

Indicación del Test Genético Preimplantacional en el Hospital Universitario de Canarias

Indication of Preimplantation Genetic Testing at the Hospital Universitario de Canarias

Rodríguez Díaz R¹, Padrón Espinosa P¹, Mora Rosales M¹, Cordero Cabrera S¹, Vaca Sánchez R¹, Hess Medler S², Sosa Comino, E¹, Blanes Zamora R¹.

¹Departamento Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Medicina Preventiva y Salud Pública, Toxicología, Medicina Legal y Forense y Parasitología. Universidad de La Laguna. Unidad de Reproducción Humana. Hospital Universitario de Canarias.

²Departamento de Psicología Clínica, Psicología y Metodología de las de las Ciencias del Comportamiento. Facultad de Psicología. Universidad de La Laguna.

RESUMEN

Introducción. El test genético preimplantacional (PGT), es el análisis genético del embrión para determinar si es portador de alguna alteración genética o cromosómica. Los objetivos del presente trabajo son determinar las indicaciones de PGT de las parejas atendidas en el Hospital Universitario de Canarias (HUC), analizar su edad, procedencia, antecedentes médico-quirúrgicos y obstétrico-ginecológicos y/o andrológicos, así como valorar la posible existencia de factores de esterilidad, y relacionar la patología genética con procedencia de las pacientes. Además, con el objetivo de estudiar los porcentajes de gestación y efectuar una correlación entre las variables anteriormente descritas con la gestación.

Material y métodos. Se llevó a cabo un estudio descriptivo y retrospectivo de todos los pacientes con la indicación de PGT de la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario de Canarias, desde el año 2008 al 2018, con un total de 88 parejas/ 176 pacientes analizados.

Aceptado: 10/6/2020

Correspondencia: Rubí Nieves Rodríguez Díaz. Avda. Benito Pérez Armas, 6, 3 B. CP 38007.

Santa Cruz de Tenerife. España.

rubrod@ull.edu.es

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: fertilidad@editorialmedica.com

Resultados. La edad media fue de $33,10 \pm 3,79$ años en mujeres y $35,36 \pm 4,59$ en varones. El 54,5 % de las pacientes presentaron algún antecedente médico y el 37,5 % quirúrgico, en tanto que el 38,6 % de las mujeres y 58 % de los varones tenían algún factor de esterilidad y, además, el 50 % referían una gestación previa. El 22 % de las mujeres y el 16 % de los varones presentaron un cariotipo patológico mientras que el estudio genético se llevó a cabo en el 40 % de las mujeres (97,5 % patológico) y en el 36,4 % de los varones (95,5 % patológico). En la distribución de las pacientes por islas y edades, encontramos que la población observada y la esperada es prácticamente igual. Tras el PGT el 53 % de las pacientes consiguió una gestación.

Conclusión. Las parejas de nuestro estudio obtuvieron una tasa de gestación del 53 %, similar al Registro SEF (46,8 %). Éstas son superiores con PGT frente al ICSI convencional, pues incrementa las posibilidades de lograr un embarazo al asegurar la transferencia sólo de embriones euploides. Debido a los factores de esterilidad hallados estaría indicado realizar su estudio previo al PGT y, dado sus buenos resultados, estimamos que se debe implementar esta técnica en los hospitales de referencia para FIV/ICSI.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2020; 37; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Palabras clave: *Diagnóstico genético preimplantacional, test genético preimplantacional, enfermedades genéticas, enfermedades cromosómicas*

SUMMARY

Summary. Preimplantational genetic testing (PGT) is the genetic analysis performed on the embryo in early stages of development, to determine if any genetic or chromosomal alteration is carried.

Material and methods. A descriptive and retrospective study was carried out of all patients with the indication of PGT from the Reproduction Unit of the Hospital Universitario de Canarias, from 2008 to 2018, with a total of 88 couples/ 176 patients analysed.

Results. The average age was $33,0 \pm 3,79$ years for women and $35,36 \pm 4,59$ years for males. 54,5% of the patients presented some medical history, and 37,5% had previous surgery, 3,6% of women and 58% of men had some infertility factor, and in addition, 50% of the patients reported a pregnancy. 22% of women and 16% of males had a pathological karyotype while the genetic study was carried out in 40% of women, (97,5% was pathological) and in 36,4% of males (95,5% was pathological). Regarding the distribution of patients by islands and ages, we found that the observed and expected population is practically the same. After PGT, 53% of the patients achieved a pregnancy.

Conclusions. The couples in our study achieved a pregnancy rate of 53%, close to SEF Registry (46,8%). PGT pregnancy rates are higher than conventional ICSI and increases the chances of achieving a pregnancy by ensuring the transfer only of euploid embryos. Due to founded infertility factors, it would be indicated to perform infertility study in all couples that are going to undergo PGT. And, given the good results of the PGT, we estimate that this technique should be implemented in our Hospital.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2020; 37; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Keywords: *Preimplantation genetic diagnosis, preimplantational genetic testing, genetic diseases, chromosomal diseases*

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico genético preimplantacional o test genético preimplantacional (PGT) es el estudio genético que se realiza al embrión en estadios tempranos de desarrollo antes de ser transferido al útero, mediante el análisis de una célula de preembriones *in vitro*. Permite diagnosticar y prevenir enfermedades hereditarias causadas por una mutación ge-

nética única y anomalías en el número o estructura de cromosomas, con la obtención de embarazos que tienen muchas menos probabilidades de verse afectados por características genéticas específicas conocidas.

Sin embargo, requiere de una microinyección espermática (ICSI) aun cuando muchas de estas parejas no tienen ninguna dificultad para conseguir un embarazo. La molestia, riesgos y el coste de estos procedimientos adicionales limi-

tan la utilización de esta tecnología, aunque diversos estudios demuestran que el 30 % al 74 % de las parejas, preferirían el PGT en lugar de procedimientos de diagnóstico convencionales prenatales (1) y se ha postulado como una de las mejores técnicas de diagnóstico prenatal, superando a la biopsia coriónica o la amniocentesis y con otras utilidades como es la detección del antígeno leucocitario humano (HLA) (2).

Su finalidad principal es evitar la transmisión de enfermedades genéticas a la descendencia en parejas con riesgo de concebir hijos con alguna enfermedad genética conocida. En pacientes con esterilidad y abortos de repetición permite seleccionar embriones sin alteraciones, con el aumento de la posibilidad de conseguir un embarazo a término (3). También posibilita concebir un niño con un tipo de HLA compatible con un hermano enfermo, con la selección de embriones histocompatibles, como donante para la terapia de células madre, constituyendo un “hermano salvador o medicamento” (4). Así mismo, se realiza la selección de sexo en situaciones donde la mutación genética que causa la enfermedad está en un cromosoma sexual. Por último, en la selección de embriones no portadores de alguna enfermedad hereditaria de inicio tardío a la descendencia, por sospecha de una enfermedad autosómica dominante no confirmada, como el Corea de Huntington (5).

El desarrollo del PGT implica que la paciente se someta a un ciclo de hiperestimulación ovárica controlada con la administración de gonadotropinas. A continuación, se lleva a cabo la punción folicular ovárica, con la obtención de los ovocitos, cada uno de los cuales se somete a una inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI). Posteriormente, se llevan a cabo las técnicas de obtención del material genético en diferentes estadios del desarrollo embrionario, con su análisis, con lo que se puede seleccionar y transferir solo embriones sanos euploides (6, 7).

Los objetivos del presente trabajo son conocer las indicaciones de PGT de las parejas atendidas en el Hospital Universitario de Canarias (HUC), analizar su edad, procedencia, antecedentes médico-quirúrgicos y obstétrico-ginecológicos y/o andrológicos. Así como valorar la posible existencia de factores de esterilidad, y relacionar la procedencia de las pacientes con su patología genética. Además de estudiar los porcentajes de gestación obtenidas con el PGT y efectuar una correlación entre las variables anteriormente descritas con la posibilidad de conseguir una gestación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo y retrospectivo, de

todos los pacientes de la Unidad de Reproducción Humana del HUC, con la indicación de PGT, desde el año 2008 al 2018. Se revisaron las historias de 88 parejas/176 pacientes (88 varones y 88 mujeres) y se procedió a la recogida de los siguientes datos clínicos: edad, lugar de residencia, antecedentes, cariotipos, estudios genéticos, factores de esterilidad y la consecución de embarazo, entre otras variables.

De las 88 parejas iniciales, en 12 no se llegó a realizar el PGT, dos no fueron aceptadas por no cumplir los criterios de inclusión necesarios (una de ellas para el cáncer colorrectal hereditario y otra para el cáncer de mama hereditario), 8 casos se interrumpieron durante el estudio, 1 tuvo un embarazo espontáneo y 1 se excluyó durante la realización de las pruebas por encontrarse un aneurisma de aorta abdominal.

Para la obtención de datos se utilizaron los sistemas informáticos del Hospital Universitario de Canarias: SAP® (Sistemas, Aplicaciones y Productos para el procesamiento de datos) y SARA® (Sistema de Ayuda a la Reproducción Asistida), a fin de completar la información requerida. Sin embargo, dado el largo período de tiempo que abarca el estudio, numerosos de estos datos no se encontraban digitalizados, por lo que se procedió a la búsqueda de información en registros físicos de las historias clínicas de nuestra Unidad de Reproducción, y se accedió a la historia digital y la analítica del Servicio Canario de Salud.

Al no disponer de la técnica en nuestro hospital, los pacientes fueron derivados a centros externos para la realización del PGT, lo que podría suponer un posible sesgo por pérdida de información y seguimiento.

ESTUDIO ESTADÍSTICO

Se ha utilizado el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) vs. 21. Se han empleado estadísticos descriptivos y pruebas de chi cuadrado.

RESULTADOS

La edad media fue de $33,10 \pm 3,79$ años en las mujeres y $35,36 \pm 4,59$ años los varones.

El 54,5 % de las pacientes presentaron algún antecedente, con mayor frecuencia el tabaquismo, en un 7 %, seguido de asma y migraña, 4,5 %, e hiperplasia suprarrenal, 3,4 %. El 37,5 % referían antecedentes quirúrgicos: cesárea en un 6,8 %, apendicectomía, 5,7 % y amigdalectomía 4,5 %. El 59,1 % tenía antecedentes ginecológicos, entre los que destacan el síndrome de ovario poliquístico, 18,2 %, uso de anticonceptivos orales, 17 %; 13,6 % legrado; 11,4 % interrupción voluntaria del embarazo; 9,1 % mioma uterino y 2,3 % endometriosis.

El 50 % de las parejas referían una gestación previa. El 64 % fueron embarazos a término, un 38 % abortos espontáneos y un 28 % interrupciones voluntarias del embarazo (IVE), pudiendo presentarse en la misma paciente.

Con respecto a la procedencia, la mayor proporción correspondió a la isla de Tenerife (68,06 %), seguida por Fuerteventura (13,89 %) y Lanzarote (12,5 %), y en menor porcentaje de La Palma (2,78 %), La Gomera y El Hierro (1,39 %).

Al analizar los factores de esterilidad tanto en varones como en mujeres se observó que el 58 % de los varones presentó algún factor, con más frecuencia alteraciones del seminograma, en el 29,5 %: oligoastenozoospermia en el 12,5 % de los pacientes, astenozoospermia, 10,2 %, 3,4 % cripto- zoospermia; 2,3 % oligozoospermia y, por último, con un 1,1 % teratozoospermia, e infeccioso.

El 38,6 % de las mujeres tenían algún factor de esterilidad único o asociado a otros. El más frecuente fue el genético, un 22 %, seguido del factor tubárico unilateral, 13,6 %; 9 % síndrome de ovario poliquístico y 5,6 % factor uterino.

El 17,1 % de los varones presentó un cariotipo patológico, siendo el resto normal, aunque al 20,4 % no se les realizó al tener un estudio genético patológico (Tabla 1). Las variantes cromosómicas supusieron el 33,3 %, las alteraciones numéricas el 13,3 % y las estructurales: translocación en el 33,3 % y la inversión en el 20 %.

El 53,4 % de las mujeres presenta un cariotipo normal frente a un 22 % patológico, en tanto que al 21,6 % no se le realizó el cariotipo por disponer de un estudio genético patológico previo (Tabla 2). Las alteraciones numéricas en forma de mosaicismo supusieron un 38 % y las estructurales: translocación 28,5 % e inversión 33,3 %.

Se realizó el estudio genético al 31,9 % de los varones, de los que el 95,5 % fue patológico (Tabla 3). El 11,3 % presentó enfermedad monogénica con patrón de herencia autosómico dominante y un 15,9 % monogénica con patrón de herencia autosómico recesivo.

Al 40 % de las mujeres se les realizó el estudio genético, en los que el 97,5 % era patológico (Tabla 4). El 1,1 % de las pacientes presentaron una enfermedad con patrón de herencia dominante ligada al cromosoma X, un 6,8 % tuvieron una con patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X, patrón monogénico con patrón de herencia autosómico dominante en el 9 %, y monogénica con patrón de herencia autosómico recesivo en el 18,1 %.

Más de la mitad de las pacientes sometidas a PGT quedaron embarazadas (53 %). Se excluyeron a 5 pacientes que presentaron una gestación espontánea mientras estaban en el programa de PGT.

TABLA 1

Resultados del cariotipo en el varón

Cariotipo varón	n
No realizado	19
Normal	55
46,XY,inv(9)	2
46,XY,inv ins(3)(p26;q29q25)	1
46,XY,inv(3)(p26q29q25)	1
46,XY,inv(9)(p11q13)	1
46,XY,t(11;20)(p14;13,3)	1
46,XY,t(4;15)(p14;q21)	1
46,XY,t(11; 20)(q13.5;13.1)	1
46,XY,16q+;22s+	1
45,XY,der(13;14)(q10q10)(15)	1
45,XY,der(13;14)	1
46,XY,qh+	1
46,XY,qh-	1
47,XY,+mar,13 ps+	1
Total	88

TABLA 2

Resultados del cariotipo en la mujer

Cariotipo mujer	n
No realizado	19
Normal	47
mos45,X/46,XX /47,XXX	4
mos45,X/46,XX	2
46,XX,t(3;8)(p22q23)	2
46,XX,inv(9)(p11q13)	2
46,XX,inv(2)(p11.3q13)	1
46,XX,inv(5)(p15.3q13)	1
46,XX,inv(5)(p15.1q31)	1
46,XX,inv(9)	1
46,XX,inv(9)t(13;16)(q22q24)	1
45,XX,rob(15;22)(q10;q10)	1
45,XX,rob(13;14)	1
45,XX,t(13,14)	1
46,XX,t(2;8)(q23q21.2)	1
46,XX,t(3;10)(p12q 29)	1
46,XX,t(5;7)(p15.3q22)	1
46,XX,t(8;9)(q21.3;q33)	1
Total	88

TABLA 3

Resultados del estudio genético en el varón		
Estudio genético varón	n	%
No realizado	60	68,1
Normal	4	4,5
Portador mutación heterocigota para Atrofia muscular espinal (AME)	5	5,6
Afecto Enfermedad Charcot Marie Tooth	3	3,4
Portador mutación heterocigota para Fibrosis quística	3	3,4
Afecto hiperplasia suprarrenal congénita	3	3,4
Afecto Corea de Huntington	2	2,3
Portador heterocigoto de mutación de San Filippo A	2	2,3
Afecto Enfermedad de Steinert	1	1,1
Afecto Poliquistosis renal	1	1,1
Afecto de Paquinoniquia	1	1,1
Portador mutación heterocigota para Galactosemia	1	1,1
Portador mutación heterocigota para Acidemia metilmalónica	1	1,1
Portador heterocigótico del gen DGUOK	1	1,1
Total	88	100

Cuando al menos un miembro de la pareja tiene un cariotipo patológico pero el estudio genético es normal para ambos, presenta un mayor porcentaje de embarazo (87,50 %) de los esperados (69,60 %); sin embargo, cuando el cariotipo es normal en ambos con un estudio genético patológico al menos en un miembro de la pareja, el porcentaje de embarazos es inferior (47,80%) ($\chi^2=6,34$; $p=0,012$).

En cuanto a la distribución de los pacientes por islas, encontramos que la distribución es prácticamente igual a la que se espera según los datos del Instituto Canario de Estadística (ISTAC) ($\chi^2=4,75$; $p=0,45$) (Tabla 5).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en nuestro estudio permiten afirmar que la técnica de PGT es efectiva, puesto que un 53 % de las pacientes han conseguido el embarazo. Estas cifras son similares a la media de gestaciones de PGT del último Registro SEF de un 46,8 %, frente a solo un 25 % de las pacientes sometidas a FIV/ICSI (8). Estos datos permiten abrir el debate sobre la diferencia entre la tasa de éxito del FIV/ICSI en pacientes que acuden por esterilidad y el que se realiza en los que acuden por problemas genéticos, es decir, para PGT en la que se solo se transfieren embriones sanos.

De este modo, podríamos sostener que el análisis genético embrionario incrementaría la efectividad de las técnicas de

ICSI mediante la selección de embriones cromosómicamente normales. Esta aseveración coincide con García-Ferreira, que relaciona la presencia de alteraciones cromosómicas con menor tasa de embarazo, de esta manera, el análisis previo del material genético permite la transferencia de embriones “sanos” mejorando así los resultados clínicos (9).

El ICSI en parejas estériles es menos efectiva que el PGT que se aplica en pacientes con alteraciones genéticas. Esto podría justificarse por el hecho de que la mayoría de las pacientes que acuden para PGT no han intentado una gestación por el temor a que sus hijos hereden alguna mutación/enfermedad por lo que, en principio, no se trata de pacientes estériles, aunque en nuestro estudio el 38,6 % de las mujeres y el 58 % de los varones tenían algún factor de esterilidad, lo que podría sugerir la indicación de realizar el estudio de esterilidad a todas las parejas que van a ser sometidas a un PGT y también a la selección de embriones genéticamente sanos.

Powis (10), cita con mayor frecuencia casos de PGT como edad materna avanzada o abortos de repetición, no presentes en nuestro estudio por no estar incluidas en el Sistema Nacional de Salud, además de la existencia de historia familiar de alteraciones genéticas en el 1,6 % de los casos, la selección de sexo en el 5,9 % y un 27,4 % de casos para screening de aneuploidias, nosotros encontramos la indicación de selección de sexo en el 7,9 % de los casos, similar a este autor.

TABLA 4

Resultado del estudio genético en la mujer		
Estudio genético mujer	n	%
No realizado	53	60,2
Normal	2	2,3
Afecta Hiperplasia suprarrenal congénita	4	4,5
Portadora mutación heterocigota para Atrofia muscular espinal (AME)	4	4,5
Afecta Distrofia miotónica de Steinert	3	3,4
Afecta Charcot Marie Tooth	2	2,3
Portadora mutación heterocigota para Fibrosis quística	2	2,3
Portadora mutación heterocigota para hemofilia B	2	2,3
Portadora sintomática de Distrofia Muscular de Duchene (Distrofinopatía xp21, delección del exón 7)	2	2,3
Portadora heterocigota de mutación de San Filippo A	2	2,3
Afecta Poliposis adenomatosa familiar con delección en heterocigosis del exón 1 del gen APC.	1	1,1
Afecta Déficit factor VII	1	1,1
Afecta Neoplasia Endocrina Múltiple tipo I (MEN1)	1	1,1
Afecta Osteogénesis imperfecta tipo I: Mutación C.1688delG en el gen COL1A1 (17q21.2-q22) en el exón 25	1	1,1
Afecta Poliquistosis renal	1	1,1
Portadora mutación heterocigota para Síndrome X frágil	1	1,1
Portadora mutación heterocigota para galactosemia	1	1,1
Portadora mutación heterocigota para Acidemia metilmalónica	1	1,1
Portadora mutación heterocigota para síndrome de Alport	1	1,1
Portadora mutación heterocigota para Síndrome Antifosfolípido	1	1,1
Portadora heterocigota de la mutación OTC	1	1,1
Portador heterocigótico del gen DGUOK	1	1,1
Total	88	100

TABLA 5

Distribución de la población por isla y edad esperada (ISTAC, Instituto Canario de Estadística) y la muestra observada en nuestro estudio

Procedencia	ISTAC %	Estudio %
Lanzarote	11,8	12,5
Fuerteventura	9,3	13,89
Tenerife	70,8	68,06
La Gomera	1,5	1,39
La Palma	5,9	2,78
El Hierro	0,7	1,39
	100	100

Hemos valorado la relación directa entre la alteración del cariotipo o del estudio genético con el resultado final de embarazo. Tayyar (11) encuentra en una paciente afectada de Síndrome de Turner con un mosaicismo, a pesar del PGT, tuvo un feto con anomalías que condujeron al exitus. Con ello, podemos decir que, aunque pueda existir algún resultado negativo del PGT, en nuestro caso no ha sido posible demostrarlo al no disponer de los resultados perinatales.

Por otro lado, se ha comparado los resultados de embarazo de parejas con alteraciones cromosómicas, con aquellas que tienen cariotipos normales, ambas sin el empleo de PGT, se concluye en que existe una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de nacidos vivos entre ambos grupos (54,16 % vs 67,82 %), respectivamente ($p=0,0328$). Sin embargo, las pacientes con alteraciones cromosómicas que logran embarazo espontáneo tienen buen pronóstico dando como resultado un nacimiento vivo. De este modo, se podría concluir diciendo que la existencia de afectación cromosómica se relaciona directamente con el resultado del embarazo, bien sea con PGT o sin este (12).

En el resultado de la técnica por islas, no se han observado diferencias estadísticamente significativas, es decir, ser de una u otra isla del estudio, no altera la posibilidad de quedarse embarazada ni presenta mayor número de pacientes, así la distribución de la muestra corresponde a la que se espera dado los datos poblacionales sin que haya más pacientes solicitantes de PGT o lo que pudiera ser, mayor patología genética en una determinada isla (Tabla 5).

CONCLUSIONES

Las parejas de nuestro estudio obtuvieron una tasa de gestación del 53 %, similar a la del Registro SEF de un 46,8 %, por lo que las tasas de gestación con el PGT son superiores a la de FIV/ICSI del Registro SEF de un 25 %. Hemos encontrado que el PGT, con la selección de embriones cromosómicamente normales, incrementa las posibilidades de lograr un embarazo.

El 38,6 % de las mujeres y el 58 % de los varones tenían algún factor de esterilidad, por lo que estaría indicado realizar el estudio de esterilidad a todas las parejas que van a ser sometidas a un PGT.

Se demuestra que no hay diferencias en la distribución por islas en las indicaciones de PGT.

No se ha podido demostrar que exista una relación directa entre la alteración del cariotipo o del estudio genético con el resultado final de embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Musters AM, Twisk M, Leschot NJ, Oosterwijk C, Korevaar JC, Repping S, van der Veen F, Goddijn M.** Perspectives of couples with high risk of transmitting genetic disorders. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1239-43. Disponible en: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(09\)03488-8/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(09)03488-8/fulltext)
2. **Stern HJ.** Preimplantation Genetic Diagnosis: Prenatal Testing for Embryos Finally Achieving Its Potential. *Journal of Clinical Medicine.* 2014; 3(1): 280-309. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/3/1/280>
3. **Sullivan-Pyke C, Dokras A.** Preimplantation Genetic Screening and Preimplantation Genetic Diagnosis. *Obstet Gynecol Clin North*

Am. 2018 Mar;45(1):113-125. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889854517301572?via%3Dihub>

4. **Ben-Nagi J, Serhal P, SenGupta S, Doye K, Wells D.** Preimplantation genetic diagnosis: an overview and recent advances. *The Obstetrician & Gynaecologist.* 2016; 18(2): p.99-106. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/tog.12264>
5. **Blancato JK, Wolfe E, Sacks PC.** Preimplantation genetics and other reproductive options in Huntington disease. *Handb Clin Neurol.* 2017; 144:107-111. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128018934000092?via%3Dihub>
6. **Vendrell X. and Bautista-Llácer R.** A methodological overview on molecular preimplantation genetic diagnosis and screening: a genomic future? *Syst Biol Reprod Med.* 2012 August; 58 (6): 289-300. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/19396368.2012.704126>
7. **Cooper A.R, MDa and Jungheim E.S, MD.** Preimplantation Genetic Testing: Indications and Controversies. *Clin Lab Med.* 2010 September ;30(3): 519-531. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272271210000405?via%3Dihub>
8. **Registro SEF 2015**
9. **García-Ferreira J.** Impacto del diagnóstico genético preimplantacional en embriones humanos. *Spermova.* 2016; 6(2): 99-103. Disponible en spermova.pe/site2/files/Revistas/Rev.%206%20Vol%202/02-jGarcia-Ferreira_2016-2.pdf
10. **Powis Z, Bhatt S, Wang JC.** Clinical Indications for Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD)- A Lab Perspective and Comparison of the Type of Abnormalities Based on the Clinical Indication. *Fertil Steril.* 2005; 84(1): 343-344 Reserved, I. (Internet) Orphanet. Orpha.net; 2018. Disponible en: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php/>
11. **Tayyar AT, Tayyar A2, Eser A, Kılıççı Ç, Yenidede İ, Selçuk S.** Upper limb hemimelia in a twin pregnancy which was obtained by an ICSI and PGD in a woman with mosaic Turner's syndrome and the prognosis. *Journal Organogenesis.* 2017; 13 (4): 179-182 Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15476278.2017.1358842>
12. **Kabessa M, Harlev A, Friger M, Sergienko R, Litwak B, Koifman A, Steiner N, Bashiri A.** Pregnancy outcomes among patients with recurrent pregnancy loss and chromosomal aberration (CA) without PGD. *Perinat Med.* 2017. Disponible en: <https://europepmc.org/abstract/med/28672755>

Agradecimientos

A la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario de Canarias por su colaboración en la realización del presente trabajo.