

Trabajos Originales

¿Mejora el estudio genético pre-implantacional la probabilidad de embarazo clínico en parejas sometidas a IVF/ICSI?; Revisión sistemática y meta análisis

Sebastian Salinas³, Laboratorio Sure Dx, Santiago Chile, Pamela Javiera Sanhueza G.¹, Juan Enrique Schwarze M.^{1,2}, Begoña Arguello², Sebastián Salinas², Ricardo Pommer²

¹ Departamento Clínico de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Santiago, Chile

² Unidad Medicina Reproductiva Clínica Monteblanco, Santiago, Chile

RESUMEN

Una de las principales causas de la falla de los ciclos de feucndación in vitro es la aneuploidía embrionaria.

OBJETVO: determinar si las pruebas de tamizaje genético pre-implantacional favorece la posibilidad de embarazos.

MÉTODOS: Se realizó un revisión sistemática y meta-análisis. Buscamos en las bases PUBMED y EMBAS, estudios publicados entre 2006-2016, que compararan el número de embarazos en fecundación in vitro con y sin tamizeje genético preimplantaicon **RESULTADOS:** De los 115 artículos analizados, 4 cumplieron los criterios de selección. Evaluamos un total de 221 ciclos con tamizaje y 592 sin. No encontramos diferencias en la posibilidad de embarazo (RR 0.88; IC95% 0.71-1.10; p=0.28). Al hacer análisis por subgrupo de técnica de tamizaje, encontramos que el uso de hibridación fluosrescente in situ se asoció a una disminución en la posibilidad de embarazo (3 estudios, RR 0.53; IC95% 0.36-0.77; p=0.0009); mientras que el uso de hibridación genómica comparativa se asoció a un aumeto (1 estudio, RR 1.58; IC 95% 1.24-2.00; p<0.001). **CONCLUSION:** La eficacia de las pruebas de tamizaje genñeticos son dependientes de la técnica, por lo que se debería favorecer el uso de hibridación genómica comparativa.

ABSTRACT

Probably, the main cause in IVF failure is the transfer of aneuploid embryos. **OBJECT:** To determine if the use of preimplantational genetic screening improves the pregnancy rate in IVF cycles, compared to regular IVF.

METHODS: We performed a systematic review and meta-analysis, searching in PUBMED and EMBASE databases studies published between 2006-2016, comparing the pregnancy rates in women undergoing IVF with PGS with that of women undergoing IVF only. **RESULTS:** Of the 115 articles found, 4 met the selection criteria, with a total of 734 women between 33 and 41 years: 221 with PGS and 592 controls. We found no association between the use of PGS and pregnancy (RR 0.88, 95% CI 0.71-1.10, p = 0.28). However, we performed a subgroup analysis by technique of PGS, and found that fluorescent in situ hybridization was associated with a diminished risk of pregnancy (3 studies;(RR 0.53; 95% CI 0.36-0.77; p = 0.0009), whereas comparative genomic hybridization was associated with an increase (1 study, RR 1.58, CI95% 1,24-2.00, p<0.001). **CONCLUSION:** The effectivity of PGS is determined by the technique for PGS; therefore, only comparative genomic hybridization should be offered.

INTRODUCCIÓN

En 1978 nació el primer recién nacido producto de fecundación in vitro (FIV) (1). Treintaiocho años han pasado de ese evento, y a pesar de todos los avances que se han conseguido, en la mayor parte de los ciclos de FIV no logran obtener un embarazo clínico. Probablemente, una de las principales causas es la alteración cromosómicas en los embriones transferidos (2) (3).

La frecuencia de las alteraciones cromosómicas en los embriones aumenta según progresa la edad de la mujer, por lo que para una mujer a los 40 años no es inusual que la proporción de embriones con alteraciones genéticas exceda el 50% (4). Algo similar ocurre en mujeres con abortos a repetición (5), y mujeres con falla recurrente de implantación (6).

Es por esto, que como una forma de prevenir la transferencia de embriones anormales, se propone que los embriones antes de ser transferidos sean sometidos a pruebas de tamizaje genético (PGS) para identificar así cuál transferir (7).

El objetivo de esta revisión sistemática y meta-análisis es determinar si el PGS aumenta la probabilidad de embarazo clínico en mujeres sometidas a IVF/ICSI.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda amplia en las bases de datos PUBMED/MEDLINE y EMBASE. Los criterios de búsqueda empleados fueron las palabras "PGS AND PREGNANCY" y "PGS AND PREGNANCY RATES" para las secciones Title /Abstract.

Los criterios de selección son los que siguen. Se incluyeron artículos publicados entre los años 2006-2016, en inglés y español, que compararan el número de embarazos clínicos –definidos como presencia de actividad cardíaca- en pacientes sometidas a IVF/ICSI con PGS con pacientes sometidas a IVF/ICSI sin PGS. Los criterios de exclusión fueron: uso de diagnósticos genético para una enfermedad genética en particular; estudios secundarios (revisiones sistemáticas o meta-análisis); estudios que no informaran datos relevantes, antecedente de genopatía; reporte de casos; ovodonación.

Dos autores (JES, PJS) examinaron independientemente los resultados de la búsqueda de artículos posiblemente pertinentes y recuperaron aquellos que cumplían los criterios de selección. En caso de disenso, un tercer autor actuó como árbitro.

Luego, se extrajeron los datos en un formulario previamente diseñado. La información considerada

fué: referencia bibliográfica, año de publicación, total de pacientes sometidas a PGS y no sometidas a PGS, número de ciclos iniciados y número de embarazos clínicos de acuerdo a la definición previamente expresada en cada grupo, técnica de tamizaje cromosómico.

El meta-análisis fue realizado con Review Manager v.5.3 (Cochrane Community, EEUU). La heterogeneidad entre estudios fue evaluada mediante prueba de Chi cuadrado y determinación de I². Un modelo de efecto fijo fue usado para el meta-análisis y, utilizando la prueba de Mantel-Haensze se obtuvo un riesgo relativo (RR), con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Los resultados se expresaron gráficamente como figura de bosque.

RESULTADOS

De un total de 115 artículos obtenidos en la búsqueda inicial, 85 fueron excluidos en la primera revisión de modo que analizamos treinta artículos en extenso. De los 30 artículos analizados en extenso, 26 fueron excluidos. La figura 1 muestra el flujograma de la selección de artículos.

Analizamos un total de cuatro estudios que compararon el número de embarazo clínico tras un ciclo con IVF/ICSI con y sin PGS. En total, 221 ciclos iniciados en el grupo sometido a PGS y 592 ciclos iniciados en el grupo control. En total se consideraron 734 mujeres con edades comprendidas entre los 33 y 41 años aproximadamente. De estos estudios, 2 fueron realizados en Europa (8) (9), 1 en América del Norte (10) y 1 en Asia (11) Las características y tipos de estudio se resumen en la Tabla I.

En general, encontramos que había bastante heterogeneidad entre los estudios ($p < 0.001$, $I^2 = 84.3\%$, $p < 0.001$). Sin embargo, al considerar la técnica utilizada para el estudio genético preimplantacional, encontramos que los estudios en los que se usó hibridación genética fluorescente no presentaban heterogeneidad importante entre ellos ($p = 0.920$, $I^2 = 0.0\%$).

Al realizar el meta-análisis, como se muestra en la figura 2, encontramos que no había diferencia significativa en la posibilidad de embarazo con y sin PGS, $RR 0.88$ (IC95% 0.71-1.10; $p = 0.28$).

Al analizar la técnica de tamizaje cromosómico, encontramos que en un estudio se utilizó hibridación genómica comparativa, mientras que en los otros tres estudios se utilizó hibridación in situ fluorescente. El nuevo meta-análisis, excluyendo el estudio con hibridación genómica comparativa, demostró una

disminución en la posibilidad de embarazo al usar PGS, RR 0.53 (IC95% 0.36-0.77; p=0.0009) (fig3). En cambio; el estudio que utilizó hibridación genómica comparativa (10), encontró un incremento en la posibilidad de embarazo clínico al utilizar PGS (RR 1.58; IC 1.24-2.00; p =0.0002).

DISCUSIÓN

En esta revisión encontramos que el tipo de técnica influye en posibilidad que el PGS mejore las posibilidades de embarazo: en pacientes sometidas a IVF/ICSI el uso de FISH se asoció a una disminución en la posibilidad de embarazo, mientras que el tamizaje cromosómico se asoció a una mejoría en la posibilidad de embarazo.

Esto se puede explicar porque FISH analiza un grupo de cromosomas debido a la limitación de sondas fluorescentes disponibles, en contraste con el análisis completo del genoma al utilizar hibridación genómica comparativa, por lo que el poder predictivo de FISH se ve limitado. Esto coincide con un meta-análisis publicado en 2011, que encontró que el uso de PGD no mejoraba las posibilidades de embarazo. Los autores incluso encontraron que en mujeres de mayor edad, el uso de PGD –en esa época solamente con de hibridación in situ fluorescente- disminuía la posibilidad de embarazo (12).

El estudio que mostró que el uso de hibridación genómica comparativa se asociaba una mejoría en la posibilidad de embarazo, era más reciente que los otros artículos. Lo que podría introducir el sesgo de mejoría global en los resultados. Sin embargo, dado que la comparación era dentro del mismo centro, creemos que eso no tiene mayor impacto en el análisis de nuestros datos.

La principal debilidad del presente análisis, es la poca cantidad de trabajos que efectivamente cumplieron con los criterios de selección, debido en parte a la reciente incorporación de la técnica de hibridación genómica comparativa a la práctica clínica. Por lo mismo, se necesitan más estudios que analicen el impacto de la hibridación genómica comparativa en las tasas de embarazo.

En conclusión, el uso de tamizaje cromosómico preimplantacional se asocia a un aumento en la posibilidad de embarazo solamente al usar hibridación genómica comparativa, por lo que el uso de hibridación in situ fluorescente debería ser abandonado ya que no solo no mejora las posibilidades de embarazo, sino que las empeora.

Bibliografía

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the preimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978 Dec; 2(8085): p. 336.
2. Bettio D, Venci A, Levi Setti PE. Chromosomal abnormalities in miscarriages after different assisted reproduction procedures. *Placenta*. 2008; 29 Suppl: p. 126-128.
3. Fragouli E, Wells D, Delhanty JD. Chromosome abnormalities in the human oocyte. *Cytogenetic and genome research*. 2011; 133(2-4): p. 107-108.
4. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP. The in vivo and in vitro efficiency and efficacy of PGD for aneuploidy. *Molecular and Cellular endocrinology*. 2001; 183(Suppl 1): p. S13-S18.
5. Kiss A, Rosa RF, Dibi RP, Zen PR, Pfeil JN, Graziadio C. Chromosomal abnormalities in couples with history of recurrent abortion. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia: Revista de la Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2009; 31(2): p. 68-74.
6. Voullarie L, Wilton L, McBain J, Williamson R. Chromosome abnormalities identified by comparative genomic hybridization in embryos from women with repeated implantation failure. *Molecular human reproduction*. 2001; 8(11): p. e0140779.
7. Chen M, Wei S, Hu J, Quan S. Can Comprehensive Chromosome Screening Technology Improve IVF/ICSI Outcomes? A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015 Oct 15; 10(10): p. e0140779.
8. Hanson C, Hardarson T, Lundin K, Bergh C, Hillensjö T, Stevic J, et al. Re-analysis of 166 embryos not transferred after PGS with advanced reproductive maternal age as indication. *Human Reproduction*. 2009; 24(11): p. 2960-2964.
9. Blockeel C, Schutyser V, Des Vos A, Verpoest V, De Vos M, Staessen C, et al. Prospectively randomized controlled trial of PGS in IVF/ICSI patients with poor implantation. *Reproductive BioMedicine Online*. 2008; 17(6): p. 848-854.
10. Keltz MD, Vega M, Sirota I, Lederman M, Moshier EL, Gonzales E, et al. Preimplantation Genetic Screening (PGS) with Comparative Genomic Hybridization (CGH) following day 3 single cell blastomere biopsy markedly improves IVF outcomes while lowering multiple pregnancies and miscarriages. *ASSISTED REPRODUCTION TECHNOLOGIES*. 2013 Agosto; 30: p. 1333-1339.
11. Yakin K, Baris A, Nesrin E, Basak B, Bulent U. The effect of preimplantation genetic screening on the probability of live birth in young women with recurrent

implantation failure; a nonrandomized parallel group trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2008; 140: p. 224-229.

12. Mastenbroek S., Twisk M., van der Veen F., Repping S. *Hum Reprod Update* (2011) 17 (4): 454-466.

Figura 1: Flujograma de selección de artículo

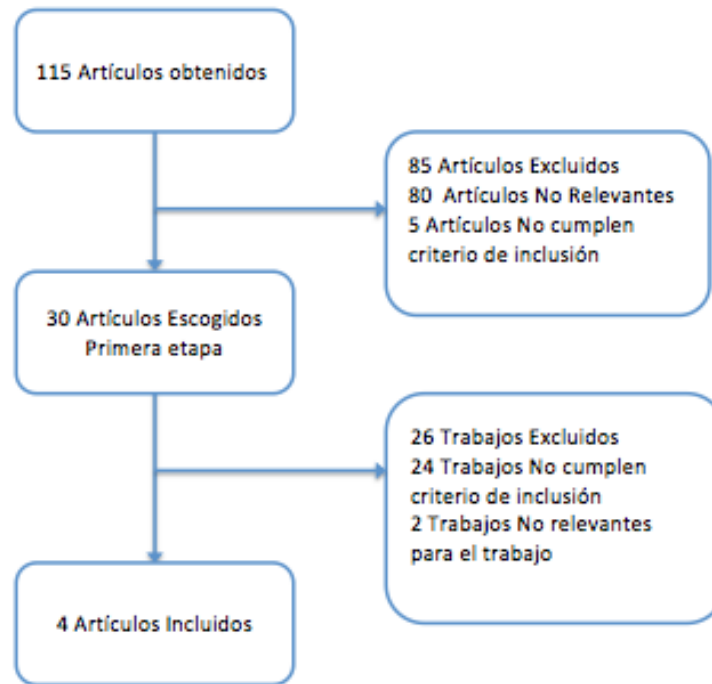


Tabla 1: Resumen de las Investigaciones Seleccionadas

Artículos	Año	Metodología	Total		IVF con PGS		IVF sin PGS (Control)	
			PGS	No PGS	Ciclos Inicados	Embarazo Clínico	Ciclos Inicados	Embarazo Clínico
Yakin et al	2008	Prospectivo no Randomizado	54	86	54	8	78	23
T. Hardarson et al	2008	Ensayo Clínico Randomizado	56	53	45	5	53	13
Christophe Blockeel	2008	Ensayo Clínico Randomizado	72	67	72	18	67	27
Martin D. Keltz et al	2013	Casos y Controles	35	311	39	27	394	173

Figura 1- Análisis de bosque

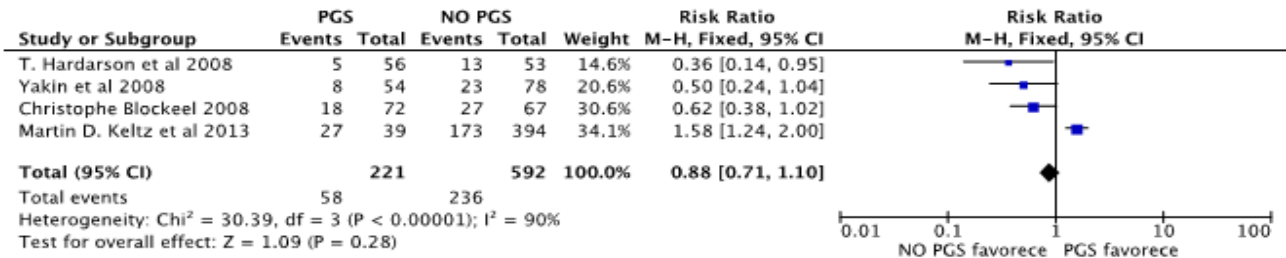


Figura 2- Análisis de bosque restringido a uso de FISH

