

# **INFORME SOBRE LA EFECTIVIDAD, SEGURIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO DE LA SEPARACIÓN MAGNÉTICA DE ESPERMATOZOIDES PARA LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA POR MEDIO DE COLUMNAS DE ANEXINA V**

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud a petición de la Subdirección Médica y del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Canarias.

En este informe se valora la eficacia, la seguridad y el coste de la separación magnética por columnas de anexina V de espermatozoides para la reproducción asistida y se establecen recomendaciones para su utilización en el Servicio Canario de la Salud. Se ha contado con expertos que han colaborado en la revisión externa de una versión previa del documento y con representantes de las industrias implicadas que han aportado documentación y han presentado alegaciones a versiones previas del informe. Las recomendaciones son responsabilidad de los autores, están fundamentadas en la revisión de las pruebas científicas disponibles y han sido formuladas a partir de conocimiento disponible que ha sido considerado válido, tras haber recibido y valorado todas las opiniones aportadas por los revisores externos y por la industria.

**Fecha de solicitud del informe:** 28 de marzo de 2014

**Fecha de primera versión del informe:** 25 de junio de 2014

**Fecha de informe definitivo:** 1 de diciembre de 2014

**Responsable y persona de contacto:** Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

**Autores del informe:** Lidia García Pérez, Leticia Rodríguez Rodríguez, Laura Vallejo Torres, Pedro Serrano Aguilar

**Colaboradores:** Leticia Cuéllar (documentalista)

Resumen:

**Tecnología evaluada:** Separación magnética por columnas de anexina V (magnetic-activated cell sorting, MACS)

**Indicación:** Selección de espermatozoides para reproducción asistida en casos de infertilidad masculina.

**Efectividad y seguridad:** Se identificaron 2 ensayos clínicos no aleatorizados con ciertas limitaciones metodológicas. En el ensayo que evaluaba MACS seguido de centrifugación en gradiente de densidad (discontinuous gradient centrifugation, DGC), en comparación con DGC, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la tasa de segmentación y el número de embarazos químicos. En el ensayo que evaluaba DGC seguido de MACS, en comparación con DGC, se encontraron diferencias en la tasa de fertilización. En el resto de variables no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 95% de confianza.

**Costes e impacto presupuestario:** No se identificaron evaluaciones económicas. Se realizó una estimación del impacto presupuestario de la introducción del MACS. El impacto depende en gran medida del número de ciclos en los que se empleen dichas técnicas. Asumiendo un mínimo de 150 y un máximo de 350 ciclos al año, el uso de MACS estaría relacionado con un coste incremental de entre 7.000 € y 17.000 € anuales. Si se evitaran más de 3 o más de 7 ciclos al año cuando las técnicas se empleen en 150 y 350 ciclos, respectivamente, el uso de MACS podría generar ahorros.

**Recomendación:** Su incorporación como técnica sustitutiva de las ya existentes (DGC y SU) en casos de oligozoospermia, astenozoospermia severa o criptoospermia.

## **1. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL INFORME**

### **1.1. Antecedentes**

La infertilidad es una enfermedad del sistema reproductivo definida como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales no protegidas [Zegers-Hochschild et al., 2010]. Se estima que una de cada seis parejas no puede concebir después de un año de mantener relaciones sexuales de forma frecuente sin métodos anticonceptivos, y que en un 40-50% de los casos existe alguna patología masculina [Mangarelli et al., 2013; Paasch et al., 2004].

La infertilidad masculina se suele valorar a partir de una evaluación del semen en el laboratorio a través de un seminograma, donde se valoran aspectos básicos como la concentración, la movilidad y la morfología de los espermatozoides [OMS]. Sin embargo, para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la infertilidad masculina, los análisis básicos de semen deben complementarse con pruebas que proporcionan datos sobre la funcionalidad de los espermatozoides. La fragmentación del ADN espermático se ha convertido recientemente en la prueba complementaria más estudiada [Gil et al., 2013]. Hay cada vez más datos clínicos que muestran una correlación negativa entre el elevado índice de fragmentación de ADN y los resultados de reproducción asistida [Vendrel et al., 2014].

Existen varios métodos para medir los niveles de fragmentación del ADN, siendo los más frecuentemente utilizados el TUNEL (Terminal dUTP Nick-End Labeling) y el SCSA (sperm chromatin structure assay). Mientras que el SCSA mide daño potencial y susceptibilidad a la desnaturalización del ADN, el TUNEL mide daño real en el ADN. Todos ellos se utilizan como paso previo a la inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI, por sus siglas en inglés). Otras técnicas habitualmente utilizadas en la reproducción asistida para la capacitación espermática son la centrifugación en gradiente de densidad (discontinuous gradient centrifugation, DGC) y el swin-up.

Recientemente han sido desarrollados nuevos métodos para la selección de espermatozoides [Said et al., 2011]. La anexina V es una proteína de unión de fosfolípidos que tiene alta afinidad para fosfatidilserina y carece de la capacidad de pasar a través de una membrana de espermatozoides intactos. Por lo tanto, la unión de anexina V a espermatozoides indica que la integridad de la membrana ha sido comprometida. La separación magnética por columnas de anexina V (magnetic-activated cell sorting, MACS por sus siglas en inglés) de aquellos espermatozoides que muestren características apópticas es un método utilizado para la selección de espermatozoides como parte de los tratamientos de reproducción asistida [Said et al., 2006; Grunewald & Paasch, 2013].

### **1.2. Objetivos del informe**

(1) Identificar, evaluar críticamente y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la seguridad, efectividad y coste-efectividad de la separación magnética por columnas de anexina V de espermatozoides para la reproducción asistida y se establecen recomendaciones para su utilización en el Servicio Canario de la Salud.

**(2)** Evaluar el impacto presupuestario que supondría incorporar esta tecnología en el Hospital Universitario de Canarias (HUC).

## 2. MÉTODO SEGUIDO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE INFORME

Revisión sistemática rápida de la literatura y estimación del impacto presupuestario hospitalario.

### 2.1. Revisión sistemática (efectividad y seguridad)

Se realizaron búsquedas de referencias bibliográficas en MEDLINE y PREMEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library y las bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination (DARE, HTA, NHS EED), en abril de 2014. La estrategia de búsqueda se limitó por fechas a aquellos artículos publicados desde 2012 puesto que se identificaron revisiones sistemáticas relevantes publicadas en 2013. Se restringió a artículos publicados en inglés o español. La estrategia de búsqueda consistió en la combinación de términos relacionados con el problema clínico (Infertility, Apoptosis) y con la tecnología (Magnetic-activated cell sorting, MACS, Annexin V). En el anexo 1 se puede ver de ejemplo la estrategia de búsqueda utilizada en MEDLINE a través de OVID. Los resúmenes de las referencias y de los artículos seleccionados fueron revisados por pares teniendo en cuenta los criterios de inclusión especificados de acuerdo al objetivo del estudio. También fueron revisadas las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos con el fin de localizar referencias relevantes, así como otros documentos localizados manualmente y que se consideraron relevantes para documentar el informe. La calidad metodológica de los estudios fue valorada siguiendo los criterios del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Se realizó una síntesis narrativa de los artículos incluidos con tabulación de resultados.

Los criterios de selección fueron los siguientes:

#### Tipo de estudio:

Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados o no aleatorizados y otros estudios en los que se compararan varias alternativas. Se incluyeron también revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica y evaluaciones económicas completas. Se excluyeron estudios comparativos no experimentales y otros estudios primarios.

#### Tipo de participantes:

Se incluyeron mujeres sometidas a procesos de reproducción asistida mediante inseminación artificial debido a infertilidad masculina.

#### Tipos de intervenciones:

Para ser incluido, el estudio debía comparar MACS con otra técnica de selección espermatozoides para la reproducción asistida o con la no selección.

#### Tipos de medidas de resultado:

Algunas de las medidas de resultado de interés son tasa de implantaciones, tasa de embarazos y tasa de abortos naturales. Se excluyeron aquellos estudios en los que las únicas medidas de resultados son intermedias, tal es el caso de la apoptosis, la fragmentación de ADN o la movilidad de los espermatozoides.

Idioma de la publicación:

Los artículos debían estar publicados en inglés o español para ser seleccionados.

## **2.2. Estimación de costes e impacto presupuestario**

Se realizó una estimación bruta del coste de la introducción de la separación magnética por columnas de anexina V de espermatozoides en una unidad como la Unidad de Reproducción Asistida del HUC. Para realizar esta estimación se tuvo en cuenta el consumo que se realizaría de esta técnica y precios unitarios facilitados por hospitales y empresas. Debido a restricciones de tiempo para la elaboración de este informe, la estimación de impacto presupuestario se limita al coste directo en material (soluciones y material de administración). El impacto presupuestario se estimó desde la perspectiva del hospital para un año, teniendo como alternativas las técnicas de capacitación espermática habituales como son la DGC y el swin-up (SU), así como el estudio de fragmentación del ADN. Los costes se expresan en euros de 2014.

### 3. RESULTADOS

La estrategia de búsqueda dio como resultado 50 referencias bibliográficas (26 desde 2013) una vez descartados duplicados y publicaciones en otros idiomas distintos de español e inglés. A partir de títulos y resúmenes se seleccionaron 9 estudios y a partir de la lectura de texto completo se incluyeron en la revisión 2 ensayos clínicos y una revisión sistemática. Un meta-análisis fue identificado mediante búsqueda libre en Google. No se identificaron estudios de evaluación económica.

#### 3.1. Estudios sobre la eficacia, efectividad y seguridad

Fue identificada una revisión sistemática con meta-análisis publicada en 2013 [Gil et al., 2013]. Este meta-análisis incluía 5 ensayos clínicos, 4 de ellos publicados únicamente en forma de resúmenes de congresos. El meta-análisis concluye que las tasas de implantación y de abortos espontáneos no varía entre MACS y los métodos estándar de selección de espermatozoides, aunque sí observaron una mejora en las tasas de embarazos [Gil et al., 2013]. Sin embargo, la calidad de los estudios no está clara principalmente debido a que no han sido publicados en revistas por pares por lo que no se dispone de información completa sobre los mismos y, consecuentemente, no es posible concluir sobre la fiabilidad de sus resultados.

Se identificó también un informe de evaluación de tecnologías sanitarias realizado por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina y publicado a finales de 2013 que tenía por objetivo evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de fragmentación de ADN en espermatozoides y del uso de columnas de anexina en tratamientos de reproducción asistida [Mengarelli et al., 2013]. Los autores de este informe incluyeron series de casos las cuales muestran que esta técnica podría mejorar la movilidad de los espermatozoides en pacientes astenoteratoespermicos y teratozoospermicos. Sin embargo, no encontraron estudios aleatorizados sobre las columnas de anexina (únicamente un ensayo clínico en el que no se observaron diferencias en las tasas de embarazo clínico), por lo que concluyeron que no hay evidencia sobre el beneficio del uso de las columnas de anexina en reproducción asistida [Mengarelli et al., 2013].

A continuación analizamos los dos ensayos clínicos identificados. Ambos son dos estudios prospectivos realizados en un único centro en el que se compararon dos grupos, recibiendo uno de ellos, MACS. La calidad de los estudios está condicionada por el diseño ya que se trata de estudios en los que no hay asignación aleatoria de los sujetos a los grupos en comparación.

El estudio de Dirican et al. [Dirican et al.], publicado en 2008, ya fue incluido en el meta-análisis de Gil et al y en el informe del IECS. En el estudio de Dirican et al. se comparó MACS seguida de DGC con esta última técnica únicamente como grupo control, con el fin de seleccionar esperma para la ICSI de espermatozoides en mujeres tras superovulación [Dirican et al., 2008]. En el estudio fueron incluidas 200 mujeres a las cuales se les dio a elegir entre MACS (N=124) y grupo control (N=76). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre MACS y grupo control para las medidas de resultado siguientes: tasa de fertilización (número de 2PN), número de blastómeros por embrión, tasa de fragmentación por embrión, número de embriones transferidos, tasa de implantación (número de latidos fetales), número de

embarazos clínicos. Sólo encontraron diferencias estadísticamente significativas para la tasa de segmentación (número de embriones) ( $p < 0,01$ ) y número de embarazos químicos ( $p < 0,05$ ) [Dirican et al., 2008], en ambas medidas a favor de MACS. La diferencia entre grupos en el número de embarazos clínicos, superior en MACS, rozó la significación estadística ( $p = 0,052$ ) aunque esto pierde validez al tratarse de un estudio de calidad metodológica baja.

En el estudio de Dirican et al. los pacientes fueron aconsejados a participar en uno u otro grupo. No sabemos si la asignación fue decidida por profesionales, pacientes o ambos, pero sí está claro que los pacientes estuvieron de acuerdo en participar en el grupo en el que participaron. Por lo tanto, no hay cegamiento de pacientes. Tampoco se menciona el posible cegamiento de investigadores y/o evaluadores. En este estudio hubo muy pocas pérdidas en ambos grupos y en todos los casos se debió a respuesta ovárica pobre. Se comprobó que no había diferencias estadísticamente significativas entre grupos en los datos basales para las principales variables. Las medidas de resultados son relevantes aunque no se evaluó el número de embarazos llegados a término o bebés nacidos.

Tabla 1. Características del estudio de Dirican et al.

Diseño	Estudio prospectivo realizado en un único centro en el que se compararon dos grupos sin asignación aleatoria			
Brazos	Intervención	N inicial	N final	Pérdidas (%)
	MACS+DGC: MACS para la selección de espermatozoides no apópticos, DGC posteriormente	124	122 (98%)	2
	DGC (grupo control)	76	74 (97%)	2
Pacientes	Pacientes reclutados en un centro de reproducción asistida entre enero y marzo de 2008.  CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Pacientes en tratamiento para ICSI debido a infertilidad primaria, FSH máxima basal de 10 mIU/ml, E <sub>2</sub> máxima basal de 75 pg/mL, ciclos menstruales ovulatorios, edad en el momento del cribado inferior a 35, sin anomalías uterinas o sin hidrosálpinx, sin historia de respuesta ovárica baja o ausente durante tratamiento hormonal con FSH/HMG.  Los hombres incluidos en el estudio tenían oligozoospermia, astenozoospermia, y/o teratozoospermia.			
DGC: Centrifugación en gradiente de densidad; ICSI: Inyección intracitoplasmática de espermatozoides; MACS: Separación magnética por columnas de anexina V.				

Tabla 2. Resultados del estudio de Dirican et al.

Medida de resultado	MACS+DGC	DGC (grupo control)	Significación estadística
Nº de 2PN (media ± DE) (Tasa de fertilización)	7,93±4,88 (69,52%)	8,47±5,21 (69,9%)	NS



Medida de resultado	MACS+DGC	DGC (grupo control)	Significación estadística
Nº de embriones (media ± DE) (Tasa de segmentación)	7,7±4,52 (97,2%)	7,47±4,11 (88,2%)	p<0,01
Nº de blastómeros por embrión (media ± DE)	6,46±1,15	6,35±4,18	NS
Tasa de fragmentación por embrión (media ± DE)	5,26±2,99	5,09±3,04	NS
Nº de embarazos químicos (%)	75 (61,47%)	34 (45,95%)	p<0,05
Nº de embarazos clínicos (%)	59 (48,36%)	27 (36,49%)	NS (p=0,052)
Nº de embriones transferidos (media ± DE)	3,63±0,69	3,5±0,93	NS
Nº latidos fetales (Tasa de implantación)	97 (21,9%)	50 (19,31%)	NS

DE: Desviación estándar; DGC: Centrifugación en gradiente de densidad; MACS: Separación magnética por columnas de anexina V; NS: No significativo.

En el estudio de Sheiki et al. se comparó la DGC como grupo control con esta misma técnica añadiendo MACS (grupo de intervención) con el fin de seleccionar espermatozoides para la ICSI de espermatozoides en mujeres tras superovulación. En el estudio se incluyeron 74 parejas, 37 fueron asignadas al grupo control y 37 al grupo de intervención. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a recuento de espermatozoides, movilidad total de espermatozoides y morfología normal. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos con respecto al número de embriones, blastómeros, número de embriones transferidos, tasa de embarazos y tasa de nacimientos. Únicamente se encontraron diferencias significativas entre grupos en la tasa de fertilización (p=0,03).

De nuevo en el estudio de Sheiki et al. no sabemos quién decidió la asignación pero los pacientes estuvieron de acuerdo en participar en el grupo al que fueron asignados. Por lo tanto, no hay cegamiento de pacientes. Tampoco se menciona el posible cegamiento de investigadores y/o evaluadores. Se comprobó que no había diferencias estadísticamente significativas entre grupos en los datos basales para las principales variables, aunque sí había diferencias en el número de años de infertilidad (p=0,002). Las medidas de resultados evaluadas fueron relevantes, incluyéndose la tasa de nacimientos.

Tabla 3. Características del estudio Sheikhi et al.

Diseño	Estudio prospectivo realizado en un único centro en el que se compararon dos grupos sin asignación aleatoria			
Brazos	Intervención	N inicial	N final	Pérdidas
	DGC (grupo control)	37	37	0
	DGC+MACS: Primero DGC, MACS posteriormente	37	37	0
Pacientes	Pacientes reclutados en un centro de reproducción asistida entre enero y julio de 2011.			

Separación magnética por columnas de anexina V de espermatozoides

	<p><b>CRITERIOS INCLUSIÓN:</b> Pacientes en tratamiento para ICSI debido a infertilidad sin causa aparente y seminograma normal. Otros criterios de inclusión fueron: parejas con más de dos años de infertilidad idiopática sin factores obvios de infertilidad en el hombre o la mujer, recuento de espermatozoides superior a 20 millones /mL, movilidad de espermatozoides superior al 30% y características morfológicas del esperma normales superior al 10%.</p>
<p>DGC: Centrifugación en gradiente de densidad; ICSI: Inyección intracitoplasmática de esperma; MACS: Separación magnética por columnas de anexina V.</p>	

Tabla 4. Resultados del estudio de Sheikhi et al.

Medida de resultado	DGC (grupo control)	DGC+MACS	Significación estadística
Duración de la infertilidad (años) (media ± DE)	3,39 ± 1,15	4,59 ± 2,07	p=0,002
Número de espermatozoides (10 <sup>6</sup> /mL) (media ± DE)	71,30 ± 35,13	72,80 ± 36,06	NS
Motilidad total del esperma (%) (media ± DE)	41,70 ± 11,15	40,67 ± 13,28	NS
Morfología normal esperma (%) (media ± DE)	42,50 ± 11,27	42,16 ± 14,60	NS
Nº total de ovocitos recogidos (media ± DE)	13,35 ± 4,22 (494)	13,03 ± 5,23 (482)	NS
Nº total de ovocitos inyectados en metafase II (media ± DE)	13,19 ± 4,38 (488)	12,76 ± 4,38 (472)	NS
Nº total embriones (media ± DE)	9,14 ± 4,46 (338)	9,46 ± 4,51 (350)	NS
Tasa de fertilización (%) (media ± DE)	61,11 ± 24,85	73,41 ± 22,78	p=0,03
Tasa de segmentación (%) (media ± DE)	66,32 ± 24,17	73,73 ± 22,43	NS
Nº total de embriones 8-grado 1 (media ± DE)	5,03 ± 3,22 (186)	6,00 ± 4,57 (222)	NS
Calidad embrionaria (%) (media ± DE)	34,16 ± 22,37	45,5 ± 24,82	p=0,049
Nº total de blastómeros (media ± DE)	64,38 ± 32,44 (2382)	67,57 ± 35,40 (2500)	NS
Nº total de embriones transferidos (media ± DE)	1,92 ± 0,60 (71)	1,78 ± 0,58 (66)	NS
Tasa de embarazos	13 (35,11%)	16 (43,24%)	NS
Tasa de nacimientos	10 (27,03%)	15 (40,54%)	NS

DE: Desviación estándar; DGC: Centrifugación en gradiente de densidad; MACS: Separación magnética por columnas de anexina V; NS: No significativo.

### 3.2. Coste e impacto presupuestario

La revisión de la literatura no permitió identificar evaluaciones económicas completas en las que se compararan los costes y beneficios de MACS con alguna otra posible alternativa.

El coste unitario de MACS fue proporcionado por Miltenyi Biotec, empresa que suministra el producto. El producto “MACS ART Annexin V Complete kit” se provee en forma de envase con el material necesario para la realización de 6 separaciones de semen. El coste del envase, tras considerar los descuentos aplicables, es de 1.080 €, por lo que el coste unitario por separación es de 180 €.

Además del coste de la introducción de esta técnica, tenemos en cuenta los potenciales ahorros que puede generar su uso al limitar o eliminar la necesidad del empleo de otros estudios. La introducción de MACS se propone como sustituto de las técnicas habituales de preparación del semen como son la DGC o el SU. Esto es debido a que el kit MACS CE Anexina V ya incluye un lavado de la muestra que permite eliminar todas las células contaminantes naturales del semen. Por otro lado, el objetivo último de MACS es el de eliminar los espermatozoides apoptóticos de la muestra de semen, lo cual evitaría la necesidad de realizar con anterioridad el estudio de la fragmentación del ADN de la célula espermática. Sin embargo, el estudio de fragmentación del ADN no se realiza actualmente en el HUC en los pacientes con alteraciones en el seminograma, por lo que en este informe consideramos exclusivamente los ahorros derivados de la sustitución de las técnicas habituales de preparación de semen.

La siguiente tabla muestra una estimación bruta del impacto presupuestario que tendría para el HUC la sustitución de las técnicas de preparación del semen por el uso de MACS. Debido a la incertidumbre sobre el número de casos en los que se emplearían esta técnica, tenemos en cuenta un mínimo y un máximo de 150 y 350 ciclos anuales, siendo este último la estimación del número de ciclos que presentan alternaciones en el seminograma al año. Considerando los costes unitarios del DGC/SU (131 €), observamos que el impacto presupuestario está en torno a los 7.000 € y los 17.000 € anuales, dependiendo del número de ciclos en los que se emplee el uso de MACS.

Se debe tener en cuenta que esta estimación no considera los posibles ahorros generados por la potencial reducción en el número de ciclos necesarios por paciente al no disponer de información para calcular dicho efecto. El coste de las técnicas de fecundación in vitro con microinyección intracitoplasmática se sitúa en el HUC en torno a los 2.370 €. Por tanto una reducción en el número de ciclos necesarios tendrá un efecto significativo sobre el impacto presupuestario de la introducción de la técnica MACS, pudiendo incluso generar ahorros si se evitaban más de 3 y más de 7 ciclos al año cuando las técnicas se empleen en 150 y 350 ciclos, respectivamente.

Tabla 5. Análisis de impacto presupuestario

	Coste incremental		
	Coste por unidad	Escenario 1 (150 ciclos anuales)	Escenario 2 (350 ciclos anuales)
Otras técnicas de capacitación:			
centrifugación en gradiente de densidad (DGC) o swim-up (SU) (a)	131 €	-19.650 €	-45.850 €
MACS (b)	180 €	27.000 €	63.000 €
Impacto presupuestario		7.350 €	17.150 €
(a) Precios facilitados por Hospital Universitario de Canarias			
(b) Precio facilitado por Miltenyi Biotec			

#### 4. OTRAS CONSIDERACIONES

##### 4.1. Estudios no publicados en revistas científicas con revisión por pares

Puesto que son varios los estudios realizados aunque no publicados aún en revistas científicas, se citan en este apartado con el objetivo de ser informativos. Fueron identificados cinco resúmenes de estudios presentados recientemente en congresos en los que se evaluaba MACS en comparación con alguna otra alternativa (Fujino et al., 2013; Notrica et al., 2013; Barroso et al., 2013; Bednarowska-Flisiak et al., 2013; Celestino et al., 2013).

En [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) también se identificó un estudio que se está realizando en Sevilla y para el que todavía no se dispone de resultados (NCT01908569). Se trata de un ensayo clínico aleatorizado que tiene por objetivo evaluar la eficacia de MACS frente a No-MACS en mujeres de 18 a 38 años. En ambos brazos de estudio se realiza DGC, como primer paso, y tecnología de *time-lapse*. Las medidas de resultados evaluadas son tasa de embarazo clínico, tasa de embarazo, calidad del embrión y tasa de implantación. El estudio comenzó en julio de 2013 y tiene previsto finalizar en junio de 2015. Todavía no se dispone de resultados de este estudio.

## 5. CONCLUSIONES

- La separación magnética por columnas de anexina V (MACS) de aquellos espermatozoides que muestren características apópticas es un método utilizado para la selección de espermatozoides como parte de los tratamientos de reproducción asistida en casos de infertilidad masculina.
- No se dispone de evidencia científica válida ni consistente sobre la superioridad de MACS frente a DGC.
- No se ha identificado información sobre riesgos asociados a MACS.
- No se ha identificado ninguna evaluación económica por lo que no es posible concluir sobre el coste-efectividad de esta tecnología.
- El impacto presupuestario de la introducción del MACS depende del número de ciclos en los que se empleen dichas técnicas. El coste incremental podría variar entre 7.000 € y 17.000 € anuales. Si se evitaran más de 3 o más de 7 ciclos al año cuando las técnicas se empleen en 150 y 350 ciclos, respectivamente, el uso de MACS podría generar ahorros.

## **6. RECOMENDACIONES**

Dado que la técnica de MACS no entraña riesgos adicionales a los descritos para los procedimientos alternativos, que en términos de efectividad es al menos comparable a las alternativas existentes, y que podría generar un ahorro de costes derivado del menor número de ciclos anuales en el conjunto de pacientes,

Se recomienda:

Su incorporación como técnica sustitutiva de las ya existentes (DGC y SU) en casos de oligozoospermia, astenozoospermia severa o criptozoospermia.

## 7. REFERENCIAS

- Barroso G, Valdespin C, Avila R, Colin A, Estrada G, Oehninger S. Human fertilization and pre-implantary embryo quality enhancement applying annexin v magnetic binding columns (MACS) on IVF/ICSI infertile couples. *Fertility and Sterility*. 2013; 100(3):S428.
- Bednarowska-Flisiak A, Wcislo M, Liss J, Swider A, Szczyglinska J, Grzymkowska M, Bruszczyńska A, Glowacka J, Kitowska-Marszałkowska K, Krapchev M, Mirecka A, Wisniewska K;Lukaszuk K. Pregnancy outcome after magnetic activated cell sorting used during sperm preparation before intracytoplasmic sperm injection in men with a high rate of sperm DNA fragmentation. *Human Reproduction*. 2013; 28: i126.
- Celestino Carchenilla M, Agudo D, Rubio S, Becerra D, Bronet F, Garcia-Velasco JA, Pacheco A. Magnetic Activated Cell Sorting (MACS) is a useful technique to improved pregnancy rate in patients with high level of sperm DNA fragmentation. *Human Reproduction*. 2013; 28: i118.
- Dirican EK, Ozgün OD, Akarsu S, Akin KO, Ercan O, Uğurlu M, Camsari C, Kanyilmaz O, Kaya A, Unsal A. Clinical outcome of magnetic activated cell sorting of non-apoptotic spermatozoa before density gradient centrifugation for assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet*. 2008 Aug;25(8):375-81.
- Fujino Y, Nakamura Y, Wakimoto E, Koike K, Yamamoto L, Koma Y. Art outcome of non-apoptotic spermatozoa selected by magnetic-activated cell sorting with annexin v-conjugated microbeads. *Fertility and Sterility*. 2013; 100(3):S433.
- Gil M, Sar-Shalom V, Melendez Sivira Y, Carreras R, Checa MA. Sperm selection using magnetic activated cell sorting (MACS) in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Apr;30(4):479-85.
- Grunewald S, Paasch U, Said TM, Rasch M, Agarwal A, Glander HJ. Magnetic-activated cell sorting before cryopreservation preserves mitochondrial integrity in human spermatozoa. *Cell Tissue Bank*. 2006;7(2):99-104.
- Mengarelli C, Glujovsky D, Alcaraz A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A, López A. Detección de Fragmentación de ADN en espermatozoides (TUNEL, SCSA, SCD, COMET) y uso de columnas de anexina (MACS) en tratamientos de reproducción asistida. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 321, Buenos Aires, Argentina. Diciembre 2013. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).
- Notrica JA, Vazquez-Levin MH, Bossi NM, Notrica DE, Polak De Fried E. Teratozoospermic sperm with highly fragmented dna subjected to discontinuous gradient centrifugation+ annexin v-macs have similar fertilization and pregnancy rates than non-apoptotic controls. *Fertility and Sterility*. 2013; 100(3):S446.
- Paasch U, Grunewald S, Agarwal A, Glandera HJ. Activation pattern of caspases in human spermatozoa. *Fertility and Sterility*. Mar 2004;81 Suppl 1:802-809.
- Said TM, Agarwal A, Grunewald S, Rasch M, Glander HJ, Paasch U. Evaluation of sperm recovery following annexin V magnetic-activated cell sorting separation. *Reprod Biomed Online*. 2006 Sep;13(3):336-9.
- Said TM, Land JA. Effects of advanced selection methods on sperm quality and ART outcome: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011 Nov-Dec;17(6):719-33.



Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Instrumentos para la valoración de la calidad de los estudios. 2006; (April). <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

Sheikhi A, Jalali M, Gholamian M, Jafarzadeh A, Jannati S, Mousavifar N. Elimination of apoptotic spermatozoa by magnetic-activated cell sorting improves the fertilization rate of couples treated with ICSI procedure. *Andrology*. 2013 Nov;1(6):845-9.

Vendrell X, Ferrer M, García-Mengual E, Muñoz P, Triviño JC, Calatayud C, Rawe VY, Ruiz-Jorro M. Correlation between aneuploidy, apoptotic markers and DNA fragmentation in spermatozoa from normozoospermic patients. *Reprod Biomed Online*. 2014 Apr;28(4):492-502.

Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, Vanderpoel S, for ICMART and WHO. Glosario de terminología en Técnicas de Reproducción Asistida (TRA). Versión revisada y preparada por el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Publicado en Inglés en: *Fertility and Sterility* Vol. 92, No. 5, November 2009. Disponible en: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art\\_terminology2.pdf?ua=1](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art_terminology2.pdf?ua=1). Traducido y Publicado por la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida en 2010. Disponible en: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art\\_terminology\\_es.pdf?ua=1](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art_terminology_es.pdf?ua=1)

## **REVISORES EXTERNOS**

El siguiente experto ha colaborado revisando una versión preliminar de este informe:

Nicolás Garrido Puchalt. Director del laboratorio de Andrología de IVI Valencia

El experto consultado ha actuado como revisor externo independiente de una versión preliminar de este informe. La opinión del experto consultado ha sido tomada en cuenta al formular las recomendaciones pero no necesariamente participa de las mismas.

## **EMPRESA CONSULTADA**

Miltenyi Biotec. José Luis Mateos. Clinical Business Manager Miltenyi Biotec (España).

## **AGRADECIMIENTOS**

Se agradece la colaboración de los revisores externos y representante de la empresa mencionada anteriormente, y la colaboración de la Unidad de Reproducción Asistida del HUC.

**Anexo 1. Estrategia de búsqueda en MEDLINE (OVID)**

1	*Apoptosis/	90906
2	*Spermatozoa/	33146
3	*Sperm Count/	1330
4	*Infertility, Male/	12886
5	Sperm.mp.	66263
6	Male infertility.mp.	5846
7	Human spermatozoa.mp.	3291
8	DNA fragmentation.mp.	22195
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	182953
10	*Cell Separation/	7679
11	Sperm preparation.mp.	342
12	MACS.mp.	1512
13	Magnetic-activated cell sorting.mp.	378
14	Annexin.mp.	15647
15	Annexin-V.mp.	10007
16	Annexin column.mp.	0
17	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	25129
18	9 and 17	6712
19	exp Fertilization/	19732
20	exp Reproductive Techniques, Assisted/	52707
21	Reproductive treatment.mp.	124
22	19 or 20 or 21	68417
23	18 and 22	397
24	limit 23 to humans	304
25	limit 24 to (english or Spanish)	281
26	limit 25 to yr="2012 -Current"	23