

**PROBLEMÁTICA ACTUAL DE LA FERTILIDAD EN LA  
REPÚBLICA ARGENTINA**

**CALIDAD Y BUENAS PRÁCTICAS EN MEDICINA REPRODUCTIVA**

**SOCIEDAD ARGENTINA DE MEDICINA REPRODUCTIVA**

**2015**

**[www.samer.org.ar](http://www.samer.org.ar)**



**SAMeR**  
Sociedad Argentina de  
Medicina Reproductiva

Afiliada a: International Federation of Fertility Societies (IFFS)

## ÍNDICE

|   |         |
|---|---------|
| Introducción  | pág. 3  |
| Problemática actual de fertilidad en la República Argentina           | pág. 5  |
| Programa de acreditación de centros de fecundación asistida           | pág. 8  |
| Programa de certificación de profesionales                            | pág. 17 |
| Guías para la estimulación de ovulación en ciclos de alta complejidad | pág. 27 |
| Bibliografía  | pág. 37 |

## INTRODUCCIÓN

La Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMeR) fue fundada el 10 de junio de 1947 y su principal objetivo es fomentar el estudio de la fertilidad humana. En 1951 participó de la fundación de la International Federation of Fertility Societies, con quién mantiene en la actualidad una estrecha relación.

A nuestros socios los une el interés de poder ayudar a parejas con problemas de fertilidad a lograr plasmar su anhelo de poder ser padres. SAMeR nuclea a casi 1000 profesionales (médicos, biólogos y psicólogos) involucrados en la práctica de la medicina reproductiva en nuestro país.

Nuestra Sociedad trabaja en varios aspectos relacionados con la calidad y la formación de recursos para nuestro país. Uno de ellos es la certificación de especialistas en medicina reproductiva, cirugía y embriología clínica. Actualmente han recibido la certificación más de 350 profesionales. Por otra parte, SAMeR ofrece formación permanente mediante la organización de cursos para la formación de médicos, embriólogos y psicólogos.

Por último, dos tareas fundamentales de nuestra Sociedad son la acreditación de centros y la confección de guías para la estimulación de ovulación en ciclos de alta complejidad.

Desde el año 2007 nuestra Sociedad está desarrollando un programa acreditación de centros para mejorar la calidad del trabajo que se realiza en Argentina. Para ello se han tomado como referencia estándares internacionales de calidad tanto de organismos dedicados a la mejora y seguimiento de procesos como de otras Sociedades Científicas de nuestra especialidad. SAMeR ha conformado un Comité de Acreditaciones independiente, con características técnicas objetivables, y evaluaciones en terreno, junto con auditoría de datos de resultados, reportados al Registro Argentino de Fertilización Asistida (RAFA).

El objetivo final del programa es garantizar que los resultados obtenidos cumplan con las características de eficacia, exactitud, trazabilidad, seguridad, precisión y documentación.

En la actualidad SAMeR lleva acreditados más de 30 centros de fertilidad.

Las guías para la estimulación de ovulación en ciclos de alta complejidad han sido desarrolladas por un grupo de trabajo especialmente formado para definir las estrategias a emplear para lograr una adecuada estimulación de la ovulación. El objetivo es guiar al profesional del área para obtener una respuesta suprafisiológica, aumentando así el número de ovocitos aspirados para fertilizar y como consecuencia, el número de embriones disponibles a seleccionar para la transferencia, favoreciendo en definitiva, las tasas de embarazo. Además se busca evitar picos espontáneos y prematuros de LH e inducir una adecuada maduración folicular. Finalmente, se busca disminuir las complicaciones derivadas de estos procedimientos.

## **PROBLEMÁTICA ACTUAL DE LA FERTILIDAD EN LA REPÚBLICA ARGENTINA**

En nuestro País se practica la Fecundación Asistida desde la década de los 80, llegando a realizarse en el año 2013 más de 12.000 procedimientos de estimulación ovárica controlada y posterior transferencia de embriones.

Hasta la aparición de las leyes provinciales y nacional (2010/2011) la mayor parte de los tratamientos era solventados en forma privada por los pacientes. Una vez que se reglamentaron dichas leyes la financiación quedó a cargo de cuatro grupos: los pacientes en forma privada, los obras sociales, las empresas de medicina prepaga y el Estado.

El objetivo de esta carta es mostrar nuestra preocupación en lo que afecta al tratamiento de la fertilidad. Nuestra Sociedad se encuentra comprometida con la calidad de los tratamientos de fertilidad, y desea expresar que al establecer un modelo de negocio como el que proponen algunas empresas de medicina prepaga - el cual incluye el acto médico junto con la gestión de la medicación para la estimulación ovárica-, pone en riesgo la eficacia de los mismos. Este tipo de tratamientos requiere para asegurar la calidad del mismo separar el acto médico de la medicación, ya que al juntarlos se está produciendo un conflicto de interés, el cual pone en riesgo el asegurar la mejor práctica médica y lograr un uso racional de la medicación.

A partir de este nuevo escenario nuestra Sociedad como representante de los profesionales que hacen fertilidad de la Argentina ve con preocupación la evolución de la prestación que están brindando los centros de fertilidad. Vemos como algunos financiadores han limitado el ingreso económico de los mismos y la concentración de casos en un número limitado de institutos, con el consiguiente aumento abrupto de la cantidad de casos. Esto, para nuestra Sociedad, implica dos riesgos que son motivo de preocupación: disminución de la calidad de la prestación y disminución de la tasa de éxito de los tratamientos.

Analizando el caso de la paciente Normo respondedora vemos que la tendencia es administrar menos gonadotrofinas lo cual redundará en una disminución de la cantidad y calidad de los ovocitos. Esto tiene un efecto directo sobre la tasa de éxito, cómo lo demuestra en forma contundente un trabajo reciente utilizando una de las mayores bases de datos mundiales al

respecto, la autoridad HFEA del Reino Unido (ver Sunkara y colaboradores, 2001). Esto ya fue observado en programas de cobertura de tratamientos de fertilidad donde IOMA y algunas obras sociales provinciales limitaban la cantidad de hormona suministrada, obteniendo bajas tasas de éxito. Obviamente el efecto final de esto será que en promedio las pacientes deberán realizar más intentos para lograr el embarazo ya que la utilización de dosis menores de gonadotrofinas conducirá a un menor número de ovocitos captados, con menores tasas de embarazo, y la necesidad por lo tanto de un mayor número de intentos con ciclos en fresco para lograr el embarazo, ya que dispondremos de menos embriones excedentes para criopreservar.

Por otra parte, analizando el aumento súbito de la cantidad de casos por centro se experimenta una disminución proporcional de los recursos instalados. El ejemplo más claro se da con el uso de las incubadoras, en las que se tendrán que colocar más casos en cada una, provocando una mayor apertura y cierre de las mismas, lo cual, está comprobado, baja la tasa de éxito de los tratamientos.

Además el personal se ve sobrecargado de trabajo, disminuyendo la calidad del mismo.

Resumiendo, un centro que recibe un aumento abrupto de casos sufrirá un aumento en la necesidad de incubadoras, personal, medios de cultivo y descartables, y, obviamente de espacio. Todos estos ítems son de difícil incorporación al sistema debido al alto costo, la demora de los proveedores en realizar la importación, las trabas aduaneras y el tiempo que lleva entrenar al personal.

Puntualmente, la formación de un médico especialista en medicina reproductiva o un embriólogo que puedan hacerse cargo de un caso de fecundación in vitro de alta complejidad requiere un período no menor a dos años.

De lo expuesta hasta aquí se desprende una paradoja. Por un lado quien tenga el dinero para invertir en la ampliación de su programa de fertilidad verá limitado su proyecto por las trabas recientemente detalladas. Y quien no tenga el dinero para ello, no podrá invertir ya que el modelo económico planteado impide financiar el crecimiento.

Un tema no menor para nuestra Sociedad, está relacionado directamente con la disminución de la calidad, y es el posible incremento del embarazo múltiple. Un sistema que experimenta una disminución general de la calidad tendrá como resultado una menor calidad embrionaria.

En la búsqueda que sus pacientes logren el embarazo, muchos profesionales deberán aumentar el número de embriones a transferir, con el consiguiente riesgo de generar un embarazo múltiple. Si bien esta es una práctica desaconsejada por SAMeR, hay bibliografía que sostiene la necesidad de aumentar el número de embriones transferidos en estos casos. Queremos remarcar que SAMeR considera embarazo múltiple aquel que registra dos o más fetos en desarrollo.

**Una reflexión final:**

Por último, deseamos ponernos a disposición de quien lo desee para brindar nuestro conocimiento y dialogar sobre los puntos expuestos hasta aquí, con el ánimo de poder ayudar a diseñar programas de fertilidad integrales poniendo especial atención en los pacientes a tratar. Por tanto, esperamos una respuesta para comenzar a trabajar en forma conjunta.

Ante lo expuesto hasta aquí nuestra Sociedad hace un llamado a todos los actores involucrados en el sistema: profesionales, pacientes, financiadores y el Estados, para que entre todos cuidemos la práctica de la fecundación asistida en nuestro País y ayudemos a lograr el único objetivo que debería movernos a todos: que los pacientes logren tener un hijo.

## PROGRAMA DE ACREDITACIÓN DE CENTROS DE FECUNDACIÓN ASISTIDA

### OBJETIVO:

El Proceso de Acreditación propuesto por SAMER, y la visita que este implica, tienen por objetivo mejorar la calidad de los centros visitados y asegurar a los pacientes y autoridades acerca la idoneidad de los mismos para llevar a cabo las tareas propuestas.

Para lograr este fin preparamos:

- Monitores profesionales calificados y entrenados. Dicho equipo está liderado por la Dra. Alaluf, profesional de reconocida trayectoria en la materia, y está compuesto por médicos y biólogos que no trabajan en centros de fertilidad
- Un procedimiento con normas transparentes
- Una evaluación objetiva y justa

### RESULTADOS de la ACREDITACIÓN

Son **Centros con Acreditación Plena** aquellos que presten servicios de Reproducción Asistida (RA) de alta complejidad, que tengan al menos un año de antigüedad reportando al Registro Argentino de Reproducción Asistida (RAFA) y que hayan cumplido regularmente con las obligaciones y el estándar de control, aseguramiento y mejoramiento de la calidad que imponen estas Normas.

Son **Centros con Acreditación Parcial** aquellos que presten servicios de Reproducción Asistida de alta complejidad que tengan al menos un año de antigüedad reportando al Registro Argentino de Reproducción Asistida (RAFA) y que no hayan cumplido totalmente las condiciones requeridas para su Acreditación Plena pero se encuentren en condiciones de lograrlo en el futuro cercano.

Son **Centros con Acreditación Inicial** aquellos que aquellos que presten servicios de Reproducción Asistida (RA) de alta complejidad, que tengan al menos un año de antigüedad reportando al Registro Argentino de Reproducción Asistida (RAFA) y que no cumplan totalmente las condiciones requeridas para su Acreditación Parcial pero que alcancen un nivel mínimo que haga prever que se encuentren en condiciones de lograrlo en el futuro.

Son **Centros Rechazados** aquellos que no cumplan las condiciones requeridas para su Acreditación



## DISPOSICIONES GENERALES

Las normas y procedimientos por la cuales se procede a la evaluación de los centros son elaboradas por un Comité de Acreditación y refrendadas por la Comisión Directiva. Estas normas serán revisadas y actualizadas anualmente.

### 1. ACREDITACIÓN

**1.a** Para iniciar el proceso de Acreditación, el centro debe manifestar su interés en ser evaluado, aceptar las condiciones para la visita de acreditación, cumplir con las normas sanitarias del país y región, reportar sus datos del año que corresponda al RAFA con un mínimo de 36 casos por año para la *Acreditación Plena y Parcial*, y pagar el arancel dispuesto por el directorio para este trámite, resulte el centro acreditado o no. El Registro Argentina de Fecundación Asistida (RAFA) informará la consistencia de los datos reportados por el centro.

**1.b** Un centro puede resultar *Acreditado Pleno, Acreditado Parcial, Acreditado Inicial* y Rechazado según: el resultado de la visita de acreditación, la recomendación de los acreditadores, la recomendación del Comité de Acreditación y la decisión de la Comisión Directiva.

**1.c** La acreditación de un Centro tendrá una validez de tres años a partir de la fecha de acreditación. Durante este período se realizarán visitas de seguimiento anuales para verificar que el centro mantiene las condiciones controladas de los procesos de acuerdo a las calificaciones originales. Si no lo hiciera o no hubiese cumplido con las recomendaciones efectuadas, será recategorizado. Cuando durante ese período cambie el Director Médico, el Director o Supervisor de Laboratorio o se produzcan modificaciones significativas en sus instalaciones, equipamiento o resultados, estas deberán ser comunicadas a SAMER para que el Comité de Acreditación evalúe la necesidad de re-acreditación. Al terminar el período de tres años, el centro deberá Re-acreditarse

**1.d** Son obligaciones de un centro Acreditado: reportar anualmente al RAFA, acatar las regulaciones, reglamentaciones y normativas vigentes, actualizar el catastro de personal y pagar el costo de las visitas de acreditación. Si no cumple estas obligaciones será eliminado de la nómina de centros acreditados por SAMER.

## 1.1 Criterios para definir el resultado de la visita de acreditación

### Puntaje mínimo requerido para el resultado del cuestionario de acreditación:

- Todo Centro que solicite su acreditación *plena o parcial* debe cumplir con TODOS los requisitos de cumplimiento OBLIGATORIO. Los Centros que obtengan Acreditación Inicial están exceptuados de cumplir con el número mínimo de casos y la tasa de eficiencia empleada
- Para lograr su ACREDITACIÓN PLENA el centro debe cumplir con: 95 a 100% de respuestas satisfactorias a las preguntas Categoría 1 (para los procedimientos que realiza) y 75% de respuestas satisfactorias a las preguntas Categoría 2.
- ACREDITACIÓN PARCIAL: Si un centro acumula 85 a 94% de respuestas satisfactorias a las preguntas de Categoría 1 y 75% de respuestas satisfactorias cumplidas a las preguntas Categoría 2, se le otorgará una ACREDITACIÓN PARCIAL, otorgándosele un plazo de 1 año para subsanar las falencias encontradas Al cabo de este período el Comité de Acreditación evaluará los cambios realizados por el centro y hará su recomendación al Directorio
- ACREDITACIÓN INICIAL: Si un centro acumula 75% de respuestas satisfactorias a las preguntas de Categoría 1 y 50% de respuestas satisfactorias cumplidas a las preguntas Categoría 2, se le otorgará una ACREDITACION INICIAL, otorgándosele un plazo de 1 año para subsanar las falencias encontradas Al cabo de este período el Comité de Acreditación evaluará los cambios realizados por el centro y hará su recomendación al Directorio
- RECHAZADO: Si no llegara a reunir el número mínimo de respuestas aceptables.

## 1.2 CRITERIOS ADICIONALES

Para lograr su acreditación *plena o parcial*, además de los requisitos enumerados anteriormente, un Centro deberá:

- Realizar un número mínimo de 36 procedimientos de FIV-ICSI, ya sea con óvulos propios o donados, por año
- Cumplir con las tasas de eficacia y de multigestación especificadas en Resultados
- Una vez al año los centros acreditados deberán reportar los datos del año anterior para ser incorporados al RAFA y la nómina completa de su personal incluyendo a los Directores Médico y del Laboratorio y el personal que depende de ellos a SAMER
- Los Centros que deseen Acreditarse deben reportar sus datos de todo un año al RAFA. Durante la visita de los acreditadores, estos datos serán verificados, lo que implica que debe existir concordancia entre lo reportado al Registro y a lo encontrado en las fichas

clínicas del Centro. La muestra a examinar será del 20% de los casos para centros que realicen hasta 400 ciclos por año y del 10% para aquellos con mayor volumen. Cualquier desvío deberá ser justificado con evidencia que lo explique. Un desvío no justificado es una falta gravísima, que descalifica inmediatamente a cualquier postulante.

- Los Centros ya Acreditados reportarán al RAFA los datos del año anterior, para ello deben obtener información sobre la evolución del embarazo y del recién nacido en al menos 85% de los casos con embarazo clínico.
- Los Centros Acreditados recibirán visitas de seguimiento anuales durante el período hasta su Re-acreditación en las cuales se revisaran aspectos clínicos y de laboratorio como ser: Historia Clínicas, consentimientos, análisis de la eficiencia del centro, control de calidad del laboratorio, registro de las medidas correctivas. De encontrarse alguna falencia, el Centro será advertido sobre ella y tendrá 90 días para corregirla a satisfacción del Comité de Acreditación. En caso de incumplimiento en ese lapso, la Acreditación del Centro será suspendida hasta que se realice la corrección. Si el centro no realiza satisfactoriamente las correcciones indicadas en el plazo de un año será recategorizado o eliminado del listado de centros acreditados.
- Al cabo del período de tres años de su acreditación, el centro deberá ser “reacreditado”.

## **2. REQUERIMIENTOS PARA LA ACREDITACIÓN DE LOS CENTROS**

**General:** Un Centro que desee ser acreditado por SAMER debe cumplir con todos los requisitos legales que le impongan las autoridades nacionales, provinciales y municipales para el funcionamiento de un Centro Médico. Estas se detallan en general en el Cuestionario y se adaptarán a los requerimientos que cada región imponga.

### **ASPECTOS A EVALUAR:**

#### **PERSONAL**

Todo programa de Reproducción Asistida debe contar con el siguiente personal. Una persona puede cumplir más de un papel siempre que esté calificada para ello:

- Director médico
- Médico entrenado en Infertilidad y Endocrinología de la Reproducción
- Médico entrenado en ecografía
- Director de laboratorio

- Anestesiólogo/Cardiólogo, en caso de hacer las aspiraciones foliculares in situ
- Enfermera/Instrumentadora especializada en caso de hacer las aspiraciones foliculares in situ

### **INSTALACIONES MÉDICAS**

Deberá estar habilitado por las autoridades que regulen el ejercicio médico del país y cumplir con los requerimientos de las leyes locales.

En casos de dudas o de la inexistencia de legislación sobre el ejercicio médico, se aplicará el criterio que disponga la Comisión Directiva.

El centro debe contar con las instalaciones y equipamiento médico necesarios para las tareas que se desarrollan en él. Especialmente deberá estar adecuadamente equipado cuando se efectúen aspiraciones foliculares en un centro que se encuentre fuera de una institución médica de mayor complejidad. Debe existir un protocolo para la resolución de emergencias y complicaciones y un contrato con una entidad adecuada para la derivación de estos casos. El Centro deberá contar con el equipamiento necesario para resolver aquellas emergencias que debe resolverse de inmediato antes de la derivación (por ej.: paro cardíaco, shock anafiláctico, shock por hipovolemia, etc.). Este incluye: Defibrilador (no cardioversor); oxícapnógrafo, oxígeno, Ambu, laringoscopio, carro de paro con medicación para tratamiento del shock.

### **Manual de Procedimientos Médicos**

El Manual de Procedimientos Médicos debe estar disponible y ser conocido por los médicos que actúan en el centro. El mismo debe contener mínimamente los siguientes protocolos:

- ❖ Definición de la selección de pacientes que atenderá el centro,
- ❖ Criterios para aconsejar un tratamiento de Reproducción Asistida,
- ❖ Listados de los estudios y análisis previos necesarios antes de iniciar el tratamiento,
- ❖ Criterios para adecuar el tratamiento de estimulación ovárica al cuadro clínico de la paciente e indicar el momento de dar HCG
- ❖ Realización de la punción ovárica para recuperación de ovocitos
- ❖ Soporte de la fase lútea
- ❖ Criterio para consensuar con los pacientes el número de ovocitos a inseminar, el número de embriones a transferir y la conducta a seguir con los ovocitos y/o embriones restantes,
- ❖ Metodología de la transferencia embrionaria,
- ❖ Registro de embarazos bioquímicos y clínicos,
- ❖ Preparación de la paciente para la transferencia de embriones congelados,
- ❖ Control de la información a los pacientes y firma de los consentimientos

- ❖ Evaluación periódica de los resultados, desviaciones aceptables y medidas correctivas.
- ❖ Actitud frente a emergencias. Protocolo de derivación del paciente
- ❖ Prevención y resolución de complicaciones. (Síndrome de Hiperestimulación ovárica, embarazo ectópico).
- ❖ Criterios para aconsejar procedimientos especiales tales como: donación de gametos, diagnóstico genético preimplantacional.

### **LABORATORIO DE EMBRIOLOGÍA**

El Laboratorio de Embriología del Centro debe contar con las habilitaciones pertinentes dispuestas por la autoridad sanitaria del país y cumplir las reglamentaciones que imponga la ley local.

#### **Instalaciones:**

El laboratorio contará con instalaciones adecuadas para realizar con comodidad el número de procedimientos esperados. Debe ser un área destinada exclusivamente a este fin.

Debe estar en un área limpia, de poco tráfico y aislado de otras actividades. Debe tener un ambiente controlado mediante el uso de reguladores de temperatura, humedad y de filtros de aire de alta eficiencia

Debe existir un área de trabajo, separada del laboratorio de embriología, dedicada a la preparación de semen, medios, material, criopreservación y almacenaje.

- Debe existir un Manual con los protocolos detallados de todas las técnicas y procedimientos utilizados en el laboratorio. Es particularmente importante que exista un protocolo que asegure la trazabilidad de las muestras, la validación de materiales y medios de cultivo.

- Todos los materiales que entran en contacto con los embriones deberán ser sometidos a ensayos adecuados para asegurar el crecimiento de los mismos. Se considera aceptable la opción que sea el proveedor local sea quien realice un único ensayo para cada lote de medio o materiales y que provea el certificado correspondiente.

#### **Equipos:**

- Debe existir un cronograma de mantenimiento preventivo para todos los instrumentos con sus requisitos y registros correspondientes.

- Debe existir un cronograma de validación de instrumentos con funciones críticas de los siguientes aparatos:

- Incubadoras

- Microscopios
- Calentadores
- Gabinetes de flujo laminar
- Cilindros de gas
- Tanques de nitrógeno
- Otros equipos: balanzas, pipetas, termómetros, medidor de pH, centrifugas, refrigeradores
- Se recomienda duplicar aquellos equipos cuyo funcionamiento adecuado sea crítico para la sobrevivencia de los embriones

### **Materiales**

Se debe utilizar material desechable para todo paso que implique contacto con tejidos o fluidos biológicos. Este debe ser adecuado para el crecimiento de los embriones y el ensayo de sus propiedades será responsabilidad del laboratorio. Además de los materiales de cultivo (tubos, placas, pipetas, etc.), esto incluye: agujas de aspiración, catéteres de transferencia, material de vidrio y todo aquello que tome contacto con las gametas y embriones.

### **Medios de Cultivo:**

Los medios adquiridos comercialmente deben ser sometidos a un bioensayo adecuado para garantizar su aptitud, salvo cuando el fabricante provea el resultado de este ensayo.

### **Procedimientos:**

Un procedimiento de Reproducción Asistida incluye: recuperación y clasificación de los ovocitos, preparación del semen, inseminación, control de fertilización, cultivo de los embriones y evaluación de los mismos, preparación para la transferencia embrionaria, manejo de los embriones supernumerarios.

Se llevará un registro pormenorizado, en papel o en formato digital seguro, del protocolo utilizado para el seguimiento de un paciente, desde la inducción de la ovulación y monitoreo hasta la transferencia y crioconservación de embriones.

### **Control y certificación de calidad**

Todos los procedimientos deben ser revisados por el Director del Laboratorio y demás personal involucrado al menos anualmente. Se debe guardar copias del protocolo original y de sus modificaciones.

Debe existir, dentro del Manual de Procedimientos, un programa de Control y Mejoramiento de la Calidad que incluya una revisión periódica (al menos semestral, según el número de casos realizados) de las variables del laboratorio (tasa de fertilización y división embrionaria, calidad de los embriones, tasa de implantación, sobrevivencia luego del congelamiento, 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 para el centro (por ejemplo: tasa de fertilización > 60%; tasa de división > 80%, tasa de embarazo > 20% por transferencia, tasa de embarazo múltiple < 20%, etc.). Participaran en esta revisión el Director Médico y el Director de Laboratorio. Se deberá guardar un breve registro de estas reuniones en las que se especifique las conclusiones de la reunión y las medidas correctivas aplicadas ante cualquier problema o desviación.

El centro debe obtener un consentimiento informado por cada procedimiento a que se someta un paciente. Este debe estar firmado antes de comenzar a realizar el procedimiento. La pareja debe estar correctamente informada acerca de tratamientos alternativos que se puedan utilizar para el tratamiento de su caso particular, incluyendo procedimientos que no se efectúan en el Centro y opciones no médicas, como la adopción.

## **RESULTADOS**

La eficacia de los tratamientos de un centro se medirán comparando con el percentilo 25 de los datos del RAFA del año auditado para embarazo y Recién Nacido Vivo (por aspiración o por transferencia) de las transferencia de embriones frescos en mujeres de 35 a 39 años.

El Centro deberá alcanzar al menos uno de estos valores para la tasa de embarazo (por aspiración o por transferencia) y uno para la tasa de Recién nacido vivo para obtener su acreditación plena o parcial. Se define como embarazo clínico la presencia de un saco gestacional a partir de la quinta semana de embarazo. Estos valores se ajustarán anualmente según el promedio regional que informe el RAFA. Esta tasa se refiere exclusivamente a la transferencia de embriones frescos. O la la primera transferencia de embriones congelados cuando se decidiese diferir la transferencia de embriones. De manera adicional, el Centro reportará las tasas obtenidas por la transferencia de embriones criopreservados y las tasas obtenidas por la transferencia de ciclos de donación de óvulos.

El objetivo es obtener embarazos simples. La tasa de multigestación (saco/s gestacional/es presentes a la octava semana de gestación contada desde la última menstruación o 6 semanas luego de la transferencia embrionaria) no debe ser superior al 25%, y en el resultado el valor de la gestación triple debe ser inferior al 2% del total y la multigestación de mayor orden es inaceptable. Para esto se recomienda la reducción del número de embriones transferidos. SAMER propone que aquellas pacientes menores de 40 años recibirán solo dos embriones frescos en transferencia y hasta tres embriones criopreservados. En mujeres de 41 o más años,

esta cifra subirá a tres embriones frescos o criopreservados. Se excluirá de este cálculo los embarazos dobles debidos a gemelación de un embrión transferido. Cuando un Centro exceda el valor de embarazo múltiple para el año auditado se le solicitará información sobre la frecuencia de distribución de las transferencias según número de embriones para comprobar si cumple con la política de transferir hasta 2 embriones o 1 blastocisto en el 75% de los casos. Si este valor resulta excedido, se solicitará la frecuencia de distribución de las transferencias según número de embriones del año siguiente para comprobar la aplicación de medidas correctivas. Si las hubiese y el resultado fuese dentro de los límites establecidos, el Centro será aceptado.



## CERTIFICACIÓN DE PROFESIONALES

### CERTIFICACIÓN DE ESPECIALISTAS EN MEDICINA REPRODUCTIVA

La Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMeR) ha iniciado el trámite de reconocimiento de la especialidad de segundo nivel o postbásica en Medicina Reproductiva ante la Comisión Nacional Asesora de Profesiones de Grado Universitario en Salud en el ámbito del Ministerio de Salud.

Esta Comisión define que una especialidad de segundo nivel (en este caso Medicina Reproductiva), requiere capacitación de primer nivel uniforme para acceder a su formación y posee competencias únicas. Es considerada especialidad de primer nivel a la Ginecología y/o Tocoginecología, pudiendo el profesional dejar de ejercer la especialidad de primer nivel cuando adquiere la nueva especialidad.

Ante este nuevo escenario y teniendo en cuenta las exigencias cada vez mayores de la práctica idónea e integral de la especialidad, SAMeR ha actualizado y jerarquizado el sistema de Certificación de Especialistas en Medicina Reproductiva.

Mediante la Certificación el Médico Ginecólogo y/o Tocoginecólogo demuestra desarrollar actividad asistencial, científica y/o docente en el área de la Medicina Reproductiva basada en las competencias elaboradas por SAMeR.

Para tal fin, SAMeR ha creado un Consejo de Formación y Evaluación Profesional que, a través de dicha Sociedad, realizará la certificación de **Especialista en Medicina Reproductiva**, de todo profesional que reúna los requisitos que se detallan más adelante.

Los profesionales que soliciten esta certificación deberán cumplir con las disposiciones de este reglamento.

El Consejo de Capacitación y Formación profesional estará integrado por un Director propuesto por la Comisión Directiva y designado por la Asamblea Societaria. Su cargo durará 4 años y puede ser renovado. Además lo integrarán el presidente, el vicepresidente y el presidente de Comité Científico de SAMeR. El Consejo se completará con un grupo de profesionales designados por dicho Consejo.

A continuación se describen los requisitos y reglamentaciones para acceder a ella:

#### **1. Requisitos para solicitar la certificación**

a. Título de Médico Ginecólogo y/o Tocoginecólogo expedido por autoridades reconocidas por las leyes vigentes.

- b. Haber realizado la residencia completa en Ginecología y/o Tocoginecología o concurrencia durante 5 años en un Servicio reconocido o aceptado por el Consejo.
- c. Haber actuado al menos 3 años en centros de fertilidad acreditados por SAMeR, reportando las funciones y actividades realizadas (se solicitará la enumeración de actividades y la responsabilidad correspondiente).
- d. Carga horaria laboral de un mínimo de 36 horas semanales.
- e. Ser miembro de SAMeR con una antigüedad no menor a 5 años, habiendo cumplido con todas las exigencias estatutarias de la Sociedad.
- f. Haber realizado la Beca de Posgrado Bianual en Medicina Reproductiva de SAMeR.
- g. Haber realizado y aprobado el Curso Bianual de Medicina Reproductiva de SAMeR.
- h. Haber presentado o publicado al menos 5 trabajos científicos en los últimos 10 años en la Revista Reproducción y/o Congreso Argentino de Medicina Reproductiva y/o en las Sesiones Científicas Mensuales de SAMeR.
- i. Acreditar condiciones de ética y capacitación para la práctica de la especialidad.

**2.** El aspirante deberá presentar el Curriculum Vitae acompañado de fotocopias de los títulos legalizados.

**3.** El aspirante deberá aprobar la evaluación teórico-práctica de competencias y habilidades en su lugar de trabajo en base al conocimiento y cumplimiento de las Guías de Buenas Prácticas Clínicas, el Manual de Competencias, el Código de Ética de SAMeR y las regulaciones vigentes.

Las solicitudes se recibirán hasta el 30 de junio de cada año. Los diplomas se entregarán en la última reunión científica de cada año. El candidato que no concurriere a recibir su diploma, sin previo aviso o causa justificada, perderá el derecho adquirido y deberá presentarse nuevamente.

Con el fin de cumplir lo expresado anteriormente el Consejo exigirá para la recertificación del especialista, la presentación cada cinco (5) años de una nueva solicitud para iniciar el trámite aquí descripto.

Aquellos aspirantes que no cumplan con lo expresado en el punto 1f serán evaluados por el Consejo, luego de la presentación de los requisitos aquí solicitados.

El Consejo, conjuntamente con la Comisión Directiva de SAMeR, podrá revocar en cualquier momento la certificación otorgada si se demostraran faltas graves en la conducta médica, el proceder ético o la pérdida de las habilidades o destrezas necesarias para la práctica profesional.

## **CERTIFICACIÓN DE ESPECIALISTAS EN CIRUGÍA ENDOSCÓPICA GINECOLÓGICA**

La Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMeR), teniendo en cuenta la necesidad cada vez mayor de la realización de la práctica idónea en cada área de la Medicina, ha creado un sistema de certificación de Cirujano Endoscopista Ginecológico, para promover altos niveles de calidad en estos procedimientos.

Los ginecólogos que desean la certificación deben demostrar suficiente casuística documentada para aplicar.

A continuación se detallan los requisitos y reglamentaciones para acceder a dicho sistema.

### **1. Certificación**

**1.1** La Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMeR) certificará como Cirujano Endoscopista Ginecológico al especialista en Ginecología, profesional de esta área de la Medicina que lo solicite y cumpla con las disposiciones de este reglamento.

### **2. Comité de acreditación**

**2.1** Estará constituido por tres miembros plenarios de la SAMeR, integren o no la Comisión Directiva de esta institución, y deberán poseer el título de Especialista en Ginecología y Cirujano Endoscopista.

**2.2** Serán designados por la Comisión Directiva de la SAMeR según sus antecedentes y reconocida trayectoria y durarán en sus funciones dos años, con la posibilidad de ser reelegidos.

**2.3** SAMeR llevará un registro anual de los profesionales acreditados, así como de aquellos a quienes se les retire la acreditación.

**2.4** Confeccionará los elementos con que deban realizarse las pruebas de evaluación teórico-prácticas, en caso de ser requeridas por el Tribunal, y fijará la fecha de su realización.

### **3. Condiciones para solicitar la certificación**

**3.1** Título de Médico (especialista en ginecología o tocoginecología) expedido por autoridades reconocidas por las leyes vigentes.

**3.2** Ser miembro de SAMER.

**3.3** El médico que cumpla con estos requisitos deberá presentar a SAMER:

- Una solicitud para la certificación de Cirugía Laparoscópica y/o Histeroscópica.
- Fotocopia de su título profesional y de especialista.
- Certificados correspondientes de las cirugías realizadas, con sus correspondiente partes quirúrgicos y videos.
- Certificados de programas de entrenamiento.
- Curriculum vitae.
- Carta de recomendación de un médico especialista en Cirugía Ginecológica.

**3.4** Deberá abonar la matrícula de inscripción fijada por la Comisión Directiva. En caso de no aprobar el monto de la matrícula quedará disponible para poder presentarse dentro de los 2 (dos) años siguientes.

### **4. Condiciones para otorgar la certificación**

**4.1** Una vez aceptada la solicitud y demás elementos, se realizará la evaluación de éstos y, se llevará cabo una entrevista personal y una prueba de evaluación teórica, quedando a consideración de los evaluadores una evaluación práctica.

**4.2** Las solicitudes se recibirán hasta fin de junio de cada año. Las entrevistas y los exámenes se realizarán después de julio, y los diplomas se entregarán en las reuniones ordinarias.

**4.3** El médico que haya obtenido la certificación de Cirujano Endoscopista Ginecológico deberá ratificarlo cada 5 años.

**4.4** La Comisión Directiva de la SAMeR podrá revocar, en cualquier momento, la certificación otorgada si se demostraran faltas graves en la conducta médica o el proceder ético, según el Código de Ética de la SAMeR.

**4.5** El postulante deberá pagar el valor destinado a cubrir los gastos necesarios para la acreditación.

### **5. Presentación de antecedentes**

Se deben enviar antecedentes de los últimos 24 meses de procedimientos endoscópicos de la siguiente manera según el nivel de práctica:

### **Certificación en Cirugía Laparoscópica:**

#### **Nivel A**

- Endometriosis mínima
- Adhesiolisis mínima
- Biopsia peritoneal u ovárica
- Ovarian drilling
- Esterilización tubaria

#### **Nivel B**

- Embarazo ectópico
- Adhesiolisis moderada
- Endometriosis moderada
- Quistectomía de ovario compleja (dermoide endometrioma)
- Anexectomía
- Miomectomía subserosa

#### **Nivel C**

- Miomectomía mioma intramural con sutura endoscópica en 2 o más planos
- Histerectomía total o subtotal
- Endometriosis severa
- Reanastomosis tubaria con sutura
- Reparación de piso pelviano, Burch
- Cirugía oncológica (Linfadenectomía pelviana)

Deberá presentar los protocolos quirúrgicos de 25 cirugías en orden de complejidad, dentro de los 2 últimos años, y dos o más tipos de procedimientos diferentes de cada nivel.

Si pretende **Nivel C** deben ser documentados más de 20 procedimientos de dicho **Nivel**.

### **Certificación en Cirugía histeroscópica:**

#### **Nivel A**

- Biopsia endometrio
- Pólipo endometrial
- Extracción de DIU
- Tabique uterino

- Sinequias uterinas mínimas y moderadas
- Mioma submucoso pediculado

#### **Nivel B**

- Sinequias graves
- Ablación endometrial
- Mioma submucoso con componente intramural removido completamente

Deberá presentar 15 protocolos quirúrgicos realizados dentro de los dos últimos años, en orden de complejidad y dos o más tipos de procedimientos diferentes de cada nivel.

### **CERTIFICACIÓN DE ESPECIALISTA EN EMBRIOLOGÍA CLÍNICA**

La Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMeR), teniendo en cuenta las exigencias cada vez mayores de la práctica idónea e integral de la especialidad, ha actualizado y jerarquizado el sistema de Certificación de Especialistas en Embriología Clínica.

Mediante la Certificación el profesional demuestra desarrollar actividad asistencial, científica y/o docente en el área de la Embriología Clínica basada en las competencias elaboradas por SAMeR.

#### **Definición y competencias:**

Se entiende por Embriología Clínica a la especialidad biomédica que, desde el conocimiento de la fisiología y fisiopatología de la reproducción humana, del desarrollo embrionario precoz y primeras fases de la gestación, y de los métodos de análisis de muestras biológicas de origen humano relacionadas con lo descripto, tiene como misión la de actuar clínicamente sobre gametos y embriones, así como la de aportar información de la utilidad clínica sobre los procedimientos diagnósticos y terapéuticos de pacientes estériles y/o en tratamiento, en los siguientes aspectos:

1. Distinguir los estados de salud y enfermedad de los procesos relacionados con la reproducción humana.
2. Ayudar en el diagnóstico de tales estados, valorando la correcta homeostasis de gametos y embriones así como de sus desviaciones.

3. Actuar sobre gametos y embriones humanos, para corregir las desviaciones que comprometan su correcto desarrollo.
4. Contribuir en la valoración, pronóstico y eficacia de los tratamientos reproductivos propuestos.
5. Mantenimiento diferido de gametos y embriones humanos.

El embriólogo clínico es parte esencial de un equipo multidisciplinario, con participación conjunta en la prevención de las patologías relacionadas con la reproducción humana, así como de la asistencia y cuidado de los pacientes implicados, con especial importancia en el estudio, asistencia y cuidado de gametos y embriones humanos.

Sus competencias se extienden de un modo relevante en cuatro áreas fundamentales:

- Asistencia
- Docencia
- Investigación
- Aspectos legales y bioéticos aplicada a la salud humana y al manejo de gametas y embriones.

#### **Certificación:**

SAMeR ha creado un Consejo de Formación y Evaluación Profesional (COFEP) el cual realizará la certificación de **Especialistas en Embriología Clínica** de todo los profesional que reúna los requisitos que se detallan más adelante. Los profesionales que soliciten esta certificación deberán cumplir con las disposiciones de este reglamento.

El Consejo de Capacitación y Formación profesional estará integrado por un Director propuesto por la Comisión Directiva y designado por la Asamblea Societaria. Su cargo durará 4 años y puede ser renovado. Además lo integrarán el presidente, el vicepresidente y el presidente de Comité Científico de SAMeR. El Consejo se completará con un grupo de profesionales designados por dicho Consejo.

#### **1. Requisitos para solicitar la certificación**

Se crean tres categorías:

##### Embriólogo Clínico Senior:

a. Esta categoría es la única que habilita a un profesional para ser Director de un Laboratorio de Embriología.

- b. Los aspirantes deberán poseer un título de grado en Ciencias Biológicas, Química, Bioquímica, Medicina, Veterinaria, Biotecnología, Genética u otras carreras afines expedido por autoridades reconocidas por las leyes vigentes. Además deberán poseer un Master y/o Doctorado en Embriología.
- c. Haber actuado al menos 10 años en un laboratorio de embriología de un centro de medicina reproductiva acreditado por SAMeR; reportando las funciones y actividades realizadas (se solicitará la enumeración de actividades y la responsabilidad correspondiente).
- d. Deberá acreditar la siguiente cantidad mínima de prácticas

| Práctica   | Cantidad |
|--|----------|
| Búsqueda de oocitos                              | 500      |
| Espermogramas                                    | 200      |
| Preparación de semen para IUI/FIV                | 500      |
| FIV convencional                                 | 500      |
| FIV mediante la técnica de ICSI                  | 500      |
| Evaluación de la fecundación                     | 500      |
| Evaluación de la calidad de embriones de Día 2/3 | 500      |
| Evaluación de la calidad de embriones de Día 5   | 500      |
| Transferencias embrionarias                      | 500      |
| Criopreservación de oocitos/embriones            | 200      |
| Descongelamiento de oocitos/embriones            | 200      |

- e. Carga horaria laboral de un mínimo de 36 horas semanales.
- f. Ser miembro de SAMeR con una antigüedad no menor a 5 años, habiendo cumplido con todas las exigencias estatutarias de la Sociedad.
- g. Haber realizado y aprobado el curso oficial de Biología de la Reproducción de SAMeR.
- h. Haber presentado o publicado al menos 5 trabajos científicos en los últimos 10 años en la Revista Reproducción y/o Congreso Argentino de Medicina Reproductiva y/o en las Sesiones Científicas Mensuales de SAMeR.
- i. Acreditar condiciones de ética y capacitación para la práctica de la especialidad.



Embriólogo clínico:

- a. Los aspirantes deberán poseer un título de grado en Ciencias Biológicas, Química, Bioquímica, Medicina, Veterinaria, Biotecnología, Genética u otras carreras afines expedido por autoridades reconocidas por las leyes vigentes.
- b. Haber actuado al menos 5 años en un laboratorio de embriología de un centro de medicina reproductiva acreditado por SAMeR; reportando las funciones y actividades realizadas (se solicitará la enumeración de actividades y la responsabilidad correspondiente).
- c. Deberá acreditar la siguiente cantidad mínima de prácticas

| Práctica   | Cantidad |
|--|----------|
| Búsqueda de oocitos                              | 200      |
| Espermogramas                                    | 200      |
| Preparación de semen para IIU/FIV                | 200      |
| FIV convencional                                 | 200      |
| FIV mediante la técnica de ICSI                  | 200      |
| Evaluación de la fecundación                     | 200      |
| Evaluación de la calidad de embriones de Día 2/3 | 200      |
| Evaluación de la calidad de embriones de Día 5   | 200      |
| Transferencias embrionarias                      | 200      |
| Criopreservación de oocitos/embriones            | 50       |
| Descongelamiento de oocitos/embriones            | 50       |

- d. Carga horaria laboral de un mínimo de 36 horas semanales.
- e. Ser miembro de SAMeR con una antigüedad no menor a 3 años, habiendo cumplido con todas las exigencias estatutarias de la Sociedad.
- f. Haber realizado y aprobado el curso oficial de Biología de la Reproducción de SAMeR.
- g. Haber presentado o publicado al menos 3 trabajos científicos en los últimos 5 años en la Revista Reproducción y/o Congreso Argentino de Medicina Reproductiva y/o en las Sesiones Científicas Mensuales de SAMeR.
- h. Acreditar condiciones de ética y capacitación para la práctica de la especialidad.

Auxiliar técnico en embriología clínica:

- a. Los aspirantes serán técnicos de laboratorio que hayan actuado al menos 5 años en un laboratorio de embriología de un centro de medicina reproductiva acreditado por SAMeR
- b. Deberán reportando las funciones y actividades realizadas (se solicitará la enumeración de actividades y la responsabilidad correspondiente).
- c. Carga horaria laboral de un mínimo de 36 horas semanales.
- d. Ser miembro de SAMeR con una antigüedad no menor a 3 años, habiendo cumplido con todas las exigencias estatutarias de la Sociedad.
- e. Haber realizado y aprobado el curso oficial de Biología de la Reproducción de SAMeR.
- f. Acreditar condiciones de ética y capacitación para la práctica de la especialidad.

**2.** El aspirante deberá presentar el Curriculum Vitae acompañado de fotocopias de los títulos legalizados. Además deberá presentar un detalle de la cantidad de casos realizados en cada una de las prácticas detalladas en el punto 1.a.c para cada categoría, avalado con la firma del Director del Médico y/o el Director del Laboratorio del instituto donde desempeñe su actividad laboral (SAMeR se reserva el derecho de solicitar las historias clínicas donde se acredita la realización de dichas prácticas).

**3.** El aspirante deberá aprobar la evaluación teórico-práctica de competencias y habilidades en su lugar de trabajo en base al conocimiento y cumplimiento de las Guías de Buenas Prácticas Clínicas, el Manual de Competencias, el Código de Ética de SAMeR y las regulaciones vigentes.

**4.** Las solicitudes se recibirán hasta el 30 de junio de cada año. Los diplomas se entregarán en la última reunión científica de cada año. El candidato que no concurriera a recibir su diploma, sin previo aviso o causa justificada, perderá el derecho adquirido y deberá presentarse nuevamente.

Con el fin de cumplir lo expresado anteriormente el Consejo exigirá para la recertificación del especialista, la presentación cada cinco (5) años de una nueva solicitud para iniciar el trámite aquí descripto.

El Consejo, conjuntamente con la Comisión Directiva de SAMeR, podrá revocar en cualquier momento la certificación otorgada si se demostraran faltas graves en la conducta profesional, el proceder ético o la pérdida de las habilidades o destrezas necesarias para la práctica profesional.

## **GUÍAS PARA LA ESTIMULACIÓN DE OVULACIÓN EN CICLOS DE ALTA COMPLEJIDAD**

Las técnicas de fecundación asistida se han incorporado hacia fines de la década del 70 y desde entonces son ampliamente utilizadas. Estos procedimientos constan de varios pasos dentro de los cuales la estimulación de la ovulación es fundamental. Es así que el uso de los fármacos para inducción de ovulación se ha extendido no sólo a mujeres anovuladoras sino que también, con la incorporación de estas técnicas, se los ha comenzado a indicar a pacientes ovuladoras dentro de los tratamientos de fertilización asistida de alta complejidad.

El objetivo de una adecuada estimulación de la ovulación consiste en:

- 1- Obtener una respuesta suprafisiológica, aumentando así el número de ovocitos aspirados para fertilizar y como consecuencia, el número de embriones disponibles a seleccionar para la transferencia, favoreciendo en definitiva, las tasas de embarazo.
- 2- Evitar picos espontáneos y prematuros de LH
- 3- Inducir a la maduración folicular
- 4- Disminuir las complicaciones derivadas de estos procedimientos

Debe destacarse que, aun existiendo protocolos de estimulación reglados, de acuerdo a las características de cada paciente, existe una alta variabilidad de respuestas, incluso en la misma paciente en ciclos sucesivos. Esto hace que deba existir una flexibilidad en cuanto a protocolos, drogas y dosis utilizadas, para cada caso. A continuación se describirán las estrategias que se emplean habitualmente para el logro de los objetivos enunciados y de qué manera se efectúa el seguimiento de la paciente bajo estimulación ovárica. Se considerarán por último algunas situaciones especiales que pueden aparecer durante este procedimiento.

### **I- OBJETIVOS DE LA ESTIMULACIÓN DE LA OVULACIÓN EN CICLOS DE ALTA COMPLEJIDAD LOGRAR UNA RESPUESTA OVÁRICA SUPRAFISIOLÓGICA**

#### **1- LOGRAR UNA RESPUESTA OVÁRICA SUPRAFISIOLÓGICA**

Los fármacos de elección para obtener una respuesta ovárica suprafisiológica son las gonadotrofinas. Existen varios tipos de gonadotrofinas que pueden utilizarse en diferentes dosis y por distintas vías de administración.

La dosis inicial sugerida en pacientes con reserva ovárica normal es de 225-300 UI/día. En

pacientes con alto riesgo de hiperestimulación ovárica se debería comenzar con dosis menores mientras que en pacientes con disminución de la reserva ovárica se pueden utilizar dosis de hasta 450 UI/día, si bien existe evidencia científica que demuestra que dosis superiores a 350-400 UI/día no han sido eficaces.

Las gonadotrofinas se pueden emplear en diferentes esquemas. En todos los casos, se requiere de un monitoreo seriado del ciclo con ecografía transvaginal preferentemente a partir del quinto día de estimulación y con controles sucesivos según la respuesta ovárica. Las determinaciones de estradiol pueden utilizarse como herramienta complementaria de evaluación.

Para dar comienzo a la estimulación de la ovulación se debe realizar tanto una ecografía transvaginal donde se observe ausencia de actividad folicular como un dosaje de estradiol sérico que debe ser  $< 50$  pg/ml. De esta manera confirmamos la ausencia de actividad ovárica.

#### **Esquemas de estimulación:**

##### **• Régimen de dosis fija o sostenida:**

-Se comienza desde la fase folicular temprana (día 2- 3), previa confirmación de ausencia de actividad ovárica.

-La dosis de inicio de gonadotrofinas se indica de acuerdo a las características de la paciente: el diagnóstico, la edad, la reserva ovárica, los antecedentes y las respuestas a las estimulaciones previas. La dosis se mantiene hasta la aplicación de la hCG.

##### **• Step down:**

El objetivo de este protocolo es imitar el perfil de las concentraciones de FSH durante la fase proliferativa temprana y media de los ciclos naturales disminuyendo así el consumo de gonadotrofinas

-Se comienza en fase folicular temprana (día 2-3), previa confirmación de ausencia de actividad ovárica.

-La dosis de gonadotropina inicial se disminuye cuando los folículos llegan a un diámetro mayor a 12 mm (estado de gonadotropino independencia).

En pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico debe administrarse tanto FSH como LH al igual que en las pacientes normogonadotróficas con niveles bajos de LH ( $< 0.5$  UI/ml). Esta situación se presenta luego de una profunda supresión previa con análogos agonistas de GnRH o bien luego del inicio del antagonista. En estos casos la dosis de 75 UI/día sería suficiente para lograr una adecuada respuesta.

## 2– EVITAR EL PICO PREMATURO DE LH

Los protocolos de estimulación presentan el riesgo de luteinización prematura folicular (elevación de los niveles de LH durante el estímulo debido a los altos niveles de estradiol) y el de ovulación espontánea. La introducción, a fines de la década de los 80, de los análogos agonistas de GnRH y más recientemente de los análogos antagonistas de GnRH ha permitido reducir al mínimo dicho riesgo y mejorar la calidad de los ciclos estimulados.

Existen distintos tipos de agonistas y antagonistas:

### Agonistas de GnRH

- Acetato de Leuprolide
- Buserelina
- Nafarelina
- Triptorelina

### Antagonistas de GnRH

- Ganirelix
- Cetrorelix

#### A. Agonistas de GnRH:

Son de uso habitual en protocolos de hiperestimulación ovárica controlada. Su mecanismo de acción consta de dos etapas :

-En la primer etapa se observa un *efecto agonista*, debido a que su unión a los receptores hipofisarios induce una liberación de gonadotrofinas que depleciona el pool hipofisario de estas hormonas (efecto flare-up )

-Al cabo de una semana, se observa un *efecto supresor*, debido al estado de down regulation que ejerce sobre los receptores hipofisarios, creando un estado hipogonadotrófico y evitando de esta forma un pico espontáneo de LH.

Con el uso de esta droga se logra una mayor sincronización del crecimiento de la masa folicular.

Existen diferentes protocolos de uso de agonistas de GnRH, que varían de acuerdo al momento de iniciación con respecto al ciclo menstrual, aprovechando o no el efecto agonista.

1-Protocolos largos. Pueden ser de inicio en fase *folicular* o *lútea* del ciclo previo al del

estímulo. El más utilizado es el de inicio en fase lútea del ciclo previo (día 21 del ciclo ó día +7). A partir de los 10 días de uso se evalúa la supresión ovárica por medio de ecografía (ausencia de quistes foliculares residuales) y dosaje de estradiol (< 50 pg./ml.). Una vez confirmada dicha supresión, se puede disminuir la dosis del análogo a la mitad y comenzar con la aplicación de las gonadotrofinas de acuerdo al protocolo elegido hasta alcanzar los criterios de administración de la hCG.

2-Protocolos cortos: Comienzan en la fase folicular del ciclo de la estimulación Llamados también de “flare up”, comienzan con el análogo desde la fase folicular temprana en dosis diaria de 0.75mg de acetato de leuprolide. De esta manera se aprovecha el efecto agonista de la droga, ya que a la hipersecreción hipofisaria inicial de gonadotrofinas endógenas que provoca, se suma la estimulación con gonadotrofinas para el aumentar el reclutamiento folicular. La aplicación del análogo agonista continúa hasta el día de aplicación de hCG.

Estos protocolos suelen elegirse en pacientes con baja reserva ovárica conocida, ya que al efecto recién descrito, se suma la ausencia de una supresión hipofisaria prolongada. Estos protocolos se asocian a un efecto liberador inicial de ambas gonadotrofinas; se postula que los niveles elevados de de LH durante la estimulación actuarían en forma deletérea sobre la calidad ovocitaria.

Se ha evaluado la utilización de dosis menores de acetato de leuprolide, protocolo conocido como microflare (80 microgramos/día), con el objeto de reducir la liberación inicial deletérea de LH. Su uso ha sido más frecuente en pacientes bajas respondedoras cuando no estaban disponibles los antagonistas de GnRH.

-Protocolo ultracorto: Es una extensión del anterior cuyo objetivo es utilizar el efecto agonista y disminuir al máximo la supresión hipofisaria. El análogo agonista se administra solamente durante 3 días junto con las gonadotrofinas.

### **B-Antagonistas de GnRh**

Son antagonistas competitivos del receptor de GnRH (ocupan el receptor pero no desencadenan respuesta) por lo que producen una inmediata inhibición de la secreción hipofisaria de gonadotrofinas, sin producir el efecto de “flare up” de los agonistas y su acción puede revertirse por la administración de un análogo de GnRh

Se puede utilizar en dos formas:

- Protocolo de dosis múltiples

- Protocolo de dosis única

1. Protocolo de dosis múltiples: La dosis terapéutica mínima ha sido fijada en 0.25 mg./día. La vía de aplicación es subcutánea. Según el modo en que se inicie su administración, se clasifica en *rígido* (siempre se inicia en día 5- 6 de la estimulación) o *flexible*. En este último caso, su aplicación comienza cuando se alcanza alguno de los siguientes criterios:

-presencia de folículos  $\geq 14$  mm

-los niveles de estradiol sérico de al menos 150 pg/ml durante 48 horas deben considerarse como un posible estímulo para la elevación de la LH y se sugiere tenerlos en cuenta como criterio alternativo para la indicación del antagonista. Un seguimiento de las concentraciones de LH séricas podrían utilizarse como herramienta adicional en casos dudosos.

En cualquiera de los dos casos, la administración del antagonista se realiza hasta 24 horas previas a la aplicación de hCG.

2. Protocolo de dosis única: Se administra una dosis única de 3 mg una vez alcanzados los criterios de aplicación, y se repite si se prolonga la estimulación por más de tres días luego de administrado.

### **3- INDUCIR A LA MADURACIÓN FOLICULAR**

-Aplicación de la Gonadotrofina Coriónica Humana: El momento de la aplicación de la hCG, 10.000 UI (de hCG urinaria, IM o SC) o 250 ugr (de hCG recombinante, por vía SC), se decidirá frente a la observación ecográfica de por lo menos 2 folículos mayores ó iguales a 18 mm con un nivel de estradiol equivalente a 150 a 250 pg/ml por folículo maduro. La aplicación será programada 34-36 horas antes de la aspiración folicular.

### **4- PREVENIR EFECTOS ADVERSOS Y COMPLICACIONES**

- Síndrome de hiperestimulación ovárica (ajustar el esquema de estimulación a las variables ya mencionadas: edad, reserva ovárica y condición clínica de la paciente, bajo un estricto monitoreo del ciclo)
- Embarazo múltiple (control del número de embriones a transferir)
- Reacción alérgica a componentes contaminantes de la orina(urinarias)

## II- PROTOCOLOS MÁS USADOS

A pesar de que existen numerosos protocolos, los más utilizados en alta complejidad por su efectividad, son los siguientes:

### Gonadotrofinas asociadas a agonistas de GnRh

- Se pueden utilizar anticonceptivos orales o progestágenos desde el ciclo previo a la estimulación, para una mejor sincronización y evitar el rescate del cuerpo lúteo previo; o bien luego de un monitoreo ovulatorio para determinar día + 7 (post ovulación)
- El protocolo más frecuentemente utilizado con aGnRH es el “largo lúteo”, comenzando con 0.5 mg/ día por vía subcutánea
- La administración de gonadotrofinas se inicia luego de verificar supresión ovárica en dosis iniciales de acuerdo a parámetros de reserva ovárica y edad.
- En el día 7 (5° día de estimulación) se realiza el primer monitoreo del ciclo. De acuerdo a estos resultados se determina la continuidad de la misma dosis o bien su reducción evaluados los criterios de gonadotrofino independencia folicular. El esquema más frecuentemente utilizado es el de step down.
- La administración de hCG se indica con folículos > a 18 mm.

### Gonadotrofinas asociadas a antagonistas de GnRH

En los protocolos que utilizan antagonistas de GnRh, los pasos son similares a los descriptos para agonistas. Las gonadotrofinas deben iniciarse el segundo o tercer día del ciclo menstrual. El comienzo de los antagonistas se determina de acuerdo al tamaño folicular y niveles de estradiol que surgen de las diferentes etapas del monitoreo ovulatorio. El esquema de uso de gonadotrofinas es el de dosis fija. Se puede considerar agregar LH 75/día conjuntamente con el antagonista.

### Soporte de fase lútea

Si bien la fase lútea está fuera del periodo de estimulación, también debe ser considerado su tratamiento. La supresión de la hipófisis luego del uso de agonistas de GnRH –que se observa aún hasta dos semanas luego de suspendidos-, y la destrucción de los folículos/cuerpos lúteos en la punción ovocitaria obligan a realizar el soporte de fase lútea con progesterona.

Las distintas opciones son:

- Progesterona oleosa intramuscular



- Progesterona micronizada oral
- Progesterona micronizada intravaginal
- Progesterona en gel de uso intravaginal
- Gonadotropina coriónica humana

Si bien los resultados son similares con las distintas opciones, se prefiere la vía vaginal debido a la mejor tolerancia. La administración de progesterona debe iniciarse el día de la punción ovocitaria.

### III - SITUACIONES ESPECIALES

#### 1. BAJA RESPUESTA OVÁRICA

Las pacientes con baja respuesta ovárica (o pobres respondedoras) constituyen un verdadero desafío para los tratamientos de reproducción asistida. Existen múltiples definiciones acerca de lo que constituye una baja respuesta y aún no hay consenso sobre su definición. La mayoría de los autores están de acuerdo que menos de tres folículos el día de la administración de HCG, niveles bajos de estradiol o una recuperación menor a tres ovocitos constituye baja respuesta.

Se han propuesto numerosos protocolos y estrategias para favorecer la respuesta folicular de estas pacientes, pero ninguno de ellos ha demostrado beneficios absolutos.

Los principales objetivos terapéuticos con estas pacientes consisten en:

- Aumentar el reclutamiento folicular
- Evitar escapes foliculares tempranos o dominancia folicular
- Inhibir los picos prematuros de LH
- Los recursos habitualmente descriptos son:
  - Dosis altas de gonadotropinas
  - Elección de FSH recombinante
  - Uso de aGnRh desde la fase folicular temprana junto con las gonadotropinas.
  - Protocolos de microdosis de aGnRh en fase folicular.
  - Uso electivo de antagonistas
  - Ciclos naturales.
  - Uso de citrato de clomifeno sólo o asociado a bajas dosis de GND.
  - Inhibidores de aromatasa

#### **ESTRATEGIAS SUGERIDAS:**

**Esquemas con análogos agonistas y altas dosis de gonadotrofinas - Esquemas con antagonistas y altas dosis de gonadotrofinas:** Los esquemas de estimulación son exactamente iguales a los descritos previamente, pero se utilizan dosis superiores a las habituales, de hasta 450 UI de gonadotrofinas

#### **Esquemas con citrato de clomifeno (CC):**

No es una droga de elección en alta complejidad.

Se ha descrito en los últimos años su utilización en algunos ciclos - solo o asociado a bajas dosis de GND- para bajas respondedoras, habiéndose logrado tasas de embarazo de hasta 7 %. En los protocolos que combinan CC con GND, se utilizan menores cantidades de gonadotrofinas. Se indica comenzar con CC 100mg./día desde día 2 o 3 del ciclo durante 5 días. La administración de las gonadotrofinas (HMG o FSHr entre 150 y 225 UI) puede iniciarse al suspender el CC o bien, comenzar los dos últimos días de su administración (*overlapping*). Al igual que en los esquemas previamente descritos, se realiza el monitoreo periódico hasta alcanzar los criterios de HCG. Puede utilizarse también antagonistas de GnRh.

#### **Esquemas con inhibidores de la aromatasa:**

La aromatasa es una enzima que se encuentra en múltiples tejidos y cataliza la aromatización de los andrógenos, convirtiéndolos en estrógenos. Los inhibidores de la aromatasa utilizados en reproducción son inhibidores selectivos y reversibles de la aromatasa ubicada en el folículo, en las células de la granulosa. Al bloquear la reacción de la aromatasa, baja el estradiol circulante, y se libera a la hipófisis del feed back negativo. Esto conduce a un aumento de la liberación de FSH. Los preparados utilizados en reproducción son los de 3° generación: Letrozole (Femara®), Anastrozol (Arimidex®) y Exemestrane (Aromasin®).

Se postula que el aumento de andrógenos (por bloqueo de la enzima aromatasa) producido en los folículos podría aumentar la respuesta de los mismos a la estimulación al inducir la síntesis de receptores para FSH. Por este motivo se propone su utilización en pacientes bajas respondedoras, para procedimientos de FIV, a una dosis de 2.5 a 5 mg/día, asociado a FSH y/o HMG y antagonistas de GnRH.

## **2. ALTA RESPUESTA A LA ESTIMULACIÓN**

Las pacientes que presentan una alta respuesta al estímulo utilizado merecen especial

atención no solamente por los resultados que se describen para este grupo sino también por los riesgos inherentes a dicha respuesta.

En este grupo de pacientes, difícil de definir (nivel de estradiol en el día de hCG, número de ovocitos recuperados), se ha descrito menor tasa de embarazo, menor tasa de implantación y un mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. Se han implicado a los altos niveles de estradiol y a una posible menor calidad ovocitaria como responsables de los menores resultados postulados en este grupo.

Es de suma importancia identificar a estas pacientes con anterioridad al inicio de la estimulación para adecuar el esquema a utilizar.

Se describen como factores de riesgo para alta respuesta a la estimulación a: edad (mujeres jóvenes), peso (mujeres delgadas); alta reserva ovárica, coexistencia de endocrinopatías (síndrome de ovarios poliquísticos, hiperprolactinemia).

Como estrategias sugeridas para estimular a este grupo de pacientes se describen:

#### **Estimulación con bajas dosis de gonadotrofinas**

- Esquema step-up a bajas dosis
- Uso de agonistas en fase lútea a altas dosis
- Uso de antagonista GnRH
- Inducción de la maduración folicular con GnRH $\alpha$  en lugar de hCG ( en ciclos con uso de antagonista ).
- Aspiración de todos los folículos

En los casos de síndrome de ovario poliquístico, a las estrategias anteriormente mencionadas, se agregan recomendaciones sobre dieta, ejercicio, uso de insulinosensibilizadores (en caso de insulinoresistencia) y la consideración de disminuir los niveles elevados de LH en fase folicular (si los hubiera).

#### **Esquema step-up**

Su uso se basa en el concepto del “umbral de FSH”: la estimulación se inicia con dosis bajas de gonadotrofinas y se monitoriza regularmente la respuesta ovárica. La dosis se va aumentando en forma sistemática hasta alcanzar el nivel adecuado para lograr respuesta deseada. La dosis alcanzada se mantiene hasta el día de aplicación de hCG.

#### **IV- CANCELACIÓN DE CICLOS: (O BAJA RESPUESTA/ HIPER RESPUESTA)**

En algunas oportunidades, los ciclos deben ser cancelados debido a una respuesta excesiva por el riesgo de hiperestimulación ovárica o debido a una baja respuesta, por los pobres resultados que se asocian a esta situación.

##### **Criterios de cancelación**

- Número mayor a 25 folículos  $\geq 14\text{mm}$ . El día de aplicación de hCG.
- Estradiol  $\geq 5000\text{ pg/ml}$  el día de aplicación de hCG.
- Falta de respuesta a la estimulación folicular.

En los casos de respuesta exagerada se podrán considerar medidas de rescate:

-Coasting

-Descarga del pico de LH mediante el uso de agonistas en ciclos manejados con antagonistas

-Aplicar hCG, aspiración de ovocitos y criopreservación de embriones dilatando la transferencia para un futuro ciclo

-Cancelar aplicación de hCG

#### **V- DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL DE LA RESPUESTA OVÁRICA**

Tanto en nuestro País como en el resto del Mundo se observa que la población femenina que se acerca a los centros de fertilidad se distribuye en un patrón marcado por un mayor número de pacientes Normo respondedoras ( $\approx 45\%$  del total), seguido por las Bajas respondedoras ( $\approx 40\%$ ) y finalmente una proporción menor de Altas respondedoras ( $\approx 15\%$ ).

En los últimos años se ha experimentado un incremento en el número de pacientes de baja respuesta. Esto es debido que ha aumentado de la edad en que las pacientes buscan tener un hijo por diversos factores, entre los que podemos enumerar la realización profesional, la formación de nuevas parejas, etc.

Se estima que los diferentes grupos de pacientes tendrán una respuesta adecuada cuando utilicen las siguientes cantidades promedio de gonadotrofinas:

- Altas respondedora =  $< 2500\text{ UI}$
- Normo respondedoras =  $2500\text{-}2800\text{ UI}$
- Bajas respondedoras = Variable por presentar respuesta individual

## BIBLIOGRAFÍA

- Albuquerque L.E, Saconato H., Maciel M.C. Depot versus daily administration of gonadotrophin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles (Cochrane Review). In: Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
- Buenas prácticas de Laboratorio, 21 CFR sección 58, Food and Drug Administration, EE.UU.
- Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles (Cochrane Review). The Cochrane database of Systematic Reviews 2000, Issue 3 Art. No.: CD002810.
- Daya Salim, M.B. Methodologic pitfalls in assessing the efficacy of recombinant follicle stimulating hormone versus human menopausal gonadotrophin in assisted reproduction. Fertility and Sterility, Nov 2003; 5:1100-1104.
- ESHRE Guidelines for Good Practice in IVF Laboratories, 2008, European Society of Human Reproduction and Embryology
- Filicori M., Cognigni G., Samara A., Melappioni S. et al. The use of LH activity to drive folliculogenesis: exploring uncharted territories in ovulation induction. Human Reproduction, 2002, 8:543-557.
- Guía de Seguridad y Buenas Prácticas en el Laboratorio, Universidad de Zaragoza
- Handbook: Good Laboratory Practice, second edition, World Health Organization
- Normas para la Acreditación de Centros de Reproducción Asistida de la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida
- Normas para la Acreditación de Centros de Reproducción Asistida de la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva.
- Registro Argentino de Fecundación Asistida (RAFA) 2004-2013
- Rosenwaks Z, Levy D.P., Navarro J.M, Schattman G.L., Davis OK., The role of LH in ovarian stimulation. Human Reproduction, 2000, 15:2258-2265.
- Seguridad Biológica en el laboratorio de Reproducción Asistida, Aulas de Formación en Embriología Clínica, Editores: J.A. Castilla, R. Magán
- Sunkara S.K., Rittenberg V., Raine-Fenning N., Bhattacharya S., Zamora J., Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400.135 treatment cycles. Human Reproduction 2011, 26:1768:1774

- Van Rijkom J.E.F.Zwart, Broekmans F.J, Leufkens H.G.M. From HMG through purified urinary FSH preparations to recombinant FSH: a substitution study. Human Reproduction, 2002, 17:857-865.