del DGP a favor de tercero, aunque lo califica como método experimental necesitado de autorizaciones especiales (Ley nº 2004-800, art. 23.6).

En España, cinco parejas solicitaron esta técnica en el año 2003 para afrontar una serie de enfermedades que padecían sus hijos, a saber, Anemia de Fanconi, leucemia heredada y leucemia adquirida. La LTRA no contempla dicho supuesto específico. No obstante, el artículo 12.1 de la norma permite la intervención diagnóstica sobre el preembrión cuya finalidad sea "la detección de enfermedades hereditarias, a fin de tratarlas, si ello es posible, o de desaconsejar su transferencia". Es dudoso que la interpretación de dicho artículo pueda canalizarse en el sentido de entender que permite hacer uso de la DGP en beneficio no sólo del embrión analizado sino también de una tercera persona receptora de las células del embrión

<sup>(9)</sup> HFEA *Outcome of the Public Consultation on Preimplantation Genetic Diagnosis*, november 2001.

<sup>(10)</sup> CCNE *Réflexions sur l'extension du diagnostic pré-implantatoire*, 4 juillet 2002.

seleccionado. Así lo ha entendido la CNRHA, la cual acordó solicitar al Gobierno que inste la modificación de la LTRA con objeto de dar entrada y cobertura legal a dichos supuestos.

#### 4. SEGURIDAD Y EFICACIA

En los quince años transcurridos desde la aprobación de la Ley de reproducción asistida se han desarrollado y se aplican habitualmente nuevas técnicas de diagnóstico que carecen de autorización expresa. Todo lo más, la norma advierte en su artículo 1.3 que: "las técnicas podrán utilizarse... cuando sea posible recurrir a ellas con suficientes garantías diagnósticas o terapéuticas y estén estrictamente indicadas". Por tanto, aún cuando la ley no concrete qué técnicas pueden emplearse en cada caso, exige, al menos, una evaluación de las garantías diagnósticas y terapéuticas de las técnicas de diagnóstico y asistencia a la procreación.

Suscita preocupación la falta de un mecanismo legal de autorización *ad hoc* de tecnologías biomédicas innovadoras aplicables a la manipulación de gametos y preembriones humanos. El proceso de autorización y control de las nuevas técnicas genéticas que se van incorporando de hecho al conjunto de procedimientos médicos y biológicos aplicables a la asistencia a la procreación humana, como el diagnóstico preimplantacional o la ICSI carecen de un sistema de autorización y control adecuado. A falta de régimen especial para la evaluación y control de las técnicas procreativas, no queda otro remedio que acudir a la regulación general de autorización de los productos sanitarios tecnológicos.

La Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, encomienda a la Administración sanitaria del Estado la valoración de la seguridad, eficacia

y eficiencia de las tecnologías relevantes para la salud y asistencia sanitaria (art. 110). A su vez, la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, declara tener por objeto la regulación de los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre la eficacia, seguridad y calidad de los productos sanitarios, a los que define en su artículo 8.12, como "cualquier instrumento, dispositivo, equipo, material y otro artículo, incluidos los accesorios y programas lógicos que intervengan en su buen funcionamiento, destinados por el fabricante a ser utilizados en seres humanos, sólo o en combinación con otros fines...".

Además de la regulación interna es preciso tener en cuenta también la opinión del Comité Científico sobre Productos Sanitarios de la Unión Europea que ha recomendado realizar un cuidadoso análisis que tenga en cuenta los posibles riesgos y beneficios de las técnicas reproductivas y aconseja, en todo caso, un seguimiento exhaustivo de su uso experimental y clínico.

La opinión del Comité es novedosa y relevante por ser claramente favorable a la aplicación del **principio de precaución**, recogido en el artículo 174 (antiguo 130 R) apartado 2 del Tratado de la Comunidad Europea en la evaluación de las nuevas técnicas de fecundación y manipulación de células germinales. De prosperar la propuesta de aplicación del principio general de precaución en el ámbito de la reproducción asistida, se produciría un vuelco importante en las políticas sanitarias de la mayoría de los gobiernos europeos<sup>(11)</sup>.

La opinión del Comité es novedosa y relevante por ser claramente favorable a la aplicación del **principio de precaución**, recogido en el artículo 174 (antiguo 130 R) apartado 2 del Tratado de la Comunidad Europea<sup>(12)</sup> en la evaluación de las nuevas técnicas de fecundación y manipulación

<sup>(11)</sup> El Comité entiende que la manipulación de células reproductivas humanas supone un menor nivel de riesgo que otras técnicas como el trasplante de células o de tejidos procedentes de órganos humanos o animales -conocido como xenotrasplante-; ya que las consecuencias del DGP o de la ICSI sólo afectan al nacido, y no al conjunto de la comunidad -como podría suceder si se expandiera una infección contagiosa provocada por el trasplante de células animales infectadas en el organismo humano-; y por otra parte, añade el Informe citado, que se trata de un riesgo confinado a una parte muy pequeña de la población. *SCIENTIFIC COMMITTEE ON MEDICINAL PRODUCTS AND MEDICAL DEVICES, Opinion of the State-of-the-art concerning Tissue Engineering, Unión Europea, Dirección General de Sanidad, 1 Octubre 2001.*

<sup>(12)</sup> El artículo 174 apartado 2, incorporado mediante el Tratado de Amsterdam, en 1997, establece que: "La política de la Comunidad en el ámbito del medio ambiente tendrá como objetivo alcanzar un nivel de protección elevado, teniendo presente la diversidad de situaciones existentes en las distintas regiones de la Comunidad. Se basará en los principios de cautela y de

de células germinales. De prosperar la propuesta de aplicación del principio general de precaución en el ámbito de la reproducción asistida, se produciría un vuelco importante en las políticas sanitarias de la mayoría de los gobiernos europeos<sup>(13)</sup>.

## 5. LICENCIAS Y AUTORIZACIONES

A continuación se estudiarán los tipos de licencias previstas, los requisitos materiales y personales que se exigen para la concesión de cada tipo de autorización y la limitación de su duración.

La Generalitat catalana publicó el Decreto 123/1991, de 21 de mayo, sobre autorización administrativa de centros y servicios que realicen técnicas de reproducción asistida (DOGC núm. 1452, del 7 de junio de 1991), en virtud de su competencia autonómica en materia de autorizaciones de centros, servicios y establecimientos sanitarios, y haciendo constar el cumplimiento de los requisitos contenidos en la Ley 35/1988. Cinco años después, el Ministerio de Sanidad aprobó el Real Decreto 413/1996 “por el que se establecen los requisitos técnicos y funcionales precisos para la autorización y homologación de los centros y servicios sanitarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida” (BOE núm 72, de 23 de marzo de 1996), que cumple con el mandato de la Disposición Final de la LTRA, si bien tardíamente.

El régimen de autorización de la actividad médica y biológica contemplado por la LTRA y sus reglamentos de desarrollo, consiste en un sistema

de licencia única por cada centro, y se integra en el régimen común de autorización de centros y servicios sanitarios previsto en la LGS así como en los reglamentos estatales y autonómicos de desarrollo.

En cuanto a la tipología de las licencias previstas, hay que señalar que tanto el Decreto estatal como el catalán prevén el mismo número de autorizaciones, que se conceden en función de las actividades desarrolladas por el establecimiento o el equipo solicitante. Ninguna de ellas prevé la concesión de licencias para la práctica del diagnóstico preimplantacional.

A falta de derecho aplicable en materia de autorización y control de los análisis genéticos preimplantatorios es preceptivo recurrir al artículo 18 de la LTRA que establece una cláusula de aplicación subsidiaria de las previsiones de la LGS a todos los centros o servicios públicos y privados que desarrollen la actividad que nos ocupa, o sus derivaciones, así como a los Bancos de recepción, conservación y distribución de material biológico humano. La Ley de 1988 pretende asegurar que ninguna actividad relacionada con la asistencia médica a la procreación quede exenta de la obligación de solicitar una autorización para su puesta en marcha.

Por otra parte, en cuanto a la autorización del personal especializado, La LTRA advierte en su artículo 19 que “los Equipos biomédicos que trabajen en estos Centros deberán estar especialmente cualificados para realizar las Técnicas de Reproducción Asistida y sus aplicaciones com-

---

acción preventiva, en el principio de corrección de los atentados al medio ambiente, preferentemente en la fuente de la misma, y en el principio de quien contamina paga”. Este artículo debe interpretarse junto con el 152 (antiguo 129) apartado 1º del Tratado, el cual exige a las autoridades que garanticen un alto nivel de protección de la salud humana.

<sup>(13)</sup> El principio de precaución es una pieza de reciente incorporación en un proceso más amplio de análisis del riesgo. Su origen radica en el derecho ambiental. La regulación de los daños provocados al entorno natural ha sido el banco de pruebas del que han surgido importantes cambios en la relación entre el derecho y la ciencia. Hasta hace poco el derecho ha considerado a la ciencia como un ámbito de conocimiento cierto y neutral, en el que el legislador se limitaba a recibir las propuestas de los científicos. Pero, ciertos desastres naturales que han asolado el planeta, tales como la destrucción de la capa de ozono o las crisis alimentarias provocadas por el uso de aditivos o por el engorde del ganado mediante antibióticos, han generado cierta desconfianza en la ciencia y en los científicos. A partir de este momento no basta con que el derecho tome los datos supuestamente objetivos que la ciencia le ofrece, sino que debe asumir una postura crítica en la que se enfrenta a valoraciones sobre el saber científico y, en consecuencia, también debe justificar mejor sus propias opciones. Es precisamente aquí donde entra en acción el principio de precaución como criterio epistemológico y ético más apropiado para decidir en una situación de incertidumbre científica. De acuerdo con este principio, la falta de evidencia científica respecto a la verificación de un posible daño para el medio ambiente o para la salud humana, no puede justificar la pasividad del derecho. Dicho de otra manera, la intervención tutelar preventiva no debe diferirse en el tiempo por falta de seguridad científica sobre la producción del daño.

plementarias o sus derivaciones científicas y contarán para ello con el equipamiento y medios necesarios". A su vez, los reglamentos de desarrollo citados concretan la previsión legal supeditando la concesión de licencias a la verificación del cumplimiento de dos tipos de requisitos: los relativos a la cualificación profesional del equipo y los referidos a los medios materiales con que deben contar los bancos y los centros. Los reglamentos exigen además que la actividad autorizada quede bajo la supervisión directa de un experto en la materia: en caso de que se trate de equipos de almacenamiento y manipulación de células reproductoras se exige un biólogo y para las técnicas de fecundación y transferencia, un médico experto en fecundación.

Así el artículo 6.2 del Real Decreto 413/1996 señala que los Bancos de semen y los laboratorios para capacitación espermática deberán disponer, al menos, de una persona licenciada en áreas de las Ciencias Biomédicas (medicina, veterinaria, farmacia, biología o química) que deberá poseer formación y experiencia en capacitación y conservación de semen. El mismo Decreto añade que se exigirá formación y experiencia en "Biología de la reproducción" para formar parte de los recursos humanos de los centros FIV (artículo 11.2 b), o bien de la especialidad en "Ginecología y Obstetricia con formación y experiencia en reproducción humana y fertilidad" (artículo 11.2 a), e incluso, "conocimientos en Ecografía ginecológica" (11.2 e).

Pero, las normas no prevén especialistas en genética humana capacitados para llevar a cabo análisis sobre genéticos sobre el embrión *in vitro*.

De cualquier manera, tal como se planteó en el apartado dedicado a la organización, incluso en el caso de que tal previsión existiera, habría que preguntarse cómo se certifican los conocimientos exigidos por el ordenamiento en materia de diagnóstico prenatal si la Administración española no reconoce la figura del médico ni del genetista especialista en dicha rama. ¿Bastaría el *curriculum* profesional ante una auditoría sanitaria? ¿Dónde se han formado los profesionales que trabajan en los centros autorizados?

Constatamos que, a diferencia de otros países, la autorización de los equipos españoles queda ligada al centro y a la actividad desarrollada, es decir, no es una licencia personal de actividad que el especialista podría emplear en futuras empresas. En Francia, por el contrario, además de la autorización de la actividad, es necesario estar en posesión de un *agrement* o habilitación para poder llevar a cabo las técnicas biológicas o sanitarias (Código de la Salud, L. 152-9). Obsérvese que el sistema gallo tiene la ventaja de favorecer el desarrollo de una auténtica especialidad médica de asistencia a la reproducción humana. Ahora bien, hay que señalar que el sistema de concesión de licencias separadas a los centros y a los facultativos ha generado importantes disfuncionalidades en aquel país, al producirse situaciones en las que algunos profesionales cuentan con licencia de actividad pero los centros a los que están adscritos no han conseguido su correspondiente autorización.

En cuanto a los medios materiales con los que deben contar los centros de asistencia, los decretos de desarrollo establecen los requisitos mínimos que tiene que reunir los diversos tipos de unidades de reproducción y los bancos de gametos. Omiten en cambio cualquier referencia al DPI. Estos mínimos pueden ser complementados con otras exigencias impuestas por las autoridades sanitarias competentes en cada Comunidad Autónoma.

Otro aspecto importante relativo a la autorización de los centros es el de la limitación de su duración y el cupo máximo de licencias que se pueden conceder. Ciertamente, los reglamentos no ponen límite temporal a las autorizaciones concedidas, de forma que la continuidad en el cumplimiento de los requisitos de cada centro y de cada banco autorizado se deja en manos de los cuerpos de inspección. No obstante, la mayoría de las Comunidades Autónomas ha optado, con buen criterio, por exigir que las autorizaciones se renueven cada cinco años (Resolución de 14 de diciembre de 1993, del Viceconsejero de Sanidad Vasco, por la que se concede autorización a un clínica privada de reproducción asistida (BOPV, núm. 254, 20 diciembre 1993).

En cambio, en otros países las autorizaciones se conceden por un plazo determinado de tiempo; en el caso francés para cinco años, al cabo de los cuales es preciso renovar la solicitud de autorización (Cfr. Decreto núm. 95 de 6 mayo 1995, que modifica el art. L. 162-1 del Código de Salud).

La LTRA establece veintiséis tipos de infracciones administrativas en las que pueden incurrir los centros; pero guarda silencio respecto de cualquier medida relativa a la inspección de la actividad. Ante la falta de previsión de la Ley, el Real Decreto 413/1996 se limita a recordar que “todos los centros y servicios autorizados se someterán a la inspección y control de las Administraciones sanitarias competentes, en aplicación de la Ley General de Sanidad” (art. 13.3).

Por tanto, habrá que acudir a la regulación general, en función de la cual el Estado se reserva la “alta inspección” en materia de sanidad y Seguridad Social (ex art. 155 CE y Capítulo IV del Título II LGS), residenciada hoy en la Dirección General de Relaciones Institucionales y Alta Inspección de la que depende, a su vez, la Subdirección General de Relaciones Institucionales y Alta Inspección. Obsérvese que la inspección no se refiere a los servicios ni a las conductas de los sujetos que intervienen en las diferentes relaciones sanitarias (que son objeto de la inspección “ordinaria” correspondiente a los cuerpos de inspectores de las propias Comunidades Autónomas); sino a la verificación de que cada Comunidad cumple la legalidad ordenadora del ámbito sanitario.

Con todo, la falta de imposición efectiva de sanciones en la práctica puede ser debida a la insuficiencia de control de los establecimientos y laboratorios del sector llevado a cabo por parte del cuerpo ordinario de inspectores correspondiente. Los sofisticados métodos de asistencia a la procreación y de DPI, hacen aconsejable crear un cuerpo especial de inspectores médicos y biólogos instruidos en las técnicas de la medicina reproductiva y en la investigación embriológica y molecular. De otra forma, las precauciones adoptadas y las sanciones impuestas por el ordenamiento quedan reducidas a meras recomendaciones sin valor coercitivo.

Señalemos, para terminar este apartado, que además de la supervisión del correcto funcionamiento del sector sería aconsejable controlar también los índices de actividad de las clínicas, con el fin de racionalizar la actividad de asistencia. Hay que tener en cuenta que el fracaso en la aplicación de las técnicas vulnera el derecho del paciente a un tratamiento adecuado, aún en el caso de que haya sido consentido el tratamiento.

## 6. INFORMACIÓN

La información debida a los usuarios así como su difusión, alcance y protección merece una reflexión que en alguna medida ha obtenido eco jurídico, si bien, las respuestas que da el ordenamiento español a las importantes cuestiones planteadas en relación a la información obtenida de los test de DGP es aún claramente insuficiente.

### ➤ LOS REGISTROS Y CONSERVACIÓN DE LA INFORMACIÓN

La información obtenida de los usuarios así como la propia información generada por la actividad del centro, debe ser recogida, conservada y, en su caso, transmitida a los registros públicos correspondientes.

Los Decretos de desarrollo de la Ley 35/1988 ordenaron la creación de dos registros centralizados en el Ministerio de Sanidad y Consumo, que se debían nutrir con la información suministrada por los centros a las Comunidades Autónomas: nos referimos al Registro de Centros y Servicios Sanitarios relacionados con las Técnicas de Reproducción Asistida (RCTTRA) y al Registro de Indicadores de Actividad (RIA).

La disposición adicional única del Real Decreto 413/1996 establecía que “el Ministerio de Sanidad y Consumo, previo informe de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida y oído el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, establecerá el sistema de información para la creación y mantenimiento del Registro de los Centros y Servicios sanitarios relacionados con las técnicas de reproducción asistida, así como para la realización de las estadísticas de interés general de estas actividades

en orden a lo establecido en los artículos 40.9 y 40.13 de la Ley 14/1996, General de Sanidad, en el que constará la información suministrada por las Comunidades Autónomas.”

Sin embargo, sólo se ha desarrollado de manera adecuada el primero de los Registros citados, dependiente de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Como hemos señalado más arriba, el último capítulo del reglamento estatal (art. 14.2), establece además la obligación de que los centros informen sobre su nivel de actividad a las autoridades sanitarias competentes para alimentar el registro de actividad previsto por el artículo 40.13 la LGS. Sin embargo, pese a tratarse de un instrumento imprescindible para controlar la marcha y la calidad del servicio ofrecido por los Centros autorizados, el Registro se halla todavía en una fase incipiente (salvo en Cataluña que cuenta con su propio censo de actividad desde 1991).

Además de la exigencia de proporcionar los datos requeridos, el Decreto estatal impone a los centros la obligación ulterior de realizar inventarios de sus equipos e instalaciones con el correspondiente protocolo de conservación y mantenimiento. Los accidentes y averías que acontezcan deberán hacerse constar para su registro e inspección (art. 14.1).

Señalemos, por último, que la Ley de 1988 recuerda a los responsables de los centros la obligación impuesta por la LGS de custodiar todas las referencias exigibles sobre los donantes o usuarios (art. 18.3). Piénsese, por ejemplo, en una enfermedad cromosómica padecida por el nacido de una ICSI al que además se le practicó un DGP.

#### ➤ EL DERECHO DE LOS PROGENITORES A NO SABER

La cuestión que aquí se plantea es si la persona nacida de otra que padece Corea de Huntington

o cualquier enfermedad de aparición tardía y que no quiere saber si ella misma es o no portadora de la enfermedad puede recurrir al DGP para tener descendencia sana.

Se han ofrecido varias soluciones para el caso:

- (1) El test **prenatal de exclusión indirecta** verifica que el embrión ha heredado o no el cromosoma del abuelo afecto. Si el cromosoma buscado está presente, el riesgo de que su padre lo tenga es del 50%. El feto manifestará la enfermedad en el 50% de los casos, por tanto, puede recurrirse al aborto y enfrentarse al riesgo de abortar un embrión no afecto, o bien continuar con el embarazo y esperar que el feto haya heredado un cromosoma con alelo no afecto.
- (2) El **diagnóstico preimplantacional directo** que permite elegir embriones no afectados sin comunicar el resultado a sus progenitores. Si el conjunto de los embriones están afectados los médicos pueden hallarse en un serio apuro.
- (3) Otra posibilidad es el **diagnóstico preimplantatorio indirecto de exclusión**. Es el mismo que el prenatal, pero en este caso sólo se conservan los embriones que no han heredado el cromosoma del abuelo afecto. En ese caso se acepta también la eliminación de embriones que hayan heredado el cromosoma pero que no está afectados.

En suma, el diagnóstico directo ofrece un diagnóstico en boomerang para los padres pero evita que embriones indemnes sean eliminados: en cambio, el diagnóstico indirecto preserva el derecho de los padres a no saber pero en un caso sobre dos elimina embriones no afectados.

La mayoría de los expertos se manifiesta en contra del test con fines de no revelación por considerar que la finalidad no es moralmente aceptable<sup>(14)</sup>.

<sup>(14)</sup> COMITE CONSULTATIF NATIONAL D'ETHIQUE, *Reflexions sur l'extension du diagnostique preimplantatoire*, n 72, 4 juillet 2002. ESHRE TASK FORCE, "Preimplantation Genetic Diagnosis", *Human Reproduction*, 2003, vol. 18, No. 3, pp. 649-651.

## DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

---

Los datos publicados sobre la efectividad de la técnica presentan dificultades para su correcta interpretación ya que la información publicada por la ESHRE y el Consorcio está poco organizada y en algunas publicaciones se repiten pacientes ya analizados en otros artículos pero mezclados con casos nuevos.

Las encuestas enviadas a centros sanitarios suelen obtener una baja tasa de respuesta lo que a menudo limita la generalización de la información obtenida. En este trabajo la encuesta enviada para conocer el nivel de implantación y uso de la técnica en el Estado español, obtuvo una tasa global de respuesta del 41% (27% para los centros de reproducción asistida y 70% para los laboratorios de genética).

La respuesta a la encuesta ha sido heterogénea ya que a pesar de haber utilizado un formato único para solicitar la información, algunos centros han utilizado un formato propio por lo que la información entre los centros difieren en ocasiones, tanto en su formato como en la medida de los resultados utilizada. Obviamente este hecho ha planteado problemas para la interpretación y el análisis de los datos.

Dada la complejidad y las implicaciones éticas que plantea el tema, el equipo investigador decidió no establecer consensos sobre estos aspectos, limitándose a listar todos aquellos factores que, a su parecer, pudiesen tener relevancia en el abordaje ético del DGP.

## CONCLUSIONES

---

## **SOBRE LA EFECTIVIDAD DE LA TÉCNICA**

Según los datos del consorcio ESHRE PGD, para el DGP se obtuvieron una media de 13,58 ovocitos por ciclo de estimulación ovárica, obteniéndose el diagnóstico genético en el 83,6% de los embriones aptos para biopsia. Una media de 2 embriones fueron transferidos por ciclo lográndose una tasa de embarazo de DGP del 19% por ciclo. El 11% de los embriones transferidos terminaron en una gestación.

En el caso del DGP para screening de aneuploidías se obtuvieron una media de 13,23 ovocitos por ciclo de estimulación ovárica, obteniéndose el diagnóstico genético en el 74% de los embriones. Se transfirieron una media de 2,3 embriones y se obtuvo una tasa de embarazo por ciclo de estimulación ovárica del 25%. El 13% de los embriones transferidos terminaron en una gestación clínica.

Hasta la fecha de publicación de los datos se habían detectado un total de 6 errores diagnósticos, 1 utilizando FISH y 5 en el grupo PCR siendo la tasa de errores diagnósticos global de 2,65%.

Teniendo en cuenta que en la actualidad, prácticamente la totalidad de los procedimientos de DGP van seguidos de un diagnóstico prenatal, el DGP minimiza de forma considerable el riesgo de que nazca un niño afectado y el riesgo de aborto terapéutico (0,09% y 0,14% respectivamente). Sin embargo, el objetivo final de que nazca un niño libre de enfermedad solo estaría al alcance del 15% de las parejas que inician el DGP, por cada ciclo iniciado. Obviamente la repetición de los intentos incrementaría notablemente este porcentaje.

## **SOBRE LA SEGURIDAD DE LA TÉCNICA**

Según los datos del consorcio ESHRE PGD se produjeron complicaciones en el 33% de las 157 gestaciones registradas tras realizar un DGP. Sin embargo, estas complicaciones están asociadas especialmente con el alto número de embarazos con más de un feto consecuencia de las técnicas de fecundación *in vitro*.

## **SOBRE EL NIVEL DE IMPLANTACIÓN Y USO EN ESPAÑA**

Según los resultados de la encuesta realizada, 13 centros de RHA ofertan el DGP, pero sólo 5 realizan el proceso completo, es decir FIV más diagnóstico genético, lo que supone que la gran mayoría de centros relacionados con esta técnica, envían las muestras a un laboratorio exterior al centro para que se realice el diagnóstico genético.

Entre los centros que externalizan el diagnóstico genético, existe una clara tendencia a enviar las muestras a un mismo laboratorio de referencia en Cataluña, que recibe el 91% de las muestras de los centros que contestaron a este cuestionario.

En cuanto a la patología por la que se solicita DGP, cabe destacar el amplio papel que desempeñan los abortos de repetición, y más concretamente las alteraciones cromosómicas numéricas (aneuploidías). Esta observación coincide con lo descrito en la literatura encontrada.

## **SOBRE LOS ASPECTOS ORGANIZATIVOS**

Considerando la cada vez mayor complejidad de los tests genéticos disponibles y el hecho de que, cada técnica nueva, como es el DGP, no suele invalidar las precedentes, sino que ofrece nuevas opciones, es fundamental que las parejas reciban toda la información necesaria y tengan la mayor calidad en los servicios que se les presten. Sin embargo, la situación actual en el Estado Español, en la que falta tanto una titulación académica oficial para profesionales relacionados con la Genética que avale una adecuada formación, como una normativa que acredite a los centros dedicados a la genética Clínica, no permite garantizar esas circunstancias.

## **SOBRE EL ANÁLISIS ECONÓMICO DE LA TÉCNICA**

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 en 5.931€.

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 PCR y en un 24,7% con la técnica FISH.

Durante el año 2004, el desembolso inicial más los gastos de mantenimiento necesarios para la aplicación de la técnica de PCR se estima en 151.905 € y con el FISH en 130.264 €.

### **SOBRE LOS ASPECTOS ÉTICOS RELACIONADOS CON LA TÉCNICA**

No cabe duda de que el DGP es una potente herramienta técnica que permite el diagnóstico y la selección de embriones no afectados para algunas patologías genéticas y que permite incrementar la eficacia de las técnicas de reproducción asistida en parejas portadoras de alteraciones cromosómicas estructurales o con tendencia a producir gametos con aneuploidías cromosómicas. Aunque su demanda actual no es muy extensa, su utilidad como método alternativo al aborto terapéutico, en el caso de fetos afectados en familias de riesgo genético, y como sistema de incrementar la fertilidad en mujeres de edad avanzada es consistente con el significativo interés que suscita en las sociedades occidentales y con su previsible expansión futura.

La manipulación del embrión que sucede durante el DGP, la selección eugenésica de embriones a implantar y el almacenamiento y/o eliminación de los embriones sobrantes plantean problemas morales importantes a una parte de la población, problemas que las sociedades van resolviendo en función de su acervo cultural y social. En general se admite que esta práctica eugenésica es éticamente aceptable siempre que esté indicada para evitar el sufrimiento de un feto nacido con una enfermedad grave que, o no tiene tratamiento apropiado, o este es cruento. En este caso se considera que DGP, o cualquier otra medida de control de la reproducción o de diagnóstico durante la etapa prenatal, entra en el terreno de la privacidad: todas ellas son alternativas que deben ser valoradas por la pareja, a partir de la información completa y adecuada que se les debe ofrecer en la consulta de Consejo Genético.

La delimitación de las patologías concretas en las que sería de aplicación el DGP es una cues-

tion difícil de abordar dados los continuos avances de la ciencia y la diferente percepción de las familias sobre la gravedad de las enfermedades. En la actualidad, la decisión sobre las enfermedades para las que estaría indicado el DGP está en manos de la comunidad científica internacional y, en última instancia, del profesional que realiza el procedimiento.

La aplicación de DGP ha dado lugar a la aparición de algunos problemas éticos nuevos y ha reabierto la polémica de otros que tienen que ver con las prácticas eugenésicas, con la seguridad de las técnicas o con la adecuación de las legislaciones actuales. Entre las complicaciones éticas más novedosas destacan la posibilidad de seleccionar embriones afectados con alguna dolencia no-grave (sordera, acondroplasia, etc.) eliminando a los sanos, la selección de embriones en base a su género, o la selección de embriones genéticamente compatibles con algún familiar afectado por una patología, genética o adquirida, para su utilización como donante. Todas estas cuestiones tienen que ver con las indicaciones de esta técnica: en ninguna de estas situaciones la indicación de DGP tiene que ver con evitar el nacimiento de una persona afectada con una patología grave, ni con el incremento de la fertilidad.

### **SOBRE LOS ASPECTOS LEGISLATIVOS**

1. La práctica del DGP está autorizada en España en función de lo previsto en el artículo 1.3 de la **Ley 35/1988 de Técnicas de Reproducción Asistida Humana** (reformada recientemente por la Ley 45/2003). Esta ley dispone que se puede recurrir a la reproducción artificial "para diagnosticar o tratar genéticamente una enfermedad hereditaria grave en el embrión". A su vez, la **Ley 42/1988, de 28 de diciembre, de donación de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos** (LDEFH) presenta concordancia con lo anterior, al "permitir la aplicación de la tecnología genética con fines terapéuticos, entre otros, principalmente para seleccionar el sexo en el caso de enfermedades ligadas al cromosoma X, con el fin de evitar su transmisión" (art. 8.2.c)

2. El **régimen de autorización** de la actividad médica y biológica contemplado por la LTRA y sus reglamentos de desarrollo no prevé la concesión de licencias para la práctica del diagnóstico preimplantacional. Urge adoptar una regulación que contemple la práctica del **consejo genético**, de las **licencias a los centros** y de la **acreditación del personal autorizado** para practicar el DGP.
3. Pese a las previsiones de la Ley de Reproducción Asistida española de elaborar una **lista de enfermedades** que puedan dar pie a emplear el diagnóstico preimplantacional sobre el embrión *in vitro*, dicha lista no se ha promulgado aún. Es más, la mayoría de los especialistas desaconsejan la elaboración de una lista por considerarla impracticable y contraproducente en relación al avance de la ciencia médica. A falta de la lista prevista por la Ley de Reproducción Asistida o de los criterios a los que se refiere el Convenio de Biomedicina, y pensando en la extensión analógica, convendría seguir de cerca la experiencia aplicativa del aborto eugenésico, en el que también se exige la presunción de que el feto vaya a nacer con graves taras físicas o psíquicas. La LTRA prohíbe el DGP con la finalidad de seleccionar embriones histocompatibles con un hermano nacido enfermo. La CNRHA ha solicitado recientemente la autorización de dicha práctica.
4. La reforma de la LTRA propiciada por la Ley 45/2003 limitó a tres el **número de ovocitos fecundables**. Esta medida dificultaba enormemente la práctica del DGP, por lo que la CNRHA aconsejó que esta técnica fuese contemplada como excepción al número de óvulos fecundables.
5. Así, el RD 1720/2004 de 23 de julio, ha incluido los casos con indicación de diagnóstico genético preimplantacional entre las tipologías fisiopatológicas que permiten la superación de estos límites generales en el número de ovocitos fecundables establecidos por la normativa previa para la fecundación de ovocitos en procesos de reproducción asistida.

## RECOMENDACIONES

---

Con el objeto de garantizar la información necesaria y calidad de la atención a las parejas, se debería seguir un protocolo organizativo, que podría constar de los siguientes pasos:

- Una consulta de Consejo Genético.
- Una consulta con el Equipo de Reproducción Asistida.
- Las muestras extraídas (blastómeras o corpúsculos polares) por el equipo del laboratorio de Reproducción Asistida deberán ser estudiadas por el equipo de laboratorio de genética (en el mismo Centro o en otro diferente).
- Nueva consulta multidisciplinar para explicar los resultados obtenidos y el seguimiento.

Dado que los equipos y/o Centros de Reproducción Asistida están ya acreditados por el Ministe-

rio de Sanidad, es necesario para la implantación del DGP:

- Acreditar las consultas de Consejo Genético.
- Acreditar los laboratorios de Genética en los que se realicen los test genéticos.
- Regular las titulaciones de los especialistas en Genética o Consejeros Genéticos así como las formaciones en Reproducción Humana y Biología de la Reproducción/Embriología Humana.
- En los centros que se realice el DGP se debería implantar un sistema de control de calidad y de regulación de buena práctica, para lo que, entre otras cosas, se deberá crear un registro de casos y seguimiento de los mismos.
- Esta información formaría parte del registro de Indicadores de Actividad recogido en los Decretos de desarrollo de la Ley 35/1988, aún pendientes de ser desarrollados.

ANEXOS

---

## ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN MEDLINE

#1 Search "Preimplantation diagnosis"[MeSH] OR "preimplantation diagnosis" OR "Preimplantation genetic diagnosis" Limits:Publication date from 1985 to 2003, Human	775 Artic.
#2 Search #1 AND ("Cost analysis" OR "Cost effectiveness" OR "Cost" OR "Economic evaluation") Limits:Publication date from 1985 to 2003, Human	17 Artic.
#3 Search #1 AND ("Ethics" [MeSH] OR "ethics" [Subheading] OR "Bioethics" [MeSH] OR "Ethics,clinical" [MeSH]. Limits:Publication date from 1985 to 2003, Human	138 Artic.
#4 Search #1 AND (("Fragile X Syndrome"[MeSH] OR "Fragile X Syndrome") OR "Cystic Fibrosis" [MeSH] OR "Cystic Fibrosis") OR ("Myotonic Dystrophy"[MeSH] OR "Myotonic Dystrophy") OR ("Chromosome Aberrations"[MeSH] OR "Chromosome Aberrations")) Limits:Publication date from 1985 to 2003, Human	193 Artic
#5 Search (#2 OR #3 OR #4) AND (English [Language] OR Spanish [Language] OR French [Language] OR German [Language] OR Italian [Language] OR Portuguese [Language] Limits:Publication date from 1985 to 2003, Human	416 Artic
6# Search #5 NOT (Letter [Publication type] OR Editorial [Publication type] OR Comment[Publication type] Limits:Publication date from 1985 to 2003, Human	383 Artic.

## ANEXO 2: RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

### MEDLINE:

La estrategia de búsqueda en la base de datos MEDLINE se resume en el anexo 1. De los 383 artículos encontrados en esta base, se realizó una selección a través de los *abstracts*, incluyendo aquellos que cumplieren los criterios de inclusión del estudio, obteniéndose finalmente un total de 188 artículos.

### Cochrane Library:

Estrategia de búsqueda: "*Preimplantation Diagnosis*". Resultado: 9 Artículos encontrados.

Estrategia de búsqueda: "*Preimplantation Diagnosis*" AND "*Fragile X Syndrome*". Resultado: 0 artículos.

De los 9 artículos encontrados, únicamente 5 cumplían criterios de inclusión. Todos menos uno de ellos estaban presentes en la búsqueda realizada en MEDLINE.

### Base de datos INAHTA (DARE, NHS, EED y HTA)

Estrategia de búsqueda: "*Preimplantation Diagnosis*". Resultado: 0 estudios.

Estrategia de búsqueda: "*Genetic Diagnosis*". Resultado: 3 estudios.

Estrategia de búsqueda: "*Fragile X Syndrome*". Resultado: 6 estudios de 6 (6 estudios mencionaban las técnicas de DGP).

Estrategia de búsqueda: "*Cystic Fibrosis*". Resultado: 10 estudios de 144.

Estrategia de búsqueda: "*Myotonic Dystrophy*". Resultado: 1 estudio de 3.

Estrategia de búsqueda: "*Chromosome Abnormalities*". Resultado: 1 estudio de 5.

Se seleccionaron aquellos estudios en los que se trataba la enfermedad en cuestión y se analizaba la técnica de DGP.

Tras aplicar los criterios de inclusión, el total de informes de evaluación encontrados fue de 4, uno de ellos del Centro Danés para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias -DACEHTA-), cuyo contenido, por su gran interés para este proyecto, fue incluido, a pesar de encontrarse escrito en danés, problema que se solventó mediante la contratación de un traductor.

### Base de datos de EuroScan (Red Internacional para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias Emergentes)

"*Preimplantation Diagnosis*". Resultado: 1 estudio "DGP en anomalías cromosómicas numéricas" se lleva a cabo por la *GR Health Council* holandesa, y será publicado en el 2004.

No hubo resultado para la búsqueda de las enfermedades del estudio.

Así mismo, se ha realizado una búsqueda inversa utilizando los artículos de referencia sobre el tema, obteniéndose un total de 6 artículos.

### ANEXO 3: BIBLIOGRAFÍA

- Achour-Frydman N, Romana S, Ray P *et al.* Preimplantation genetic diagnosis experience in Paris: evaluation of first births. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002;31(5):456-464.
- Achour-Frydman N. The French experience with preimplantation genetic diagnosis (PGD). *Presse Med* 2003;32(7):304-310.
- Ao A. Preimplantation genetic diagnosis of inherited disease. *Indian J Exp Biol* 1996;34(12):1177-1182.
- Apeessos A, Abou-Sleiman PM, Harper JC, Delhanty JD. Preimplantation genetic diagnosis of the fragile X syndrome by use of linked polymorphic markers. *Prenat Diagn* 2001;21(6):504-511.
- Bassas L, Calafel JM, Castelló C, Vidal F, Arnau J, Busquets JM. *Informe del grupo de trabajo creado por la Comisión Asesora para la Reproducción. Diciembre 1999.*
- Beyleveld D. Is embryo research and preimplantation genetic diagnosis ethical? *Forensic Science International* 2000;113(1):461-475
- Botkin JR. Ethical issues and practical problems in preimplantation genetic diagnosis. *J Law Med Ethics* 1998;26(1):17-28, 3.
- Boyle RJ, Savulescu J. Ethics of using preimplantation genetic diagnosis to select a stem cell donor for an existing person. *BMJ* 2001;323(7323):1240-1243.
- Braude P, Pickering S, Flinter F, Ogilvie CM. Preimplantation genetic diagnosis. *Nat Rev Genet* 2002;3(12):941-953.
- Braude P. Preimplantation genetic diagnosis and embryo research-human developmental biology in clinical practice. *Int J Dev Biol* 2001;45:607-611.
- Bui TH, Harper JC. Preimplantation genetic diagnosis. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45(3):640-648.
- Cameron C, Williamson R. Is there an ethical difference between preimplantation genetic diagnosis and abortion? *J Med Ethics* 2003;29:90-92
- Coonen EM, Hopman AH, Geraedts JP, Ramaekers FC. Application of in-situ hybridization techniques to study human preimplantation embryos: a review. *Hum Reprod Update* 1998;4(2):135-152.
- De Vos A, Van Steirteghem A. Aspects of biopsy procedures prior to preimplantation genetic diagnosis. *Prenat Diagn* 2001;21(9):767-780.
- Delhanty JD. Preimplantation diagnosis. *Prenat Diagn* 1994;14(13):1217-1227.
- Draper H, Chadwick R. Beware ! Preimplantation genetic diagnosis may solve old problems but it also raises new ones. *Journal of Medical Ethics* 1999; 25(2):114-120
- Egozcue J, Santalo J, Gimenez C *et al.* Preimplantation genetic screening and human implantation. *J Reprod Immunol* 2002;55(1-2):65-72.
- El Hazmi MA. Potential usefulness of preimplantation genetic diagnosis in the control and prevention of genetic diseases. *East Mediterr Health J* 1999;5(6):1134-1139.
- ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis Consortium: data collection III (May 2001). *Hum Reprod* 2002;17(1):233-246.
- Fasouliotis SJ, Schenker JG. Preimplantation genetic diagnosis principles and ethics. *Human Reproduction* 1998;13(8):2238-2245
- Fasouliotis SJ, Schenker JG. Ethics and assisted reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;90(2):171-180.
- Findlay I, Quirke P, Hall J, Rutherford A. Fluorescent PCR: a new technique for PGD of sex and single-gene defects. *J Assist Reprod Genet* 1996;13(2): 96-103.
- Findlay I. Pre-implantation genetic diagnosis. *Br Med Bull* 2000;56(3):672-690.
- Fridstrom M, Ahrlund-Richter L, Iwarsson E *et al.* Clinical outcome of treatment cycles using preimplantation genetic diagnosis for structural chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2001;21(9):781-787.
- Galton F. *Inquiries into Human Faculty and its Development* p.29 (London, Macmillan, 1883)
- Geraedts J, Handyside A, Harper J *et al.* ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) Consortium: preliminary assessment of data from January 1997 to September 1998. ESHRE PGD Consortium Steering Committee. *Hum Reprod* 1999;14(12): 3138-3148.
- Geraedts J, Handyside A, Harper J *et al.* ESHRE preimplantation genetic diagnosis (PGD) consortium: data collection II (May 2000). *Hum Reprod* 2000; 15(12):2673-2683.
- Geraedts JP, Harper J, Braude P *et al.* Preimplantation genetic diagnosis (PGD), a collaborative activity of clinical genetic departments and IVF centres. *Prenat Diagn* 2001;21(12):1086-1092.

- Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP *et al.* Possible interchromosomal effect in embryos generated by gametes from translocation carriers. *Hum Reprod* 2002;17(12):3201-3207.
- Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP *et al.* The role of preimplantation diagnosis for aneuploidies. *Reprod Biomed Online* 2002;4 Suppl 3:31-36.
- Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Munne S. Preimplantation diagnosis for aneuploidies in patients undergoing *in vitro* fertilization with a poor prognosis: identification of the categories for which it should be proposed. *Fertil Steril* 1999;72(5):837-844.
- Gianaroli L, Magli MC, Munne S *et al.* Advantages of day 4 embryo transfer in patients undergoing preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *J Assist Reprod Genet* 1999;16(4):170-175.
- Gianaroli L, Munne S, Magli MC, Ferraretti AP. Preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy and male infertility. *Int J Androl* 1997;20 Suppl 3:31-34.
- Goossens V, Sermon K, Lissens W *et al.* Clinical application of preimplantation genetic diagnosis for cystic fibrosis. *Prenat Diagn* 2000;20(7):571-581.
- Handyside AH, Lesko JG, Tarin JJ *et al.* Birth of a normal girl after *in vitro* fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;327(13):905-909.
- Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990;344(6268):768-770.
- Hanson C, Jakobsson AH, Sjogren A, *et al.* Preimplantation genetic diagnosis (PGD): the Gothenburg experience. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(4):331-336.
- Harper JC, Bui TH. Pre-implantation genetic diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16(5):659-670.
- Harper JC, Delhanty JD. Preimplantation genetic diagnosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000;12(2):67-72.
- Harper JC, Wells D, Piyamongkol W *et al.* Preimplantation genetic diagnosis for single gene disorders: experience with five single gene disorders. *Prenat Diagn* 2002;22(6):525-533.
- Harper JC, Wells D. Recent advances and future developments in PGD. *Prenat Diagn* 1999;19(13):1193-1199.
- Harper JC. Preimplantation diagnosis of inherited disease by embryo biopsy: an update of the world figures. *J Assist Reprod Genet* 1996;13(2):90-95.
- Ingerslev HJ *et al.* *Preimplantation genetic diagnosis - an HTA. Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment -DACEHTA-* (formerly DIHTA) 2002; 2 (1)
- International Working Group on Preimplantation Genetics. Preimplantation diagnosis: an alternative to prenatal diagnosis of genetic and chromosomal disorders *J Assist Reprod Genet* 1999;16(4):161-164.
- Kahraman S, Bahce M, Samli H *et al.* Healthy births and ongoing pregnancies obtained by preimplantation genetic diagnosis in patients with advanced maternal age and recurrent implantation failure. *Hum Reprod* 2000;15(9):2003-2007.
- Kanavakis E, Traeger-Synodinos J. Preimplantation genetic diagnosis in clinical practice. *J Med Genet* 2002;39(1):6-11.
- Khalifa MM. Preventive aspects of genetic morbidity: experiences of the Canadian model. *East Mediterr Health J* 1999;5(6):1121-1128.
- Liebaers I, Sermon K, Staessen C *et al.* Clinical experience with preimplantation genetic diagnosis and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998;13 Suppl 1:186-195.
- Lissens W, Sermon K. Preimplantation genetic diagnosis: current status and new developments. *Hum Reprod* 1997;12(8):1756-1761.
- Magli MC, Gianaroli L, Munne S, Ferraretti AP. Incidence of chromosomal abnormalities from a morphologically normal cohort of embryos in poor-prognosis patients. *J Assist Reprod Genet* 1998;15(5):297-301.
- Manor D, Stein D, Itskovitz-Eldor J. Preimplantation diagnosis by FISH: the Rambam experience. *J Assist Reprod Genet* 1998;15(5):308-309.
- Matorras R, Valladolid A, Rodriguez-Escudero FJ. El coste de las técnicas de reproducción asistida en el sistema público de salud. Experiencia en el Hospital de Cruces. *Rev Iberoamericana de Fertilidad.* 2001; 18: 147-150.
- Mila M, Mallolas J. Fragile X syndrome: Premature ovarian failure. Preimplantation and preconception genetic diagnosis. *Rev Neurol* 2001;33 Suppl 1:S20-S23.

- Munne S, Cohen J. Preimplantation diagnosis in older patients-but of course! *Hum Reprod* 1997;12(3): 413-414.
- Munne S, Dailey T, Sultan KM *et al.* The use of first polar bodies for preimplantation diagnosis of aneuploidy. *Hum Reprod* 1995;10(4):1014-1020.
- Munne S, Magli C, Cohen J *et al.* Positive outcome after preimplantation diagnosis of aneuploidy in human embryos. *Hum Reprod* 1999;14(9):2191-2199.
- Munne S, Marquez C, Magli C *et al.* Scoring criteria for preimplantation genetic diagnosis of numerical abnormalities for chromosomes X, Y, 13, 16, 18 and 21. *Mol Hum Reprod* 1998;4(9):863-870.
- Munne S, Sandalinas M, Escudero T *et al.* Outcome of preimplantation genetic diagnosis of translocations. *Fertil Steril* 2000;73(6):1209-1218.
- Munne S, Sultan KM, Weier HU *et al.* Assessment of numeric abnormalities of X, Y, 18, and 16 chromosomes in preimplantation human embryos before transfer. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(4 Pt 1):1191-1199.
- Munne S, Weier HU, Stein J *et al.* A fast and efficient method for simultaneous X and Y in situ hybridization of human blastomeres. *J Assist Reprod Genet* 1993;10(1):82-90.
- Munne S. Preimplantation genetic diagnosis of numerical and structural chromosome abnormalities. *Reprod Biomed Online* 2002;4(2):183-196.
- Ogilvie CM, Braude P, Scriven PN. Successful pregnancy outcomes after preimplantation genetic diagnosis (PGD) for carriers of chromosome translocations. *Hum Fertil (Camb)* 2001;4(3):168-171.
- Pembrey ME, Barnicoat AJ, Carmichael B, Bobrow M, Turner G. An assessment of screening strategies for fragile X syndrome in the UK. *Health Technol Assess* 2001;5(7)
- Pickering S, Polidoropoulos N, Caller J *et al.* Strategies and outcomes of the first 100 cycles of preimplantation genetic diagnosis at the Guy's and St. Thomas' Center. *Fertil Steril* 2003;79(1):81-90.
- Platteau P, Sermon K, Seneca S *et al.* Preimplantation genetic diagnosis for fragile Xa syndrome: difficult but not impossible. *Hum Reprod* 2002;17(11): 2807-2812.
- Preimplantation genetic diagnosis - an HTA.* Copenhagen: Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment, 2002.
- Ray PF, Frydman N, Attie T *et al.* Birth of healthy female twins after preimplantation genetic diagnosis of cystic fibrosis combined with gender determination. *Mol Hum Reprod* 2002;8(7):688-694.
- Rechitsky S, Strom C, Verlinsky O *et al.* Accuracy of preimplantation diagnosis of single-gene disorders by polar body analysis of oocytes. *J Assist Reprod Genet* 1999;16(4):192-198.
- Rueda JR *Servicios de diagnóstico genético para las enfermedades hereditarias en España.* Comisión Europea JRC-IPTS report EUR 20516 EN) 2002.
- Sasabe Y, Katayama KP, Nishimura T *et al.* Preimplantation diagnosis by fluorescence in situ hybridization using 13-, 16-, 18-, 21-, 22-, X-, and Y-chromosome probes. *J Assist Reprod Genet* 1999;16(2): 92-96.
- Scriven PN, Flinter FA, Braude PR, Ogilvie CM. Robertsonian translocations-reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2001;16(11):2267-2273.
- Sermon K, Lissens W, Joris H *et al.* Clinical application of preimplantation diagnosis for myotonic dystrophy. *Prenat Diagn* 1997;17(10):925-932.
- Shenfield F, Pennings G, Sureau C *et al.* I. The moral status of the pre-implantation embryo. *Hum Reprod* 2001;16(5):1046-1048.
- Simpson JL, Liebaers I. Assessing congenital anomalies after preimplantation genetic diagnosis. *J Assist Reprod Genet* 1996;13(2):170-176.
- Vandervors M, Staessen C, Sermon K *et al.* The Brussels' experience of more than 5 years of clinical preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod Update* 2000;6(4):364-373.
- Veiga A, Boada M, Barri PN. Pre-implantation genetic diagnosis: indications, techniques, and results. *Contracept Fertil Sex* 1998;26:7
- Velilla E, Escudero T, Munne S. Blastomere fixation techniques and risk of misdiagnosis for preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Reprod Biomed Online* 2002;4(3):210-217.
- Verlinsky Y, Handyside A, Grifo J *et al.* Preimplantation diagnosis of genetic and chromosomal disorders. *J Assist Reprod Genet* 1994;11(5):236-243.
- Verlinsky Y, Kuliev A. Human preimplantation diagnosis: needs, efficiency and efficacy of genetic and chromosomal analysis. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1994;8(1):177-196.

- Verlinsky Y, Rechitsky S, Cieslak J *et al.* Preimplantation diagnosis of single gene disorders by two-step oocyte genetic analysis using first and second polar body. *Biochem Mol Med* 1997;62(2):182-187.
- Verlinsky Y, Rechitsky S, Evsikov S *et al.* Preconception and preimplantation diagnosis for cystic fibrosis. *Prenat Diagn* 1992;12(2):103-110.
- Voullaire L, Wilton L, McBain J *et al.* Chromosome abnormalities identified by comparative genomic hybridization in embryos from women with repeated implantation failure. *Mol Hum Reprod* 2002;8(11):1035-1041.
- Voullaire L, Wilton L, Slater H, Williamson R. Detection of aneuploidy in single cells using comparative genomic hybridization. *Prenat Diagn* 1999;19(9):846-851.
- Wilton L. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in early human embryos: a review. *Prenat Diagn* 2002;22(6):512-

## ANEXO 4: TABLAS DE EVIDENCIA

Autor y Año	Tipo de estudio	Población objetivo y enfermedad a estudio	Tamaño muestral <sup>(15)</sup>	Prueba de diagnóstico genético	Resultados <sup>(16)</sup>
Handyside A.H. 1990	Serie de casos	Enfermedades Monogénicas Adrenoleucodistrofia R.M. ligado al X Lesch Nyham Dist. M. Duchenne	10 ciclos	Amplificación por PCR de secuencias específicas del cromosoma Y	PEC= 20% PETE= 20% Primer artículo que centra el interés en el DGP
Harper J. 1995	Serie de casos	Enfermedades Monogénicas: Miscelánea  Ligadas al X	<b>Monogénicas:</b> 65 ciclos  <b>Ligadas al X</b> 132 ciclos  <b>Total</b> 197 ciclos	<b>Monogénicas</b> PCR  <b>Ligadas al X</b> PCR (62 ciclos) FISH (70 ciclos)	<b>Monogénicas:</b> PEC= 32% PETE=26% PRNVC=18%  <b>Ligadas al X</b> Utilizando FISH PEC= 21% PETE=27% PRNVC=16%  <b>Utilizando PCR</b> PEC= 23% PETE=26% PRNVC=18%
Asangla A. 1996	Serie de casos	Enfermedades Monogénicas: Fibrosis Quística	22 ciclos	PCR	PRNVC=23%
Gianaroli L. 1997	Serie de casos	Alteraciones cromosómicas Numéricas: Aneuploidías	77 ciclos	FISH	PEC= 19% PETE=25% PRNVC=5%
Gianaroli L. 1997	Serie de casos	Alteraciones cromosómicas Numéricas: Aneuploidías	Aneuploidías (n=36)	FISH	PEC= 11% PETE=14%
Sermon K. 1997	Serie de casos	Enfermedades Monogénicas	Distrofia Miotónica (n=20)		PEC= 10%
Manor D. 1998	Serie de casos	Miscelánea: Edad materna avanzada Ligadas al X Baja calidad embrionaria Fallo repetido F.I.V.	29 ciclos	FISH	PEC= 7% PRNVC=7%
Liebaers 1998	Serie de casos	Enfermedades Monogénicas: Fibrosis Quística R.M ligado al X (no Sd X Frágil) Hemofilia A D.M. Duchenne Retinitis Pigmentosa Distr. Miotónica	Todas: 61 ciclos		PEC= 16% PETE=21% PRNVC=10%
Magli M.C. 1998	Serie de casos	Alteraciones cromosómicas Numéricas: Aneuploidías	Fibrosis Quística (8) RM ligado X (3) 3 ciclos (n=61) 70 ciclos	FISH	PEC= 27% PETE=32% PRNVC=9%

... / ...

(15) Tamaño muestral: Nº de ciclos de estimulación ovárica o Nº de ciclos de DGP.

(16) PEC= Proporción de embarazos por ciclo; PETE= Proporción de embarazos por transferencia embrionaria; PRNVC= Proporción de Recién Nacidos vivos por ciclo.

... / ...

Autor y Año	Tipo de estudio	Población objetivo y enfermedad a estudio	Tamaño muestral <sup>(15)</sup>	Prueba de diagnóstico genético	Resultados <sup>(16)</sup>
Gianaroli L. 1999	Ensayo Clínico Aleatorizado y Controlado	Alteraciones cromosómicas Numéricas: Aneuploidías Indicación de pronóstico pobre Edad materna >36 años Cariotipo alterado Grupo control: Pacientes de los grupos anteriores a as que no se realiza DGP	127 ciclos	FISH	<b>Transferencias embrionarias:</b> Menor nº de transferencias en el grupo de estudio: 78% VS 93%. (p< 0.01)  <b>Tasa de implantación por mujer gestante:</b> Grupo de estudio 57.3%; grupo control 38.8%. p<0.01  <b>Precisión FISH:</b> Se confirmó el diagnóstico en 136 de los 148 embriones evaluados (92%). En 8 casos el diagnóstico inicial fue patológico, y la confirmación fue normal (5%).
Vandervorst 2000	Serie de casos	Enfermedades Monogénicas  Enfermedades ligadas al X  Autosómicas Dominantes  Autosómicas Recesivas  Alteraciones cromosómicas Estructurales Translocaciones	Total 183 ciclos  Enfermedades ligadas al X (47 ciclos)  Autosómicas Dominantes (65 ciclos)  Autosómicas Recesivas (39 ciclos)  Translocaciones (32 ciclos)	PCR=108 FISH=75  PCR=4 FISH=43  PCR  PCR  FISH	PEC= 17% PETE=21% PRNVC=19%  PEC= 19% PETE=24% PRNVC=21%  PEC= 14% PETE=17% PRNVC=12%  PEC= 23% PETE=30% PRNVC=31%  PEC= 13% PETE=17% PRNVC=13%
Kahraman 2000	Serie de casos	Alteraciones cromosómicas Numéricas Edad materna avanzada	Edad materna avanzada (72 ciclos)	FISH	PEC= 31% PRNVC=14%
Hanson C. 2001	Serie de casos	Enfermedades Monogénicas Enfermedades ligadas al X	Enfermedades ligadas al X (30 ciclos)	FISH	PEC= 17% PETE=28% PRNVC=10%
Fridström M. 2001	Serie de casos	Alteraciones cromosómicas Estructurales	Translocaciones (n=43)	FISH	PEC= 19% PETE=29%
Gianaroli L. 2001	Serie de casos	Alteraciones cromosómicas Numéricas Aneuploidías Fracaso repetido FIV Translocaciones	228 ciclos en aneuploidías  66 ciclos en fracaso repetido de FIV  22 ciclos en translocaciones	FISH	PEC= 22% PETE=34%  PEC= 23% PETE=29%  PEC= 36% PETE=14%
Ogilvie C.M. 2001	Serie de casos	Alteraciones cromosómicas Estructurales	Translocaciones (28 ciclos)	FISH	PEC= 29% PETE= 53% PRNVC=29%

... / ...

... / ...

Autor y Año	Tipo de estudio	Población objetivo y enfermedad a estudio	Tamaño muestral <sup>(15)</sup>	Prueba de diagnóstico genético	Resultados <sup>(16)</sup>
Achour-Frydman 2002	Serie de casos	Miscelánea	71 ciclos		PEC= 27% PETE= 31% PRNVC=20%
Gianaroli L. 2002	Serie de casos	Alteraciones cromosómicas Estructurales Translocaciones	Translocaciones (n=35)	FISH	PEC= 26% PETE=82%
Achour-Frydman 2003	Serie de casos	Miscelánea	77 ciclos		PEC= 13% PRNVC=16%
Pickering 2003	Serie de casos	Miscelánea	73 ciclos		PEC= 30% PETE= 35% PRNVC=36%

## ANEXO 5. LEY 35/1988 RELATIVA A LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA, REFORMADA POR LA LEY 45/2003 (LTRA)

1. La Ley 42/1998 de Donación de Embriones declara que su ámbito de aplicación se limita a la intervención sobre los preembriones *in vitro*, es decir, preimplantatorios y que la LDUEF regula los embriones in útero y los fetos en gestación. En cambio el articulado de ambas leyes se refiere a ambos estadios embrionarios y, en consecuencia, se solapa parcialmente haciendo difícil su interpretación conjunta.

### 2. Ley 35/1988, sobre técnicas de reproducción asistida humana

#### Artículo 12

1. Toda intervención sobre el preembrión, vivo, *in vitro*, con fines diagnósticos, no podrá tener otra finalidad que la valoración de su viabilidad o no, o la detección de enfermedades hereditarias, a fin de tratarlas, si ello es posible, o de desaconsejar su transferencia para procrear.
2. Toda intervención sobre el embrión en el útero o sobre el feto, en el útero o fuera de él, vivos, con fines diagnósticos, no es legítima si no tiene por objeto el bienestar del *nasciturus* y el favorecimiento de su desarrollo, o si está amparada legalmente.
3. Toda intervención sobre el embrión o sobre el feto en el útero vivos, o sobre el feto fuera del útero, si es viable, no tendrá otra finalidad terapéutica que no sea la que propicie su bienestar y favorezca su desarrollo.
4. La terapéutica a realizar en preembriones *in vitro*, o en preembriones, embriones y fetos, en el útero, solo se autorizará si se cumplen los siguientes requisitos: Que la pareja o, en su caso, la mujer sola, hayan sido rigurosamente informados sobre los procedimientos, investigaciones diagnósticas, posibilidades y riesgos de la terapéutica propuesta y las hayan aceptado previamente.

Que se trate de enfermedades con un diagnóstico muy preciso, de pronóstico grave o muy grave, y cuando ofrezcan garantías, al menos, razonables, de la mejoría o solución del problema. Si se dispone de una lista de enfermedades en las que la terapéutica es posible con criterios estrictamente científicos. Si no se influye sobre los caracteres hereditarios no patológicos, ni se busca la selección de los individuos o la raza. Si se realiza en centros sanitarios autorizados, y por equipos cualificados y dotados de los medios necesarios.

#### Artículo 16

Se prohíbe la experimentación en preembriones en el útero o en las trompas de Falopio.

#### Artículo 17

1. Los preembriones abortados serán considerados muertos o no viables, en ningún caso deberán ser transferidos de nuevo al útero y podrán ser objeto de investigación y experimentación en los términos de esta Ley.
2. Se permite la utilización de preembriones humanos no viables con fines farmacéuticos, diagnósticos o terapéuticos, previamente conocidos y autorizados.
3. Se autoriza la utilización de preembriones muertos con fines científicos, diagnósticos o terapéuticos

#### Artículo 20.2. b

Son infracciones muy graves: n) La selección del sexo o la manipulación genética con fines no terapéuticos o terapéuticos no autorizados.

### 3. Ley 42/1988, de 28 de diciembre, de donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos

#### Artículo 5

1. Toda actuación sobre el embrión o el feto vivo en el útero será de carácter diagnóstico, terapéutico o de conformidad con las disposiciones normativas vigentes.
2. Se informará previamente y con la amplitud precisa a los progenitores y, en su caso, a los responsables legales de cuantas actuaciones técnicas se realicen para extraer células o estructuras embriológicas o fetales, de la placenta o las envolturas, así como de los fines que se persiguen y los riesgos que conllevan.
3. Los embriones abortados, espontáneamente o no, serán considerados no viables por su grado de desarrollo a los efectos de esta Ley.

4. Los fetos expulsados prematura y espontáneamente, y considerados biológicamente viables, serán tratados clínicamente con el único fin de favorecer su desarrollo y autonomía vital.

#### Artículo 6.

Se autoriza la obtención y utilización de estructuras biológicas procedentes de los embriones o de los fetos muertos con fines diagnósticos, terapéuticos, farmacológicos, clínicos o quirúrgicos, de investigación o experimentación, así como su donación a tales efectos, en los términos de esta Ley. Antes de proceder a las actuaciones se dejará constancia por los equipos médicos de que la muerte de los embriones o fetos se ha producido.

#### Artículo 7.

1. Solo se autorizarán investigaciones básicas en embriones o fetos humanos o en sus estructuras biológicas si se cumple lo establecido en la presente Ley y sobre la base de proyectos debidamente desarrollados que estudiarán y, en su caso, aprobarán las autoridades públicas sanitarias y científicas, o, si así se delega, la comisión nacional de seguimiento y control de la donación y utilización de embriones y fetos humanos.
2. Los equipos responsables de las investigaciones y/o experimentaciones deberán comunicar el resultado de estas a las autoridades que aprobaron el proyecto correspondiente, bien directamente, o en casos reglamentados, a través de la comisión nacional de seguimiento y control.

#### Artículo 8.

1. La tecnología genética con material genético humano o combinado, se podrá realizar en los términos de esta Ley y de las disposiciones que la desarrollen, y en base a proyectos ampliamente desarrollados y autorizados, en los que se exprese la ubicación, duración, material biológico a utilizar y fines que se persiguen.
2. La aplicación de la tecnología genética se podrá autorizar para la consecución de los fines y en los supuestos que a continuación se expresan:

Con fines diagnósticos, que tendrán el carácter de diagnóstico prenatal, in vitro o in vivo, de enfermedades genéticas o hereditarias, para evitar su transmisión o para tratarlas o curarlas.

Con fines industriales de carácter preventivo, diagnóstico o terapéutico, como es la fabricación, por clonación molecular o de genes, de sustancias o productos de uso sanitario o clínico en cantidades suficientes y sin riesgo biológico, cuando no sea conveniente por otros medios, como hormonas, proteínas de sangre, controladores de la respuesta inmunitaria, antivíricos, antibacterianos, anticancerígenos o vacunas sin riesgos inmunitarios o infecciosos.

Con fines terapéuticos, principalmente para seleccionar el sexo en el caso de enfermedades ligadas a los cromosomas sexuales y especialmente al cromosoma X, evitando su transmisión; o para crear mosaicos genéticos beneficiosos por medio de la cirugía, al trasplantar células, tejidos u órganos de los embriones o fetos a enfermos en los que están biológica y genéticamente alterados o faltan.

Con fines de investigación y estudio de las secuencias del ADN del genoma humano, su localización, sus funciones y su patología; para el estudio del ADN recombinante en el interior de las células humanas o de organismos simples, con el propósito de perfeccionar los conocimientos de recombinación molecular, de expresión del mensaje genético, de desarrollo de las células y sus estructuras, así como su dinamismo y organización, los procesos de envejecimiento celular, de los tejidos y de los órganos, y los mecanismos generales de la producción de enfermedades, entre otros.

**ANEXO 6. FORMATOS DE ENCUESTAS ENVIADAS A LOS CENTROS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA Y LABORATORIOS DE GENÉTICA**

**LABORATORIOS DE GENÉTICA**

1. ¿Realiza su centro DGP?

Si  (En caso afirmativo, por favor pase a la pregunta 3 en la página nº 2).

No  (En caso negativo, por favor pase a la pregunta 2).

2. Señale el/los motivo/s por lo que su centro no realiza DGP:

Motivos	Marque con una X
Escasa demanda	
Complejidad de la técnica	
Insuficientes recursos humanos	
Insuficientes recursos materiales	
No disponer de servicio de reproducción asistida	
Razones éticas	
Insuficiente efectividad demostrada	
Otros (especificar):	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	

**Muchas Gracias por su colaboración.**

3. Fecha en la que su centro comenzó a realizar el DGP (especificar mes y año) / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ /

4. Número de DGP realizado desde el inicio de la actividad hasta el 31/05/03 .....

**5. Patología por la que se realiza el DGP (año 2002):**

(1) Para cada grupo de patología nombrar las enfermedades para las cuales se ha realizado el DGP.

(2) Número de personas que han solicitado el DGP para cada patología.

Patologías (1)	Nº total de personas solicitantes para cada patología genética (2)
Enfermedades ligadas al cromosoma X	
(Por favor especificar enfermedades) ..... ..... .....	..... ..... .....
Enfermedades Autosómicas Recesivas	
(Por favor especificar enfermedades) ..... ..... .....	..... ..... .....
Enfermedades Autosómicas Dominantes	
(Por favor especificar enfermedades) ..... ..... .....	..... ..... .....
Anomalías cromosómicas estructurales	
(Por favor especificar enfermedades) ..... ..... .....	..... ..... .....
<b>Otros</b>	
(Por favor especificar enfermedades) ..... ..... .....	..... ..... .....
<b>TOTAL</b>	

6. Por favor, especificar para qué Servicios/Centros de Reproducción Humana Asistida (RHA) realiza diagnóstico genético preimplantacional:

Nombre del Servicio/Centro de RHA	Nº de DGP realizado

**Muchas Gracias por su colaboración.**

## CENTROS DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA

### CUESTIONARIO 1: CENTROS QUE REALIZAN DGP (BIOPSIA EMBRIONARIA Y DIAGNÓSTICO GENÉTICO)

1. Fecha en la que su centro comenzó a realizar el DGP (especificar mes y año) \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_
2. Actividad desarrollada por su centro con relación al DGP. Especificar:

Periodo de tiempo	Nº de mujeres demandantes de DGP	Nº de mujeres a las que se ha realizado reproducción asistida con DGP	Nº de embarazos con feto viable	Nº de ciclos realizados	Nº de niños nacidos sin la patología objeto del DGP	Nº de abortos
Desde inicio de la actividad a 31/05/2003						
Enero a diciembre de 2002*						

\* Si su centro ha iniciado el DGP después de enero de 2002, aportar los datos desde fecha de inicio a diciembre.

3. En caso de que no se haya realizado el DGP en mujeres demandantes, especificar para el último año (de Enero a Diciembre de 2002):

- 3.1. Número de mujeres demandantes a las que no se ha realizado DGP: .....
- 3.2. El/los motivo/s por el cual no se realizó la técnica:

Motivos	Nº pacientes
Paciente no reúne los criterios de inclusión	
Derivación a otro centro	
Baja tasa de éxito de la técnica	
Inseguridad de la técnica	
Motivos económicos	
Embarazo espontáneo	
Necesidad de donante de esperma	
Necesidad de donante de ovocitos	
Posposición por parte de la solicitante	
Desconocido	
Otros (especificar): ..... ..... ..... .....	..... ..... ..... .....

4. Edad de las mujeres a las que se les ha realizado reproducción asistida con DGP (de Enero a Diciembre de 2002):

Edad mínima: ..... Edad Máxima:.....

5. Señalar para cada grupo de edad el número de mujeres a las que se ha realizado reproducción asistida con DGP en el último año (de Enero a Diciembre de 2002):

Grupos de edad	18 - 24 años	25 - 29 años	30 - 34 años	35 - 39 años	40 - 45 años	>45 años
Nº mujeres						

6. Patología por la que se solicita el DGP (de Enero a Diciembre de 2002):

(1) Para cada grupo de patología nombrar las enfermedades para las cuales se ha solicitado el DGP.

(2) Número de personas que han solicitado el DGP para cada patología.

(a) (b) Patologías (1)	Nº total de personas solicitantes para cada patología genética (2)
Enfermedades ligadas al cromosoma X	
(Por favor especificar enfermedades)	.....
.....	.....
.....	.....
Enfermedades Autosómicas Recesivas	
(Por favor especificar enfermedades)	.....
.....	.....
.....	.....
Enfermedades Autosómicas Dominantes	
(Por favor especificar enfermedades)	.....
.....	.....
.....	.....
Anomalías cromosómicas estructurales	
(Por favor especificar enfermedades)	.....
.....	.....
.....	.....
Otros	
(Por favor especificar enfermedades)	.....
.....	.....
.....	.....
(i) TOTAL	

- Se ruega adjuntar fotocopia del protocolo de actuación y del modelo de consentimiento informado utilizado en su centro para la técnica del DGP.

**Muchas Gracias por su colaboración.**

**CUESTIONARIO 2. CENTROS QUE OFERTAN LA TÉCNICA PERO NO REALIZAN EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO**

1. Fecha en la que su centro comenzó a ofertar el DGP (especificar mes y año) / \_\_\_ / \_\_\_\_ /
2. Número de mujeres demandantes de DGP: .....  
(desde el comienzo de la actividad a 31/05/2003)
3. Número de mujeres que demandaron la técnica en el último año: .....  
(Enero a Diciembre de 2002)
4. Laboratorio/s en el/los que se realiza el diagnóstico genético (Enero a Diciembre de 2002):

Nombre del centro	(b) (c) Nº de DGP realizado

5. En caso de que no se haya realizado el DGP en mujeres demandantes, especificar para el último año (de Enero a Diciembre de 2002):
  - 5.1. Número de mujeres demandantes de la técnica a las que no se ha realizado DGP: .....
  - 5.2. El/los motivo/s por el cual no se realizó la técnica:

Motivos	Nº pacientes
Paciente no reúne los criterios de inclusión	
Derivación a otro centro	
Baja tasa de éxito de la técnica	
Inseguridad de la técnica	
Motivos económicos	
Embarazo espontáneo	
Necesidad de donante de esperma	
Necesidad de donante de ovocitos	
Posposición por parte de la solicitante	
Desconocido	
Otros (especificar): ..... ..... ..... .....	..... ..... ..... .....

6. Con relación a las etapas del DGP, por favor indique en cual de las siguientes situaciones se ubica su centro:
  - 6.1. Realiza la biopsia embrionaria y la preparación de la célula:  
SI  No
  - 6.2. Personal de fuera del centro acude a realizar la biopsia y llevarse el material para realizar el diagnóstico genético  
SI  No
  - 6.3 Otros, especificar: .....

7. Patología por la que se solicita el DGP (año 2002):

- (1) Para cada grupo de patología nombrar las enfermedades para las cuales se ha solicitado el DGP  
 (2) Número de personas que han solicitado el DGP para esa patología.

(c) Patologías (1)	Nº total de personas solicitantes para cada patología genética (2)
Enfermedades ligadas al cromosoma X	
(Por favor especificar enfermedades) ..... ..... .....	..... ..... .....
Enfermedades Autosómicas Recesivas	
(Por favor especificar enfermedades) ..... ..... .....	..... ..... .....
Enfermedades Autosómicas Dominantes	
(Por favor especificar enfermedades) ..... ..... .....	..... ..... .....
Anomalías cromosómicas estructurales	
(Por favor especificar enfermedades) ..... ..... .....	..... ..... .....
<b>Otros</b>	
(Por favor especificar enfermedades) ..... ..... .....	..... ..... .....
(i)	
(ii) TOTAL	

8. ¿Tienen previsto realizar el Diagnóstico Genético en el futuro?

SI  No

8.1. En caso afirmativo,

A) ¿para cuándo? (especificar mes y año) /\_\_\_/\_\_\_/

B) Condicionantes para inicio de realización del DGP:

.....  
 .....  
 .....

8.2. En caso negativo, señale el/los motivo/s:

.....  
 .....  
 .....

- Se ruega adjuntar fotocopia del protocolo de actuación y del modelo de consentimiento informado utilizado para la técnica del DGP.

**Muchas gracias por su colaboración.**

## ANEXO 7. VALORACIÓN ECONÓMICA

Tabla 1. Diagnóstico genético preimplantacional (DGP- ciclo). Coste procedimiento.-AÑO 2004

Descripción Proceso	Coste( €)
1. Consulta*	139,27
2. Análisis laboratorio previos	
• Cariotipo, análisis bioquímicos, en progenitores(cariotipo en sangre periférica)	65,47
• Estudio previo para la valoración de factores de riesgo en portadores	353,13
3 y 5. FIV aspiración (sin las biopsias embrionarias) + Transferencia incluyendo medicación + ICSI( 529,67€)	2.598,34
3 bis. Biopsias embrionarias	247,17
4. Diagnóstico genético	
• PCR (Caracterización molecular en portadores de enfermedades hereditarias)	1.235,88
• FISH (Caracterización citogenética para la determinación del sexo embrionario y de portadores de anomalías cromosómicas)	1.059,33
6. Diagnóstico prenatal (DP)	
• PCR	1.645,15
• FISH	1.468,60
7.	
a) Aborto espontáneo + legrado (GRD 381)	1.270,04
b) Embarazo a término. Parto normal (GRD 373)	1.470,84
c) Embarazo a término. Cesárea (GRD 371)	2.286,60
d) Interrupción embarazo terapéutico(GRD381)	1.270,04
SUBTOTAL A (DGP con PCR)	4.639,26
SUBTOTAL B (DGP con FISH)	4.462,71
<b>TOTAL A: DGP con PCR + DPN(PCR)</b>	<b>6.284,41</b>
<b>TOTAL B: DGP con FISH + DPN(FISH)</b>	<b>5.931,31</b>
TOTAL A + a)	7.554,45
<b>TOTAL A + b)</b>	<b>7.755,25</b>
TOTAL A + c)	8.571,01
TOTAL A + d)	7.554,45
TOTAL B + a)	7.201,35
<b>TOTAL B + b)</b>	<b>7.402,15</b>
TOTAL B + c)	8.217,91
TOTAL B + d)	7.201,35

Fuente: Tarifas de facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza-Svs, Grupo de trabajo de Barcelona y del estudio de Matorras R, y otros.

\* Se ha recogido el coste de la primera consulta externa de las consultas de los hospitales grandes de la red asistencial de Osakidetza-Svs.

Tabla 2. Coste total por reconocimiento del diagnóstico prenatal. (DNP). AÑO 2004

Descripción proceso	Coste (€)
1. Muestra: • Coriocentesis	270,00 <sup>+</sup>
2. Analizar: • PCR • FISH	1.235,88 1.059,33
3. Consejo genético*	139,27
<b>A=SUBTOTAL (con PCR)</b>	<b>1.645,15</b>
<b>B=SUBTOTAL (con FISH)</b>	<b>1.468,60</b>
a) Aborto espontáneo + legrado (GRD 381)	1.270,04
b) Embarazo a término. Parto normal (GRD 373)	1.470,84
c) Embarazo a término. Cesárea (GRD 371)	2.286,60
d) Interrupción embarazo terapéutico (GRD381)	1.270,04
TOTAL A+ a)	2.915,19
<b>TOTAL A+ b)</b>	<b>3.115,99</b>
TOTAL A+ c)	3.931,75
TOTAL A+ d)	2.915,19
TOTAL B+ a)	2.738,76
<b>TOTAL B+ b)</b>	<b>2.939,56</b>
TOTAL B+ c)	3.755,32
TOTAL B+ d)	2.738,76

Fuente: Tarifas de facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza-Svs.

<sup>+</sup> es el coste medio de la coriocentesis (análisis molecular incluido)

\* Se ha recogido el coste de la primera consulta externa de las consultas de los hospitales grandes de la red asistencial de Osakidetza-Svs.

Tabla 3. Tiempo/ horas de trabajo del diagnóstico genético preimplantacional (DGP- ciclo)

Tratamiento DGP(Incluido FIV- aspiración )	Horas promedio utilizadas en cada reconocimiento
<b>Consulta preliminar</b>	
Médico/a	0,67
Biólogo/a	0,67
<b>Análisis de laboratorio- Preparativos</b>	
Biólogo/a	15
Técnico de laboratorio	15
<b>FIV aspiración</b>	
Médico/a	1,43
Enfermera/o	1,12
Biólogo/a (+fecundación + biopsia)	9,59
Secretaria/ auxiliar administrativo	1,31
<b>Reconocimiento DGP</b>	
Biólogo/a	15
Técnico/a de laboratorio	5
<b>FIV transferencia</b>	
Médico/a	0,32
Enfermera/o	0,48
Biólogo/a	0,32
Secretaria /Auxiliar administrativo	1,31

Fuente: elaboración propia.