



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Hibridación fluorescente in situ (FISH) en espermatozoides de pacientes que realizan tratamientos de reproducción asistida

**Sperm aneuploidy testing using Fluorescence in
situ hybridization (FISH) in patients undergoing
assisted reproduction treatments**

Informe de Respuesta Rápida N°349

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

Junio 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. 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° 349

Hibridación fluorescente in situ (FISH) en espermatozoides de pacientes que realizan tratamientos de reproducción asistida

Fecha de realización: Junio 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
Dra. María Calderón

Para Citar este informe:

Glujovsky D, Pichón Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A, López A. ***Hibridación fluorescente in situ (FISH) en espermatozoides de pacientes que realizan tratamientos de reproducción asistida.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 349, Buenos Aires, Argentina. Junio 2014. Disponible en www.iecs.org.ar.

HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE IN SITU (FISH) EN ESPERMATOZOIDES DE PACIENTES QUE REALIZAN 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 y la estimación para Latinoamérica es de 100 tratamientos por cada millón de habitantes.

La evaluación de semen es una práctica cotidiana dentro de la serie de estudios que se realizan a las parejas que consultan por infertilidad. Habitualmente se realiza un espermograma y, en ocasiones, se plantean algunos estudios adicionales como espermocultivo y evaluaciones de fragmentación de ADN en espermatozoides.

Los espermatozoides deberían aportar 23 cromosomas, siendo 22 autosomas y un cromosoma sexual (X o Y). Sin embargo, algunos espermatozoides podrían presentar alteraciones numéricas o estructurales que llevarían a la conformación de embriones con anomalías cromosómicas, que en su mayoría no son viables.

Se propone el uso de la hibridación fluorescente in situ (FISH, del inglés *Fluorescent In Situ Hybridization*) en esperma, para evaluar la proporción de espermatozoides con anomalías cromosómicas, para poder utilizarla como potencial factor pronóstico en tratamientos de reproducción asistida, pudiendo incluirse en la evaluación de casos con fallas reiteradas, así como en casos con anomalías severas en la morfología, en la concentración o bien en aquellos casos de hombres expuestos a determinados agentes que pudieran incrementar la frecuencia de aneuploidías en espermatozoides.¹²³⁴

2. TECNOLOGÍA

La FISH en esperma es una técnica citogenética en la cual se utilizan sondas marcadas para que se unan a regiones específicas de los cromosomas, permitiendo la enumeración de los mismos, así como la enumeración de defectos estructurales tales como las translocaciones. Los cromosomas más comúnmente evaluados son X, Y, 13, 16, 18, 21 y 22, aunque pueden evaluarse otros también. Se propone una eficiencia de hibridación mínima del 90% (es decir

que haya al menos 90 de cada 100 espermatozoides marcados), cuyo recuento puede ser manual o automatizado, utilizando un sistema computarizado.

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de la utilización de la hibridación fluorescente in situ (FISH) en espermatozoides de pacientes que realizan tratamientos 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: (("In Situ Hybridization, Fluorescence"[Mesh]) AND "Reproductive Techniques, Assisted"[Mesh]) AND "Spermatozoa"[Mesh].

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

5. RESULTADOS

No se encontraron ECAs, guías de práctica clínica ni políticas de cobertura que mencionen el uso de esta tecnología. Tampoco se encontraron estudios que evalúen el impacto de esta tecnología como factor pronóstico de embarazo en estrategias terapéuticas.

Se seleccionaron para el presente informe un estudio de casos y controles y dos revisiones narrativas.

Nicopoullos y col publicaron en 2008 un estudio de casos y controles donde evaluaron con FISH en espermatozoides a 56 pacientes que realizaron ICSI (inyección intracitoplasmática de espermatozoides) de los cuales 28 tuvieron un embarazo clínico y 28 tuvieron un resultado negativo.⁵ Los grupos no presentaron diferencias significativas en las características clínicas ni de laboratorio. En el grupo que no consiguió un embarazo, se observó que las muestras de semen evaluadas por FISH mostraron una mayor tasa de aneuploidías (2,37% versus 1,18%,

$P < 0,01$). En el análisis de regresión logística se observó que la ausencia de anomalías cromosómicas en espermatozoides se asociaría en forma independiente a las probabilidades de alcanzar un embarazo.

Templado y col publicaron en 2011 una revisión donde incluyeron 32 publicaciones (con al menos 5 casos cada una y un conteo de al menos 10000 espermatozoides) sobre los porcentajes de disomía en espermatozoides evaluados por FISH de varones fértiles; además evaluaron 15 casos de hombres que tenían hijos con aneuploidías.⁶ El porcentaje de disomías en hombre sanos fue del 0,1% (0,03%-0,47%) por autosoma, encontrando en la mayoría de los casos una proporción mayor de disomías en el cromosoma 21 (0,18%) y en los sexuales (0,27%). En el grupo de varones fértiles, el porcentaje de disomía total fue del 2,26%. Cuando se evaluaron los padres de niños con aneuploidías, se observó una tendencia de un aumento en las disomías tanto para los casos de Sme. Down, Klinefelter como Turner, observadas en los cromosomas 13, 21, 22 y XY.

Sun y col publicaron en 2006 una revisión donde incluyeron series de casos que evaluaron por FISH pacientes con teratozoospermia.³ Una serie mostró disomía de cromosomas sexuales en el 0,36% de los 8 casos con teratozoospermia, 0,61% de los 5 casos con oligoastenoteratozoospermia y 0,09% en pacientes con semen normal. Otro estudio observó un aumento estadísticamente significativo en las disomías en pacientes con teratozoospermia en comparación con semen de donantes normales: cromosoma 13 (0,23% vs 0,13%), XX (0,13 vs 0,05%), y XY (0,50 vs 0,30%).

CONCLUSIONES

La evidencia encontrada es escasa y de muy baja calidad metodológica.

Los resultados en los estudios publicados son insuficientes para demostrar que la evaluación de cromosomas utilizando la hibridación fluorescente in situ (FISH) en espermatozoides tenga algún beneficio. Su uso no es rutinario en la actualidad.

SPERM ANEUPLOIDY TESTING USING FLUORESCENCE IN SITUHYBRIDIZATION (FISH) IN PATIENTS UNDERGOING ASSISTED REPRODUCTION TREATMENTS

CONCLUSIONS

The evidence found is scarce and of very poor methodological quality.

The results of the studies published are not enough to show that sperm aneuploidy testing using fluorescence *in situ* hybridization (FISH) may have some benefit. At present, its use is not routine.

HIBRIDAÇÃO FLUORESCENTE IN SITU (FISH) EM ESPERMATOZOIDEOS DE PACIENTES QUE REALIZAM TRATAMENTOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

CONCLUSÕES

A evidência encontrada é escassa e de muito baixa qualidade metodológica.

Os resultados dos estudos publicados são insuficientes para demonstrar que a avaliação de cromossomos utilizando a hibridação fluorescente in situ (FISH) em espermatozoides tenha algum benefício. Atualmente seu uso não é rotineiro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shi Q, Martin RH. Aneuploidy in human spermatozoa: FISH analysis in men with constitutional chromosomal abnormalities, and in infertile men. *Reproduction*. 2001;121(5):655–66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11427153>. Accessed May 6, 2014.
2. Carrell DT. The clinical implementation of sperm chromosome aneuploidy testing: pitfalls and promises. *J Androl*. 29(2):124–33. doi:10.2164/jandrol.107.003699.
3. Sun F, Ko E, Martin RH. Is there a relationship between sperm chromosome abnormalities and sperm morphology? *Reprod Biol Endocrinol*. 2006;4:1.
4. Tempest HG, Ko E, Chan P, Robaire B, Rademaker A, Martin RH. Sperm aneuploidy frequencies analysed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients. *Hum Reprod*. 2008;23(2):251–8. doi:10.1093/humrep/dem389.
5. Nicopoullos JDM, Gilling-Smith C, Almeida P a, et al. The role of sperm aneuploidy as a predictor of the success of intracytoplasmic sperm injection? *Hum Reprod*. 2008;23(2):240–50. doi:10.1093/humrep/dem395.
6. Templado C, Vidal F, Estop a. Aneuploidy in human spermatozoa. *Cytogenet Genome Res*. 2011;133(2-4):91–9. doi:10.1159/000323795.