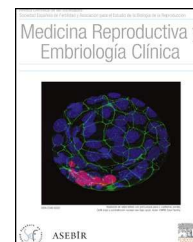




Medicina Reproductiva y Embriología Clínica

www.elsevier.es/mrec



ORIGINAL

Grupo de interés de calidad de ASEBIR: Actualización de las especificaciones para los indicadores de calidad de la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR)



Alicia Mantilla^{a,*}, Inmaculada Orozco^b, Sandra Zamora^c, Nereida Ortiz^d, Fernando Prados^{e,m}, Juan Manuel Moreno^f, Manuel Ardoy^g, Margarita Esbert^h, Fernando Marinaⁱ, Miguel Ángel Vilchez^j, Antonio González-Útor^k y José Antonio Castilla^{l,m}

^a Laboratorio de Reproducción, Klinikk Hausken, Haugesund, Noruega

^b Laboratorio de Reproducción, CREATE Fertility, Londres, Reino Unido

^c EIFER, Centro de Fertilidad, Donación y Banco de Semen, Granada, España

^d Unidad Reproducción, Instituto Europeo de Fertilidad, Laboratorio FIV, Madrid, España

^e Unidad Reproducción, Hospital Universitario HM Montepríncipe, Laboratorio FIV, Madrid, España

^f Unidad Reproducción, Hospital Vistahermosa, Laboratorio FIV, Alicante, España

^g Unidad Reproducción, Hospital Gregorio Marañón, Laboratorio FIV, Madrid, España

^h Unidad Reproducción, IVI Barcelona, Laboratorio FIV, Barcelona, España

ⁱ Unidad Reproducción, Instituto de Reproducción CEFER, Laboratorio FIV, Barcelona, España

^j Unidad Reproducción, Complejo Hospitalario Torrecárdenas-Almería, Laboratorio FIV, Almería, España

^k Unidad Reproducción, MásVida Reproducción, Laboratorio FIV, Sevilla, España

^l Unidad Reproducción, UGC Laboratorio Clínico y UGC Obstetricia y Ginecología, CHU Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (IIBG), Granada España

^m Comité de Registro de la Sociedad Española de Fertilidad

Recibido el 27 de noviembre de 2014; aceptado el 10 de abril de 2015

Disponible en Internet el 3 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Laboratorio de andrología;
Laboratorio de embriología;

Resumen

Introducción: Los indicadores de calidad son una herramienta clave para asegurar que el servicio prestado por el laboratorio de reproducción permite la práctica de una medicina centrada en los pacientes. El objetivo de este trabajo es establecer especificaciones para los indicadores de calidad del laboratorio de reproducción.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: a.mantilla.martos@gmail.com (A. Mantilla).

◊ En el anexo al final del manuscrito aparecen los componentes de cada grupo.

Especificación de
calidad;
Garantía de calidad

Material y métodos: Para establecer las especificaciones se utilizaron el método basado en el estado del arte o el método de consenso de expertos. Para el primer método los datos fueron extraídos del Registro de Técnicas de Reproducción Asistida de Inseminación Artificial y FIV/ICSI, de la Sociedad Española de Fertilidad de los años 2009-2012. Se definieron 3 niveles de especificaciones: mínimo (aquella que es capaz de conseguir el 95% de los mejores laboratorios), deseable (aquella que es capaz de conseguir el 75% de los mejores laboratorios) y óptimo (aquella que es capaz de conseguir el 25% de los mejores laboratorios). Se utilizó el método de consenso de expertos en aquellos indicadores donde no había suficientes datos para calcularlos por el método del estado del arte.

Resultados: Se utilizó el método de consenso en 6 de ellos (33%) y método del estado del arte en 12 (67%). No se observaron solapamientos en casi ninguna especificación entre los distintos niveles de calidad establecidos de un indicador, a excepción de los indicadores relacionados con la crioconservación ovocitaria. De igual modo, la mayoría de las especificaciones de calidad permanecieron estables durante los 4 años del estudio, a excepción de la crioconservación embrionaria.

Discusión: Nuestro trabajo ha permitido por primera vez establecer especificaciones para indicadores de calidad del laboratorio de reproducción. La mayoría de los procedimientos empleados en el laboratorio de reproducción están estabilizados en su rendimiento. Los cambios en las especificaciones de calidad en la crioconservación embrionaria muestran que los recientes avances en este campo han influido significativamente en sus resultados

© 2014 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Andrology laboratory;
Embryology
laboratory;
Quality specification;
Quality assurance

Update of the quality indicator specifications by the Association for the Study of Biology and Human Reproduction (ASEBIR)

Abstract

Introduction: Quality indicators are of crucial importance in ensuring that the service provided by an assisted reproduction laboratory facilitates the practice of patient-centered medicine. The aim of this paper is to determine specifications for such quality indicators.

Material and methods: The methods used were based on the state of the art or on expert consensus. For the first method, data were obtained from the Registry of Techniques for Assisted Reproduction, Artificial Insemination and IVF/ICSI, published by the Spanish Fertility Society in 2009-2012. Three levels of specifications were defined: minimal (achievable by 95% of the best laboratories), desirable (achievable by 75% of the best laboratories), and optimal (achievable by 25% of the best laboratories). The expert consensus method was used in the case of indicators for which insufficient data were available for the state of the art method to be used.

Results: The consensus method was used in six cases (33%) and the state of art method in twelve (67%). No overlap was observed between the different quality standards for indicators for almost any specification, except for those related to oocyte cryopreservation. Similarly, most of the quality specifications remained unchanged during the four years analysed, except for those relating to embryo cryopreservation.

Discussion: This study, for the first time, establishes specifications for quality indicators for assisted reproduction laboratories. Most of the procedures used in this context have stable levels of performance. Nevertheless, changes in the quality specifications for embryo cryopreservation suggest that recent advances in this field have significantly influenced the results obtained

© 2014 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Entre los objetivos de la reciente norma UNE 179007 «Sistemas de gestión de la calidad para laboratorios de reproducción asistida» se encuentra la unificación de los indicadores y los criterios mínimos (especificaciones o

estándares) para el aseguramiento de la calidad en los laboratorios de reproducción asistida. En este sentido, ASEBIR, publicó en 2008 un documento de consenso sobre «Estandarización de indicadores en el laboratorio de reproducción asistida» elaborado por su Comisión de Calidad (De los Santos et al., 2007), y en 2009 estableció por primera vez

estándares para algunos de estos indicadores. En esta misma dirección van trabajos de distintas sociedades científicas internacionales de reproducción humana como «Alpha Scientists in Reproductive Medicine» en el caso de marcadores para la crioconservación ([Alpha Scientists in Reproductive Medicine, 2012](#)) y el trabajo realizado por la Association of Medical Andrologist sobre los laboratorios de andrología ([Tomlinson et al., 2012](#)). También [Mortimer y Mortimer \(2005\)](#) en su trabajo pionero sobre calidad en el laboratorio de reproducción asistida resaltaron la importancia de la utilización de indicadores de calidad y de establecer especificaciones para ellos.

Existen varias estrategias para establecer las especificaciones de calidad de los indicadores de laboratorio clínico ([Kenny et al., 1999](#)) entre ellos se encuentran el consenso de expertos y el método basado en el estado del arte. Estas estrategias son utilizadas por diversas sociedades científicas de laboratorio clínico nacionales e internacionales ([Westgard, 2014; Moranco et al., 2014; Sciacovelli et al., 2004](#)).

En el caso concreto del laboratorio de reproducción, existen trabajos previos sobre las especificaciones de calidad de indicadores de procedimiento (fase técnica) de parámetros seminales, las cuales han sido calculadas basadas en la variación biológica ([Álvarez et al., 2003](#)), en el estado del arte ([Castilla et al., 2005](#)) y en la opinión de los clínicos ([Aguilar et al., 2008](#)).

El estado del arte hace referencia al nivel más alto de desarrollo conseguido en un momento dado sobre cualquier aparato, técnica o campo científico. Por ejemplo, si uno de cada 5 laboratorios puede conseguir un nivel de calidad determinado, entonces la tecnología y metodología es suficiente para que todos los laboratorios puedan conseguir el mismo nivel de prestación. El conocimiento del «estado del arte» en reproducción asistida en nuestro entorno está basado en el trabajo de organizaciones sin ánimo de lucro nacionales (Registro de la Sociedad Española de Fertilidad [SEF]; [Prados et al., 2012](#)) o internacionales (EIM; [Kupka et al., 2014](#) o ICMART; [Mansour et al., 2014](#)).

En este estudio nos proponemos calcular las especificaciones para los indicadores de calidad propuestos por ASEBIR utilizando el método basado en el estado del arte o el método de consenso de expertos.

Materiales y métodos

Para establecer las especificaciones de calidad basadas en el estado del arte se utilizaron los datos anuales del Registro de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) de Inseminación Artificial y FIV/ICSI, de la SEF de los años 2009-2012. Por tanto, se realizó un análisis retrospectivo de los datos del registro sobre los resultados de las clínicas de reproducción asistida de España. El Registro SEF recibió los datos de las clínicas de reproducción asistida de toda España, siempre de forma voluntaria.

Solo se utilizaron los datos de aquellos laboratorios que realizaron más de 30 ciclos en la técnica correspondiente. El número medio anual de centros participantes en el Registro de la SEF es de 135. Las técnicas estudiadas fueron los ciclos de FIV con ovocitos propios y donados, los ciclos de crioconservación de embriones y ciclos de DGP con

embriones en fresco, y la inseminación artificial. En todas las técnicas se registraron datos de al menos 30 laboratorios, excepto en aquellas con ovocitos crioconservados, que solo utilizaron los datos reportados por 14 centros.

Los criterios para establecer las especificaciones fueron los límites utilizados por AEFA ([Calafell et al., 2002](#)) para el cálculo de las especificaciones de calidad analíticas en los que se definen 3 niveles de especificaciones:

- Mínima: aquella que es capaz de conseguir el 95% de los mejores laboratorios
- Deseable: aquella que es capaz de conseguir el 75% de los mejores laboratorios
- Óptima: aquella que es capaz de conseguir el 25% de los mejores laboratorios.

Hay una excepción en el caso de tasa de gestación múltiple donde solo se indicó el estándar a nivel óptimo dada la relevancia clínica de este indicador que exige la excelencia de los centros de reproducción.

El método de cálculo utilizado se basó en el descrito por [Calafell et al. \(2010\)](#):

- Selección del indicador.
- Recuento del número de resultados por indicador (N).
- Exclusión del 5% de los resultados discrepantes. Se ordenan de menor a mayor los resultados y se excluye del p1 al p5 o del p95 al p100, según indicador.
- Recuento de resultados para ese indicador que no han sido excluidos (Q).
- Cálculo del percentil correspondiente (p95, p75, p25) de la distribución resultante. Para ello se ordenan los resultados de los laboratorios de menor a mayor (o de mayor a menor, según indicador).
- El valor de cada percentil se considera la especificación de cada nivel de calidad (mínima, deseable y óptima).
- Se calcula el intervalo de confianza al 95% para el percentil obtenido.

Las especificaciones que no pudieron ser calculadas mediante el método basado en el estado del arte, se obtuvieron por el método de consenso de expertos. A partir de una revisión sistemática de la literatura un grupo de 9 expertos, todos ellos miembros del Grupo de Interés de Calidad de ASEBIR, tras analizar las referencias encontradas, consensó unas especificaciones de calidad para dicho indicador. Hubo varias reuniones de consenso, celebrándose la última en mayo de 2014, en el transcurso del XXX Congreso Nacional de la SEF en Barcelona.

Resultados

Para establecer las especificaciones de indicadores de calidad de ASEBIR se utilizó el método de consenso en 6 de ellos (33%) y el método del estado del arte en 12 (67%).

En la [tabla 1](#) se muestran los niveles óptimo, deseable y mínimo de las especificaciones de calidad de los indicadores en los que se utilizó el método del estado del arte tanto para inseminación artificial conyugal (IAC) como para inseminación artificial de donante (IAD), exceptuando la tasa de gestación múltiple donde solo se indica el nivel óptimo.

Tabla 1 Especificaciones basadas en el estado del arte para indicadores de calidad del laboratorio de andrología y resultados clínicos para las técnicas de IA

Indicador		Óptimo	Deseable	Mínimo
Porcentaje de gestación clínica	IAC	18,2 (15,6-33,3)	10,2 (9,2-11,4)	6,3 (6,1-7)
	IAD	31,1 (25-50)	17,9 (15,4-19,6)	10,7 (9,2-11,4)
Tasa de gestación múltiple	IAC	7,5 (6,3-8,3)	-	-
	IAD	7,9 (6,7-9,6)	-	-

Los niveles óptimo, deseable y mínimo de las especificaciones de calidad del resto de los indicadores calculados por el método basado en el estado del arte se representan en las [tablas 2 y 3](#) y. Como se aprecia, no se solapan los indicadores de calidad de casi ninguna especificación entre los distintos niveles de calidad establecidos de un indicador, a excepción de los indicadores relacionados con la criopreservación ovocitaria.

En la [tabla 4](#) podemos observar que de los 6 indicadores en los que se utiliza el método de consenso,

en 2 la especificación se refirió al valor del estado del arte obtenido para otros indicadores (tasa de supervivencia embrionaria en blastocistos y tasa de implantación en FIV/ICSI de ovocitos propios y donados descritoconservados).

Como se aprecia en la [figura 1](#), la especificación de calidad para el nivel deseable del indicador del laboratorio de embriología «porcentaje de fecundación normal» no varió a lo largo de los 4 años analizados. Sin embargo, sí se observa un aumento de la especificación de calidad para

Tabla 2 Especificaciones basadas en el estado del arte para los indicadores de calidad del laboratorio de embriología

Indicador	Origen ovocitos/embriones	Óptimo	Deseable	Mínimo
Porcentaje de fecundación normal (2CP + 2PN) en FIV/ICSI	Propios	73,5 (70,2-79,2)	63,2 (62,3-65,2)	58,1 (56,7-59,5)
Número medio preembriones por TE en fresco	Donados	78,9 (75,7-92,5)	70,3 (69,4-73)	66,3 (65,4-67,2)
	Propios	1,74 (1,72-1,75)	1,81 (1,79-1,85)	2,05 (1,96-2,37)
Porcentaje de preembriones evolutivos en ciclos FIV/ICSI	Donados	1,73 (1,67-1,75)	1,84 (1,82-1,89)	2,06 (1,97-2,56)
	Propios	70,8 (66-90,1)	56,5 (54,8-58,3)	47,9 (45,4-50,4)
Porcentaje de supervivencia embrionaria tras descricriosección (Embriones)	Donados	68,8 (62,9-88,8)	52,3 (48,7-55,9)	41,6 (41,4-42,9)
	Propios	84,5 (77,3-95,7)	60,8 (58,2-65,8)	45,7 (40,7-50,8)
Porcentaje de preembriones crioconservados por ciclo	Donados	88 (83,3-96,9)	66,8 (61,1-72,4)	52 (46,1-55)
	Propios	38,5 (30,1-52,7)	21,6 (17-24)	12,9 (11,2-13,7)
Porcentaje de supervivencia ovocitaria tras descricriosección ^a	Donados	45,2 (38,1-68,8)	28,4 (26,3-30)	19,2 (18,2-21,2)
	Propios	91,1 (82,1-93,7)	75,2 (46,6-81,6)	35,9 (26,8-46,6)
	Donados	89,8 (83,1-94,2)	80 (70,6-82,3)	52,4 (49,3-70,4)

^a Especificación calculada con datos de pocos centros (14 centros).

Tabla 3 Especificaciones basadas en el estado del arte para los indicadores de calidad en gestación

Indicador	Origen ovocitos/embriones	Óptimo	Deseable	Mínimo
Tasa de implantación en ciclos de FIV/ICSI	Ovocitos propios en fresco	30,2 (26,2-37,2)	20 (19-21,6)	14,5 (13,8-15,3)
	Ovocitos donados en fresco	44,1 (37,9-57,1)	29,7 (24,9-31,2)	16,5 (13-19,5)
	Preembriones criopreservados procedentes de ovocitos propios	26,4 (20,1-43,8)	13,6 (12,2-15,9)	6,9 (5,1-9)
	Preembriones criopreservados procedentes de ovocitos donados	34,6 (24-63,6)	15 (14,3-18,9)	7,6 (0,8-10,1)
Número de embriones transferidos por embarazo en ciclos de FIV/ICSI	Ovocitos propios en fresco	4,3 (4,1-4,5)	5,9 (5,5-7)	7,7 (6-20)
	Ovocitos donados en fresco	3,1 (3-3,2)	4,4 (3,9-6,4)	7,4 (4,3-14)
	Preembriones criopreservados procedentes de ovocitos propios	4,6 (4-5)	8 (6,4-10)	12,5 (8-29)
	Preembriones criopreservados procedentes de ovocitos donados	3,5 (3,3-4)	7 (5,2-9,7)	9,7 (6,7-22)
Porcentaje de gestación clínica por TE embrionaria en ciclos de FIV/ICSI	Ovocitos propios en fresco	43,5 (39,1-54,9)	32,7 (30,7-34,5)	25,2 (23,4-27,1)
	Ovocitos donados en fresco	60 (54,7-78,9)	42,9 (41,6-47,6)	25,3 (25-36,1)
	Preembriones criopreservados procedentes de ovocitos propios	37,3 (32,7-65,6)	22,1 (20,4-24,7)	13,3 (12-15,6)
	Preembriones criopreservados procedentes de ovocitos donados	48 (37,6-83,3)	29 (25-31,9)	21,9 (16,7-23,8)
	Propios criopreservados ^a	52,3 (50-66,7)	41 (36,4-48,6)	33,3 (25-34)
	Donados criopreservados ^a	63,8 (51,3-85,7)	45,1 (36,4-51,1)	28 (20-36,4)
	DGP	57,1 (45,5-88,9)	33,3 (28,6-33,3)	25 (18,8-25,3)
Tasa de gestación múltiple en ciclos de FIV/ICSI	Ovocitos propios	15,5 (13,9-16,6)	-	-
	Ovocitos donados	17,3 (11,6-22,7)	-	-

^a Especificación calculada con datos de pocos centros (14 centros).

el nivel deseado del indicador de «tasa de supervivencia embrionaria» a la criopreservación.

En la [figura 2](#) se observa que el nivel deseable de los indicadores de tasa de gestación por transferencia y la tasa

de implantación fue similar a lo largo de los años analizados, exceptuando el valor deseable del porcentaje de gestación con criotransferencias de ovocitos donados, que varió en los años del estudio.

Tabla 4 Especificaciones de los indicadores de calidad de los laboratorios de reproducción asistida y resultados clínicos basados en consenso de expertos

	Indicador	Técnica/Origen	Valor deseable (%)
Laboratorio andrología	Porcentaje de recuperación de espermatozoides móviles progresivos	Swim up	25% de los espermatozoides móviles progresivos en la muestra en fresco
		Gradientes de densidad	35% de los espermatozoides móviles progresivos en la muestra en fresco
	Porcentaje de supervivencia espermática tras descrioconservación	Semen total congelado	35% de los espermatozoides móviles recuperados
		Semen recuperado previo a la congelación	50% de los espermatozoides móviles recuperados
Laboratorio embriología	Porcentaje de ovocitos degenerados post-ICSI		8
	Porcentaje de fallo total de fecundación normal	FIV	10
	Porcentaje de supervivencia preembrionaria tras descrioconservación (blastocistos)	ICSI Blastocistos propios	3 15% más de la observada en embriones de estadio de células
		Blastocistos donados	15% más de la observada en embriones de estadio de células
Gestaciones	Tasa de implantación en ciclos de FIV/ICSI	Ovocitos propios crioconservados	85% de la observada en fresco
		Ovocitos donados crioconservados	85% de la observada en fresco

Discusión

La estabilidad observada en las especificaciones de calidad obtenidas mediante el método del estado del arte durante el periodo de tiempo analizado nos permite afirmar que la mayoría de las técnicas y procedimientos empleados en

el laboratorio de reproducción asistida están estabilizados. Sin embargo, en crioconservación embrionaria los cambios observados muestran que ha habido algún factor que ha cambiado el rendimiento de esta técnica. Estos cambios podrían deberse a que la crioconservación embrionaria ha mejorado notablemente sus resultados, debido a que la vitrificación

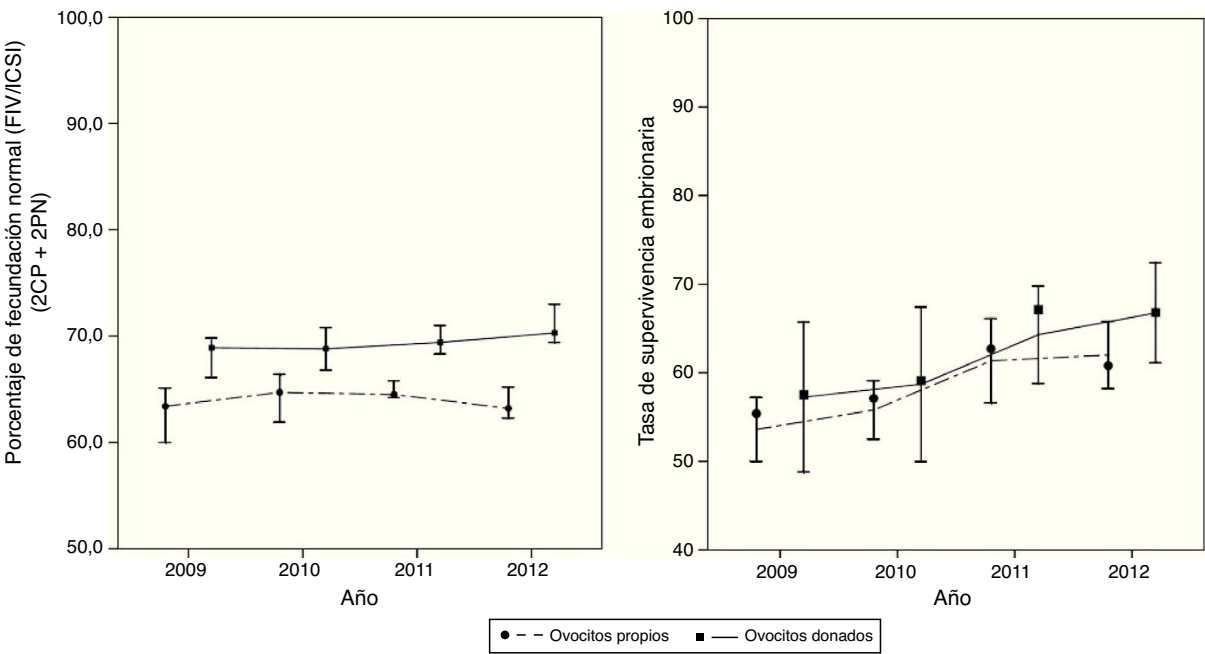


Figura 1 Evolución de las especificaciones a nivel deseable de los indicadores de calidad del laboratorio de embriología: Porcentaje de fecundación normal y tasa de supervivencia embrionaria.

proporciona mejores tasas de supervivencia embrionaria y gestación que la congelación lenta tradicional (Loutradi et al., 2008). Dos aspectos importantes de esta técnica son los elevados niveles de toxicidad del crioprotector a temperatura ambiente (Shaw et al., 1992) y que el procedimiento de vitrificación y desvitrificación es tan rápido que evita la formación de cristales (Vajta et al., 1998). No obstante, los datos que se desprenden de diferentes estudios básicos muestran que la vitrificación es un método menos perjudicial para ovocitos y embriones que la congelación lenta (Larman et al., 2007; Cobo et al., 2008; Martínez-Burgos et al., 2011).

El aumento de criotransferencias observado en los últimos años (Kupka et al., 2014; Prados et al., 2012) debido a la generalización de la vitrificación y como consecuencia de la alta tasa de supervivencia embrionaria comparada con la congelación lenta, ha permitido establecer que la tasa de implantación es similar o superior con embriones vitrificados que con frescos (Roque et al., 2013). Las criotransferencias alcanzan el 22% de la actividad en los centros de reproducción asistida en Europa. En España, casi el 20% de los embarazos de FIV se logra mediante criotransferencia (Prados et al., 2012). No solo existen evidencias de una mejor tasa de implantación y de embarazo con la técnica de vitrificación, sino que además, se han comunicado estudios de seguimiento de niños nacidos de embriones vitrificados por diversos métodos (Li et al., 2007), demostrando así la seguridad de esta técnica.

Los comentados avances en criotransferencias embrionarias han llevado a diversos autores a proponer la vitrificación de todos los embriones obtenidos en ciclos en fresco y transferirlos en ciclos posteriores con endometrios mejor preparados (Devroey et al., 2011; Roque et al., 2013). Evitando la transferencia en fresco y vitrificando todos los

embriones destinados a futuras criotransferencias se podría mejorar la seguridad y eficacia de las técnicas de IVF e ICSI (Maheshwari y Bhattacharya, 2013). La generalización de esta práctica tendría consecuencias a nivel de las especificaciones de calidad, por lo que es necesaria una actualización de estas anualmente.

Nuestras especificaciones de calidad para criotransferencias embrionarias son menos exigentes que las publicadas por Alpha (Alpha Scientists in Reproductive Medicine, 2012). Esta Sociedad estableció mediante consenso de expertos los estándares más comunes de indicadores de calidad en crioconservación de gametos y embriones. Los valores de Alpha en comparación con nuestros datos están en su mayoría dentro de los intervalos de confianza, excepto en el caso de la tasa de supervivencia embrionaria donde su nivel «competence» está muy por encima de su equivalente en nuestro indicador (nivel deseable). Este hecho puede deberse a que en el caso de Alpha diferencian sus valores en función de la técnica usada; por un lado usan la congelación lenta y por otro la vitrificación. Otro motivo que puede causar estas diferencias es el método utilizado para calcular las especificaciones de calidad de los indicadores de crioconservación; en nuestro estudio es el método basado en el estado del arte y en la Sociedad Alpha se realiza mediante consenso de expertos. Diferencias en las especificaciones de calidad según el método usado para su cálculo se han descrito en otras áreas de laboratorio clínico (Álvarez et al., 2003; Castilla et al., 2005; Aguilar et al., 2008).

Las especificaciones de calidad de gestación múltiple en ciclos FIV/ICSI con ovocitos propios establecidas son claramente inferiores a la media de gestación múltiple observada en Europa (20,6%; Kupka et al., 2014) y en España (22,4%; Prados et al., 2012). Lo mismo ocurre en el caso de

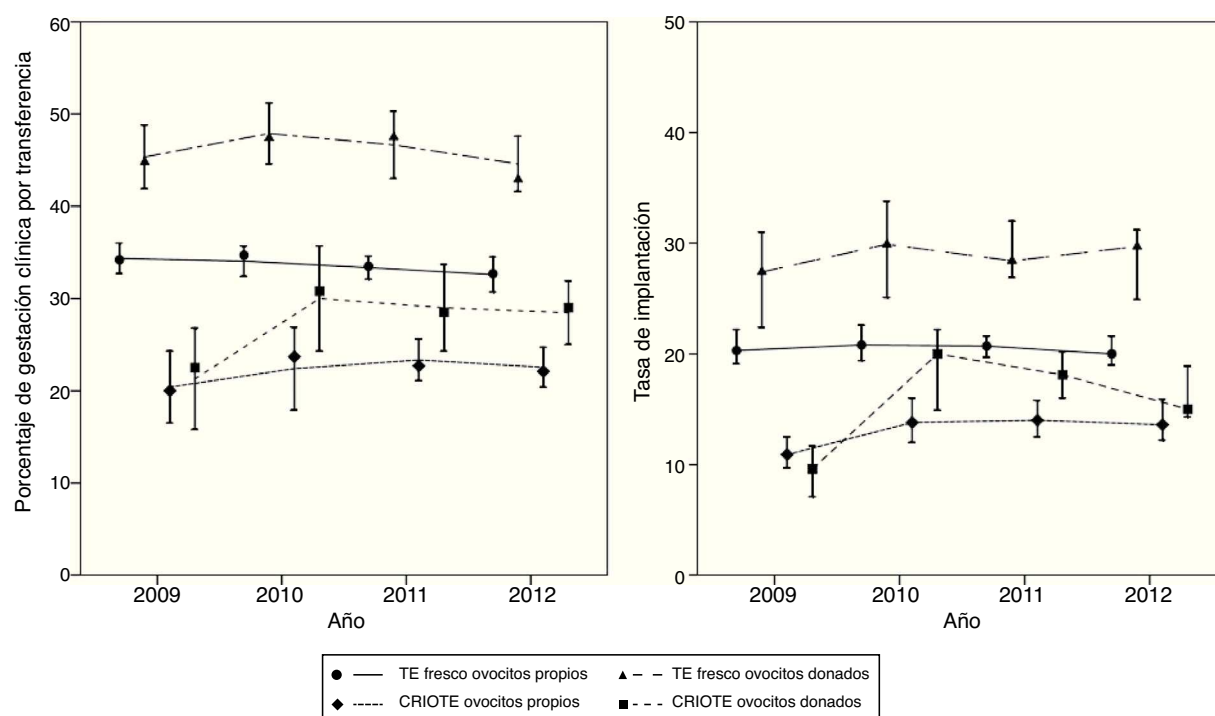


Figura 2 Evolución de las especificaciones a nivel deseable de los indicadores relacionados con la gestación: Porcentaje de gestación por transferencia y Tasa de implantación.

gestaciones múltiples en IAC e IAD, donde las tasas europeas están en el 8,1% y el 9,8% respectivamente, mientras que nuestros niveles óptimos tienen unos valores del 7,5% en IAC y del 7,9% en IAD. Aunque la situación ideal es 0% de embarazo múltiple, nuestra especificación de calidad puede considerarse como un objetivo «alcanzable» de excelencia.

La importancia de los aspectos técnicos en determinados indicadores ha obligado a desglosar las especificaciones de calidad basadas en consensos de expertos por técnica. Así, se tienen que considerar 2 especificaciones de calidad para el porcentaje de recuperación de espermatozoides móviles: una para «swim up» y otras para «gradientes de densidad». Diversos autores han observado diferencias en los resultados de ambas técnicas (Claassens et al., 1998; Morshedi et al., 2003). Igual ocurre con los indicadores de supervivencia espermática a la crioconservación, donde se diferencia entre el semen que se congela directamente y aquel que se recupera antes de ser congelado, ya que son varios los trabajos que reportan diferencias entre estos procedimientos (Amesse et al., 2003; Punyatanasakchai et al., 2008). En el futuro, probablemente sea necesario establecer especificaciones en función de las nuevas técnicas de crioconservación o de la calidad de las muestras de semen crioconservadas.

Una de las limitaciones de las especificaciones de calidad calculadas se debe a que los datos se obtuvieron del Registro de la SEF, donde la recogida y envío de datos es voluntaria, lo que podría sesgar los resultados. Además, los solapamientos comentados de los intervalos de confianza de algunas de las especificaciones de calidad de los indicadores nos hace pensar en que sería necesario un mayor número de centros participantes en estas técnicas. Las especificaciones de indicadores relacionados con ovocitos crioconservados no deben considerarse completamente válidas pues fueron obtenidas con los datos reportados por menos de 15 centros. Todas las demás especificaciones fueron calculadas a partir de los datos reportados por más de 30 centros.

Las especificaciones de los indicadores de calidad descritas en este trabajo deben interpretarse como una indicación del «nivel de calidad» del procedimiento, con la finalidad de establecer que la prestación es adecuada para su uso clínico. En el trabajo establecemos 3 niveles de calidad utilizando 3 percentiles, pero estos percentiles son parámetros estadísticos obtenidos a partir de una muestra por lo que tienen una incertidumbre en su cálculo. Por esto optamos por una estimación puntual (percentil) y una estimación por intervalo (intervalo de confianza). Fuera del ámbito estadístico, consideramos que para un fácil manejo de estas especificaciones es recomendable usar solo la estimación puntual (percentiles). Así, para cualquier laboratorio cuyo valor de un indicador de calidad sea inferior (en caso de indicadores directos, cuanto más alto es, mayor es la calidad) a un nivel determinado de calidad deberá considerarse que su prestación no alcanza ese nivel. Los niveles de calidad lo marcan los valores entre cada percentil establecido. Los intervalos de confianza son solo estimaciones de esos percentiles, que nos permiten, principalmente, comprobar si hay variación significativa a lo largo de los años.

En resumen, los métodos utilizados (estado del arte y consenso) demuestran que son válidos para establecer las especificaciones de calidad de los indicadores del laboratorio de reproducción, a excepción del método del arte para los indicadores de la crioconservación de embriones que

precisa de un seguimiento en los próximos años debido a los grandes avances producidos en este campo. Este trabajo viene a cubrir una laguna en el ámbito de la gestión de calidad en laboratorio de reproducción, y ayudará a los centros de reproducción a utilizar los indicadores de calidad como herramienta central para asegurar que el servicio prestado permite la práctica de una medicina reproductiva centrada en el paciente. Facilitando los procedimientos para garantizar la calidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo:

Grupo de Interés de Calidad de ASEBIR:

Vicente Badajoz, Carmen Bou, Sonia Delgado, Arantza Farreras, María José Gómez, Marta Luna, Clara Mangrané, Alba Mauri, Yolanda Minguez, Irene Molina, Nicolás Prados, Anna Rabanal, Juan Pablo Ramírez, Lourdes Sánchez, Nagore Uriarte y Montserrat Boada.

Comité de Registro de la Sociedad Española de Fertilidad:

Agustín Ballesteros, Rosario Buxaderas, Yolanda Cabello, Irene Cuevas, Montserrat de Andrés, María José de los Santos, Juana Hernandez, Julio Herrero, Javier Marqueta, Ana Segura y Ester Vidal.

Bibliografía

- Aguilar, J., Álvarez, C., Morancho-Zaragoza, J., Prats-Gimenez, R., Ramírez, J.P., Fernández-Pardo, E., et al., 2008. *Quality specifications for seminal parameters based on clinicians' opinions. Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 68, 68–76.
- Alpha Scientists in Reproductive Medicine, 2012. *The Alpha consensus meeting on cryopreservation key performance indicators and benchmarks: proceedings of an expert meeting. Reproductive BioMedicine Online* 25 (2), 146–167.
- Álvarez, C., Castilla, J.A., Martínez, L., Ramírez, J.P., Vergara, F., Gaforio, J.J., 2003. *Biological variation of seminal parameters in healthy subjects. Human Reproduction* 18, 2082–2088.
- Amesse, L.S., Srivastava, G., Uddin, D., Pfaff-Amesse, T., 2003. *Comparison of cryopreserved sperm in vaporous and liquid nitrogen. The Journal of Reproductive Medicine* 48, 319–324.
- Calafell, R., Domingo, J., Fernández, C., Goya, R., Guardiola, J., Martínez, S., et al., 2002. *Especificaciones de calidad analítica. Análisis Clínico* 27, 95–100.
- Calafell, R., Gutierrez, G., Jou, J.M., Morancho-Zaragoza, J., Bauzá, F.R., Ricós, C., et al., 2010. *Consenso sobre especificaciones mínimas de la calidad analítica para magnitudes hematológicas y de bioquímica especial. Revista del Laboratorio Clínico* 3, 87–93.
- Castilla, J.A., Morancho-Zaragoza, J., Aguilar, J., Prats-Giménez, R., Gonzalvo, M.C., Fernández-Pardo, E., et al., 2005. *Quality specifications for seminal parameters based on state of the art. Human Reproduction* 20, 2573–2578.

- Claassens, O.E., Menkveld, R., Harrison, K.L., 1998. Evaluation of three substitutes for Percoll in sperm isolation by density gradient centrifugation. *Human Reproduction* 13, 3139–3143.
- Cobo, A., Pérez, S., de los Santos, M.J., Zulategui, J., Domingo, J., Remohí, J., 2008. Effect of different cryopreservation protocols on the metaphase II spindle in human oocytes. *Reproductive Biomedicine Online* 17, 350–359.
- De los Santos, M.J., Gómez, E., Castilla, J.A., Ardoy, M., 2007. Estandarización de los indicadores de resultados en el laboratorio de reproducción asistida. *Revista ASEBIR* 12, 17–23.
- Devroey, P., Polyzos, N.P., Blockeel, C., 2011. An OHSS free clinic by segmentation of IVF treatment. *Human Reproduction* 26, 2593–2597.
- Kenny, D., Fraser, C.G., Hyltoft-Petersen, P.H., Kallner, A., 1999. Consensus agreement. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 59, 585.
- Kupka, M.S., Ferraretti, A.P., de Mouzon, J., Erb, K., D'Hooghe, T., Castilla, J.A., et al., European IVF-monitoring (EIM), Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2014. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction* 29 (10), 2099–2113.
- Larman, M.G., Minasi, M.G., Rienzi, L., Gardner, D.K., 2007. Maintenance of the meiotic spindle during vitrification in human and mouse oocytes. *Reproductive Biomedicine Online* 15 (6), 692–700.
- Li, Y., Chen, Z.J., Yang, H.J., Zhong, W.X., Ma, S.Y., Li, M., 2007. Comparison of vitrification and slow-freezing of human day 3 cleavage stage embryos: Post-vitrification development and pregnancy outcomes. *Zhonghua Fuchanke Zazhi* 42, 753–755.
- Loutradi, K.E., Kolibianakis, E.M., Venetis, C.A., Papanikolaou, E.G., Pados, G., Bontis, I., et al., 2008. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: A systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility* 90 (1), 186–193.
- Maheshwari, A., Bhattacharya, S., 2013. Elective frozen replacement cycles for all: Ready for prime time? *Human Reproduction* 28 (1), 6–9.
- Mansour, R., Ishihara, O., Adamson, G.D., Dyer, S., de Mouzon, J., Nygren, K.G., et al., 2014. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2006. *Human Reproduction* 29 (7), 1536–1551.
- Martínez-Burgos, M., Herrero, L., Megías, D., Salvanes, R., Montoya, M.C., Cobo, A.C., et al., 2011. Vitrification versus slow freezing of oocytes: Effects on morphologic appearance, meiotic spindle configuration, and DNA damage. *Fertility and Sterility* 95 (1), 374–377.
- Morancho, J., Prada, E., Gutiérrez-Bassini, G., Salas, A., Blázquez, R., Jou, J.M., et al., 2014. Actualización de las especificaciones de la calidad analítica 2014. Consenso de las Sociedades Científicas nacionales. *Laboratorio Clínico* 7, 3–8.
- Morshedi, M., Duran, H.E., Taylor, S., Oehninger, S., 2003. Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: A prospective randomized study. *Fertility and Sterility* 79, 1625–1632.
- Mortimer, D., Mortimer, S., 2005. *Quality and Risk Management in the IVF Laboratory*. Cambridge University Press.
- Prados, F., de los Santos, M.J., Cabello, Y., Buxaderas, R., Segura, A., Hernández, J., 2012. [Online] Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). https://www.registrosef.com/public/Docs/sef2014_IAFIV.pdf
- Punyatanasakchai, P., Sophonsritsuk, A., Weerakiet, S., Wansumrit, S., Chompurat, D., 2008. Comparison of cryopreserved human sperm in vapor and liquid phases of liquid nitrogen: effect on motility parameters, morphology, and sperm function. *Fertility and Sterility* 90, 1978–1982.
- Roque, M., Lattes, K., Serra, S., Solà, I., Geber, S., Carreras, R., et al., 2013. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: A systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility* 99, 156–162.
- Sciacovelli, L., Zardo, L., Secchiero, S., Plebani, M., 2004. Quality specifications in EQA schemes: From theory to practice. *Clinical Chimica Acta* 346, 87–97.
- Shaw, P.W., Bernard, A.G., Fuller, B.J., Hunter, J.H., Shaw, R.W., 1992. Vitrification of mouse oocytes using short cryoprotectant exposure: Effects of varying exposure times on survival. *Molecular Reproduction and Development* 33, 210–214.
- Tomlinson, M.J., Harbottle, S.J., Woodward, B.J., Lindsay, K.S., 2012. Association of biomedical andrologists. Guidelines for good practice version 3. *Human Fertility (Cambridge)* 15 (4), 156–173.
- Vajta, G., Holm, P., Kuwayama, M., Booth, P.J., Jacobsen, H., Greve, T., et al., 1998. Open Pulled Straw (OPS) vitrification: A new way to reduce cryoinjuries of bovine ova and embryos. *Molecular Reproduction and Development* 51 (1), 53–58.
- Westgard, Q.C., 2014. Rilibak: Quality goals the German way. <http://www.westgard.com/rilibak-2.htm>. (Accessible octubre 2014).