



**FONDO NACIONAL
DE RECURSOS**

Medicina Altamente Especializada

Técnicas de Reproducción Humana Asistida de Alta Complejidad

Reporte de resultados

Fondo Nacional de Recursos

Unidad de Evaluación

Autores:

Dr. Abayuba Perna, Dra. Natalia Piñeiro, Dr. Daniel Pedrosa

Julio 2024

Contenido

ABREVIATURAS	2
INTRODUCCIÓN	2
ANTECEDENTES	3
OBJETIVOS	4
a) General	4
b) Específicos	4
METODOLOGÍA	5
BASES DE DATOS	5
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	6
RESULTADOS	7
1. Descripción de la población	7
2. Descripción de las clínicas de fertilidad	11
3. Resultados de las clínicas: según tipo de técnica y grupo etario, procedencia de gametos (Outcomes principales: embarazo ecográfico y Nacido Vivo)	13
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	18
ANEXO	23
BIBLIOGRAFÍA	28

ABREVIATURAS

CEM: Centro de Esterilidad Montevideo

CERHIN: Centro de Reproducción Humana

CSA: Clínica Suizo Americana

FIV: Fertilización in-vitro

FNR: Fondo Nacional de Recursos.

ICSI: Inyección intracitoplasmática de espermatozoides

ICMART: International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies

NV: Nacido Vivo

P/T: parto/transferencia

RAAC: Reproducción Humana Asistida de Alta Complejidad

Red Lara: Red Latinoamericana de Reproducción Asistida

RHA Reproducción Humana Asistida

SEF: Sociedad Española de Fertilidad

INTRODUCCIÓN

La infertilidad es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la patología del sistema reproductor caracterizada por la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales no protegidas. ⁽¹⁾

Las técnicas de alta complejidad son aquellos procedimientos que incluyen la manipulación de gametos, o embriones humanos para generar el embarazo. Entre las técnicas incluidas se encuentra la fertilización in-vitro (FIV) y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), transferencia de embriones y crio preservación de los mismos, la donación de ovocitos y embriones y el tratamiento de útero subrogado. ^(1,2) En el año 2015 se reglamentó el acceso a las técnicas de reproducción humana asistida de alta

complejidad en el Uruguay. La Ley N° 19.167/013, los Decretos N° 84/015 y N° 46/017, reglamentaron la financiación de las mencionadas técnicas. ⁽³⁾

Para el acceso a la cobertura las pacientes deberán tener una edad mayor de 18 y menor de 40, y deben cumplir con los criterios establecidos en la normativa de cobertura financiera. ⁽²⁾

El 17 de agosto del 2020, mediante Decreto del Poder Ejecutivo se modifica la accesibilidad a las técnicas de Reproducción Humana Asistida, eliminado el incremento de los copagos según número de intentos, permitiendo un mayor alcance de la población objetivo. ⁽⁴⁾ Son tres las clínicas de fertilidad habilitadas en 2015 por el Ministerio de Salud Pública, a realizar procedimientos financiados por el Fondo Nacional de Recursos; Clínica Suizo Americana (CSA), Centro de Esterilidad Montevideo (CEM), y Centro de Reproducción Humana (CERHIN).

ANTECEDENTES

En el año 2017 se realizó un primer reporte de resultados de las Técnicas de Reproducción Asistida financiadas por el FNR. La misma incluyó a todas las pacientes que hubieran hecho uso de las técnicas en el periodo desde el 1 de Julio de 2015 hasta el 31 de mayo de 2016 que incluyó un total de 542 mujeres que comenzaron al menos un ciclo de estimulación. ⁽⁵⁾

Metodológicamente se trató de dos cohortes de pacientes, cohorte gestaciones (N mujeres=542) y cohorte parto (N mujeres = 112), que permitieran comparar con resultados internacionales del número de embarazos y de partos atribuibles a las técnicas de Reproducción Humana Asistida. Como resultado de la evaluación se evidenció que no existían diferencias significativas en ninguna de las cohortes de pacientes en

comparación con registros internacionales ⁽⁵⁾ siendo la tasa de parto/transferencia estimada de 0,29.

Para el segundo informe se incluyó un periodo de tiempo mayor que abarca los primeros 4 años de financiación de la tecnología (desde julio 2015 hasta el 31 de marzo del 2019). Se autorizaron en dicho periodo un total de 3264 inicios de tratamientos, manteniéndose estable la tasa de parto / transferencia en 0,29.

A partir del año 2023 se comenzó la evaluación sistemática anual (la primera comprendió el período 2015 – 2022).

Para la presente evaluación se incluyen 9 años de experiencia adquirida en la tecnología de RAAC, y comprende el periodo desde mayo 2015 a diciembre 2023.

OBJETIVOS

a) General

Conocer los principales resultados de las técnicas de reproducción humana asistida de alta complejidad en el Uruguay financiadas por el Fondo Nacional de Recursos desde el inicio de la cobertura.

b) Específicos

- Caracterizar a las mujeres que hicieron uso de las técnicas de RHA (solicitud de cobertura aprobada) desde el inicio de cobertura hasta diciembre de 2023.
- Conocer los principales resultados en forma global y por clínica considerando como outcomes principales los partos y nacidos vivos.

METODOLOGÍA

El presente es un estudio observacional retrospectivo, de una cohorte de pacientes usuarias de los procedimientos de RHA.

De acuerdo a los objetivos específicos planteados se consideraron dos puntos de corte temporales diferentes: para el 1er objetivo se tomaron aquellas mujeres incluidas en la cobertura financiera de las técnicas de reproducción humana asistida, desde el inicio de la cobertura en abril de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2023. Para el análisis del segundo objetivo se evaluaron los partos y nacidos vivos producto de las técnicas de reproducción humana asistida realizadas hasta el 31 de marzo de 2023 (nacidos vivos hasta diciembre de 2023).

Por normativa del FNR, por cada mujer se puede autorizar solo una solicitud de inicio de tratamiento; por lo cual existe una equivalencia numérica entre solicitudes de inicio de tratamiento y número de mujeres.

La caracterización de la población se realizó considerando las solicitudes autorizadas.

Para evaluar los resultados de las técnicas de reproducción, consideramos como “outcomes” principales los partos y los nacidos vivos (NV), en forma secundaria se calcularon la proporción de embarazos ecográficos por transferencia.

BASES DE DATOS

Los datos utilizados para la presente evaluación fueron obtenidos de los siguientes formularios: a) solicitud de inicio de tratamiento, b) solicitud de ciclo de estimulación, c) realización de ciclo de estimulación, d) solicitud de

transferencia de embriones, e) realización de transferencia de embriones, f) evaluación de transferencia de embriones y g) resultado de transferencia de embriones. Los datos fueron ingresados al sistema informático del FNR desde los formularios en papel o ingresados por las clínicas en el portal del FNR (<https://portal.fnr.gub.uy>). Cada formulario generó una base de datos, las cuales fueron exportadas individualmente. Se realizó un proceso de pegado secuencial, tomando como unidad cada mujer y en la cual se reconstruyó la secuencia de ciclos y transferencias en forma secuencial y longitudinal. El proceso de pegado fue controlado en cada etapa a fin de garantizar la correcta generación de la base de datos maestra. Los datos de nacidos vivos fueron complementados con información provista por Estadísticas Vitales del Ministerio de Salud. Se solicitó datos de los recién nacidos de las pacientes en tratamiento incluidas en nuestra población, los datos se cruzaron en base al número de cédula materno. Los referidos datos fueron cruzados con la información de las bases de datos del FNR, y pegados aquellos casos que correspondieron a productos de gestación de tratamientos de RAAC mediante una estimación temporal entre fecha de transferencia y fecha de parto. Para atribuir el parto a una transferencia financiada por el FNR se consideró como criterio temporal una ventana de tiempo de entre 22 y 44 semanas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo se calcularon según el tipo de variables, medias, medianas, proporciones y tasas con sus intervalos de confianza al 95 % utilizando el método de Poisson. Se utilizó el software estadístico STATA 16 (Texas, USA).

RESULTADOS

1. Descripción de la población

En el período considerado ingresaron 6361 solicitudes de inicio de tratamiento, de las cuales se autorizaron 5653 (88,9 %), no se autorizaron 511 solicitudes (8 %) y quedaron pendientes de información 197 (3,1 %).

Considerando las 5653 autorizaciones referidas en el periodo, la media de edad de las mujeres al momento de la solicitud fue de 36,3 años con un rango de presentación que va desde los 18 a los 54 años.

El año con mayor número de mujeres incluidas en las técnicas fue el 2016 con 814 mujeres (14,4 %), seguido por el 2017 con 673 (11,9 %) y el año 2022 con 666 (11,8 %) (Tabla 1).

Tabla 1 - Mujeres con solicitudes de inicio autorizadas por año

Año	Numero mujeres	Porcentaje %
2015	596	10,5
2016	814	14,4
2017	674	11,9
2018	571	10,1
2019	623	11,0
2020	522	9,2
2021	594	10,5
2022	666	11,8
2023	593	10,5
Total	5653	100,0

Procedencia y frecuencia de uso de la tecnología.

Según el Instituto Nacional de Estadística la población total de mujeres en rango etario en 20 y 54 años es de 778.472 mujeres. ⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾ Asumiendo una población nacional estable en el período 2015 – 2023, si ajustamos el número

de mujeres aprobadas en función de la cantidad de mujeres en el rango etario reproductivo por departamento, encontramos que aproximadamente 7,26 mujeres cada 1.000 hicieron uso de las técnicas de Reproducción Humana Asistida en el período considerado, existiendo amplia variabilidad entre departamentos (2,10-8,9 cada 1.000 mujeres). Los departamentos de Montevideo, Maldonado y Canelones son los que tiene tasas de uso más altas, mientras que en los departamentos de Artigas y Salto se observaron las más bajas (Tabla 2).

Cuando se agrupa esta información vemos que 51,9 % de las solicitudes son de Montevideo, mientras el 48,1 % restante son del interior del país.

Tabla 2 - Distribución de solicitudes y tasa de mujeres solicitantes por departamento

Departamento	Frecuencia	Población de mujeres (20 y 54 años)	Tasa Mujeres Solicitantes/ Población*1000
SAN JOSE	179	24369	7,3
COLONIA	205	27437	7,5
MALDONADO	320	39714	8,01
MONTEVIDEO	2934	330684	8,9
CANELONES	963	123342	7,8
SORIANO	120	17872	6,7
ROCHA	93	15168	6,13
LAVALLEJA	64	12887	4,97
FLORIDA	88	14726	6,00
RIVERA	122	23645	5,15
TREINTA Y TRES	48	10804	4,44
FLORES	24	5483	4,3
CERRO LARGO	90	18666	4,8
PAYSANDU	108	24888	4,33

RIO NEGRO	49	11774	4,16
DURAZNO	49	12387	3,96
TACUAREMBO	80	20244	3,95
ARTIGAS	49	16402	2,98
SALTO	59	27980	2,10
Total	5653	778472	7,26

De las 5653 mujeres con solicitud inicial autorizada, 4770 (84,4 %) proceden de prestadores de asistencia sanitaria del subsistema privado (Prestadores de atención Integral, Seguro Sanitarios (No Fonasa), o Prestadores de atención Integral pertenecientes a la Federación Médica del Interior).

El restante total de 883 mujeres (15,6 %) tuvieron como prestador de origen, alguno de los efectores de asistencia sanitarias del subsistema público (Administración de Servicios de Salud del Estado, Hospital de Clínicas, Dirección de Sanidad de las Fuerzas Armadas, Hospital Policial) (Tabla 3).

Tabla 3 - Distribución de pacientes según prestador de origen del sistema salud.

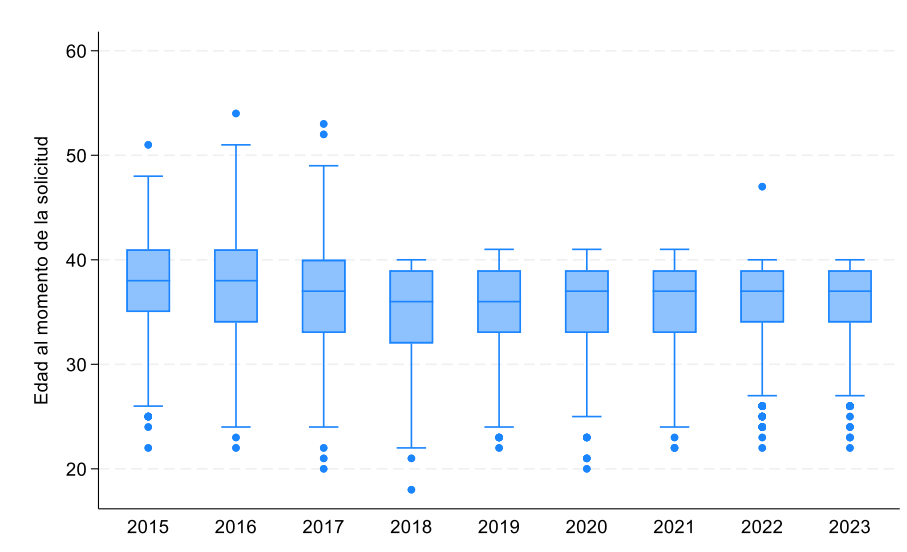
Procedencia del prestador	Frecuencia	%
Privado	4770	84,4
Público	883	15,6
Total	5653	100

La media de edad de presentación ha variado a lo largo del periodo, disminuyendo en los primeros años de inicio de la cobertura, y con un ligero aumento los últimos 3. (Tabla 4) (Gráfico 1).

Tabla 4 - Media edad al momento de la solicitud según el año

	Media edad (años)
2015	37,6
2016	37,4
2017	36,3
2018	34,9
2019	35,5
2020	35,7
2021	35,9
2022	36,2
2023	35,9

Gráfico 1 - Medianas de edad de las mujeres según año



A partir del 27 de febrero del 2017, finalizó el período transitorio de 24 meses establecido en el decreto 84/015 que establecía como límite superior de edad los 60 años. Mediante el Decreto 46/017 se establece que como límite superior los 40 años para el acceso a la cobertura financiera del FNR.

La distribución por estratos de edad al momento de la solicitud inicial se describe en la Tabla 5.

La proporción de mujeres en el estrato mayor a 39 años, decrece de un 40 % en el año 2015, a un 23,5 para el año 2022.

Durante el 2015 y 2016 esta categoría (mayores de 39 años), fue la que contaba con mayor proporción de mujeres, para pasar a partir del 2017 a ser la de menor proporción. A partir de dicho año la categoría de entre 35 y 39 años es la que concentra la mayor cantidad de mujeres, seguida de la categoría de menores de 35 años.

Tabla 5 - Distribución según estratos de edad por año

	2015 N (%)	2016 N (%)	2017 N (%)	2018 N (%)	2019 N (%)	2020 N (%)	2021 N (%)	2022 N (%)	2023 N (%)	Totales N (%)
< 35 años	138 (23,1)	212 (26,0)	210 (31,2)	218 (38,1)	213 (34,1)	171 (32,7)	189 (31,8)	182 (27,3)	185 (31,2)	1718 (30,4)
35-39 años	219 (36,7)	283 (34,7)	281 (41,7)	266 (46,5)	298 (47,8)	252 (48,3)	273 (46,0)	324 (48,7)	279 (47,1)	2475 (43,8)
> 39 años	239 (40,1)	319 (39,1)	183 (27,1)	87 (15,2)	112 (17,9)	99 (19,0)	132 (22,2)	160 (24,0)	129 (21,7)	1460 (25,8)
Totales	596 (100)	814 (100)	674 (100)	571 (100)	623 (100)	522 (100)	594 (100)	666 (100)	593 (100)	5563 (100)

2. Descripción de las clínicas de fertilidad

Caracterización según elección de clínica y según edad.

Con respecto a la elección de clínica de fertilidad, considerando el total de mujeres (N 5653) con solicitud autorizada: en 4306 casos se optó por CEM, 953 mujeres por Clínica Suizo Americana; y 394 por CERHIN.

Tabla 6 - Elección de clínica de fertilidad en todo el periodo (2015-2023)

	Frecuencia	Porcentaje %
CEM	4306	76,2
CSA	953	16,9
CERHIN	394	6,9

La evolución temporal desde el inicio de cobertura de la tecnología muestra que hay una tendencia mantenida en la elección de una de las clínicas de RHA como se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7 - Descripción temporal de elección de una primera clínica de fertilidad

	2015 N (%)	2016 N (%)	2017 N (%)	2018 N (%)	2019 N (%)	2020 N (%)	2021 N (%)	2022 N (%)	2023 N (%)	Totales N (%)
CEM	383 (64,2)	618 (75,9)	522 (77,4)	452 (79,1)	503 (80,7)	410 (78,5)	449 (75,5)	492 (73,9)	477 (80,4)	4306 (76,2)
CSA	136 (22,8)	131 (16,0)	113 (16,8)	82 (14,2)	89 (14,3)	84 (16,1)	94 (15,8)	137 (20,5)	87 (14,7)	953 (16,9)
CERHIN	77 (12,9)	65 (7,9)	39 (5,8)	37 (6,5)	31 (4,9)	28 (5,3)	51 (8,6)	37 (5,6)	29 (4,9)	394 (6,9)
Totales	596 (100,0)	814 (100,0)	674 (100,0)	571 (100,0)	623 (100,0)	521 (100,0)	594 (100,0)	666 (100,0)	593 (100)	5653 (100,0)

Perfil de edad presentados por las clínicas.

La distribución por clínica según rango etario se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 8 - Clínicas según rango etario

	<35 años	35-39 años	>39 años	Total
CEM	1295 (30,1 %)	1925(44,7 %)	1086 (25,2 %)	4306 (100 %)
CSA	311 (32,6 %)	399 (41,9 %)	243 (25,5 %)	953 (100 %)
CERHIN	112 (28,4 %)	151 (38,3 %)	131 (33,3 %)	394(100 %)
Total	1718 (30,4 %)	2475 (43,8 %)	1460 (25,8 %)	5653(100 %)

En las 3 clínicas predominan el tramo etario 35 – 39 años.

La Clínica Suizo Americana es la que concentra mayor porcentaje de mujeres menores a 35 años, siendo el 32,6 % de las presentadas desde dicha clínica;

mientras que la clínica Cerhin presenta el mayor porcentaje de mujeres mayores de 39 años con un 32,3 % del total de las mujeres.

Cambios de clínicas.

Se analizó la movilidad de pacientes entre las clínicas de reproducción, considerado aquellas mujeres que optaban por cambiar la clínica en algún momento del proceso asistencial, sea entre la solicitud inicial, los ciclos de estimulación y/o las transferencias embrionarias.

El porcentaje global de cambio de clínica entre las 5653 mujeres fue de 4,2 %, El Centro de Reproducción Humana (CERHIN) presentó un porcentaje de cambio de pacientes hacia otra clínica de 14,9 %, la Clínica Suizo Americana (CSA) de 16,1 %, mientras que Centro de Esterilidad Montevideo (CEM) presentó un 0,6 %.

3. Resultados de las clínicas: según tipo de técnica y grupo etario, procedencia de gametos (Outcomes principales: embarazo ecográfico y Nacido Vivo).

Hasta el 31 de marzo de 2023, a un total de 3883 mujeres se le realizó al menos un ciclo de estimulación, habiendo 5726 ciclos realizados lo que significa un promedio de 1,47 ciclos realizados, por mujer. De los ciclos realizados (excluyendo los ciclos de ovodonación), 4464 fueron ciclos completos (92 %) y 388 fueron ciclos incompletos (8 %).

El total de transferencias registradas en el período fue de 6811, de las que 3230 fueron de embriones en fresco y 3581 de embriones criopreservados (transferencias diferidas).

Del total de las 6811 transferencias, en el 85,3 % de los casos el origen de los

gametos femeninos fueron ovocitos propios, mientras que en el 14,7 % (1004 transferencias) se trató gametos femeninos donados (ovodonación).

Se registraron un total de 2071 partos del total de transferencias de embriones en mujeres que utilizaron alguna de las técnicas de reproducción asistida, de ellos en 301 (14,5 %) correspondieron a embarazos múltiples lo que se traduce en un total de 2373 nacidos vivos producto de las técnicas de RHA.

La distribución porcentual de los NV según clínica de origen fue de 80,7 % al CEM, el 14,1 % a la CSA y el 5,2 % al CERHIN.

Transferencias Embrionarias (Global). Tasa de Parto/Transferencia (P/T)

Del total de 6811 transferencias embrionarias registradas desde el inicio de la cobertura, el 33 % corresponde a mujeres menores de 35 años, el 44,5 % al grupo etario de entre 35 y 39 años inclusive, y 22,5 % al grupo de más de 39 años.

La tasa de parto por transferencia en forma global fue de 0,30, lo que implica que el 30 % de las transferencias financiadas por FNR culminan en un parto (con al menos un nacido vivo). A su vez la Tasa P/T disminuye en función del aumento de la edad, para las menores de 35 años la tasa de parto/transferencia es de 0,37, de 35 a 39 es de 0,30, mientras que para las mayores a 40 años es de 0,21.

La tasa de embarazo ecográfico por transferencia fue de 0,42, siendo la relación embarazo ecográfico/parto de 0.71

Si analizamos la Tasa P/T global por clínica (sin discriminar rangos etarios), para CEM fue 0,32, CSA fue de 0,27, y para CERHIN 0,20.

Se observan las siguientes Tasas P/T por estratos etarios y clínicas (Tabla 9).

Tabla 9 - Tasa de parto por transferencia embrionaria según rango etario y clínica.

Rango etario		Transferencias	Partos	Tasa P/T
< 35	CSA	364	131	0,36
	CEM	1735	659	0,38
	CERHIN	149	41	0,28
	Total	2248	831	0,37 (0,34 – 0,4)*
35 – 39	CSA	428	104	0,24
	CEM	2387	763	0,32
	CERHIN	214	46	0,21
	Total	3029	913	0,30 (0,28 – 0,32)*
≥40	CSA	182	28	0,15
	CEM	1195	281	0,24
	CERHIN	157	18	0,11
	Total	1534	327	0,21 (0,19-0,24) *
Total global		6811	2071	0,30 (0,29 – 0,32)*

*IC 95 % calculado por fórmula de Poisson

Transferencias en Fresco y de Criopreservados.

Del total de las 6811 transferencias el 47,4% % (3230) fueron realizadas sobre el final del ciclo o transferencias en fresco, y el 52,6 % (3581) fueron transferencias diferidas de embriones criopreservados. El total de partos imputados a cada una de las técnicas fue de 902 para las transferencias en fresco, y 1169 para transferencias de criopreservados.

La tasa P/T, fue de 0,28 para las transferencias realizadas en fresco, mientras fue 0,33 para las realizadas por criopreservados.

En la Tabla 10 se puede observar las tasas P/T según grupos de edad y clínica para las transferencias en fresco y en diferido.

Tabla 10 - Tasas P/T por Clínica y rango etario según tipo de transferencia (en fresco /criopreservado).

Rango Etario		Transferencias Fresco	Partos	Tasa P/T	Transferencias Criopreservados	Partos	Tasa P/T
< 35	CSA	217	77	0,35	147	54	0,37
	CEM	637	252	0,40	1098	407	0,37
	CERHIN	104	29	0,28	45	12	0,27
	Total	958	358	0,37 (0,33 – 0,41) *	1290	473	0,37 (0,33 – 0,40) *
35-39	CSA	319	70	0,22	109	34	0,31
	CEM	1007	297	0,29	1380	466	0,34
	CERHIN	156	31	0,20	58	15	0,26
	Total	1482	398	0,27 (0,24 – 0,30) *	1547	515	0,33 (0,30 – 0,36) *
≥ 40	CSA	134	19	0,14	48	9	0,19
	CEM	543	113	0,21	652	168	0,26
	CERHIN	113	14	0,12	44	4	0,09
	Total	790	146	0,18 (0,16 – 0,23) *	744	181	0,24 (0,21 – 0,28) *
Total Global período		3230	902	0,28	3581	1169	0,33

*IC 95 % calculado por fórmula de Poisson

Ovocitos propios y ovodonación.

Del total de las 6811 transferencias, en el 85,3 % de los casos el origen de los gametos femeninos fueron ovocitos propios, mientras que en el 14,7 % se trató gametos femeninos donados (ovodonación) imputándose un total de 480 (20,2 %) nacidos vivos para las técnicas de ovodonación y 1893 (79,8 %) nacidos vivos a partir de ovocitos propios. Como se mencionó anteriormente la distribución entre clínicas de los NV estuvo acorde con la proporción de elección de las clínicas. La Tabla 11 muestra la distribución según Clínica y origen de los gametos.

Tabla 11 - Distribución de Nacidos Vivos por rango etario según Clínica y origen de los gametos femeninos.

Rango Etario	Clínica	Ovocitos Propios Nacidos Vivos		Ovodocitos Donados Nacidos Vivos	
		N	% (dentro del estrato)	N	% (dentro del estrato)
< 35	CSA	161	17,3 %	8	16,3 %
	CEM	718	77,3 %	40	81,6 %
	CERHIN	50	5,4 %	1	2,0 %
35 –39	CSA	119	14,9 %	14	6,1 %
	CEM	645	80,6 %	200	87,3 %
	CERHIN	36	4,5 %	15	6,6 %
≥40	CSA	24	14,7 %	7	3,5 %
	CEM	127	77,4 %	187	92,6 %
	CERHIN	13	7,9 %	8	3,9 %

Embarazo múltiple y origen de gametos.

La tasa global de partos múltiples fue de 14,5 % (301partos). La clínica CERHIN reportó una tasa de parto múltiple de 17,1 %, la CSA fue de 25,8 % mientras CEM presento 10,3 %.

La tasa de parto múltiple en la técnica de ovodonación fue del 11,8 %, mientras que para ovocitos propios fue del 15,2 %.

En la Tabla 12 se muestran los resultados de parto múltiples de cada técnica y clínica, divididas por rango etarios.

Tabla 12 - Distribución por rango etario y Clínica según origen de los gametos femeninos y parto múltiple.

	Clínica	Ovodonación			Ovocitos Propios		
		N Partos totales	N Parto múltiple	% Parto múltiple	N Partos totales	N Parto Multiple	% Parto múltiple
<35	CSA	6	2	33,3	125	36	28,8
	CEM	34	6	17,6	625	93	14,9
	CERHIN	1	0	0	40	10	25,0
35-39	CSA	11	3	27,3	93	24	25,8
	CEM	184	17	9,2	579	66	11,4
	CERHIN	14	1	7,1	32	4	12,5
≥40	CSA	6	1	16,6	22	2	9,1
	CEM	167	20	12,0	114	13	11,4
	CERHIN	7	1	14,3	11	2	18,2
Total global		430	51	11,8	1641	250	15,2

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La presente evaluación engloba 8 años de cobertura por parte del FNR de las técnicas de RAAC desde su incorporación en el año 2015. Con respecto a la última evaluación, hay un incremento en el uso de esta tecnología, si consideramos ciclos autorizados por mil mujeres; con una tasa de uso de 6,44 cada 1.000 cuando para la evaluación previa fue de 4,22 por 1000 (periodo 2015-2019).

Según datos publicados por la Red Lara ⁽¹⁴⁾ Uruguay y Argentina tienen la mayor utilización de las técnicas de RHA debido a sus leyes que proporcionan acceso universal. El valor medio de ciclos por millón habitantes en los 15 países latinoamericanos suscriptos a esta red fue de 204, presentando Uruguay 554 ciclos/millón y Argentina 490, de todas formas, todavía bastante por debajo

del registro europeo (1400 ciclos por millón de habitantes) y relativamente cerca del registro norteamericano (630/millón). ⁽¹⁵⁾

Se evidenció un predominio en las autorizaciones en cuanto a la procedencia de mujeres del sector privado de la salud, y predominaron del área metropolitana (Montevideo, Canelones y Maldonado).

La edad de la mujer es el factor de mayor importancia en cuanto a las chances de conseguir un recién nacido vivo ^(14,15), y es por este motivo que la interpretación de los resultados debe considerar la edad de la mujer al momento de la solicitud inicial, así como considerarlo al momento de comparar con resultados internacionales. La Tabla 13 resumen características de la edad e indicadores de resultado de los principales registros internacionales a efectos comparativos.

En cuanto a la edad al momento de la solicitud la mayoría de las mujeres se nuclea en el grupo de 35-39 años que representaron un 43,8 %. Si nos comparamos con el reporte del 2018 del ICMART ⁽¹⁷⁾ que recopila datos de distintas redes regionales, y que incluyen a 79 países, realizando informes mundiales, este grupo etario es el que predomina en sus registros con un 44,3 % (FNR 43,8 %), seguido por el grupo de menores de 35 años con un 31,5 % (FNR 30,4 %) y mayores de 40 años con un 24,2 % (FNR 25,8 %).

Tabla 13 - Resultados comparativos con registros internacionales.

		ICMART 2018	Red LARA 2020	Registro SEF 2020	FNR Periodo 2015-2023	
Rango etario	<35	31,5 %	24,7 %	-	30,4 %	
	35-39	44,3 %	41,3 %	-	43,8 %	
	≥40	24,2 %	34,0 %	-	25,8 %	
Origen gametos	Propios	-	82 %	-	85,3 %	
	Donados	-	18 %	-	14,7 %	
Partos		664.384	12278	3.970	2071	
Tasa P/T	<35			35,5 %*	37 %	
	35-39			25,3 %*	30 %	
	≥40			11,8 %*	21 %	
	Global	fresco	22,3 %	23,9 %	35,1 %* (ovodonación:43,3 %)	28 %
		criopreservados	31,9 %	29,0 %	39,2 %* (ovodonación:43,3%)	33 %
Nacidos vivos		769.977	14405	3129	2373	
Partos con Nacidos únicos		85 %	72,3 % (año2019)	90,1 %	85.5 %	

* ovocitos frescos propios

Las tres clínicas analizadas presentan perfiles de edad de las mujeres asistidas diferentes, aunque en todas ellas predomina el rango etario de 35-39 años. Se identificaron cambios de clínicas en un porcentaje global bajo, en torno a un 4 % pero que difiere según el efector (14,9 % clínica CERHIN, 16,1 % CSA, y 0,6 % CEM).

Cabe señalar que, en cuanto al origen de los gametos, la ovodonación ocurrió un 14,7 % del total de las transferencias, valor que es menor a lo reportado por la Red LARA en el año 2020 de un 18 %. Una posible hipótesis para esta diferencia es que para el registro latinoamericano el porcentaje de mujeres ≥ a 40 años fue mayor, en torno a un 32 % con respecto a la población uruguaya analizada que fue de un 25,8 %. Esto podría explicar un menor requerimiento de ovocitos donados y las diferencias encontradas.

En cuanto a los indicadores de resultado considerando la tasa de parto por transferencia fue similar a lo reportado a nivel internacional si comparamos con los informes de ICMART, de RedLARA y el informe estadístico del registro SEF (Tabla 13).

Para la correcta interpretación de esta evaluación y particularmente en lo que refiere a los indicadores de resultado es importante destacar que nuestros datos son estimados y se refieren exclusivamente a procedimientos financiados por el FNR, esto puede explicar diferencias con el registro que llevan los centros nacionales. Por el diseño del registro del FNR la tarea de la atribución exacta de los partos a las transferencias, si estas son en fresco o criopreservados, por ovocitos propios o donados y en qué centro se realizaron es muy compleja y pasible de un margen de error menor.

Por otro lado, consideramos importante mencionar que de la lista de nacidos vivos que nos proporciona el MSP hay un porcentaje importante (cercano al 30 %) cuya fecha de nacimiento no se logró matchear con nuestras fechas de transferencia (recordamos que nuestros criterios fue que existiera una ventana de tiempo entre 22 y 44 semanas desde la fecha de transferencia y la del parto). Esto puede deberse a muy diferentes causas: nacimientos previos al procedimiento, embarazos espontáneos sin vínculo directo con la técnica, errores en los ingresos de la fecha de transferencia y procedimientos por fuera de la financiación del FNR.

La proporción de partos por transferencias de embriones criopreservados fue mayor que para las transferencias en fresco (33 % y 28 %, respectivamente) siendo comparable a registros internacionales.

El análisis comparativo por clínica muestra diferencias en las tasas de P/T que son más evidentes en los estratos etarios más altos.

En esta evaluación la proporción de embarazos únicos fue mayor en comparación con las evaluaciones previas y muy similar a reportes internacionales como el de ICMART con un 85 %.

Hoy día se considera de elección el embarazo único con nacido vivo único, por lo cual existe una tendencia cada vez mayor a disminuir el número de embriones transferidos por ciclo a tal fin, dado la mortalidad perinatal aumenta en los embarazos dobles o triples.

Como conclusiones finales se destaca el aumento en el uso de las técnicas de RHA en el Uruguay. Los resultados en sí mismos considerando el indicador tasa de parto por transferencia son muy similares a reportes internacionales.

ANEXO

Evaluación del Tratamiento de oncofertilidad mediante preservación de gametos.

El Fondo Nacional de Recursos (FNR) financia de febrero de 2023 el tratamiento de la preservación de la fertilidad para pacientes oncológicos que recibirán tratamiento potencialmente gonadotóxico.

Estos pacientes deben ser evaluados por un especialista en fertilidad y se les debe ofrecer la estrategia más acertada adecuándose a la patología y tipo de tratamiento que recibirá. En cada caso se debe discutir el riesgo de infertilidad inducida por el tratamiento, así como las posibles intervenciones para preservar la fertilidad antes de iniciar la terapia gonadotóxica o la cirugía de extirpación. Esta valoración debe ocurrir lo antes posible durante la planificación del tratamiento porque algunas intervenciones requieren tiempo y podrían retrasar el inicio de la terapia de la condición oncológica.

El riesgo gonadotóxico de los tratamientos oncológicos está determinado por el principio activo que se utilice, la dosis, la edad y la reserva ovárica de la paciente que la recibe.

La preservación de la fertilidad requiere el deseo de la misma, el balance riesgo beneficio individual, la oportunidad hasta el tratamiento planificado (radiación, cirugía, quimioterapia o combinaciones), el tiempo de continuidad del tratamiento, la edad del paciente y el estado puberal, la enfermedad específica, la disponibilidad de pareja, deseos a futuro, como almacenamiento de gametos, tejidos, etc.).

La crio preservación de gametos (ovocitos o semen) es el método establecido de preservación de la fertilidad en este tipo de pacientes.

Criterios de Inclusión:

El FNR cubre el tratamiento en pacientes que reúnan estas condiciones:

- Edad pospúber y menores de 40 años.
- Neoplasia confirmada con informe de oncólogo o hematooncólogo tratante con estadificación, pronóstico y tratamientos planificados.
- Alto riesgo de gonadotoxicidad con el tratamiento planteado que amerite criopreservación de la fertilidad.
- Aceptable reserva ovárica para la edad de la paciente (en caso de preservación de ovocitos).
- Situación clínica del paciente al diagnóstico que permita predecir que tolerará el protocolo de tratamiento establecido y no retrase el inicio del tratamiento oncoespecífico.

Criterios de Exclusión:

- Tratamiento con Quimioterapia o radioterapia pélvica en los últimos seis meses.
- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por enfermedad neoplásica u otras situaciones comórbidas.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga – dependencia con evaluación psicológica negativa previa, acerca de posibilidades de adhesión a tratamientos.

Se presentan los primeros resultados luego del inicio de la cobertura de este tratamiento por el FNR. Asimismo, se incluyen datos del período inmediatamente previo a la cobertura describiéndose las principales características de los pacientes que accedieron al mismo mediante un proceso de judicialización (recurso de amparo).

Resultados

Se analizaron procedimientos de oncofertilidad que incluyó el periodo comprendido entre agosto 2022 y abril 2024, incluyéndose un total de 177 pacientes con procedimientos realizados, 34 pacientes correspondientes a actos por amparo (agosto 2022 – enero 2023), y 143 pacientes desde el inicio de la cobertura por el FNR (febrero 2023 – abril 2024), 14 de estos pacientes tienen 2 solicitudes, son todas del sexo femenino y todas están autorizadas. En este último periodo (período de cobertura) hubo además 9 solicitudes negadas y 2 sin resolución a abril de 2024.

Del total de actos realizados 98 pacientes correspondieron al sexo femenino (55 %) y 79 al sexo masculino 45 %.

La media de edad de las mujeres fue de 30,4 años (DS 5,8 años), mientras que para los hombres fue de 27,5 años (DS 6,2 años).

Un 32% tenía diagnóstico de cáncer de mama.

Con respecto a las clínicas de realización el 86 % correspondieron a CEM, Clínica Suizo-Americana 12 % y CERHIN el 2 % de los pacientes.

En cuanto a la distribución geográfica la Tabla 1 muestra la distribución según departamento:

Tabla 1 - Distribución según departamento

Departamento	N	%
Montevideo	109	62
Canelones	24	14
Maldonado	10	6
Salto	5	3
Paysandú	4	2
Rivera	4	2
Treinta y Tres	4	2
Soriano	4	2
Florida	3	2
Rocha	3	2
Colonia	2	1
Rio Negro	2	1
Cerro Largo	1	1
Durazno	1	1
Tacuarembó	1	1

17 de las 98 mujeres (17 %) tenían antecedentes de haber estado embarazadas de las cuales 15 tenía hijos vivos. El 10 % de los hombres tenía hijos vivos al momento del procedimiento.

Del total de 177 pacientes el 3 % (6 pacientes) habían fallecido a abril de 2024.

Descripción de las 77 pacientes del sexo femenino que accedieron al acto de oncofertilidad luego del inicio de la cobertura por el FNR

En 71 pacientes (92 %) se inició estimulación y en todas ellas se realizó inducción de ovulación y recuperación ovocitaria. En 70 pacientes se logró la criopreservación de ovocitos.

En metafase II hubo una media de 11 ovocitos recuperados por mujer, mientras que para metafase I fue de 0,7. La media de vesículas germinales fue de 1,1 por mujer mientras que en lo referente a ovocitos atrésicos se encontró una media de 0,5.

No se reportaron complicaciones.

En lo que refiere a ovocitos criopreservados la media por mujer fue de 11,3 ovocitos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ª revisión (CIE-11) Ginebra: OMS, 2018.
2. Normativa Reproducción Asistida | Fondo Nacional de Recursos
https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2015/04/n_reproduccion_alta.pdf
3. Ley N° 19167 n.d. <https://www.impo.com.uy/bases/leyes/19167-2013>
https://medios.presidencia.gub.uy/legal/2020/decretos/08/msp_74.pdf
4. Bazzano J, Perna A, Albornoz H, Gambogi R, “Técnicas de Reproducción Humana Asistida de Alta Complejidad financiadas por el FNR”
https://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/publicaciones/reporte_resultados_rha.pdf
5. “Técnicas de Reproducción Humana Asistida de Alta Complejidad”
https://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/publicaciones/reporte_resultados_rhaac_0.pdf
6. Gortn M et.al “Helping Victorians create families with assisted reproductive treatment” Final Report of the Independent Review of Assisted Reproductive Treatment May 2019
7. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol.* 2018 Nov;132(5): e197-e207. doi: 10.1097/AOG.0000000000002899. PMID: 30157093.
8. Censos 2011 - Instituto Nacional de Estadística
<https://ine.gub.uy/web/guest/censos-2011>
9. Estimaciones y proyecciones de la población de Uruguay: metodología y resultados. <https://ine.gub.uy/web/guest/censos-2011>
10. Informe estadístico de Técnicas de Reproducción Asistida 2015. Registro Nacional de Actividad, Registro SEF. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.

11. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1520-4.
12. Sullivan EA, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, de Mouzon J, Nygren KG, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) world report: assisted reproductive technology 2004. *Hum Reprod.* 2013;28(5):1375-90
13. Zegers-Hochschild F et.al "ART in Latin America: the Latin American Registry, 2020" RBMO VOLUME 00 ISSUE 00 2023 <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.03.006>
14. Wyns et.al, "ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE", *Human Reproduction Open*, Vol.0, No.0, pp. 1–17, 2020 doi:10.1093/hropen/hoaa032
15. Von Wald T, Monisova Y, Hacker MR, Yoo SW, Penzias AS, Reindollar RR, Usheva A. Age-related variations in follicular apolipoproteins may influence human oocyte maturation and fertility potential. *Fertil Steril.* 2010 May 1;93(7):2354-61. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.129. Epub 2009 Feb 20. PMID: 19230882.
16. Adamson GD, Zegers-Hochschild F, Dyer S, Chambers G, de Mouzon J, Ishihara O, Kupka M, Banker M, Jwa SC, Elgindy E, Baker V. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: World Report on Assisted Reproductive Technology, 2018
17. Informe estadístico de Técnicas de Reproducción Asistida 2020. "Registro Nacional de Actividad 2020-Registro SEF". https://www.registrosef.com/public/docs/sef2020_IAFIV.pdf