

***TRATAMIENTO DE LA  
INFERTILIDAD HUMANA MEDIANTE  
TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN  
ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD***

**NORMATIVA DE COBERTURA**

**Realizada:** Marzo 2015  
**Actualizada:** Mayo 2018

# TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD HUMANA MEDIANTE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD

NORMATIVA DE COBERTURA  
DEL FONDO NACIONAL DE RECURSOS



FONDO NACIONAL  
DE RECURSOS

Realizada: Marzo 2015  
Actualizada: Mayo 2018  
Próxima revisión: 2020

La presente normativa podrá ser actualizada con anterioridad a la fecha prevista, según recomendaciones de la Comisión de Seguimiento del Fondo Nacional de Recursos, si así lo considera pertinente la Comisión Honoraria Administradora.

## FNR – Normativa de Cobertura

### Tratamiento de la Infertilidad Humana mediante Técnicas de Reproducción Asistida de Alta Complejidad

El documento se encuentra disponible en: [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

*El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1o de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N° 16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto costo, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.*

Fondo Nacional de Recursos  
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso  
Tel: 2901 4091 - Fax: 2902 0783  
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.  
Email: [fnr@fnr.gub.uy](mailto:fnr@fnr.gub.uy)  
[www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)

#### Técnicos Asesores en la elaboración de la normativa

- Dra. Lidia Cantú. Especialista en Embriología.
- Dr. Gabriel de la Fuente. Especialista en Ginecología y Reproducción Humana.
- Dra. Graciela Falconi. Especialista en Genética.
- Dra. Rita Vernochi. Especialista en Ginecología, Reproducción Humana y Embriología.

#### Revisor Internacional 2015

- Dr. Fernando Zegers Hochschild.  
Director del Programa de Ética y Políticas Públicas en Reproducción Humana. Universidad Diego Portales. Santiago. Chile

#### Técnico Asesor Internacional 2018

- Lic. Claudio Bisioli.  
Director del Programa de Diagnóstico genético Preimplantación, Programa de Control de calidad. Departamento de Docencia e Investigación PREGNA Medicina Reproductiva. Buenos Aires. Argentina

#### Técnico Asesor del ateneo del Fondo Nacional de Recursos

- Prof. Agr. Dr. Francisco Coppola

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (FNR): Tratamientos de la infertilidad humana mediante Técnicas de Reproducción Asistida de Alta Complejidad – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Mayo, 2018.



Fondo Nacional de Recursos, Mayo 2018. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

## Tabla de contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. DEFINICIONES .....	8
3. TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD BAJO COBERTURA DEL FNR .....	13
4. DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO .....	17
5. INDICACIONES PARA COBERTURA POR EL FNR.....	29
6. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO SEGÚN EL ANÁLOGO UTILIZADO .....	31
7. CRITERIOS PARA LA TRANSFERENCIA DE EMBRIONES .....	38
8. AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS .....	39
9. SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS .....	41
10. BIBLIOGRAFÍA.....	42



## 1. INTRODUCCIÓN

En el marco del Sistema Nacional Integrado de Salud, el Ministerio de Salud Pública ha iniciado un proceso de incorporación de procedimientos y medicamentos a la cobertura universal de salud.

Dado su alto costo son financiados total o parcialmente a través del FNR, de acuerdo con normativas de cobertura elaboradas para cada caso.

Las normativas son revisadas periódicamente a efectos de adecuarlas a la evolución de la evidencia científica disponible, así como al contexto específico del sistema de salud de nuestro país.

La incorporación de tecnologías a un sistema de cobertura universal, requiere contar con estrategias bien definidas para el control de las indicaciones y la evaluación de los resultados. La aplicación de esas herramientas permite tomar decisiones fundamentadas, con parámetros objetivos para la cobertura y sostenibles a lo largo del tiempo. De esta forma se establece una relación estrecha entre la calidad, la equidad y la sustentabilidad.

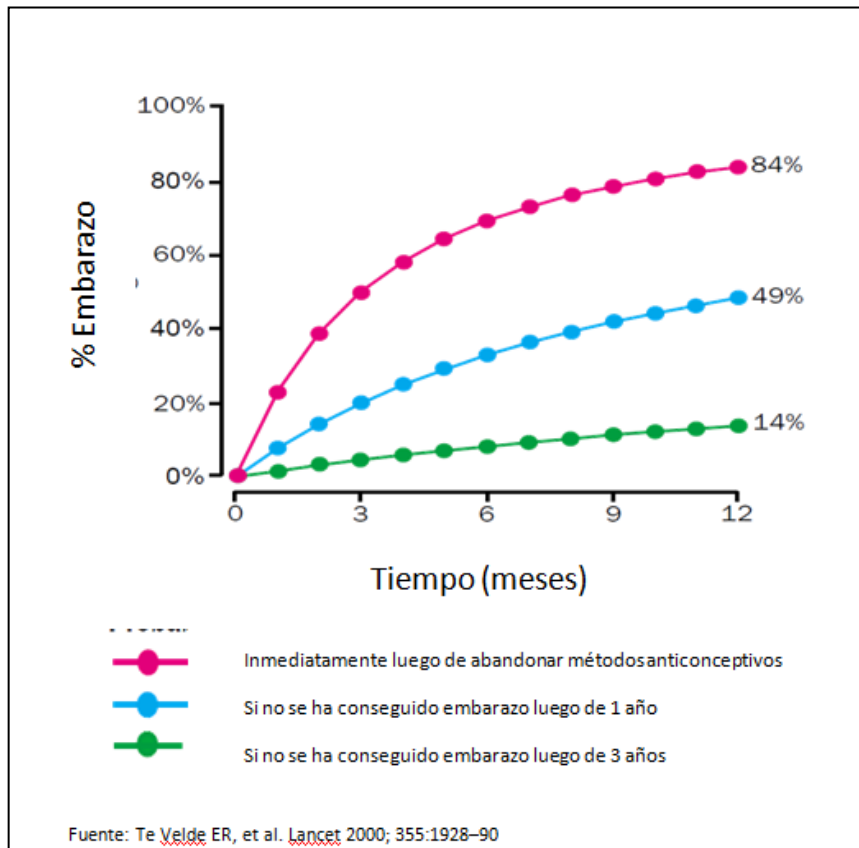
Es fundamental que los médicos tratantes y las instituciones de asistencia conozcan y manejen este marco normativo en el que se basa la cobertura financiera del FNR. El correcto llenado de los formularios, el envío en tiempo y forma de los datos de seguimiento son requisitos imprescindibles en el inicio y continuidad de los tratamientos.

Esta normativa fue elaborada por el equipo técnico del FNR, según la metodología general establecida, a partir de las recomendaciones de la Comisión Técnico Asesora creada por el artículo 10 de la Ley 16.343, con base en la revisión bibliográfica de la evidencia disponible y de las recomendaciones internacionales sobre indicaciones y políticas de cobertura.

## 2. DEFINICIONES

A los efectos de la presente normativa, se define Infertilidad a la enfermedad del sistema reproductivo definida como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales no protegidas (OMS).

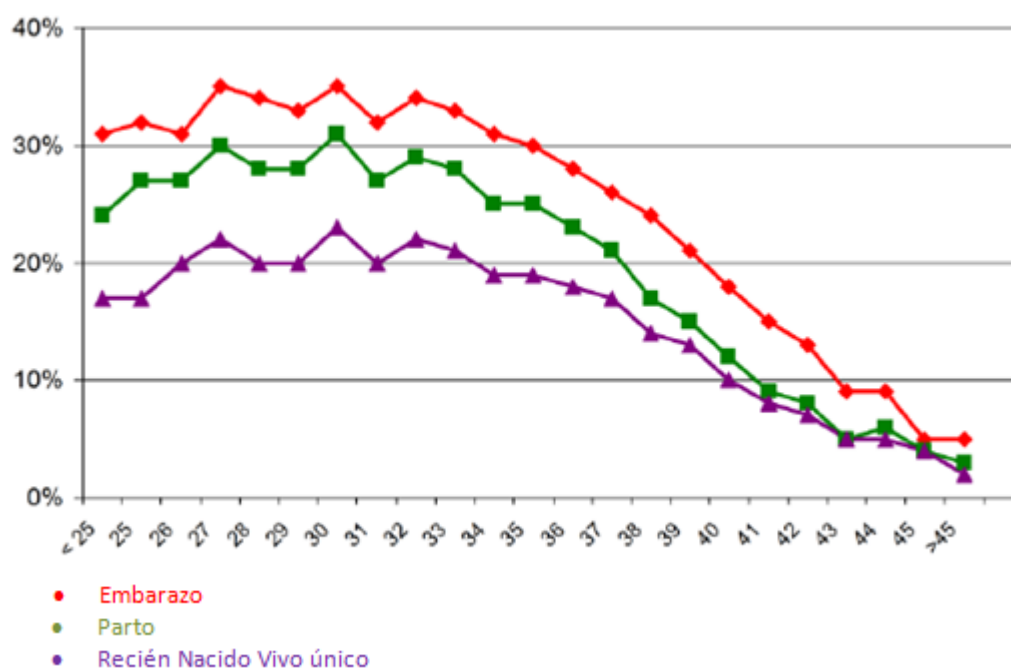
Gráfico 1. Probabilidad de lograr embarazo en períodos de 12 meses



La especie humana tiene un bajo potencial reproductivo siendo la fecundidad mensual máxima de una pareja joven inferior al 30%. En la población normal, un 60% podría quedar gestante en 6 meses y el 84% en 12 meses.



**Gráfico 2. Ciclos de tratamiento de reproducción asistida que resultan en embarazo, partos, y recién nacidos vivos según edad de la mujer**



La edad de la mujer es el factor de mayor importancia en cuanto a las chances de conseguir un recién nacido vivo. El Gráfico 2 muestra el porcentaje de embarazo, partos de RN vivos, y partos simples entre mujeres de diferente edad que recibieron tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad con embriones de gametos propios en 2012. (Fuente: Red Latinoamericana de Reproducción Asistida).

La tasa de infertilidad es variable y distintos estudios epidemiológicos las sitúan entre un 14-16%. Se sugiere no hablar de infertilidad absoluta, sino de distintos grados de infertilidad-sub-fertilidad que pueden tener mayor o menor trascendencia en función del tiempo de evolución y la edad de la mujer. La infertilidad puede ser de causa femenina, masculina o mixta cuando afecta a los dos miembros de la pareja. En un 20% de los casos no se encuentra una causa clara de infertilidad, lo que se describe como esterilidad sin causa aparente o de origen desconocido.

Las etiologías más frecuente de infertilidad son: factor masculino, ovulatorio, endócrino, tubo-peritoneal, uterino, cervical, mixta (en las cuales está presente

algún trastorno en ambos miembros de la pareja), insuficiencia ovárica prematura y esterilidad sin causa aparente (ESCA).

Las investigaciones sobre el grado en el que la Fertilización In Vitro aumenta la probabilidad de embarazo de mujeres de más edad han concluido que si una mujer pospone 5 años la búsqueda de embarazo (desde los 30 hasta los 35 años) sus probabilidades de embarazo se reducirán un 9% y el Tratamiento de Reproducción Asistida (TRA) solo compensará un 4% de esta disminución. La reducción de las probabilidades en una mujer de 35-40 años será del 25% y el TRA solo compensará el 7%.

Tabla 2. Tasa de parto por transferencia embrionaria según edad 2012

Transferencia de 1 embrión

Edad	Uruguay			Latinoamérica		
	Transferencias	Partos	Tasa parto por transferencia	Transferencias	Partos	Tasa parto por transferencia
< 34 años	6	3	50%	803	168	20.92%
35 a 39 años	15	3	20%	1405	195	13.88%
40 a 42 años	7	0	0%	982	80	8.15%
=> 42	8	0	0%	541	27	4.99%

Transferencia 2 embriones

Edad	Uruguay			Latinoamérica		
	Transferencias	Partos	Tasa parto por transferencia	Transferencias	Partos	Tasa parto por transferencia
<34 años	54	22	40.74%	5385	2006	37.25%
35 a 39 años	42	13	30.95%	5378	1618	30.09%
40 a 42 años	20	4	20%	1950	337	17.28%
=> 42	8	2	25%	679	64	9.43%

## Transferencia de 3 embriones

Edad	Uruguay			Latinoamérica		
	Transferencias	Partos	Tasa parto por transferencia	Transferencias	Partos	Tasa parto por transferencia
<34 años	21	5	23.81%	1344	501	37.28%
35 a 39 años	21	9	42.86%	2706	883	32.63%
40 a 42 años	13	2	15.38%	1471	320	21.75%
=> 42	7	1	14.29%	531	66	12.43%

Fuente: Red Latinoamericana de Reproducción Asistida 2012

Tabla 3. Tasa de parto por transferencia embrionaria en Ovodonación 2012

## Transferencia de 1 embrión

Edad	Uruguay			Latinoamérica		
	Transferencias	Partos	Tasa parto por transferencia	Transferencias	Partos	Tasa parto por transferencia
<34 años	1	1	100%	28	9	32.14%
35 a 39 años	0	0	0%	42	11	26.19%
40 a 42 años	0	0	0%	56	19	33.93%
=> 42	0	0	0%	203	58	28.57%

## Transferencia de 2 embriones

Edad	Uruguay			Latinoamérica		
	Transferencias	Partos	Tasa parto por transferencia	Transferencias	Partos	Tasa parto por transferencia
<34 años	2	1	50%	256	120	46.88%
35 a 39 años	5	3	60%	610	238	39.02%
40 a 42 años	12	6	50%	796	341	42.84%
=> 42	17	6	35.29%	1746	677	38.77%

## Transferencia de 3 embriones

Edad	Uruguay			Latinoamérica		
	Transferencias	Partos	Tasa parto por transferencia	Transferencias	Partos	Tasa parto por transferencia
<34 años	1	1	100%	132	64	48.48%
35 a 39 años	1	1	100%	272	116	42.65%
40 a 42 años	2	2	100%	396	167	42.17%
= > 42	3	3	100%	682	260	38.12%

Fuente: Red Latinoamericana de Reproducción Asistida 2012

Los objetivos de los tratamientos de Reproducción Asistida de Alta Complejidad son:

- Obtener múltiples ovocitos con un potencial optimizado que permita una correcta fertilización y embriogénesis temprana
- Lograr un embarazo único (sano, euploide) como consecuencia de la transferencia embrionaria a la cavidad uterina
- Criopreservar los embriones evolutivos excedentes, para mejorar el potencial reproductivo general

### 3. TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD BAJO COBERTURA DEL FNR

Para la realización de éstas Técnicas es necesario contar con la estructura edilicia, equipamiento y equipo técnico interdisciplinario adecuados, cumpliendo con la normativa vigente y habilitado por el MSP.

El mantenimiento de la cobertura financiera quedará supeditada a los resultados obtenidos, teniendo en consideración la evaluación de los aspectos que se detalla a continuación:

La eficiencia del centro deberá ser igual o superior a la última tasa media de embarazo y nacido vivo por aspiración y por transferencia para FIV e ICSI publicada por el RLA  $\pm$  10%. El objetivo es obtener embarazos únicos.

La tasa de embarazo múltiple no debe ser superior al 25% de embarazo gemelar, mientras que la gestación triple debe ser inferior al 1%, mientras que en ovodonación los embarazos dobles no debe superar el 30% y la gestación triple debe ser inferior a 1.4%. La multigestación de mayor orden es inaceptable. Para esto se recomienda la transferencia de uno o dos embriones como máximo, según la edad de la mujer y características del caso.

Los valores aceptables de multigestación disminuirán en las sucesivas revisiones de esta Normativa.

Las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad son aquellos tratamientos o procedimientos que incluyen la manipulación tanto de ovocitos como de espermatozoides o embriones humanos para el establecimiento de un embarazo. Esto incluye, pero no está limitado solo a, la fecundación in vitro y la transferencia de embriones, la criopreservación de embriones, la donación de ovocitos y embriones y el útero subrogado. (OMS)

**FIV.** Técnica de Reproducción Asistida que involucra la fecundación extracorpórea entendiendo por fecundación a la penetración de un ovocito por un espermatozoide y la combinación de sus materiales genéticos, lo que resulta en la formación de un cigoto.

**ICSI** (inyección intracitoplasmática de espermatozoide). Procedimiento mediante el cual un solo espermatozoide es inyectado en el citoplasma de un ovocito.

**CRIOPRESERVACIÓN.** Una vez comprobada la fertilización de los óvulos y el inicio de la división celular, se seleccionan los embriones a transferir y el resto, de ser evolutivos se criopreservan.

Actualmente la técnica utilizada para criopreservar es la vitrificación que utiliza altas concentraciones de crioprotector para solidificar la célula en un estado similar al cristal, sin la formación de hielo en su interior.

**TRATAMIENTOS CON OVODONACIÓN:** La FIV con donación de ovocitos está indicada ante presencia de:

- Insuficiencia ovárica prematura.
- Alteraciones de la calidad ovocitaria.
- Ausencia o disfunción severa de los ovarios (Disgenesia gonadal u Ooforectomía bilateral).
- Alteraciones cromosómicas o genéticas.
- Fallo repetido de tratamiento previo debido a mala calidad embrionaria ó baja respuesta ovárica a la estimulación controlada de ovulación.

La mala calidad ovocitaria y la reserva ovárica muy reducida aunada a la edad son las principales indicaciones para recurrir a una ovodonación. Dicho tratamiento consiste en realizar una fecundación in vitro con los óvulos de una donante anónima (salvo lo establecido en Art. 21 de la Ley 19.167) los cuales una vez fertilizados, sus embriones serán transferidos al útero de la paciente receptora.

Se procurará a la mujer receptora, un mínimo de 6 ovocitos por ciclo de estimulación de la donante si es para FIV, y de 4 ovocitos metafase II si es para ICSI.

De obtenerse menos ovocitos se evaluará la situación caso a caso siendo el mínimo a vitrificar 3 ovocitos metafase II.

En caso de no obtener ningún ovocito se procederá a la devolución del 100% del copago a las receptoras, no autorizando el pago de ningún módulo a la Clínica de Fertilidad.

Serán autorizados hasta 5 ciclos de estimulación por donante, pudiendo realizarse hasta 3 ciclos en un año y con un máximo de 25 nacimientos por donante.

Se deberá dar cumplimiento a lo establecido en el Manual de Procedimientos para el manejo sanitario de Reproducción Asistida del MSP en cuanto a los criterios de selección de donante.

**TRATAMIENTOS CON UTILIZACIÓN DE SEMEN DONADO.** La FIV con donación de semen está indicada ante la presencia de:

- Azoospermia secretora u obstructiva, tras fracaso o no deseo de realizar una fecundación in vitro con microinyección de espermatozoides procedentes de testículo o epidídimo si los hubiere.
- Oligozoospermia, astenozoospermia o teratozoospermia severas, tras fracaso luego de realizar una fecundación in vitro con su propio material genético.
- Alteraciones cromosómicas o genéticas.
- Riesgo de transmisión hereditaria de otro tipo de patología.
- Pacientes serodiscordantes (en los que no sea posible lavar el semen o no lo deseen por los riesgos que aun puedan presentar).
- Mujeres sin pareja o parejas de mujeres
- Otras causas.

Se admitirá un máximo de hasta 25 nacimientos por donante.

Se deberá dar cumplimiento a lo establecido en el **Manual de Procedimientos para el Manejo Sanitario Reproducción Asistida** del Ministerio de Salud Pública en cuanto a los criterios de selección de donante.

**BIOPSIA TESTICULAR.** Cuando esté indicada la realización de biopsia testicular y la pareja no desee la utilización de semen donado, la misma deberá realizarse previo al inicio del ciclo de estimulación ovárica. De obtenerse espermatozoides serán criopreservados para su posterior utilización en ICSI. De no presentar una buena criotolerancia deberá realizarse una nueva biopsia testicular en simultáneo al ciclo de estimulación, o al momento de descongelar ovocitos vitrificados, si los hubiera.

En azoospermias obstructivas ó con biopsia testicular diagnóstica positiva previa, se podrá realizar la biopsia testicular en simultáneo al ciclo de estimulación ovárica.

**TRATAMIENTO CON EMBRIONES DONADOS.** La transferencia de embriones donados estará indicada en:

- Fallos previos de FIV o ICSI con gametos propios
- Mujer sin pareja que no desee someterse a una FIV o con fallo previo de FIV con gametos propios
- Azoospermia o insuficiencia ovárica que no deseen someterse a una FIV

Serán posibles de ser donados únicamente los embriones de buena calidad de la clasificación del Consenso de Estambul, con elevada probabilidad de implantación, provenientes de mujeres menores de 35 años al momento de la vitrificación y con buen

estado de salud psicofísica de ambos integrantes, siendo requisito para la autorización el visto bueno del INDT.

**ÚTERO SUBROGADO.** Indicado ante presencia de:

- Histerectomía
- Factor uterino severo con fallo implantatorio
- Factor uterino que impida llevar el embarazo a término

Toda solicitud de TRA mediante útero subrogado será analizada por la Comisión Honoraria de Reproducción Humana.

Los embriones a transferir deberán ser el producto de al menos uno de los gametos de la pareja.

La subrogante deberá tener un buen estado de salud psicofísica, tener entre 18 y 45 años y tener antecedentes de embarazo no complicado y nacido vivo. Asimismo será necesario el asesoramiento y seguimiento psicológico a lo largo de todo el proceso.

NO serán de cobertura financiera por parte del Fondo Nacional de Recursos los estudios diagnósticos ni las complicaciones, inmediatas o alejadas, derivadas del tratamiento de Reproducción Asistida de Alta Complejidad que pudieran presentarse en cualquier etapa. Los mismos serán de cargo de las Instituciones de salud públicas o privadas del Sistema Nacional Integrado de Salud a las que pertenezcan las/os usuarias/os.



## 4. DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

A los efectos de la descripción del procedimiento de reproducción asistida de alta complejidad se detallan las siguientes etapas:

- 1) Estimulación ovárica
- 2) Aspiración folicular
- 3) Fecundación in vitro
- 4) Transferencia embrionaria
- 5) Soporte de la fase lútea
- 6) Confirmación o no del embarazo

### 1) ESTIMULACIÓN OVÁRICA

El objetivo de la estimulación ovárica es reclutar un mayor número de folículos en ambos ovarios evitando el reclutamiento de un único folículo dominante.

Dependiendo de la edad de la mujer, algunos de los óvulos producidos espontáneamente tienen alteraciones cromosómicas que si bien no impiden su fecundación impiden la implantación en el endometrio y el normal desarrollo del embrión. La frecuencia de alteraciones cromosómicas (aneuploidias) puede llegar al 70% de los ovocitos producidos en mujeres de 40 años o más. Considerando pues que no todos los ovocitos podrán ser fecundados, no todos los fecundados llegarán a ser embriones viables y no todos los embriones llegarán a implantarse, es que se intenta fecundar más de un ovocito.

### GONADOTROFINAS

Constituyen el tratamiento de elección pudiendo ser su origen urinario o recombinante. La dosis de inicio, en el primer ciclo, será la menor posible para cada caso individual en base a las mejores recomendaciones y prácticas. La dosis se podrá aumentar o disminuir en función de la etiología de la infertilidad y la respuesta ovárica observada en el seguimiento ecográfico folicular.

Existen diferentes tipos de medicamentos dentro de esta familia, dependiendo básicamente de cómo están constituidos o de su procedencia. Todos ejercen su efecto mediante una acción similar. Los más conocidos son las gonadotropinas urinarias hMG (gonadotrofina menopáusica humana) y FSHu (Hormona Folículo Estimulante), y las gonadotropinas recombinantes r-FSH y r-LH (Hormona Folículo Estimulante y Hormona Luteinizante respectivamente).

La medicación mencionada se indicará de acuerdo al caso clínico, dependiendo de la edad de la mujer, patología y reserva ovárica, entre otros.

## ANÁLOGOS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROFINA (GnRH)

Los análogos de la GnRH son medicamentos utilizados para prevenir el pico espontáneo de LH y la ovulación, que afectan la receptividad endometrial por asincronía en los casos donde se realizan protocolos de estimulación ovárica para Tratamientos de Reproducción Asistida.

Actúan produciendo un bloqueo hipofisario que evita que se produzca un pico de LH lo que puede desencadenar la ovulación, luteinizar prematuramente el endometrio y alterar la implantación de los embriones.

Los análogos de GnRH, de acuerdo a su forma de acción, pueden ser agonistas o antagonistas. Dentro de los agonistas se encuentran el Leuprolide y la Triptorelina, mientras que el antagonista disponible en el medio es el Cetrorelix de dosis diaria.

## GONADOTROFINA CORIONICA HUMANA (HCG)

Para que los ciclos de estimulación ovárica resulten satisfactorios, es necesario que los ovocitos obtenidos se encuentren maduros, en este sentido, el estímulo que produce la liberación de LH, o pico preovulatorio, es indispensable para que los eventos se den de forma adecuada. Para esto se realiza la administración de hormona gonadotropina coriónica (hCG).

El momento de aplicación de la hCG es cuando por ecografía el folículo mayor mida 18 mm de diámetro medio.

La hCG actúa en promedio a las 37 o 39 horas luego de haber sido administrada, por lo que la aspiración folicular debe realizarse entre 35 y 36 horas luego de su aplicación.

## SEGUIMIENTO ECOGRÁFICO

Se realizará seguimiento folicular con un promedio de 6 ecografías transvaginales durante el ciclo para cuantificar los folículos presentes así como el tamaño de los mismos. Como se mencionó, el tamaño folicular definirá el momento de aplicación del antagonista de la GnRH así como de la HCG.

La cantidad de folículos presentes, el volumen total de los ovarios y la presencia o no de líquido libre en el Douglas, serán evaluados para establecer el riesgo de hiperestimulación ovárica.

## MONITOREO HORMONAL

Se realizarán controles de los niveles séricos de Estradiol a lo largo del ciclo de tratamiento para poder realizar ajustes en la medicación administrada y de Progesterona al finalizar el ciclo.

Se incluyen asimismo dos determinaciones de sub unidad Beta HCG de confirmación de embarazo.

**Durante el Módulo de Inducción pueden ocurrir las siguientes eventualidades:**

- **Que se complete la etapa de estimulación ovárica, bloqueo hipofisario y que se aplique la HCG (o Triptorelina de cierre). En este caso se considera que esta etapa se realizó en su totalidad por lo que se trata de un INTENTO COMPLETO. El intento se considera completo cuando se realiza la aplicación de HCG (o Triptorelina) a la paciente.**
- **Que se cancele el procedimiento en alguna de las etapas, (por constatar la presencia de un folículo residual, falla de estimulación, baja respuesta, hiperestimulación). A los efectos de la ley vigente, en este caso se considera que no se completó el ciclo y por lo tanto NO se trata de un INTENTO COMPLETO.**
- **En aquellos casos en que la cancelación sea por causa no médica el INTENTO se considerará COMPLETO a los efectos de su cobertura por el FNR.**
- **En aquellos casos en que la clínica de Fertilidad renuncie al cobro del Modulo de Inducción cancelado y Modulo gastos de Administracion se procederá a la devolución de la totalidad del copago por concepto de arancel (descontando de la devolución únicamente lo correspondiente al copago de medicación utilizada)**
- **En caso de cancelar la inducción en dos oportunidades en forma consecutiva (en cualquiera de las etapas de tratamiento) para proceder a un nuevo inicio se deberá solicitar un nuevo Ciclo de Estimulación que corresponderá al SEGUNDO ó TERCER INTENTO.**

## 2) ASPIRACIÓN FOLICULAR

La paciente ingresará a la Institución habilitada de acuerdo a Normativa vigente, en modalidad de internación ambulatoria.

En la actualidad, la recuperación de ovocitos se realiza casi exclusivamente por el método de aspiración folicular guiada por ultrasonido transvaginal. El procedimiento se lleva a cabo 35 a 36 horas después de la administración de HCG bajo visualización directa ecográfica y algún tipo de analgesia ó anestesia, se

introduce una aguja secuencialmente en cada folículo y los contenidos foliculares son aspirados.

Posteriormente al procedimiento de recuperación de óvulos, se debe hacer un control exhaustivo de la hemostasis a través de la visualización de los fondos vaginales. La paciente permanecerá internada hasta que complete la recuperación anestésica.

El procedimiento de recuperación de óvulos se considerará completo a los efectos de la cobertura por el FNR aunque no se obtuvieran ovocitos en la recuperación o que los obtenidos no fueran viables

### 3) FERTILIZACIÓN DE LOS ÓVULOS

Para lograr efectividad en términos de fertilización de los óvulos, se requiere que el factor masculino sea leve teniendo un número, movilidad y morfología espermática adecuados.

Si los gametos (masculinos y femeninos) son normales, la tasa de fecundación es de aproximadamente 70%, esto es, de cada 10 ovocitos se fecundan 7. Esta tasa varía de acuerdo a las características de los gametos, la edad de la mujer y la causa de la infertilidad. Asimismo, influyen sobre la tasa de fecundación variables ambientales (calidad de los medios de cultivo, pureza del aire y del ambiente físico-químico en el interior de la incubadora, entre otros factores). El laboratorio de fecundación in vitro debe tomar todas las medidas necesarias para asegurar la calidad del cultivo y la optimización de todos esos factores.

En la ICSI la selección de los espermatozoides se efectúa en base a su morfología y motilidad. La técnica se realiza utilizando un microscopio de alta resolución el que tiene anexado un sistema de micro manipulación.

La evidencia de que hubo fecundación está dada por la visualización al microscopio de los pronúcleos, lo que habitualmente se produce en el día +1 (a las 16-20 horas) luego de la co-incubación de ambos gametos en caso de FIV o del momento de la microinyección en el caso de ICSI.

La calidad de los embriones es evaluada por el embriólogo durante todo el proceso hasta la transferencia. Se tienen en cuenta dos aspectos: la morfología de los embriones y la velocidad de división celular.

La evaluación de la calidad embrionaria tiene importancia para tomar decisiones en el momento de la transferencia embrionaria como ser el número de embriones a transferir y una posible criopreservación.

El procedimiento de fertilización de óvulos se considerará completo a los efectos de la cobertura por el FNR aunque no se obtuvieran embriones viables o aptos para transferir.

#### 4) TRANSFERENCIA EMBRIONARIA

La transferencia de embriones es un procedimiento ambulatorio que se realiza en Block Quirúrgico, generalmente, sin necesidad de analgesia ni anestesia. Consiste en depositar el o los embriones en el interior de la cavidad uterina utilizando un catéter que se introduce a través del cuello del útero. La ruta transcervical es la más fácil y la menos traumática para la mujer.

Los embriones que han de ser transferidos se cargan en el catéter de transferencia a la vez y bajo la guía de ultrasonido, se colocan de 1 a 2 cm desde la parte superior de la cavidad uterina.

La implantación del o de los embriones en el endometrio es un proceso natural que se inicia a partir del sexto día de la fecundación.

El endometrio deberá tener más de 5 mm de espesor y menos de 15 mm. En esta instancia puede estar también indicado no realizar transferencia de embriones en fresco debiendo criopreservarlos y difiriendo la misma.

El número ideal de embriones transferidos depende de una serie de factores, incluyendo la calidad embrionaria, la edad materna, antecedentes de la pareja, el número de ovocitos recuperados, factor masculino, y de la disponibilidad de embriones para la criopreservación entre otros.

En forma excepcional y en casos debidamente fundamentados podrá realizarse una transferencia de hasta un máximo de tres embriones, lo que deberá estar indicado por más de un médico especialista en Reproducción Asistida y ser autorizado por el FNR, EL OBJETIVO ES OBTENER EMBARAZOS ÚNICOS.

El criterio para evaluar la calidad embrionaria se realiza mediante la clasificación descrita en el Consenso de Estambul que considera la presencia de fragmentos citoplasmáticos, el número, tamaño y simetría de los blastómeros, de acuerdo al día de clivado.

#### Embriones en estadio de clivado

##### Evaluación de la cantidad de células

Existe consenso en que aquellos embriones que han clivado a un ritmo más lento que lo esperado tienen un potencial de implantación reducido, y que los

embriones que han clivado a un ritmo más rápido que lo esperado son probablemente anormales y tienen un potencial de implantación reducido.

Por lo tanto, lo esperado para el desarrollo embrionario es observar, en promedio, 4 células en Día 2 y 7-8 células en Día 3, dependiendo del tiempo transcurrido desde la fertilización.

Grado 1 – BUENO -	Día 2: 4-5 células Día 3: 7-8 células
Grado 2 – SATISFACTORIO -	Día 2: 2-3 o 5 células Día 3: 6 ó 9-10 células

#### *Tamaño celular*

Para embriones en estadio de 2, 4 y 8 células, las blastómeras deben tener igual tamaño. Para todos los otros estadios, es esperable una diferencia de tamaño entre células, dado que la fase de clivado no se ha completado.

#### *Sistema de Score para embriones en estadio de clivado*

Un embrión en Día 2 óptimo debe tener 4 blastómeras mononucleadas de igual tamaño (simétricas), con menos de 10% de fragmentos citoplasmáticos.

Un embrión en Día 3 óptimo debe tener 8 blastómeras mononucleadas de igual tamaño (simétricas), con menos de 10% de fragmentos citoplasmáticos.

**Tabla 3.** Sistema de puntuación de embriones en etapa de clivado

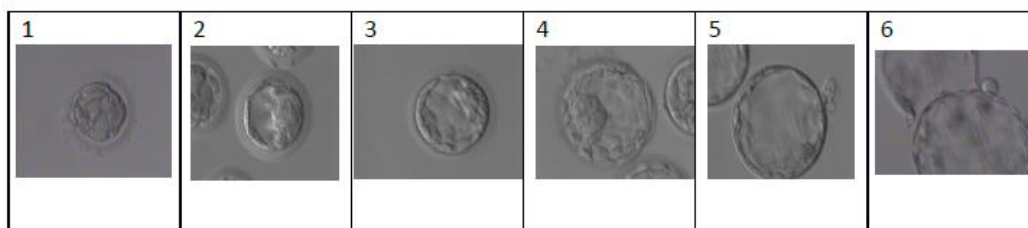
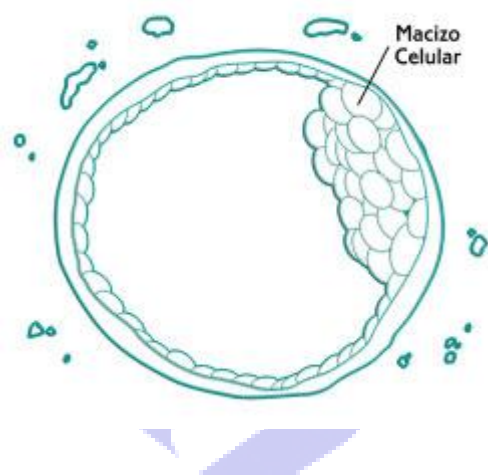
GRADO	CLASIFICACION	DESCRIPCIÓN
1	BUENO	Fragmentación < 10%, y Simetría celular, y Ausencia de multinucleación
2	SATISFACTORIO	Fragmentación 10 - 25%, y Simetría celular para la mayoría de las blastómeras, y Sin evidencia de multinucleación
3	POBRE	Gran Fragmentación (> 25%), y/ó Asimetría celular, y/ó Multinucleación
4	NO VIABLE	Desarrollo detenido durante al menos 24 horas y/ó Todas sus células están degeneradas o lisadas

### Estadio de Blastocistos

En cuanto al criterio empleado para la clasificación de Blastocistos el método empleado es el siguiente:

- Según grado de expansión y eclosión (hatching):
  1. Blastocito incipiente (escaso blastocele) ZP sin variación
  2. Blastocisto (el volumen del blastocele ocupa hasta 50% del volumen del embrión) ZP se afina.
  3. Blastocisto expandido (el blastocele ocupa todo el volumen del embrión)
  4. Blastocisto expandido (el blastocele ocupa todo el volumen del embrión) ZP muy fina.
  5. Blastocisto eclosionando (hatching) (rotura de ZP y hernia del trofotodermo)
  6. Blastocisto eclosionado (hatched), totalmente fuera de la ZP
- Según macizo celular interno (MCI)
  - A. MCI con gran cantidad de células fuertemente agregadas
  - B. MCI con muchas células
  - C. MCI con pocas células

- Según Trofoectodermo:
  - A. Trofoectodermo con epitelio homogéneo y gran cantidad de células elípticas
  - B. Trofoectodermo con epitelio formado por células irregulares
  - C. Trofoectodermo con epitelio formado por pocas células



Será de cobertura financiera por parte del FNR la realización de hasta tres ciclos de transferencia embrionaria por ciclo de estimulación ovárica.

Se deberá reportar las imágenes de ovocitos y embriones como se detalla a continuación:

- OVOCITOS RECUPERADOS (la totalidad)
- DIA 0 – ICSI
- DIA 1 – FIV e ICSI
- DIA 2 – FIV e ICSI ó
- DIA 3 – (únicamente si se va a transferir en día 3)
- DIA 5 – Blastocisto/s a transferir y a vitrificar



## CRIOPRESERVACIÓN

Las principales indicaciones para criopresevar embriones son las siguientes:

- Ofrecer una alternativa adicional de lograr un embarazo transfiriendo los embriones crioconservados en un ciclo posterior, aumentando las tasas acumulativas de embarazo.
- Disminuir la tasa embarazos múltiples transfiriendo un menor número de embriones.
- Realizar varias transferencias con un solo ciclo de estimulación ovárica
- Diferir la transferencia en los casos que clínicamente estén indicados (hiperestimulación ovárica, mala calidad endometrial, etc.)

## VITRIFICACIÓN EMBRIONARIA

La vitrificación es una técnica de enfriamiento ultrarápida basada en el contacto directo entre las células, la solución de vitrificación y el nitrógeno líquido. Esto produce la solidificación de las células sin formación de cristales de hielo usando concentraciones no tóxicas de crioprotector y tasas de enfriamientos extremadamente altas que van de 20.000 a 30.000 C/min.

Este método de criopreservación logra porcentajes de sobrevida imposibles de lograr con el enfriamiento lento tradicional y es por eso el utilizado actualmente, por lo que será la técnica con cobertura financiera por parte del FNR.

La supervivencia al proceso de vitrificación está estrechamente vinculada a la calidad del material criopreservado. Es una buena estrategia la vitrificación de blastocistos ya que los cultivos largos permiten una autoselección embrionaria in vitro, siendo los blastocistos obtenidos los que tienen mejor pronóstico mostrando un aumento de las tasas de embarazo e implantación embrionaria. Esto trae aparejado una disminución de embriones criopreservados ya que el porcentaje de llegada a blastocisto oscila entre un 30 a 50% de los ovocitos fertilizados.

Una vez decidida la criopreservación los laboratorios pueden optar en qué momento del desarrollo vitrificar los embriones excedentes, siendo la elección dependiente de los protocolos de cultivo, selección embrionaria y momento de transferencia utilizados.

## RESULTADOS

Las tasas de sobrevida luego de la descongelación pueden variar según la técnica utilizada y el estadio embrionario al momento de la vitrificación. .

- Para embriones en estadio pronuclear Park et al., 2002; Jelinkova et al., 2002; Libermann et al., 2002 y Selman et al., 2002 reportaron tasas de sobrevida del 81-88%.
- Para embriones en estadio de clivaje Jericó et al., 2002 reportaron una tasa de sobrevida del 76%.
- Para blastocistos humanos Mukaida et al., 2003; Son et al., 2002 y Vanderzwaem et al., en el 2003 reportaron tasas de sobrevida utilizando el método cryoloop de 72-90%

**Tabla 4 -** Tasa de embarazo y tasa de parto en ciclos de FIV/ICSI con transferencia de Embriones en fresco en 2013.

Técnica	Ovocitos Recuperados	Tasa de embarazo por ovocito recuperado	Tasa de parto por ovocito recuperado
ICSI	28,599	25.75%	20.61%
FIV	5,173	31.45%	25.39%

**Tabla 5 -** Tasa de embarazo y tasa de parto en ciclos con ovocitos donados, Transferencia de Embriones criopreservados y Transferencia de embriones criopreservados de ciclos con ovocitos donados, 2013.

Técnica	Transferencias embrionarias (TE)	Tasa de embarazo/ TE	Tasa de parto/TE
Ovocitos Donados	5,927	47.25%	39.05%
TE criopreservados	10,912	33.58%	26.65%
Ovocitos Donados (TE criopreservados)	2,507	38.17%	31.09%

Fuente: Red Latinoamericana de Reproducción Asistida 2013

### Resultados de la vitrificación de ovocitos

Los resultados publicados por Kuwuayama en 2005 fueron: supervivencia de ovocitos de 91%, llegada a blastocisto 50%, tasa de implantación 11.2% y tasa de embarazo de 41%.

Cobo (2008) obtuvo cifras de tasa acumulativa de 97.3%

**Tabla 6 - Tasa acumulativa de Nacidos vivos según la cantidad de ovocitos utilizados (Cobo).**

Cantidad de ovocitos utilizados	Tasa acumulativa de nacidos vivos (%)	IC (95%)
5	6.1	5.3-7.0
10	39.4	37.5-41.3
12	53.5	51.4-55.5
15	67.5	65.4-69.8
20	80.5	78.3-82.7
25	85.4	83.2-87.6
30	89.9	87.6-92.1
35	94.8	92.3-97.2
40	95.5	93.0-97.9
43	97.3	94.9-99.7

#### Consentimiento informado

A los pacientes se les entregará un formulario de consentimiento informado que explique la técnica utilizada, los resultados esperados y las posibles complicaciones en cada caso, el que deberán firmar antes del procedimiento de criopreservación.

En el caso que los pacientes manifiesten no querer criopreservar embriones sólo se podrá inseminar el número de ovocitos que produzca el número máximo de embriones a transferir. Los ovocitos restantes podrán vitrificarse a costo de la pareja.

#### Mantenimiento de la criopreservación

Con respecto a la preservación de embriones no importando en que etapa evolutiva fueron criopreservados, se sugiere la transferencia lo más pronto posible, lo que variará dependiendo de las circunstancias. Si fueron criopreservados luego de un procedimiento de reproducción asistida que tuvo éxito se aconseja la transferencia dentro de los dos años (embarazo, puerperio inmediato, lactancia) si el médico tratante lo considera oportuno. Si el tratamiento de RA no fue exitoso lo antes posible, teniendo en cuenta el tiempo necesario para la evaluación posterior al fracaso de la RA y la recuperación psicológica luego del fracaso de la transferencia.

El período de criopreservación de embriones con cobertura financiera del FNR será de dos años a partir de la vitrificación. Cumplido este período las parejas

podrán decidir continuar con la criopreservación, siendo en este caso a cargo de ellos los costos de su mantenimiento, o donarlos para TRA.

La Comisión Honoraria de Reproducción Humana decidirá el destino de los embriones, en caso que la pareja no responda a las citaciones efectuadas por las clínicas una vez transcurridos los dos años.

## **5) SOPORTE DE LA FASE LÚTEA**

La receptividad endometrial juega un papel importante en el éxito o el fracaso de la implantación del embrión después de la transferencia embrionaria. Para optimizar la receptividad del endometrio, es una práctica habitual la administración de un suplemento de progesterona durante la fase lútea.

La administración se inicia generalmente en el día de la recuperación de ovocitos o en el momento de la transferencia de embriones. La duración óptima de la suplementación no se ha establecido; pudiendo realizarse hasta que se obtiene una prueba de embarazo positiva o negativa, o durante todo el primer trimestre.

La medicación necesaria para soporte de la Fase Lutea será provista por los Prestadores Integrales de Salud

## **6) CONFIRMACIÓN O NO DE EMBARAZO**

El diagnóstico de embarazo químico se diagnosticará mediante la identificación de los niveles crecientes de la subunidad beta de gonadotropina coriónica (beta hCG) en suero, pudiendo a partir de los 12 días después de la transferencia embrionaria realizar la primera dosificación. La segunda se podrá realizar a partir de las 48 a 72 hrs. siguientes.

La ecografía diagnóstica se realizará a las cuatro semanas de la transferencia, luego de lo cual se derivará a la paciente con el ginecólogo elegido por la pareja en su Institución de origen.

Una vez realizada la confirmación o no de embarazo mediante las determinaciones de BHCG y la ecografía se deberá informar el resultado a través del formulario de evaluación de transferencia con un plazo menor a 2 meses desde la fecha de efectuada la transferencia embrionaria.

Al término del embarazo de igual forma se deberá reportar el resultado de la transferencia embrionaria mediante formulario vía web.

El no reporte de los formularios diferidos mencionados dará lugar al no pago del mismo número de casos de los que no se reporte resultado.

## 5. INDICACIONES PARA COBERTURA POR EL FNR

La cobertura financiera del Fondo Nacional de Recursos para el tratamiento de la infertilidad con Tratamiento de Reproducción Asistida de Alta Complejidad, considerará los siguientes criterios.

### Criterios de Selección

Edad de la mujer >18 y < 40 años\* (con gametos propios y donados) y alguno de los siguientes criterios:

- Cuando hayan fallado los técnicas de baja complejidad con antecedentes de 3 Inseminaciones Artificiales no exitosas
- Mujeres sin pareja ó con pareja del mismo sexo, en quienes haya fallado los tratamientos de baja complejidad o tengan indicación para alta complejidad.
- Insuficiencia ovárica prematura
- Baja reserva ovárica
- Obstrucción tubaria bilateral, diagnosticada por HSG o Laparoscopia
- Proceso adherencial pélvico moderado-severo que impida la fecundación espontánea
- Endometriosis moderada-severa que no sea susceptible de otros tratamientos e impida la fecundación espontánea.
- Esterilidad sin causa aparente de más de cinco años de evolución en mujeres mayores de 35 años
- Esterilización previa voluntaria de la mujer y/o su pareja actual, sin hijos vivos.
  
- Factor masculino con más de una de las siguientes variables:
  - Recuento de espermatozoides < 10.000.000/cc
  - Movilidad progresiva basal < 15%
  - Morfología  $\leq$  4%
  
- Recuento en Swim-up < 3.000.000 de espermatozoides móviles
- Enfermedades infectocontagiosas en el hombre (VHC y VIH)

Si la mujer alcanzara los 40 años de edad durante el ciclo de FIV, este se completará, y se podrá dar inicio a ciclos posteriores de acuerdo a lo establecido en el Decreto reglamentario.

Los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad con ovocitos donados estará indicado en:

- Insuficiencia ovárica prematura
- FSH > 18
- AMH indetectable
- Disgenesia gonadal
- Ooforectomía bilateral
- Fallo repetido de tratamiento previo con FIV con ovocitos propios debido a mala calidad embrionaria ó baja respuesta
- También se considerará en los casos de alto riesgo de transmisión de enfermedades genéticas por la mujer

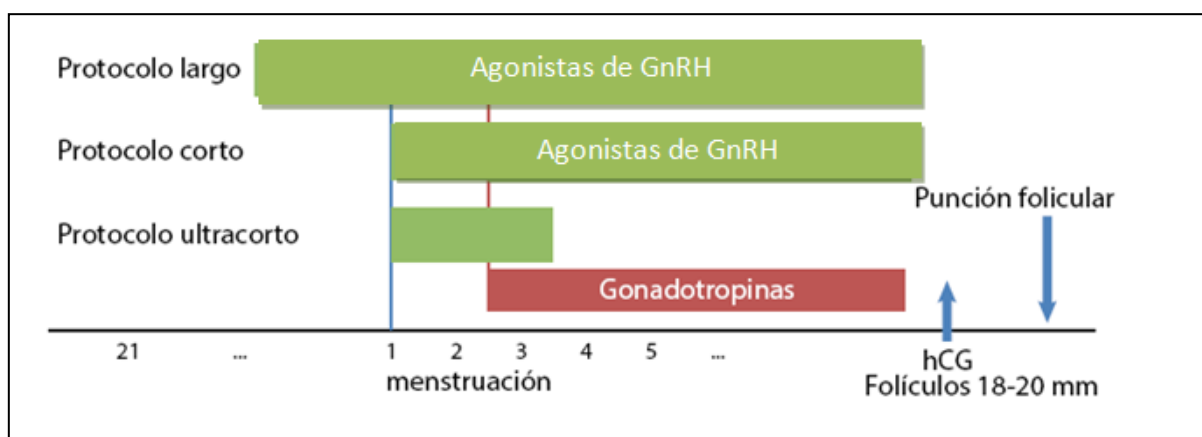
*La solicitud de tratamiento de Reproducción Asistida de Alta Complejidad será considerada una vez que se hayan corregido las siguientes situaciones transitorias que condicionan el éxito del procedimiento.*

- IMC de la mujer < 18
- IMC de la mujer > 32
- Alteración de salud psicofísica de cualquiera de los integrantes de la pareja
- Enfermedades infectocontagiosas con carga viral positiva de cualquiera de los integrantes de la pareja
- Consumo actual de tabaco, alcohol y otras drogas. Se realizará confirmación bioquímica de esta condición antes del inicio del ciclo de estimulación para ambos integrantes de la pareja.
- Antecedentes de falta de adherencia al tratamiento.

## 6. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO SEGÚN EL ANÁLOGO UTILIZADO

### a. CON AGONISTAS

Empleo de los agonistas de la GnRH en los protocolos largo, corto y ultracorto



### LARGO CON AGONISTAS

Comienza el día 21 del ciclo previo

- Durante 14 días aproximadamente:

Triptorelina (7 amp., 0,1mg/vial): 0,1mg/día ó

Leuprolide (14 mg-2,8 ml): 0,1 cc/día

En mujeres con baja reserva folicular se puede reducir la inhibición a la mitad, 2/3 o 1/4 de dosis.

- Comprobación de supresión ovárica ecográfica el día de inicio de la menstruación folículos < 10 mm y análisis de estradiol (Estradiol < 70 pg/ml).
- Se inicia la estimulación y se reduce el agonista a la mitad de dosis, a 1/4 de dosis o se suspende.
- Control ecográfico el día 2 o 3 de la estimulación y posteriormente según tamaño folicular o niveles hormonales cada 24 a 72hrs.

## CORTO CON AGONISTAS

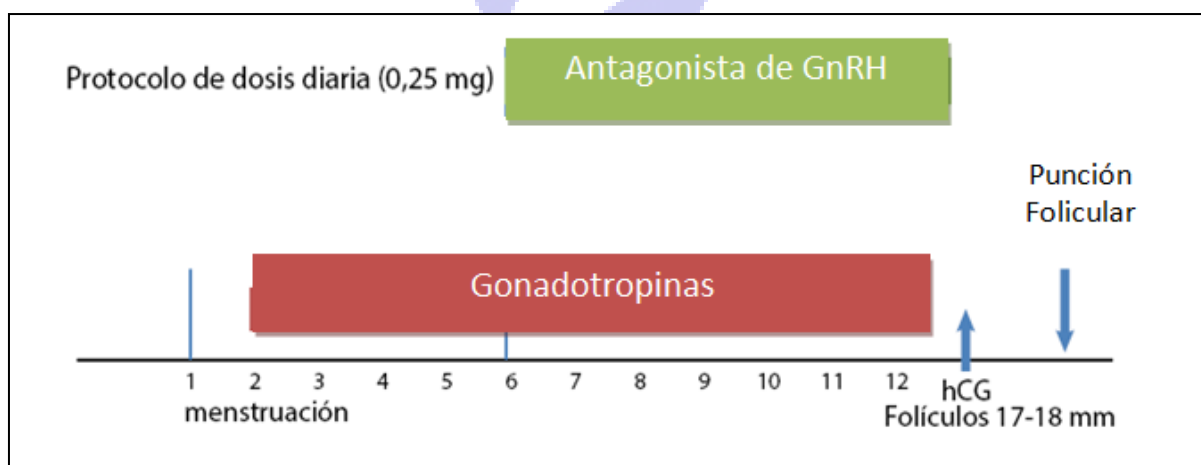
Comienza el día 1 a 3 del ciclo

Triptorelina 0,05 junto con estimulación (FSHu, FSHr, HMG, HMGup) ó

Leuprolide (14 mg-2,8 ml): 0,1 cc/día junto con estimulación (FSHu, FSHr, HMG, HMGup)

- . Comprobación de supresión ovárica ecográfica el día de inicio de la menstruación folículos < 10 mm y análisis de estradiol (Estradiol < 70 pg/ml).
- . Primer control ecográfico el día 2 o 3 de la estimulación y posteriormente según tamaño folicular cada 24 a 72hrs y según niveles de estradiol.
- . Se puede reducir el agonista a la mitad de dosis a partir de tercer día estimulación y se continúa de forma conjunta con las gonadotropinas hasta el final

### b. CON ANTAGONISTAS



### Empleo de los antagonistas de la GnRH

Comienza el día 2 o 3 del ciclo

- . Control ecográfico el día de inicio de la menstruación folículos < 10 mm y análisis de estradiol (Estradiol < 60 pg/ml).
- . Inicio de estimulación (FSHu, FSHr, HMG, HMGup) durante 10 días aprox.
- . Control ecográfico entre la 3<sup>ra</sup> y 5<sup>ta</sup> dosis de gonadotropinas



- . Al día 6 de estimulación ó cuando la medida de los folículos es > 13 mm se inicia también antGnRH (cetorelix 0,25 mg) hasta el día de administración de HCG (5 días aprox.).

## HCG

### Cuando tamaño folicular 18 mm

- . HCG recombinante 1 amp. 36 hrs. antes de la punción ó
- . HCG urinaria 2 amp. 36 hrs. antes de la punción

## DOSIS DE GONADOTROFINAS

EDAD (años)	DOSIS MIN. (UI)	DOSIS MÁX. (UI)
< 30	100	225
30 - 35	150	300
36 - 38	150	450
>39	225	450

## ESTIMULACIÓN OVARICA SEGÚN PERFIL DE LA PACIENTE

El objetivo de la estimulación ovárica controlada es lograr un número de ovocitos que se encuentre entre 8 y 12. La recuperación de un número menor a 5 ovocitos en FIV reduce de forma significativa las posibilidades de embarazo las cuales van descendiendo de forma marcada por cada ovocito menos que se obtenga. La evaluación de la reserva ovárica se realiza a través del recuento de folículos antrales, FSH y Estradiol en día 3 del ciclo y Hormona antimulleriana.

La obtención de un número mayor a 25 ovocitos también se relaciona con una menor tasa de embarazo.

### ALTA RESPUESTA

Edad < 30 años. SOP diagnosticado. SOP criterios incompletos.  
Antecedentes hiper-respuesta.

- Antagonistas Protocolo flexible
- Agonistas Protocolo largo con reducción de dosis

Estimulación FSH: 100-150 UI/d

Factores de ajuste de dosis: Edad < 25 años, IMC, dosis anteriores.

## **NORMORESPUESTA**

a) Edad < 35 años:

- Agonistas Protocolo largo con reducción de dosis
- Antagonista Protocolo flexible

Estimulación FSH: 150-225 UI/d y de ser necesario HMG  
Factores de ajuste de dosis: IMC, Dosis anteriores.

b) Edad > 35 años:

- Agonistas Protocolo largo con reducción de dosis
- Antagonista Protocolo flexible

Estimulación FSH: 225-300 UI/d + Estimulación LH (2:1-3:1)

FSHr: 225-300 UI/d + LH: 75 UI7d

FSHr: 150-225 UI/d + HMG ó HMGup: 150 UI/d

Factores de ajuste de dosis: IMC, Dosis anteriores.

## **BAJA RESPUESTA**

Diagnóstico de baja respuesta:

- FSH basales: > 9mUI/ml en al menos dos determinaciones.
- FSH < 9 mUI/ml con E2 > 70/ml día 3 del ciclo y en forma repetida
- Recuento de Folículos Antrales (FoA) < 5FoA (baja reserva folicular)
- Hormona anti-Mülleriana (AMH) < 1 ng/ml
- Recuperación de =< 3 ovocitos en una FIV previa con protocolo convencional
- Respuesta monofolicular en dos ciclos previos de estimulación para baja complejidad
- Antagonistas Protocolo flexible (1ª opción)
- Agonistas Protocolo largo minidosis (2ª opción)

Estimulación FSH 250-450 UI/d + Estimulación LH (2:1-3:1)

FSHr: 250-450 UI/d + LHR: 75-150 UI/d

FSHr: 175-300 UI/d + HMGup: 75-150 UI/d

CC + HMPUP 225-300 desde el día 2 de estimulación.

Factores de ajuste de dosis: Edad, FSH basal, recuento de folículos antrales, antecedentes de endometriosis, cirugía ovárica resectiva, IMC, Dosis anteriores.

### **CRITERIOS DE CANCELACIÓN**

Solo se financiarán aquellas TE en las que no exista riesgo de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHEO), entendiéndose por tal al menos una de las siguientes condiciones:

- Más de 20 folículos > 13-15 mm.
- Estradiol > 3.500 pg/ml (en la TE en fresco, dosificación el último día de la estimulación)
- Progesterona > 1.5 pg/ml. (dosificación el último día de la estimulación).
- Líquido en Fondo de saco de Douglas

En estos casos se deberá proceder a la vitrificación de gametos o embriones y transferencia en diferido.

En cuanto a la cancelación ante la baja respuesta y la consecuente financiación del ciclo de estimulación, solo se brindará cobertura de los módulos que corresponda, ante alguna de las siguientes situaciones:

- Al menos 3 folículos de 16 mm en paciente con reserva folicular normal.
- Respuesta monofolicular en paciente con reserva ovárica normal
- Estradiol menor a 200 pg/ml (dosificación el último día de estimulación)

### **PREVENCIÓN DE SHEO**

- Desencadenar la maduración final ovocitaria con agonistas de la GNRH, 2 amp. Triptorelina, si protocolo es con antagonistas.
- Administrar agonistas dopaminérgicos

ó

- Coasting:

Estradiol > 4000-5000 pg/ml. y/o más de 15-20 Folículos > 15 mm.

Se mantiene el análogo, suprimiendo las gonadotrofinas.

Tasa aceptable de éxitos si dura como máximo 2 días.

En estos casos se debe proceder a la vitrificación de ovocitos y/o embriones para la transferencia en ciclo posterior lo que mejora la receptividad endometrial.

## CRIOTRANSFERENCIA

### a) EN CICLO SUSTITUIDO

Supresión con Agonistas de la GnRh

-en fase lútea: dosis de depósito o diaria a partir del día 21-22 del ciclo previo.

Supresión con Antagonista de la GnRh

-en fase folicular el primer día del ciclo durante 7 días.

Ecografía con la menstruación comprobando LE y reposo ovárico, e iniciar preparación endometrial con:

Valerato de estradiol 1mg:

Protocolo en dosis ascendente: 2mg/d, desde el día 3-6; 4mg/d, desde día 7-10; 6 mg/d desde el día 11 en adelante.

Protocolo de dosis fija: 6mg/d desde el inicio de la preparación endometrial pudiendo no requerir supresión previa con Agonista en ciclo previo.

Estradiol transdérmico: dosis de inicio 200.

Ecografía: ideal aspecto trilaminar y grosor > 6-7 mm, en día 11-12.

Si el endometrio es < 6 mm, se incrementará la dosis de estradiol. De persistir el grosor endometrial < 6 valorar cancelar del ciclo.

Progesterona 600 a 800 mg/día, se iniciará entre 2 y 5 días antes de la transferencia.

Si el test de embarazo es positivo, el tratamiento se mantiene hasta la semana 8 a 12 de embarazo, disminuyendo en las 1-2 últimas semanas a la mitad de dosis.

### b) EN CICLO NATURAL

Se sugiere en pacientes menores de 35 años con ciclos regulares.

Seguimiento folicular sin preparación endometrial con estrógenos e inducción de la ovulación con HCG con folículo de 17-18 mm o control de ovulación espontánea.

Ecografía: ideal aspecto trilaminar y grosor > 6-7 mm.

Si el endometrio es < 6 mm, valorar cancelar y realizar criotransferencia en ciclo sustituido.

Progesterona 600-800 mg/d a partir del día de la punción.

## ESTIMUACION OVARICA EN DONANTES DE OVOCITOS

Agonistas Protocolo largo con reducción de dosis

- Antagonista Protocolo flexible

Actividad FSH: 150-225 UI/d

Factores de ajuste de dosis: IMC, Dosis anteriores.

De realizarse ciclo con antagonistas se aconseja programar la punción con 0,2 mg de triptorelina lo cual reduce el riesgo de SHEO.

## PREPARACION ENDOMETRIAL DE LA RECEPTORA DE OVULOS EN CICLO SUSTITUIDO

- *Mujeres con función ovárica*

Supresión con Agonistas de la GnRh

- en fase lútea: dosis de depósito o diaria a partir del día 21-22 del ciclo previo.

Supresión con Antagonista de la GnRh

- en fase folicular el primer día del ciclo durante 7 días.

- *En mujeres sin función ovárica no sería necesario la supresión hipofisaria previa.*

Preparación estrogénica

Entre 10 y 50 días máximo.

Vía oral: Valerato de estradiol

Dosis fija de 6 mg /día o dosis escalonada.

Vía cutánea: Valerato de estradiol 0,2-0,4 mg/día.

Administración de progesterona: Estará condicionado por el día de la donación.

## 7. CRITERIOS PARA LA TRANSFERENCIA DE EMBRIONES

Transferencia de un embrión:

- < 30 años con más de una mórula o blastocisto de calidad óptima en primera FIV.
- < 35 años con más de una mórula o blastocisto de calidad óptima con ciclo previo de FIV exitoso.
- Ante causas médicas que proscriban el embarazo múltiple
- Independientemente de la edad con más de un blastocisto de calidad óptima en ciclo de ovodonación (en primer transferencia)

Transferencia de tres embriones:

- Embriones de calidad III según clasificación de Consenso de Estambul
- 38 años con fallo previo de TRA de alta complejidad, y con menos de 3 embriones de buena calidad (Grado I y II)

No se podrán transferir 3 embriones en estadio de blastocistos.

Criopreservación:

- a) El FNR financiara la criopreservación por vitrificación de embriones en estadio de clivado a partir de día tres (D3), clase I y/o II de la clasificación del Consenso de Estambul. Los embriones en D3 clase III deberán dejarse en cultivo hasta D5-6 y solo serán pasibles de criopreservación con cobertura financiera del FNR aquellos embriones que evolucionen a blastocistos.
- b) Los blastocistos de grado 1 o de expansión muy temprana en D5 (donde el blastocele es apenas incipiente) se deberán mantener en cultivo hasta D6 para observar si desarrollan un blastocisto que cumpla los criterios de criopreservación descritos en el apartado (a). No será de cobertura financiera del FNR la criopreservación de blastocistos en D6 de grado de expansión 1.

Situaciones que se aparten de lo establecido podrán plantearse al equipo médico del FNR, desde donde se analizarán las particularidades del caso.

## 8. AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

La duración de la infertilidad deberá documentarse mediante fotocopia de historia clínica de la paciente o bien mediante resumen de historia clínica del médico tratante de la Institución de Asistencia de la paciente donde conste, además de la duración de la infertilidad, los estudios y tratamientos realizados.

La vigencia de los exámenes de laboratorio de no deberá exceder los seis meses al momento de la solicitud de cobertura por parte del FNR.

### REQUISITOS EN LA MUJER

- Dosificaciones hormonales del 3er día del ciclo: FSH, LH y Estradiol
- Dosificación de Progesterona día 21 del ciclo en mujeres con ciclos regulares
- Hormona Antimulleriana
- Exudado vaginal con búsqueda de Micoplasma, Ureoplasma y Clamidia
- Valoración de la reserva ovárica:

Conteo folicular entre los días 2 y 4 del ciclo (Fo entre 2 – 10 mm)

- Conteo < 5 Fo: Baja respuesta
- Conteo > 16 Fo: Alto riesgo SHO

Dosificación FSH

- FSH > 9: Baja respuesta
- FSH < 10 con E2 > 70: Baja respuesta

Hormona Antimulleriana

- HAM < 0.3: Baja respuesta
- HAM > 3.75: Alto riesgo de Hiperestimulación ovárica

En pacientes con Insuficiencia ovárica prematura se debe solicitar:

- Cariotipo, Valoración del X frágil
- Estudios hormonales optativos: TSH, Prolactina, Andrógenos
- Rutinas Preoperatorias: Glicemia, Grupo sanguíneo y Rh, Hemograma, Creatininemia, Crasis, Orina
- Histerosalpingografía o Histerosonografía
- La Histeroscopia solo se pide en los siguientes casos: Ante dudas diagnósticas o por hallazgos de patología en la HSG o Histerosonografía
- Laparoscopia en caso de dudas diagnósticas
- Estudios de enfermedades infecciosas trasmisibles: VDRL, HIV, VHB y VHC

- Estudio de trombofilias en caso de:
  - o Antecedentes personales que sugieran riesgo de trombofilias
  - o Antecedentes familiares de trombofilias
- En caso de que esté indicado solicitar: ACA, APA, Proteína C y S, Factor V de Leyden, MTHFR

## REQUISITOS EN EL VARÓN

- Espermatograma con Swim-up. Si este estudio demuestra un factor masculino severo, se solicitará cariotipo
- En pacientes con azoospermia u oligospermia severa se debe solicitar:
  - o FSH y testosterona para descartar hipogonadismo
  - o Estudio citogenético y mutaciones asociadas a fibrosis quística
- Espermocultivo si hay leucocitosis en espermograma
- Biopsia testicular para confirmar azoospermia secretora, en ese caso se debe criopreservar el material de biopsia
- Indicadores de alteración de la cromatina espermática cuando corresponda

Por último se recuerda que:

Se considerará un INTENTO COMPLETO cuando:

- Se realice la indicación y retiro de Farmacia de HCG recombinante, urinaria o Triptorelina para cierre de ciclo.
- Se cancele el módulo de inducción en dos oportunidades consecutivas en alguna de las etapas (por indicación de ginecólogo tratante) previo al retiro de HCG/Triptorelina de cierre.
- En aquellos casos en que la cancelación sea por causa no médica.

En virtud de lo anteriormente expuesto el FNR autorizará el pago de hasta dos INTENTOS INCOMPLETOS por ciclo de estimulación con el consiguiente pago de los Módulos de Inducción y Gastos de Administración en cada oportunidad siempre que corresponda. En estos casos se realizará la devolución de copago correspondiente a los módulos restantes no efectuados.

En caso de cancelar la inducción en dos oportunidades en forma consecutiva para proceder a un nuevo inicio se deberá solicitar un nuevo Ciclo de Estimulación que corresponderá al SEGUNDO ó TERCER INTENTO.



- Para acceder a la cobertura financiera del Tratamiento de Reproducción Asistida es requisito indispensable haber administrado medicación únicamente dispensada por parte del FNR. En caso de constatar la administración de medicación por fuera de la entregada por parte del FNR se procederá al no pago del procedimiento.
- De constatarse en el control médico de realización la existencia de medicación excedente (entregada a la paciente y que no haya sido utilizada) se solicita que la misma sea devuelta a la Farmacia del FNR.

## 9. SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

El FNR realizará una revisión periódica (según el número de casos realizados) de las variables del laboratorio (tasa de fertilización y división embrionaria, calidad de los embriones, tasa de implantación, sobrevivida luego de la vitrificación, atresia luego de ICSI) y clínicas (número de embriones transferidos, tasa de embarazo y aborto, tasa de embarazo múltiple) para ser comparadas con los estándares mínimos establecidos por el FNR. (Tasa de fertilización > 60%; tasa de división > 80%, tasa de embarazo > 20% por transferencia, tasa de embarazo múltiple < 25%, entre otros).

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Libro Blanco Sociosanitario. La infertilidad en España: Situación Actual y Perspectivas. 2013.
2. te Velde ER, Eijkemans R, HDF Habbema HDF. Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. *The Lancet* 2000, 355:1928–29
3. Cobo A, Garrido N, Pellicer A, Remohí J. Six years' experience in ovum donation using vitrified oocytes: report of cumulative outcomes, impact of storage time, and development of a predictive model for oocyte survival rate. *Fertil Steril* 2015, 104:1426-34.
4. Registro de la Red Latinoamericana de Reproducción asistida. 2011, 2012.
5. Development of clinical priority Access criteria for assisted reproduction and its evaluation on 1386 infertile couples in New Zealand. Wayne R. Gillett, John C. Peek, and G. Peter Herbison. *Human Reproduction*, Vol.27, No.1 pp. 131–141, 2012.
6. Social determinants of human reproduction. The ESHRE Capri Workshop Group *Human Reproduction* Vol.16, No.7 pp. 1518–1526, 2001.
7. Code of practice for assisted reproductive technology units. Fertility Society of Australia Reproductive Technology Accreditation Committee (revised March 2014)
8. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. A.P. Ferraretti , A. La Marca, B.C.J.M. Fauser, B. Tarlatzis ,G. Nargund, and L. Gianaroli on behalf of the ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. *Human Reproduction*, Vol.26, No.7 pp. 1616–1624, 2011.
9. The diversity of regulation and public financing of IVF in Europe and its impact on utilization. K. Berg Brigham, B. Cadier, and K. Chevreur. *Human Reproduction*, Vol.28, No.3 pp. 666–675, 2013.
10. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care Jacky Boivin, Laura Bunting, John A.Collins and Karl G.Nygren. *Human Reproduction* Vol.22, No.6 pp. 1506–1512, 2007
11. Ethically acceptable prioritisation of childless couples and treatment rationing: "Accountability for reasonableness". Ha°kan Lindstro"ma, Susanne Waldau b. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 139 (2008) 176–186.
12. Assisted Reproductive Technologies Review. Suzanne Dyer, Alison Griffiths, Simon Eckermann and Sarah Lord. NHMRC Clinical Trials Centre Sydney, Australia, February 2006.
13. Assesment and treatment for people with fertility problems. NICE clinical guideline 156. NICE; 2013:  
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/guidance-fertility-pdf>

14. Fraquhar C. Coverage policy for IVF in New Zeland.
15. National women`s Health. Auckland. Eligibility For Public Funded Treatment. <http://www.medicareaustralia.gov.au/provider/pbs/drugs1/ivf-gft.jsp>.
16. Status of public funding for in vitro fertilization in Canada and Internationallu. Envirenmental Scan. Issue 14: CADTH; 2010.
17. Lopez A, Gluovsky D., Pichón-Riviere A., Augustovski F., García Martí S., Alcaraz A., Bardach A, Ciapponi A., Rey-Ares L., Tratamientos de Reproducción Asistida. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Reporte rientado a la formulación de políticas de cobertura N° 007, Buenos Aires, Argentina. Octubre 2014. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)
18. Normas para la acreditación de centros de Reproducción Asistida y sus laboratorios de Embriología y Andrología. Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. Versión 14, revisada por el Comité Acreditador Vigencia: desde Mayo del 2011.
19. Normas para la acreditación de centros de reproducción asistida. Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMER). Comité de Acreditaciones 2013. Jorge Blaquier, Sebastian Gogorza, Marcos Horton, Alejandro Gustavo Martinez, Carlos Morente, Sergio Papier. Versión 11, aprobada por CD en Marzo 2014.
20. Recomendaciones y guías para la implementación de un programa integral de Técnicas de Reproducción Humana Asistida en el Sistema de Salud Argentino (Ley 26.862, decreto reglamentario 956/2013, Proyecto de Reforma del Código Civil en materia de TRHA y una futura Ley Especial de TRHA).
21. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. Steptoe PC, Edwards RG. Lancet 1976; 1:880.
22. Birth after the reimplantation of a human embryo. Steptoe PC, Edwards RG. Lancet 1978; 2:366.
23. The costs to the NHS of multiple births after IVF treatment in the UK. Ledger WL, Anumba D, Marlow N, et al. BJOG 2006; 113:21.
24. Multivariate analysis of factors affecting probability of pregnancy and live birth with in vitro fertilization: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. Baker VL, Luke B, Brown MB, et al. Fertil Steril 2010; 94:1410. [http://www.cdc.gov/art/ART2010/PDFs/ART\\_2010\\_National\\_Summary\\_Report.pdf](http://www.cdc.gov/art/ART2010/PDFs/ART_2010_National_Summary_Report.pdf).
25. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. N Engl J Med 2009; 360:236. [https://www.sartcorsonline.com/rptCSR\\_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID=0](https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID=0) (Accessed on December 10, 2013).
26. Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis. Hull MG. Int J Gynaecol Obstet 1994; 47:99.
27. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. JAMA 1992; 268:1275.

28. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FJ, et al. *Fertil Steril* 2003; 79:482.
29. One last chance for pregnancy: a review of 2,705 in vitro fertilization cycles initiated in women age 40 years and above. Klipstein S, Regan M, Ryley DA, et al. *Fertil Steril* 2005; 84:435.
30. Outcome of in vitro fertilization in women 45 years and older who use autologous oocytes. Spandorfer SD, Bendikson K, Dragisic K, et al. *Fertil Steril* 2007; 87:74.
31. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. *Fertil Steril* 1991; 55:784.
32. Future in vitro fertilization pregnancy potential of women with variably elevated day 3 follicle-stimulating hormone levels. Martin JS, Nisker JA, Tummon IS, et al. *Fertil Steril* 1996; 65:1238.
33. Taking a basal follicle-stimulating hormone history is essential before initiating in vitro fertilization. Roberts JE, Spandorfer S, Fasouliotis SJ, et al. *Fertil Steril* 2005; 83:37.
34. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, et al. *Fertil Steril* 2003; 79:1091.
35. A comparison of 13 different immunometric assay kits for gonadotropins: implications for clinical investigation. Taylor AE, Khoury RH, Crowley WF Jr. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:240.
36. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. *Fertil Steril* 1995; 64:991.
37. Assessment of ovarian reserve--should we perform tests of ovarian reserve routinely? Maheshwari A, Fowler P, Bhattacharya S. *Hum Reprod* 2006; 21:2729.
38. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, et al. *Hum Reprod* 2007; 22:766.
39. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. Gnath C, Schuring AN, Friol K, et al. *Hum Reprod* 2008; 23:1359.
40. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. *Fertil Steril* 2009; 91:705.
41. Value of antimüllerian hormone as a prognostic indicator of in vitro fertilization outcome. Reichman DE, Goldschlag D, Rosenwaks Z. *Fertil Steril* 2014; 101:1012.

42. The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, et al. *Hum Reprod Update* 2014; 20:560.
43. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. *Hum Reprod Update* 2006; 12:685.
44. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, et al. *Hum Reprod Update* 2013; 19:26.
45. Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. Arce JC, La Marca A, Mirner Klein B, et al. *Fertil Steril* 2013; 99:1644.
46. Efficient vitrification for cryopreservation of human oocytes and embryos: The CryoTop method. Kuwayama M. *Highly. Theriogenology* 67, 73-80, 2007.
47. Contribution from 11th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI) 'Celebration - 30 years of IVF' and Serono Symposia International Foundation Vitrification of human blastocysts: an update. Juergen Liebermann. Vol. 19 Suppl. 4 2009 *Reproductive BioMedicine Online*; [www.rbmonline.com/Article/4328](http://www.rbmonline.com/Article/4328) on web 10 June 2009
48. Are programmable freezers still needed in the embryo laboratory? Review on vitrification. Dr Gábor Vajta. Vol 12 No 6. 2006 779-796 *Reproductive BioMedicine Online*; [www.rbmonline.com/Article/2209](http://www.rbmonline.com/Article/2209) on web 11 April 2006
49. Blastocyst development after vitrification of multipronucleate embryos using the flexipet denuding pipette (FDP). Liebermann, J., Tucker, M.J., Graham, J., Han, T., Davis, A., and Levy, M. (2002). *RBMOnline* 4, 146-150.
50. The potential importance of vitrification in reproductive medicine. Minireview. Liebermann, J., Nawroth F, Isachenko V, Isachenko E, Rahimi G, and Tucker, M.J. (2002) *Biol Reprod* (in press).
51. Manual de Procedimientos Laboratorio de Reproducción Asistida. REDLARA. 2006.