



FONDO NACIONAL
DE RECURSOS

Medicina Altamente Especializada

TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD HUMANA Y ONCOFERTILIDAD MEDIANTE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD

Normativa de Cobertura

Realizada: marzo 2015

Última actualización: febrero 2023

FNR – Normativa de Cobertura

Tratamiento de la Infertilidad Humana y Oncofertilidad mediante Técnicas de Reproducción Asistida de Alta Complejidad

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

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

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

Técnicos Asesores en la elaboración de la normativa:

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

Revisor Internacional - 2015:

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

Técnico Asesor Internacional - 2018:

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

Técnicos Asesores de Oncofertilidad - 2022:

- Clínica Ginecológica B "Prof. Dr. Francisco Coppola"

Técnico Asesor del ateneo del Fondo Nacional de Recursos:

- Prof. Agr. Dr. Francisco Coppola

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

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (2023): *“Tratamiento de la Infertilidad Humana y Oncofertilidad mediante Técnicas de Reproducción Asistida de Alta Complejidad. Normativa de Cobertura”*. Recuperado de: https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2015/04/n_reproduccion_alta.pdf

Contenido

INTRODUCCIÓN	4
Definiciones.....	5
Técnicas de Reproducción Asistida de Alta Complejidad bajo cobertura del FNR	6
DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO	9
1) Estimulación Ovárica	9
Gonadotrofinas	10
Análogos de la Hormona Liberadora de Gonadotrofina (GnRH)	10
Gonadotrofina Coriónica Humana (HCG)	10
Seguimiento Ecográfico	11
Monitoreo Hormonal.....	11
2) Aspiración Folicular	12
3) Fertilización de los Óvulos	12
4) Transferencia Embrionaria.....	13
Embriones en estadio de clivado	14
Criopreservación	16
Vitrificación Embrionaria	17
5) Soporte de la Fase Lútea	18
6) Confirmación o no de Embarazo	19
INDICACIONES PARA COBERTURA POR EL FNR	20
Criterios de Inclusión	20
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO SEGÚN EL ANÁLOGO UTILIZADO	22
a) Con Agonistas	22
b) Con Antagonistas.....	23
Criterios de Cancelación	25
Criotransferencia.....	26
Estimulación Ovárica en Donantes de Ovocitos.....	27
Criterios para la Transferencia de Embriones.....	28
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	30
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	32
TRATAMIENTO DE ONCOFERTILIDAD MEDIANTE PRESERVACIÓN DE GAMETOS	33
Tratamiento de Oncofertilidad mediante Preservación de Gametos	33
Oncofertilidad	33
Criopreservación de gametos:	34
Protocolo de estimulación ovárica controlada en pacientes con patología oncológica:	34
Indicaciones con Cobertura del FNR	36
Criterios de Inclusión:	36
Criterios de Exclusión:	36
Autorización de Cobertura	37
Evaluación técnica de las solicitudes	37
Requisitos del trámite de autorización	37
Ingreso de la solicitud de tratamientos de oncofertilidad	37
Paraclínica necesaria para la autorización:	37
Seguimiento y control de procedimientos autorizados	38
BIBLIOGRAFÍA	40

INTRODUCCIÓN

Partiendo de una iniciativa parlamentaria en noviembre de 2013 se promulga la Ley N° 19.167 cuyo objetivo fue regular las técnicas de reproducción humana asistida acreditadas científicamente, así como los requisitos que deben cumplir las instituciones públicas y privadas que las realicen.

Posteriormente los Decretos 311/014 y 84/015 reglamentan la misma para técnicas de reproducción humana asistida de baja y alta complejidad respectivamente.

Las técnicas de baja complejidad son aquellas en donde la unión entre el óvulo y el espermatozoide se realizan dentro del aparato genital femenino e incluyen la inducción de la ovulación y la inseminación artificial en todas sus modalidades.

Están comprendidas en los programas integrales de asistencia, Plan Integral de Atención a la Salud (PIAS), que deben brindar las entidades públicas y privadas que integran el Sistema Nacional Integrado de Salud.

Las técnicas de alta complejidad comprenden la inducción de la ovulación, la microinyección espermática (ICSI), la fecundación in vitro, la transferencia de embriones, la criopreservación de embriones, la donación de gametos y embriones, y la gestación subrogada en caso de la situación excepcional de la mujer cuyo útero no pueda gestar su embarazo debido a enfermedades genéticas o adquiridas.

Estas técnicas de alta complejidad también se encuentran comprendidas dentro del PIAS pero su cobertura se otorga a través del Fondo Nacional de Recursos.

La presente normativa señala los aspectos específicos técnico administrativos que comprenden esta cobertura universal.

El 22 de julio de 2022, se agregó al artículo 2° de la Ley N.º 19,167, del 22 de noviembre de 2013, la técnica de preservación de gametos para pacientes oncológicos, que encontrándose en edad reproductiva (postpúberes hasta los 40 años) pudieran ver mermada o afectada drásticamente su fertilidad como consecuencia del tratamiento oncoespecífico indicado por su oncólogo tratante.

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

Esta normativa fue elaborada por el equipo técnico del FNR, según la metodología general establecida y en base a la legislación vigente y sus decretos reglamentarios.

Definiciones

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

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

La edad de la mujer es el factor de mayor importancia en cuanto a las chances de conseguir un recién nacido vivo.

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

Las etiologías más frecuente de infertilidad son: factor masculino, ovulatorio, endócrino, tubo-peritoneal, uterino, cervical, mixta (en las cuales está presente algún trastorno en ambos miembros de la pareja), insuficiencia ovárica prematura y esterilidad sin causa aparente (ESCA).

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

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

Técnicas de Reproducción Asistida de Alta Complejidad bajo cobertura del FNR

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dicho tratamiento consiste en realizar una fecundación in vitro con los óvulos de una donante anónima (salvo lo establecido en Art. 21 de la Ley 19.167) los cuales una vez fertilizados, sus embriones serán transferidos al útero de la paciente receptora.

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

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

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

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

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

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

- Azoospermia secretora u obstructiva, tras fracaso o no deseo de realizar una fecundación in vitro con microinyección de espermatozoides procedentes de testículo o epidídimo si los hubiere.

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

Se admitirá un máximo de hasta 25 nacimientos por donante.

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

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

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

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

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

Serán pasibles de ser donados únicamente los embriones de buena calidad de la clasificación del Consenso de Estambul, con elevada probabilidad de implantación, provenientes de mujeres menores de 35 años al momento de la vitrificación y con buenestado de salud psicofísica de ambos integrantes, siendo requisito para la autorización el visto bueno del INDT.

ÚTERO SUBROGADO. Indicado ante presencia de:

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

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

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

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

CRIOPRESERVACION DE GAMETOS: En contexto de pacientes pospuberes y jóvenes sometidos a tratamientos oncológicos con riesgo de gonadotoxicidad. Ver capítulo correspondiente en Normativa.

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

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

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

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

1) Estimulación Ovárica

El objetivo de la estimulación ovárica es reclutar un mayor número de folículos en ambos ovarios evitando el reclutamiento de un único folículo dominante. Dependiendo de la edad de la mujer, algunos de los óvulos producidos espontáneamente tienen alteraciones cromosómicas que si bien no impiden su fecundación impiden la implantación en el endometrio y el normal desarrollo

del embrión. La frecuencia de alteraciones cromosómicas (aneuploidias) puede llegar al 70% de los ovocitos producidos en mujeres de 40 años o más. Considerando pues que no todos los ovocitos podrán ser fecundados, no todos los fecundados llegarán a ser embriones viables y no todos los embriones llegarán a implantarse, es que se intenta fecundar más de un ovocito.

Gonadotrofinas

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

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

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

Análogos de la Hormona Liberadora de Gonadotrofina (GnRH)

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

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

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

Gonadotrofina Coriónica Humana (HCG)

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

administración de hormona gonadotropina coriónica (hCG).

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

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

Seguimiento Ecográfico

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

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

Monitoreo Hormonal

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

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

Durante el Módulo de Inducción pueden ocurrir las siguientes eventualidades:

- Que se complete la etapa de estimulación ovárica, bloqueo hipofisario y que se aplique la HCG (o Triptorelina de cierre). En este caso se considera que esta etapa se realizó en su totalidad por lo que se trata de un INTENTO COMPLETO. El intento se considera completo cuando se realiza la aplicación de HCG (o Triptorelina) a la paciente.
- Que se cancele el procedimiento en alguna de las etapas, (por constatar la presencia de un folículo residual, falla de estimulación, baja respuesta, hiperestimulación). A los efectos de la ley vigente, en este caso se considera que no se completó el ciclo y por lo tanto NO se trata de un INTENTO COMPLETO.
- En aquellos casos en que la cancelación sea por causa no médica el INTENTO se considerará COMPLETO a los efectos de su cobertura por el FNR.
- En aquellos casos en que la clínica de Fertilidad renuncie al cobro del Modulo de Inducción cancelado y Modulo gastos de Administración

se procederá a la devolución de la totalidad del copago por concepto de arancel (descontando de la devolución únicamente lo correspondiente al copago de medicación utilizada).

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

2) Aspiración Folicular

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

En la actualidad, la recuperación de ovocitos se realiza casi exclusivamente por el método de aspiración folicular guiada por ultrasonido transvaginal. El procedimiento se lleva a cabo 35 a 36 horas después de la administración de HCG bajo visualización directa ecográfica y algún tipo de analgesia o anestesia, se introduce una aguja secuencialmente en cada folículo y los contenidos foliculares son aspirados.

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

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

3) Fertilización de los Óvulos

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

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

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

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

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

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

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

4) Transferencia Embrionaria

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

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

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

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

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

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

ÚNICOS.

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

Embriones en estadio de clivado

Evaluación de la cantidad de células.

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

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

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

Tamaño celular

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

Sistema de Score para embriones en estadio de clivado

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

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

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

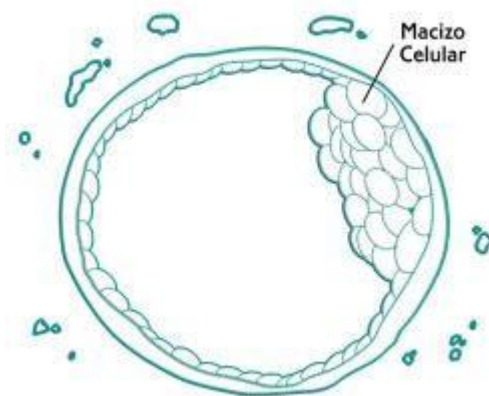
GRADO	CLASIFICACIÓN	DESCRIPCIÓN
1	BUENO	Fragmentación <10% y Simetría celular, y Ausencia multinucleación
2	SATISFACTORIO	Fragmentación 10 - 25%, y Simetría celular para la mayoría de las blastómeras, y Sin evidencia de multinucleación
3	POBRE	Gran Fragmentación (>25%), y/o Asimetría celular, y/o Multinucleación
4	NOVIABLE	Desarrollo detenido durante al menos 24 horas y/o Todas sus células están degeneradas o lisadas

Estadio de Blastocistos

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

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

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



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

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

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

Criopreservación

Las principales indicaciones para criopreservar embriones son las siguientes:

- Ofrecer una alternativa adicional de lograr un embarazo transfiriendo

los embriones crioconservados en un ciclo posterior, aumentando las tasas acumulativas de embarazo.

- Disminuir la tasa embarazos múltiples transfiriendo un menor número de embriones.
- Realizar varias transferencias con un solo ciclo de estimulación ovárica.
- Diferir la transferencia en los casos que clínicamente estén indicados (hiperestimulación ovárica, mala calidad endometrial, etc.).

Vitrificación Embrionaria

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

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

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

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

Resultados

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

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

Vanderzwaem et al., en el 2003 reportaron tasas de sobrevida utilizando el método cryoloop de 72-90%

Resultados de la vitrificación de ovocitos

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

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

Mantenimiento de la criopreservación

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

El período de criopreservación de embriones con cobertura financiera del FNR será de dos años a partir de la vitrificación. Cumplido este período las parejas podrán decidir continuar con la criopreservación, siendo en este caso a cargo de ellos los costos de su mantenimiento, o donarlos para TRA.

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

5) Soporte de la Fase Lútea

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

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

La medicación necesaria para soporte de la Fase Lútea será provista por los

Prestadores Integrales de Salud.

6) Confirmación o no de Embarazo

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

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

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

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

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

INDICACIONES PARA COBERTURA POR EL FNR

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

Criterios de Inclusión

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

- Cuando hayan fallado los técnicas de baja complejidad con antecedentes de 3 Inseminaciones Artificiales no exitosas.
- Mujeres sin pareja ó con pareja del mismo sexo, en quienes haya fallado los tratamientos de baja complejidad o tengan indicación para alta complejidad.
- Insuficiencia ovárica prematura.
- Baja reserva ovárica.
- Obstrucción tubaria bilateral, diagnosticada por HSG o Laparoscopia.
- Proceso adherenciapélvica moderado-severa que impida la fecundación espontánea.
- Endometriosis moderada-severa que no sea susceptible de otros tratamientos e impida la fecundación espontánea.
- Esterilidad sin causa aparente de más de cinco años de evolución en mujeres mayores de 35 años.
- Esterilización previa voluntaria de la mujer y/o su pareja actual, sin hijos vivos.

- Factor masculino con más de una de las siguientes variables:
 - Recuento de espermatozoides < 10.000.000/cc
 - Movilidad progresiva basal < 15%
 - Morfología $\leq 4\%$

 - Recuento en Swim-up < 3.000.000 de espermatozoides móviles
 - Enfermedades genéticas que afectan la morfología espermática (Globozoospermia, algunos casos de Macrozoospermia)
 - Enfermedades infectocontagiosas en el hombre (VHC y VIH)

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

Los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad con ovocitos

donados estará indicado en:

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

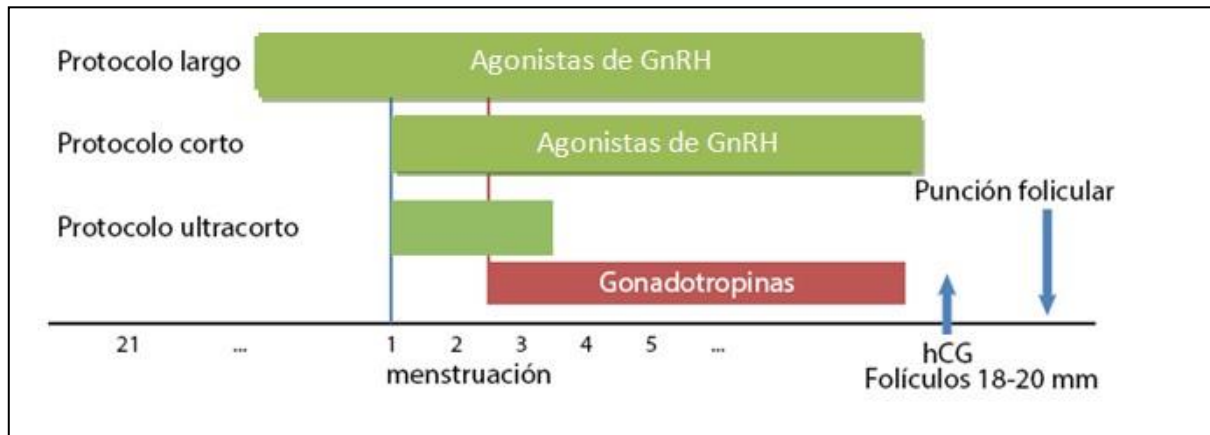
La solicitud de tratamiento de Reproducción Asistida de Alta Complejidad será considerada una vez que se hayan corregido las siguientes situaciones transitorias que condicionan el éxito del procedimiento.

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

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO SEGÚN EL ANÁLOGO UTILIZADO

a) Con Agonistas

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



Largo con Agonistas

Comienza el día 21 del ciclo previo

- Durante 14 días aproximadamente: Triptorelina (7 amp., 0,1mg/vial):0,1mg/día o Leuprolide (14 mg-2,8 ml):0,1 cc/día

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

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

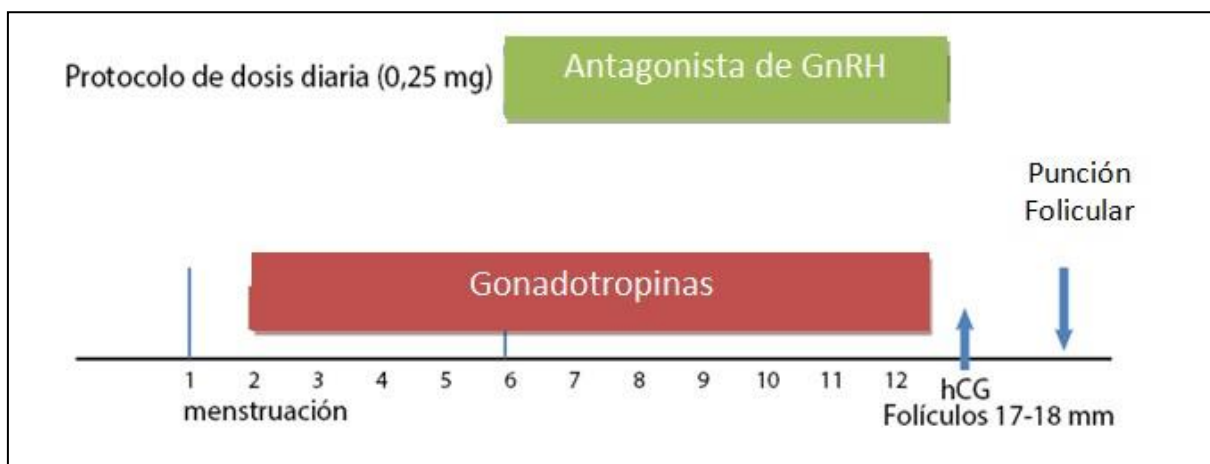
Corto con Agonistas

Comienza el día 1 a 3 del ciclo

Triptorelina 0,05 junto con estimulación (FSHu, FSHr, HMG, HMGup) o Leuprolide (14 mg-2,8 ml): 0,1 cc/día junto con estimulación (FSHu, FSHr, HMG, HMGup).

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

b) Con Antagonistas



Empleo de los antagonistas de la GnRH

Comienza el día 2 o 3 del ciclo

- Control ecográfico el día de inicio de la menstruación folículos < 10 mm y análisis de estradiol (Estradiol < 60 pg/ml).
- Inicio de estimulación (FSHu, FSHr, HMG, HMGup) durante 10 días aprox.
- Control ecográfico entre la 3ra y 5ta dosis de gonadotrofinas.
- Al día 6 de estimulación ó cuando la medida de los folículos es > 13 mm se inicia también antGnRH (cetorelix 0,25 mg) hasta el día de administración de HCG (5 días aprox.).

HCG

Cuando tamaño folicular 18 mm

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

Dosis de Gonadotrofinas

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

Estimulación Ovárica según perfil de la Paciente

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

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

Alta respuesta

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

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

Estimulación FSH: 100-150 UI/d

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

Normorespuesta

a) Edad < 35 años:

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

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

b) Edad > 35 años:

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

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

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

FSHr: 150-225 UI/d + HMG oHMGup: 150 UI/d

Factores de ajuste de dosis: IMC, Dosis anteriores.

Baja respuesta

Diagnóstico de baja respuesta:

- FSH basales: > 9mUI/ml en al menos dos determinaciones.
- FSH < 9 mUI/ml con E2 > 70/ml día 3 del ciclo y en forma repetida.
- Recuento de Folículos Antrales (FoA) < 5FoA (baja reserva folicular).
- Hormona anti-Mülleriana (AMH) < 1 ng/ml
- Recuperación de \leq 3 ovocitos en una FIV previa con protocolo convencional.
- Respuesta monofolicular en dos ciclos previos de estimulación para baja complejidad.
- Antagonistas Protocolo flexible (1ª opción).
- Agonistas Protocolo largo minidosis (2ª opción) Estimulación FSH 250-450UI/d + Estimulación LH (2:1-3:1).

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

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

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

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

Criterios de Cancelación

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

- Más de 20 folículos > 13-15 mm.

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

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

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

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

Prevención de SHEO

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

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

Se mantiene el análogo, suprimiendo las gonadotrofinas.

Tasa aceptable de éxitos si dura como máximo 2 días.

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

Criotransferencia

a) En Ciclo Sustituido

Supresión con Agonistas de la GnRH

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

Supresión con Antagonista de la GnRH

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

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

Valerato de estradiol 1mg:

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

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

Estradiol transdérmico: dosis de inicio 200.

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

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

Progesterona 600 a800mg/día, se iniciará entre 2 y 5 días antes de la transferencia.

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

b) En Ciclo Natural

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

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

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

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

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

Estimulación Ovárica en Donantes de Ovocitos

Agonistas Protocolo largo con reducción de dosis

- Antagonista Protocolo flexible

Actividad FSH: 150-225 UI/d

Factores de ajuste de dosis: IMC, Dosis anteriores.

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

Preparación Endometrial de la receptora de Óvulos en Ciclo Sustituido

- *Mujeres con función ovárica*

Supresión con Agonistas de la GnRh

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

Supresión con Antagonista de la GnRh

- en fase folicular el primer día del ciclo durante 7 días.
 - *En mujeres sin función ovárica no sería necesario la supresión hipofisaria previa.*

Preparación estrogénica

Entre 10 y 50 días máximos.

Vía oral: Valerato de estradiol

Dosis fija de 6 mg /día o dosis escalonada.

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

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

Criterios para la Transferencia de Embriones

Transferencia de un embrión:

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

Transferencia de tres embriones:

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

No se podrán transferir 3 embriones en estadio de blastocistos.

Criopreservación:

- a) El FNR financiara la criopreservación por vitrificación de embriones en estadio de clivado a partir de día tres (D3), clase I y/o II de la clasificación del Consenso de Estambul. Los embriones en D3 clase III deberán dejarse en cultivo hasta D5- 6 y solo serán pasibles de criopreservación con cobertura financiera del FNR aquellos embriones que evolucionen a

blastocistos.

- b) Los blastocistos de grado 1 o de expansión muy temprana en D5 (donde el blastocele es apenas incipiente) se deberán mantener en cultivo hasta D6 para observar si desarrollan un blastocisto que cumpla los criterios de criopreservación descritos en el apartado (a). No será de cobertura financiera del FNR la criopreservación de blastocistos en D6 de grado de expansión 1.

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

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

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

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

Requisitos en la Mujer

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

Valoración de la reserva ovárica:

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

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

Dosificación FSH

- FSH >9: Baja respuesta
- FSH <10 con E2 >70: Baja respuesta Hormona Antimulleriana
- HAM <0.3: Baja respuesta
- HAM >3.75: Alto riesgo de Hiperestimulación ovárica

En pacientes con Insuficiencia ovárica prematura se debe solicitar:

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

- Antecedentes familiares de trombofilias.
- En caso de que esté indicado solicitar:
ACA, APA, Proteína C y S, Factor V de Leyden, MTHFR

Requisitos en el Varón

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

Se considerará un INTENTO COMPLETO cuando:

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

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

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

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

utilizada) se solicita que la misma sea devuelta a la Farmacia del FNR.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

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

TRATAMIENTO DE ONCOFERTILIDAD MEDIANTE PRESERVACIÓN DE GAMETOS

Tratamiento de Oncofertilidad mediante Preservación de Gametos

Asesores: Clínica Ginecológica B “Prof. Dr. Francisco Coppola”

Oncofertilidad

Los pacientes que sobreviven a un cáncer en la adolescencia o juventud, que aún no han completado su deseo de formar una familia, tienen una preocupación importante y persistente que puede agregar estrés a largo plazo: la infertilidad.

Existe evidencia científica contundente que ha demostrado que el correcto asesoramiento reproductivo de pacientes jóvenes con reciente diagnóstico de cáncer mejora la adherencia al tratamiento y la tolerancia al mismo. Es por esto que las diferentes sociedades científicas internacionales establecen que todo paciente (o sus tutores) en edad pediátrica, adolescente o adulto joven debe ser asesorado sobre la potencial pérdida de la capacidad reproductiva previo al inicio del tratamiento. Siempre que sea posible, 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.

El riesgo gonadotóxico de los tratamientos oncológicos estará determinado por la droga que se utilice, la dosis, la edad y la reserva ovárica de la paciente que la recibe. Es importante destacar que existen escalas de riesgo gonadotóxico: alto, moderado, bajo o desconocido.

La preservación de la fertilidad requiere individualización, el enfoque óptimo depende del tratamiento planificado (radiación, cirugía, quimioterapia o combinaciones), el tiempo de 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 para adultos jóvenes y pospúberes con

cobertura por el FNR.

Criopreservación de gametos:

La vitrificación de ovocitos o espermatozoides es la técnica asociada a mayor probabilidad de éxito. Es una técnica bien establecida y debe ofrecerse en los pacientes pospúberes.

En el caso de la mujer, la crio preservación de ovocitos requiere de estimulación ovárica (aproximadamente unos 12-14 días), luego de lo cual los ovocitos son extraídos guiados por ecografía y luego criopreservados para almacenamiento.

Protocolo de estimulación ovárica controlada en pacientes con patología oncológica:

Estimulación ovárica controlada clásica o Random Start:

La estimulación ovárica controlada comienza con la administración de Hormona Folículo Estimulante (FSH) acompañada o no de menotropinas (LH). La dosis se decide en función de la edad y reserva ovárica de cada paciente. La reserva ovárica se evalúa mediante: Hormona Antimulleriana (AMH) y el recuento ecográfico de folículos pre antrales. En la estimulación ovárica controlada clásica, se comenzará la estimulación en fase folicular precoz. En la misma los ovarios se encuentran en reposo con folículos pre antrales pero sin que haya ocurrido el reclutamiento de uno o dos folículos para ser ovulados. En la estimulación random start, se comienza la estimulación en cualquier momento del ciclo. La evidencia científica es contundente en cuanto a que existen diferentes olas de reclutamiento folicular a lo largo del ciclo ovárico femenino por lo que las pacientes pueden comenzar la estimulación según la urgencia del caso; en fase folicular precoz o tardía o en fase lútea. Los resultados reportados hasta el momento actual indican que la respuesta es similar si se comienza en fase lútea o folicular precoz. Dado que estas pacientes están realizando la estimulación ovárica controlada para criopreservar ovocitos, se puede comenzar a estimular en cualquier momento del ciclo ya que no es un factor relevante la receptividad endometrial dado no se realizará una transferencia embrionaria.

Antagonistas de GnRH o Gestágenos: Cuando la paciente tiene un folículo de aproximadamente 12 o 13 mm de diámetro o un estradiol mayor a 300 pg/ml se procede a comenzar con antagonistas de GnRH. En el caso de un protocolo random start, si se comenzó en fase folicular tardía se espera a que algún folículo perteneciente a la segunda camada de folículos reclutados tenga una medida de aproximadamente 13 mm para comenzar con el antagonista de GnRH. Existe la posibilidad de sustituir la administración de antagonistas de GnRH por

progestinas que también evitarían el pico de LH, una de las progestinas utilizadas es el acetato de medroxiprogesterona disponible a través de los prestadores de salud. El uso de progestinas ha demostrado ser eficaz y no se han publicado diferencias en el número de ovocitos maduros obtenidos cuando se compara la estimulación clásica con antagonistas y la estimulación mediante la administración de progestinas.

Descarga con agonistas de GnRH, HCG o dual trigger: de acuerdo con los protocolos de estimulación hormonal; cuando al menos 2 o 3 folículos miden aproximadamente 16 mm o cuando el promedio de los folículos en crecimiento es de 15 mm se procede a inducir la maduración folicular final mediante la administración de hCG para simular el pico de LH y lograr la maduración ovocitaria en la cual el ovocito pasa a metafase II. Cuando se trata de tratamientos de preservación de fertilidad la misma puede lograrse mediante la administración de agonistas de GnRH. La administración de GnRH tiene ciertos beneficios sobre la hCG en este grupo de pacientes ya que disminuye los niveles de estradiol en forma más rápida disminuyendo en forma marcada la posibilidad de que la paciente presente un síndrome de hiper estimulación. La aspiración de líquido folicular para obtener ovocitos se realiza 36 hs después de la administración de la descarga. Existe evidencia científica que ha demostrado beneficios en realizar descargas mixtas (dual trigger) para mejorar el porcentaje de ovocitos maduros en el momento de la aspiración especialmente en pacientes con baja reserva ovárica. Es probable que este grupo de pacientes se beneficie del dual trigger ya que hay evidencia de que las pacientes que padecen enfermedades oncológicas pueden responder de forma menor a la estimulación ovárica controlada.

Dual stim: el descubrimiento de las diferentes olas de reclutamiento folicular ha permitido recurrir a la estrategia de Dual Stim. Se trata de realizar dos o más estimulaciones ováricas controladas separadas por 5 días entre la primera aspiración de líquido folicular y el comienzo de la nueva estimulación. Esta estrategia permite aumentar el número de ovocitos recuperados en un mismo mes ya que permite también obtener un mayor número de óvulos al que se obtendría en un solo ciclo. En pacientes con baja reserva ovárica este es un gran beneficio. Teniendo en cuenta que las tasas de éxito de los tratamientos de criopreservación de ovocitos están determinadas por el número de ovocitos que se obtienen.

Indicaciones con Cobertura del FNR

Criterios de Inclusión:

El FNR cubrirá 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.

Autorización de Cobertura

Evaluación técnica de las solicitudes

La autorización de tratamientos de criopreservación de gametos por parte del FNR se hará basándose en la evaluación técnica de las solicitudes, requiriéndose para ello el envío de la documentación que se especifica más adelante.

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud de tratamientos de oncofertilidad

Las solicitudes de preservación de gametos serán ingresadas por las Clínicas de Fertilidad, que el paciente elija, al sistema informático del FNR a través del Portal, en donde se estudiará la pertinencia de la indicación, en función de la presente normativa, verificándose además el cumplimiento de los aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma.

Aspectos administrativos de las normativas actos médicos y dispositivos:

https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n_aspectos_admin_am_y_disp.pdf

Historia Clínica

Debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos, y evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario pre-codificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización:

- 1- Informe de oncólogo o hematoncólogo con diagnóstico, estadificación, pronóstico, sobrevida y tratamientos planificados.

- 2- Informe de especialista de fertilidad fundamentando la solicitud de tratamiento.
- 3- Paraclínica de valoración general previo al procedimiento (Hemograma, crisis, azoemia, creatininemia).
- 4- Valoración de reserva ovárica (en caso de criopreservación de ovocitos): FSH, estradiol, AMH, y recuento Folicular Antral con ecografía.

Quedará a criterio del FNR la conveniencia de actualizarla y/o solicitar estudios adicionales, según el estudio de cada situación clínica. En caso que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, los técnicos del FNR podrán recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

Seguimiento y control de procedimientos autorizados

Una vez analizada la documentación enviada y si la situación de la paciente se encuentra dentro de las condiciones establecidas en esta normativa, el FNR emitirá autorización a la clínica de fertilidad elegida, para realizar el procedimiento, que incluyen los gastos administrativos de la clínica, la medicación para la estimulación ovocitaria, la punción y extracción de ovocitos; y la criopreservación por 10 años.

En el caso de los hombres corresponde a la crio preservación de espermatozoides del paciente, por el mismo período de tiempo.

La estimulación no difiere sustancialmente a la realizada para otros casos de FIV si bien estos son en general ciclos cortos de 12 días aproximadamente. Así mismo, en caso de tumores sensibles para estrógenos, se preferirá la utilización de inhibidores de la aromatasa.

Respecto de los restantes módulos, al momento de realizar la fertilización en vitro y posterior transferencia embrionaria, estos serán considerados módulos del tratamiento de RHAAC regulados el Decreto 84/015.

El Fondo Nacional de Recursos realiza un seguimiento de todos los actos médicos efectuados bajo su cobertura, con la finalidad de la evaluación de la técnica en el mediano y largo plazo.

Los datos recogidos a través del formulario de solicitud y de realización alimentan una base de datos que permite evaluar los resultados obtenidos con los diferentes procedimientos o tratamientos financiados.

El FNR podrá implementar actividades de auditoría, seguimiento y control

técnico – administrativo de este tratamiento al igual que de los actos que financian, incluyendo consultas directas a los pacientes tratados, control de historias clínicas y otras que entienda pertinentes para el cumplimiento de sus fines.

Todos los formularios referidos en la presente normativa se encuentran disponibles en la página web del FNR www.fnr.gub.uy

Las Clínicas de Fertilidad que no cumplan con el envío de la información requerida en esta normativa, podrán quedar excluidas de nuevos tratamientos hasta tanto no regularicen la información pendiente.

BIBLIOGRAFÍA

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

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

27. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. *JAMA* 1992; 268:1275.
28. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FJ, et al. *Fertil Steril* 2003; 79:482.
29. One last chance for pregnancy: a review of 2,705 in vitro fertilization cycles initiated in women age 40 years and above. Klipstein S, Regan M, Ryley DA, et al. *Fertil Steril* 2005; 84:435.
30. Outcome of in vitro fertilization in women 45 years and older who use autologous oocytes. Spandorfer SD, Bendikson K, Dragisic K, et al. *Fertil Steril* 2007; 87:74.
31. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. *Fertil Steril* 1991; 55:784.
32. Future in vitro fertilization pregnancy potential of women with variably elevated day 3 follicle-stimulating hormone levels. Martin JS, Nisker JA, Tummon IS, et al. *Fertil Steril* 1996; 65:1238.
33. Taking a basal follicle-stimulating hormone history is essential before initiating in vitro fertilization. Roberts JE, Spandorfer S, Fasouliotis SJ, et al. *Fertil Steril* 2005; 83:37.
34. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, et al. *Fertil Steril* 2003; 79:1091.
35. A comparison of 13 different immunometric assay kits for gonadotropins: implications for clinical investigation. Taylor AE, Khoury RH, Crowley WF Jr. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:240.
36. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. *Fertil Steril* 1995; 64:991.
37. Assessment of ovarian reserve--should we perform tests of ovarian reserve routinely? Maheshwari A, Fowler P, Bhattacharya S. *Hum Reprod* 2006; 21:2729.
38. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, et al. *Hum Reprod* 2007; 22:766.
39. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. Gnoth C, Schuring AN, Friol K, et al. *Hum Reprod* 2008; 23:1359.
40. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. *Fertil Steril* 2009; 91:705.

41. Value of antimüllerian hormone as a prognostic indicator of in vitro fertilization outcome. Reichman DE, Goldschlag D, Rosenwaks Z. *Fertil Steril* 2014; 101:1012.
42. The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, et al. *Hum Reprod Update* 2014; 20:560.
43. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. *Hum Reprod Update* 2006; 12:685.
44. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, et al. *Hum Reprod Update* 2013; 19:26.
45. Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good- prognosis patients. Arce JC, La Marca A, Mirner Klein B, et al. *Fertil Steril* 2013; 99:1644.
46. Efficient vitrification for cryopreservation of human oocytes and embryos: The CryoTop method. Kuwayama M. *Highly. Theriogenology* 67, 73-80, 2007.
47. Contribution from 11th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI) 'Celebration - 30 years of IVF' and Sero Symposia International Foundation Vitrification of human blastocysts: an update. Juergen Liebermann. Vol. 19 Suppl. 4 2009 *Reproductive BioMedicine Online*; www.rbmonline.com/Article/4328 on web 10 June 2009
48. Are programmable freezers still needed in the embryo laboratory? Review on vitrification. Dr Gábor Vajta. Vol 12 No 6. 2006 779–796 *Reproductive BioMedicine Online*; www.rbmonline.com/Article/2209 on web 11 April 2006
49. Blastocyst development after vitrification of multipronucleate embriones using the flexipet denuding pipette (FDP). Liebermann, J., Tucker, M.J., Graham, J., Han, T., Davis, A., and Levy, M. (2002). *RBMOnline* 4, 146-150.
50. The potential importance of vitrification in reproductive medicine. Minireview. Liebermann, J., Nawroth F, Isachenko V, Isachenko E, Rahimi G, and Tucker,
51. M.J. (2002) *Biol Reprod* (in press).
52. Manual de Procedimientos Laboratorio de Reproducción Asistida. REDLARA. 2006.
53. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. Loren AW et al. *J Clin Oncol* 2013;31:2500
54. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. ISFP Practice Committee.S. Samuel Kim,

- Jacques Donnez, Pedro Barri, Antonio Pellicer, Pasquale Patrizio, Zev Rosenwaks, Peter Nagy, Tommaso Falcone, Claus Andersen, Outi Hovatta, Hamish Wallace, Dror Meirou, Debra Gook, Seok H Kim, Chii-Ruey Tzeng, Shuetu Suzuki, Bunpei Ishizuka, Marie-Madeleine Dolmans. *J Assist Reprod Genet* (2012) 29:465–468
55. Prevalence of conception and pregnancy outcomes after hematopoietic cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Carter A, Robison LL, Francisco L, Smith D, Grant M, Baker KS, Gurney JG, McClave PB, Weisdorf DJ, Forman SJ, Bhatia S. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(11):1023–9.
 56. Fertility status among women treated for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. Elis A, Tevet A, Yerushalmi R, Blickstein D, Bairy O, Dann EJ, Blumenfeld Z, Abraham A, Manor U, Shpilberg O, Lishner M. 2006;47(4):623–7
 57. Breast cancer and fertility preservation. Kim SS, Klemp J, Fabian C. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1535–43.
 58. Fertility preservation in reproductive-age women facing gonadotoxic treatments. J. Roberts md, R. Ronn md, N. Tallon mb bch bao, and H. Holzer md. *Curr Oncol*. 2015 Aug;22(4):e294-e304
 59. Oncofertility in Canada: an overview of Canadian practice and suggested action plan. Ronn R, Holzer HE. *Curr Oncol* 2013;20:e465–74.
 60. Fertility Preservation in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 36:1994-2001 Kutluk Oktay, Brittany E. Harvey, Ann H. Partridge, Gwendolyn P. Quinn, Joyce Reinecke, Hugh S. Taylor, W. Hamish Wallace, Erica T. Wang, and Alison W. Loren.. © 2018 by American Society of Clinical Oncology
 61. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines M. Lambertini, F. A. Peccatori, I. Demeestere , F. Amant , C. Wyns, J.-B. Stukenborg, S. Paluch-Shimon , M. J. Halaska, C. Uzan, J. Meissner, M. von Wolff, R. A. Anderson & K. Jordan, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Annals of Oncology*.31(12)2020.
 62. European Recommendations for female Fertility preservation (EU-REFER): A joint collaboration between oncologists and fertility specialists. Marie-Madeleine Dolmans Matteo Lambertini, Kirsten Tryde Macklon Teresa, Almeida Santos, Ana Ruiz-Casado, Andrea Borini, Virginie Bordes, Lucy Frith, Ellen Van Moer, Ariane Germeyer . *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Volume 138, June 2019, Pages 233-240
 63. Ovarian stimulation is a safe and effective fertility preservation option in the adolescent and young adult population. Manuel SL, Moravek MB, Confino R, Smith KN, Lawson AK, Klock SC, et al. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(3):699-708.
 64. Guan S, Feng Y, Huang Y, Huang J. Progesterin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for Patients in Assisted Reproductive Technology: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:702558.

65. Ata B, Capuzzo M, Turkgeldi E, Yildiz S, La Marca A. Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses. *Hum Reprod Update*. 2021;27(1):48-66.
66. Kim SJ, Kim TH, Park JK, Eum JH, Lee WS, Lyu SW. Effect of a dual trigger on oocyte maturation in young women with decreased ovarian reserve for the purpose of elective oocyte cryopreservation. *Clin Exp Reprod Med*. 2020;47(4):306-11.
67. Goldrat O, Van Den Steen G, Gonzalez-Merino E, Dechene J, Gervy C, Delbaere A, et al. Letrozole-associated controlled ovarian hyperstimulation in breast cancer patients versus conventional controlled ovarian hyperstimulation in infertile patients: assessment of oocyte quality related biomarkers. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):3.
68. Chen CN, Chang LT, Chen CH, Tam KW. Fertility preservation for women with breast cancer before chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2022;44(2):357-69.