



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**Activación de ovocitos por
ionóforos de calcio en tratamientos
de reproducción asistida**

**Calcium ionophore oocyte activation in assisted
reproductive technology**

Informe de Respuesta Rápida N°338

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Abril de 2014



El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dr. Martín Oubiña
Dr. Demián Glujovsky
Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 338

Activación de ovocitos por ionóforos de calcio en tratamiento de reproducción asistida

Fecha de realización: Abril de 2014
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichón-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach

Dra. Viviana Brito

Dr. Agustín Ciapponi

Lic. Daniel Comandé

Dr. Demián Glujovsky

Dr. Lucas Gonzalez

Dra. Analía López

Dra. Cecilia Mengarelli

Dra. Virginia Meza

Dr. Martín Oubiña

Dr. Alejandro Regueiro

Dra. Lucila Rey Ares

Dra. Marina Romano

Dra. Anastasia Secco

Dra. Natalie Soto

Lic. Daniela Moraes Morelli

Lic. María Urtasun Lanza

Para Citar este informe:

Oubiña M, Glujovsky D, García Martí S, Augustovski F, Alcaraz A, Pichón-Riviere A, Bardach A, Ciapponi A, López A. **Activación de ovocitos por ionóforos de calcio en tratamientos de reproducción asistida.** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 338, Buenos Aires, Argentina. Abril 2014. Disponible en www.iecs.org.ar.

ACTIVACIÓN DE OVOCITOS POR IONÓFOROS DE CALCIO EN TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

1. CONTEXTO CLÍNICO

Se estima que una de cada seis parejas no logrará un embarazo exitoso luego de un año de búsqueda. En Argentina se realizan aproximadamente 14 mil tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad por año. Con una estimación para Latinoamérica de 100 tratamientos por cada millón de habitantes.

Durante la fertilización, normalmente, se produce la activación del ovocito debido a la acción de una organela del espermatozoide denominada acrosoma. Esta activación es dependiente de calcio y de una enzima del acrosoma denominada proteín-lipasa-C-zeta (PLC). Cuando el acrosoma se encuentra poco desarrollado o ausente se produce una falla en la activación del ovocito.¹

Algunos estudios han demostrado que el ovocito puede activarse artificialmente durante una fecundación in vitro con ICSI (inyección intracitoplasmática de espermatozoides) mediante distintos estímulos; entre ellos se puede mencionar el estímulo químico con ionóforos de calcio.²

Por lo expuesto se postula el uso de ionóforos de calcio en contexto de tratamiento de reproducción asistida, con la finalidad de aumentar la efectividad del tratamiento.

2. TECNOLOGÍA

La inducción de la activación del ovocito mediante el ionóforo de calcio se realiza luego de la ICSI. Los ovocitos son incubados en un medio de cultivo en presencia del ionóforo en determinadas condiciones durante 30 minutos. Luego son transferidos al medio de cultivo habitual de la fertilización in vitro.³

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de la activación del ovocito mediante ionóforos de calcio en tratamiento de reproducción asistida.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (Calcium Ionophores[Mesh] OR Calcium Ionophor*[tiab]) AND (Infertility[Mesh] OR Sterilit*[tiab] OR Infertilit*[tiab] OR Reproductive Techniques, Assisted[Mesh] OR Assisted Reproductive*[tiab] OR Reproductive Tech*[tiab] OR IVF[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el presente documento se incluyeron dos ECAs, un estudio de cohortes y dos series de casos.

En 2008, Borges y colaboradores² publicaron un ensayo clínico aleatorizado cuyo objetivo fue evaluar el efecto de la activación del ovocito mediante el ionóforo de calcio A23187 utilizando esperma recuperado quirúrgicamente de pacientes con azoospermia obstructiva (OA, del inglés *obstructive azoospermia*) y no obstructiva (NOA, del inglés *non obstructive azoospermia*). Las técnicas utilizadas fueron: extracción espermática testicular (TESA, del inglés *testicular sperm aspiration*) y aspiración espermática epididimaria percutánea (PESA, *percutaneous epididymal sperm aspiration*). Participaron 204 parejas, con una media de edad femenina de 32 años y masculina de 42 años, que fueron divididas en tres grupos según la técnica utilizada para la recuperación de esperma y según el tipo de azoospermia que presentaban. De esta manera se conformó el grupo TESA–NOA (N=58), el grupo TESA-OA (N=48) y el grupo PESA-OA (N=98). Cada grupo fue aleatorizado a recibir o no activación artificial de los ovocitos. No hubo diferencias significativas en cuanto a la tasa de embarazo cuando se compararon el grupo activación con el grupo control en los tres grupos nombrados. Grupo TESA-NOA subgrupo activación vs control; 18,5% vs. 20,8%; respectivamente (p=NS). Grupo TESA-OA subgrupo activación vs. control; 39,1% vs. 29,2%; respectivamente (p=NS). Grupo PESA-OA subgrupo activación vs. control; 35,9% vs. 29,1%; respectivamente (p=NS).

En 2008 Borges y colaboradores³ publicaron otro ECA cuyo objetivo fue evaluar el efecto de la activación de ovocito con el ionóforo A23187 en sujetos con azoospermia, utilizando esperma obtenido por eyaculación, por PESA o TESA. Participaron 314 parejas, con una media de edad femenina de 34 años y masculina de 42 años, que fueron divididas en tres grupos. El grupo con esperma obtenido por eyaculación (N=92), el grupo con esperma obtenido PESA (N=82) y el grupo

con espermatozoides obtenidos por TESA (N=140). Cada grupo fue aleatorizado a recibir ICSI más activación con ionóforo o recibir ICSI estándar. No hubo diferencias significativas en cuanto a la tasa de embarazo cuando se compararon la activación vs control en el grupo espermatozoides obtenidos por eyaculación: OR 0,86 (IC95% 0,3-2,44). Tampoco en el grupo espermatozoides obtenidos por PESA OR 1,46 (IC95% 0,55-3,88) y tampoco en el grupo espermatozoides obtenidos por TESA OR 0,92 (IC95% 0,41-2,06).

En 2013 Kuentz y colaboradores⁴ realizaron un estudio de cohorte retrospectiva, cuyo objetivo fue comparar la tasa de recién nacido vivo en pacientes con globozoospermia tratados con ICSI, con y sin activación artificial de ovocitos con ionóforo de calcio. Además fue analizada la presencia de una deleción denominada DPYI9L2, que se asocia a globozoospermia. Participaron 34 parejas, con una media de edad masculina de 33 años y una media de edad femenina de 29 años. Se realizaron 83 ciclos de ICSI. Cada pareja fue aleatorizada en forma estratificada según presencia o ausencia de la deleción, a recibir activación artificial o no. De esta forma, se formaron cuatro grupos. I) Deleción positiva, activación realizada (N=16 sujetos, 31 ciclos); II) Deleción negativa, activación realizada (N=4 sujetos, 4 ciclos); III) Deleción positiva, activación no realizada (N=14 sujetos, 42 ciclos) y IV) Deleción negativa, activación no realizada (N=2 sujetos, 6 ciclos). Cuando se tomó en cuenta a los grupos con deleción positiva y se comparó el efecto de la activación artificial con ionóforo, se observó una mejoría en la tasa de fertilización 64,4% vs 31,3% ($p < 0,01$) y una mejoría que no fue estadísticamente significativa en la tasa de recién nacido vivo por embrión transferido fue de 31,3% vs 15,5% en el grupo control ($p = 0,16$).

En 2012, Ebner y colaboradores⁵ publicaron una serie de casos de 66 parejas infértiles con factor masculino severo (29 con azoospermia y 37 con oligozoospermia) que fueron tratados con ionóforo de calcio A23187, luego de un ciclo de ICSI sin resultado favorable. Luego del tratamiento se observó una tasa de recién nacido vivo del 34,2%.

En 2012 Montag y colaboradores⁶ publicaron una serie de casos de 27 parejas infértiles con factor masculino severo que no habían obtenido un resultado favorable en un tratamiento anterior con ICSI y con una media de edad materna de 36 años. Luego del tratamiento con ionóforo A23187 se logró una tasa de recién nacido vivo por ciclo de 15,6%.

La Autoridad en Fertilización y Embriología Humana del Reino Unido (Human Fertilization Embryology Authority) advierte sobre la seguridad de esta tecnología, relacionada con la viabilidad de los embriones, sugiriendo que se utilice sólo en pacientes seleccionados, como aquellos con déficit de proteína-lipasa-C-zeta.

CONCLUSIONES

La calidad de la evidencia encontrada es moderada.

Esta tecnología podría ser útil en parejas con infertilidad que presentan un factor masculino severo con alteraciones del acrosoma espermático, como el déficit de proteína-lipasa-c-zeta y la globozoospermia.

CALCIUM IONOPHORE OOCYTE ACTIVATION IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

CONCLUSIONS

The evidence found is of moderate quality.

This technology might be useful for couples with infertility who have a severe male factor with sperm acrosome defects, such as phospholipase C zeta isoform deficit and globozoospermia.

ACTIVAÇÃO DE OVÓCITOS POR IONÓFOROS DE CÁLCIO NO TRATAMENTO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

CONCLUSÕES

A qualidade da evidencia encontrada é moderada.

Esta tecnologia poderia ser útil em casais com infertilidade que apresentam um fator masculino severo com alterações do acrossoma espermático, como o déficit de proteína-lipase-c-zeta e a globozoospermia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kashir J, Heindryckx B, Jones C, De Sutter P, Parrington J, Coward K. Oocyte activation, phospholipase C zeta and human infertility. *Human reproduction update*. Nov-Dec 2010;16(6):690-703.
2. Borges E, Jr., de Almeida Ferreira Braga DP, de Sousa Bonetti TC, Iaconelli A, Jr., Franco JG, Jr. Artificial oocyte activation with calcium ionophore A23187 in intracytoplasmic sperm injection cycles using surgically retrieved spermatozoa. *Fertility and sterility*. Jul 2009;92(1):131-136.
3. Borges E, Jr., de Almeida Ferreira Braga DP, de Sousa Bonetti TC, Iaconelli A, Jr., Franco JG, Jr. Artificial oocyte activation using calcium ionophore in ICSI cycles with spermatozoa from different sources. *Reproductive biomedicine online*. Jan 2009;18(1):45-52.
4. Kuentz P, Vanden Meerschaut F, Elinati E, et al. Assisted oocyte activation overcomes fertilization failure in globozoospermic patients regardless of the DPY19L2 status. *Human reproduction (Oxford, England)*. Apr 2013;28(4):1054-1061.
5. Ebner T, Koster M, Shebl O, et al. Application of a ready-to-use calcium ionophore increases rates of fertilization and pregnancy in severe male factor infertility. *Fertility and sterility*. Dec 2012;98(6):1432-1437.
6. Montag M, Koster M, van der Ven K, Bohlen U, van der Ven H. The benefit of artificial oocyte activation is dependent on the fertilization rate in a previous treatment cycle. *Reproductive biomedicine online*. May 2012;24(5):521-526.