



Actualización a 05/05/2021

**Recomendaciones para la
seguridad y reducción de riesgos
ante la infección por coronavirus
(SARS-CoV-2) en las clínicas de
reproducción asistida**

Este documento está en permanente revisión en función de la evolución y nueva información de la que se disponga sobre la enfermedad.

Versión: 6.0

- **Fecha edición:** 05/05/2020
- **Fecha próxima revisión:** 01/09/2021

Miembros grupo de trabajo Versión 6.0:

- **SEF** (JA Castilla, I Cuevas, JA Domínguez, D Mataró)
- **ASEBIR** (B González de Bustamante, B Buch, N Prados)

Índice

INTRODUCCIÓN	4
1. Manejo y evaluación de pacientes, acompañantes y donantes que pueden tener la infección antes o durante la realización del tratamiento.....	4
2. Recomendaciones de bioseguridad para cultivo y almacenamiento de gametos y embriones durante la pandemia COVID-19.....	6
3. Proteger la salud de nuestro personal brindándoles los medios y las pautas necesarias para actuar en esta situación excepcional.....	6
4. Información a las pacientes sobre las medidas que deben seguirse después de la aplicación de los tratamientos para prevenir la infección durante el embarazo.	8
Anexo I: Riesgos de las técnicas de reproducción asistida con relación a la enfermedad por coronavirus (COVID 19).	9
Riesgos de los procedimientos de TRA	9
Anexo II. Documento informativo	12
Anexo III. Ejemplo de entrevista clínica orientada (COVID-19).....	15
Anexo IV. Recomendaciones para el laboratorio de reproducción durante la pandemia COVID-19.....	15
Buenas prácticas en el laboratorio.....	15
Elementos de protección del personal dentro del laboratorio	15
Características del laboratorio.....	15
Limpieza del laboratorio	15
Muestras criopreservadas.....	16
Manejo de muestras biológicas de pacientes infectadas por SARS-CoV-2	16
Reanudación de la actividad	16
Escenarios para la programación de la reanudación	16
Anexo V: Cribado SARS-CoV-2 en pacientes.....	18
Anexo VI. Recomendaciones para minimizar el riesgo biológico en los procesos de criopreservación de material biológico reproductivo durante la pandemia COVID-19.....	19
Anexo VII: Vacunación frente a COVID-19	21

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Española de Fertilidad (SEF) y la Asociación para el estudio de la biología de la reproducción (ASEBIR) han revisado, en esta sexta versión del documento original, las medidas que se deberían llevar a cabo a raíz de la pandemia por SARS-CoV-2 en los centros de reproducción asistida, tanto en relación a la atención y asistencia a pacientes, como en los procedimientos de laboratorio. En el estado actual la situación sanitaria es diferente por el inicio de la vacunación y las diferentes incidencias por regiones, ya que debido a la presencia de rebrotes de la enfermedad, las autoridades sanitarias competentes van modificando las recomendaciones a la población acorde a la situación de cada zona. Los centros de reproducción humana asistida realizan su actividad siguiendo los protocolos que ofrezcan la mayor seguridad para todas las personas implicadas en un tratamiento de reproducción humana asistida y, además, son conscientes de que, en caso necesario, y debido a un aumento significativo en el número de casos graves de la enfermedad deben volver a apoyar a las autoridades sanitarias tanto con sus medios personales como materiales. Las evidencias en el momento actual vienen a respaldar las medidas adoptadas por los centros, siguiendo las recomendaciones de las ediciones anteriores del presente documento. En esta edición, se actualizan principalmente las nuevas medidas preventivas dictadas por las autoridades sanitarias competentes, las publicaciones actuales con respecto a los riesgos relacionados con las técnicas de reproducción asistida y la gestación.

No se ha demostrado que las mujeres embarazadas presenten una incidencia mayor de COVID-19, ni una mayor morbilidad que mujeres no embarazadas de su misma edad. Sin embargo, muy recientemente se han publicado algunos casos de transmisión vertical entre madre e hijo y ya había otros estudios que contemplaban la posibilidad de transmisión periparto, por lo que los centros deben establecer protocolos de cribado de la infección previo a las TRA e insistir a las pacientes de la importancia de evitar comportamientos de riesgo durante el embarazo y seguir las medidas de protección recomendadas. Ningún gobierno o sociedad científica ha desaconsejado la gestación por vía natural. (Anexo I).

La SEF y ASEBIR valoran la necesidad de las personas que buscan asistencia para conseguir una gestación o preservar su fertilidad, aunque consideran que en este momento todos tenemos una responsabilidad con los pacientes como parte del sistema de salud español. Por todo ello recomendamos que, en interés de la seguridad pública, antes de iniciar un tratamiento en un centro de reproducción asistida consulten con el especialista para valorar el equilibrio entre el riesgo y el beneficio de iniciar el tratamiento en este momento.

La calidad de la asistencia en los centros de reproducción nacionales está regulada por ley y obliga a la implantación de sistemas de calidad. Gracias a estas prácticas habituales en nuestros centros, hace años se establecieron protocolos para la atención a pacientes con enfermedades infecciosas transmisibles. Esta experiencia ha permitido a los centros realizar con éxito y seguridad procedimientos para el estudio, obtención y manipulación de muestras biológicas de pacientes con enfermedades infecciosas.

Con la experiencia comentada, y siguiendo las recomendaciones de otras Sociedades científicas y las autoridades sanitarias competentes, la SEF y ASEBIR recomiendan las siguientes medidas con el objeto de velar por la seguridad de todos los

agentes implicados en la reproducción humana asistida en España.

Como proveedores de servicios de salud tenemos que seguir, en primer lugar, las recomendaciones de las autoridades para los centros de trabajo⁽¹⁾. Y en segundo lugar aplicar medidas específicas a nuestra actividad:

1. Manejo y evaluación de pacientes, acompañantes y donantes que pueden tener la infección antes o durante la realización del tratamiento.
2. Recomendaciones de bioseguridad para cultivo y almacenamiento de gametos y embriones durante la pandemia COVID-19.
3. Proteger la salud de nuestro personal brindándoles los medios y las pautas necesarias para actuar en esta situación excepcional.
4. Información a las pacientes sobre las medidas que deben seguirse después de la aplicación de los tratamientos para prevenir la infección durante el embarazo.

Para ello seguiremos las recomendaciones del Procedimiento de actuación para los servicios de prevención de riesgos laborales frente a la exposición al SARS-CoV-2 del 7 de octubre de 2020⁽²⁾.

1.- Manejo y evaluación de pacientes, acompañantes y donantes que pueden tener la infección antes o durante la realización del tratamiento.

Antes de comenzar cualquier tratamiento, en cualquier paciente o donante en un momento de mayor incidencia de infección, debemos discutir con ellos el conocimiento científico sobre la infección e informarles sobre los riesgos para su salud si se infectan. La decisión final sobre si continuar con el tratamiento debe acordarse y reflejarse en la historia clínica y en el consentimiento informado (Anexo II) de que se ha informado al paciente de los riesgos específicos por COVID-19 y de las advertencias realizadas sobre la importancia de adoptar medidas de protección para evitar el contagio durante el proceso reproductivo y posteriormente.

- En las visitas presenciales como norma general, se restringirá la presencia de acompañantes, se reducirá a una única persona (de preferencia la misma persona siempre) y se programarán, en la medida de lo posible, el menor número de ellas.
- Valorar la instauración de otras formas de comunicación no presencial (videollamada, teléfono, etc.).
- Evaluar el riesgo para la persona acompañante así como su capacidad para cumplir con las medidas de protección.
- Dar instrucciones sobre higiene de manos, limitación de movimientos dentro de la consulta, abstenerse de tocar superficies y cuando proceda proporcionar el equipo de protección adecuado.
- Recordar a los pacientes que al acudir a un centro sanitario, deben llevar puesta una mascarilla. Se debe hacer un uso correcto de las mismas y recordar que la vida útil de las mismas es limitada (4 horas para las mascarillas quirúrgicas o menos en caso de humedecerse/deteriorarse (3)).
- Indicar a los pacientes la importancia de comunicar cualquier cambio en el estado de salud durante la duración de los tratamientos de reproducción asistida. Además, se les debe informar de los cambios en el tratamiento si aparecen síntomas de infección respiratoria.

- Se aconseja realizar un cribado telefónico (*Anexo III*) a los pacientes antes de acudir a la unidad, con el objetivo de evitar la visita presencial de personas con sintomatología.
- Mantener un registro de todos los visitantes que accedan a las consultas y advertir sobre la conveniencia de vigilancia de síntomas, debiendo avisar al centro en caso de resultar infectados por SARS-CoV-2 con el fin de realizar trazabilidad de contactos.
- Aconsejar respetar los horarios de visitas con el fin de minimizar el número de pacientes en el centro.
- Se debería valorar con los pacientes el riesgo/beneficio de posponer los tratamientos en caso de comorbilidades significativas generales ⁽⁴⁾, así como, las específicas de la mujer gestante, como por ejemplo: obesidad mórbida, diabetes tipo I o II mal controlada, hipertensión, uso de terapia inmunosupresora, pacientes con trasplante anterior, enfermedad pulmonar, hepática o renal, entre otras (*Ver Anexo I y Anexo Vacunas*).
- Los centros deben tener protocolos de actuación para excluir temporalmente donantes de gametos con infección por SARS-CoV-2. (*Ver documento SEF "Cribado de SARS-CoV-2 en donantes de gametos"*)
- Los aspectos relacionados con la criopreservación de la fertilidad en pacientes oncológicos son tratados en el documento SEF "Recomendaciones sobre tratamientos urgentes de preservación de la fertilidad en la pandemia por COVID".

Cuando se trata de evaluar a los pacientes que acuden a nuestras clínicas, podemos hacerlo mediante⁽⁴⁾:

a. Uso de los síntomas y entrevista clínica orientada (*Anexo III*):

- a.1.** Pacientes asintomáticos y sin antecedentes sugestivos de infección: Podrán ser atendidos con las medidas de contención descritas a continuación en base al nivel de riesgo biológico de cada procedimiento.
- a.2.** Si los pacientes presentan síntomas o antecedentes sugestivos de infección en su primera visita o consulta fuera del tratamiento, se pueden tomar dos conductas de actuación:
 - a.2.1.** Posponer el tratamiento, así como su asistencia al centro hasta 2 semanas después de desaparecer la sintomatología y recomendar que consulte con su centro de atención primaria.
 - a.2.2.** Aplicar pruebas de detección validadas y permitir su asistencia al centro más tarde si las pruebas descartan infección activa.
- a.3.** Si los pacientes presentan síntomas sugestivos de infección, se producen cambios en el entorno cercano respecto a COVID-19 (*ej. contacto estrecho con familiar con sospecha o infectado por SARS-CoV-2*) o se positivizan pruebas durante el tratamiento:
 - a.3.1.** En caso de detectarse durante la estimulación ovárica se valorará riesgo beneficio de cancelar la estimulación y/o la realización de la punción folicular.
 - a.3.2.** En caso de detectarse antes de la realización de la transferencia embrionaria se cancelará la realización de esta.

Durante la pandemia, se debe considerar a toda paciente como posiblemente infectada, y tomarse las medidas de contención correspondientes al nivel de riesgo biológico asociado a las actividades propias de tratamientos de reproducción asistida.

b. Uso de pruebas objetivas para el cribado sistemático a todos los pacientes:

Los estudios de cribado poblacionales han de estar muy dirigidos y relacionados con una alta transmisión en el área geográfica o en la población diana del cribado, y con el objetivo de realizar una intervención de salud pública según los resultados de dichos cribados. ⁽¹²⁾

Se ha visto que en escenarios clínicos (sexo, edad) similares al de las pacientes estériles ⁽⁶⁾, existe un pequeño porcentaje de pacientes asintomáticos infectados por SARS-CoV-2. Por lo que se podría realizar RT-PCR (exudado nasofaríngeo) en muestras naso-faríngeas entre 1-5 días antes de la punción folicular y entre 1-8 días de la transferencia de embriones o inseminación. Actualmente, además de la RT-PCR, dentro de las Pruebas Diagnósticas de Infección Activa (PDIA), se incluyen los test antigénicos rápidos de última generación (exudado nasofaríngeo) para este fin ^(7, 12) El grado de recomendación de esta estrategia podría cambiar conforme se tengan datos validados sobre el rendimiento diagnóstico real de estas pruebas en población asintomática. Se debe tener en cuenta que el nivel de carga viral en muestras nasofaríngeas medidas por PCR permite conocer el grado de infectividad. Valores <30 Ct corresponden a pacientes con niveles elevados de virus, mientras que >30 Ct se asocian típicamente a cultivos negativos del virus, y a muy baja contagiosidad (14 esta referencia es de otro documento). La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, Gautret P, Raoult D. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Jun;39⁽⁶⁾:1059-1061).

Según la evidencia actual, la OMS únicamente recomienda el uso de test rápidos de anticuerpos para determinadas situaciones y estudios, y con fines de investigación. No se recomienda la realización de cribados mediante la realización de pruebas serológicas, por las dificultades de interpretación de los resultados en personas asintomáticas y de bajo riesgo y las implicaciones en su manejo ⁽⁷⁾. En caso de realización de determinación de IgG con técnicas de alto rendimiento antes del inicio de la TRA, en pacientes asintomáticos, y obtener un resultado positivo no será necesaria la realización de PDIA dado que se considerará infección resuelta (fuera del periodo de transmisibilidad). Del mismo modo que si se detecta una PDIA positiva, antes de cancelar el ciclo, se puede valorar los niveles de Ct de la RT-PCR (si >30 Ct) o realizar determinación de IgG (si es positiva) se podrá continuar con la TRA.

Según la ESHRE ⁽¹⁷⁾, se deben valorar dos aspectos para adaptar nuestra actuación a la evolución de la pandemia. Uno es la evaluación continua de tres factores para mantener la actividad: factores epidemiológicos de la pandemia en nuestro entorno mediante la utilización de diversos indicadores, factores de riesgo internos (ej disponibilidad de personal) y factores de riesgo externos (ej. suministro de fungibles, mantenimiento de equipos,..). Y en segundo lugar la aplicación de medidas de prevención como las descritas en este documento

Para evaluar la efectividad de las diferentes estrategias propuestas en el presente documento y gracias a la colaboración de diferentes unidades de reproducción de todo el territorio nacional, se está realizando un estudio que recoge los resultados de estas estrategias en dos momentos diferentes: desde la reapertura de los centros hasta el 21 de Junio de 2020 en una primera monitorización (inmediatamente tras salir del período de confinamiento) y en una segunda

monitorización durante el período de transición a la nueva normalidad que comprende del 22 de Junio al 31 de Agosto. Se pretende analizar si la tasa de cancelación de ciclo de reproducción asistida al realizar PCR para el virus SARS-Cov-2 aumenta versus la realización solamente de triaje mediante entrevista clínica orientada, debido a un aumento de diagnósticos positivos. Los datos preliminares de la primera monitorización, no publicados, ampliados respecto a la versión anterior, comprenden los datos agregados de las clínicas que han reportado datos, que suman un total de 2695 mujeres. Todas estas mujeres tuvieron un triaje negativo antes de ser incluidas en el programa de reproducción asistida correspondiente (estimulación de la ovulación para FIV/ICSI, transferencia o inseminación). De estas, una vez iniciado el proceso de estimulación o preparación para transferencia embrionaria, sólo una presentó un triaje positivo, con PCR posterior positiva, lo que llevó a la cancelación de la técnica de reproducción asistida. En el cribado realizado previa a la punción folicular, transferencia embrionaria o inseminación, el 77,1% de los triajes negativos realizados (2080/2695 mujeres) fueron acompañados al mismo tiempo por la realización de una PCR. De estas pacientes (Triaje negativo con PCR), 5/2080 resultaron con PCR positiva (0,24%). Respecto a los datos de la segunda monitorización, el 77,2% de los triajes negativos realizados (3143/4068 mujeres) realizaron PCR. De estas pacientes (Triaje negativo con PCR), 12/3143 resultaron con PCR positiva (0,38%).

En cuanto a los datos de la tercera monitorización realizada entre el 1 de septiembre de 2020 y el 15 de enero de 2021, destaca un paciente con triaje positivo con RT-PCR positiva y 2 pacientes con triaje negativo más RT-PCR positiva a los que se realizó la extracción de óvulos. En general, la tasa de positividad de SARS-CoV-2 fue 53/5653 (0,94%), de los cuales 38/5653 (0,67%) después de una prueba PDIA positiva.

Los resultados de esta tercera monitorización muestran datos similares a los de las anteriores. En muchos casos se realiza PDIA (opción (b)). Estos resultados preliminares sugieren que, actualmente, la estrategia (a) basada en el uso de los síntomas y entrevista clínica orientada ofrece un entorno de seguridad elevado en nuestras unidades de reproducción asistida.

La estrategia de cribado a adoptar por cada centro debe tener en cuenta el contexto epidemiológico local de cada centro. Sin olvidar que el objetivo principal de este documento es minimizar el riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 en nuestros pacientes y personal mediante las medidas de protección y seguridad aquí descritas.

En el caso de pacientes vacunadas o con IgG+ frente al SARS-CoV-2 la estrategia (a) de cribado mediante uso de los síntomas y entrevista clínica orientada se puede considerar de elección.

El riesgo de presencia de partículas virales en el eyaculado o en el testículo se considera bajo (*Ver Anexo IV*) por lo que no sería necesario realizar este cribado sistemático en los varones. Pero debido al alto riesgo de transmisión vírica persona-persona, se puede valorar el cribado sistemático a convivientes, ofreciendo la posibilidad de realizar una PDIA a la pareja (femenina o masculina), así como a las personas que viven con las pacientes (hijos, familiares...). En caso de resultar positivo algún conviviente en el cribado, dependiendo del momento en el que estamos del ciclo, valorar la cancelación del inicio de la estimulación, la vitrificación de ovocitos, embriones o continuar con la transferencia.

Para los dos supuestos contemplados (a o b) deberá anotarse en el curso clínico, las razones particulares que justifican la estrategia elegida en cada caso clínico y la conformidad del paciente.

En el Anexo V, podemos encontrar un esquema de actuación sobre estrategias de cribado.

2.- Recomendaciones de bioseguridad para cultivo y almacenamiento de gametos y embriones durante la pandemia COVID-19.

El pasado 3 de Junio de 2020, se publicó la Directiva (UE) 2020/739 por la que se clasifica al Sars-CoV-2 como agente biológico de tipo 3 (8). En ella se hace referencia a que para el manejo de material biológico de pacientes infectados por coronavirus se requieren medidas de contención biológica nivel 2 para procedimientos habituales (*ej. pruebas diagnósticas en fluidos biológicos*) y nivel 3 para procedimientos encaminados a la concentración del virus. Ninguno de los procedimientos a realizar en los laboratorios de reproducción va encaminado a concentrar o cultivar virus, por lo que las actividades a realizar en los laboratorios de reproducción exigen un nivel de contención 2. Los laboratorios de reproducción están habituados a trabajar con este nivel de contención, y existen recomendaciones de la SEF⁽⁹⁾ y ASEBIR⁽¹⁰⁾ para ello.

En el anexo IV se actualizan dichas recomendaciones.

Hasta la fecha, no hay reportes de transmisión de COVID-19 por vía sexual. Se supone que el virus no puede infectar ovocitos ni espermatozoides. Además, los repetidos pasos de lavado necesarios para el procesamiento y cultivo de las células reproductoras, producen una alta dilución de posibles contaminaciones secundarias en el laboratorio de reproducción humana asistida⁽¹¹⁾.

3.- Proteger la salud de nuestro personal brindándoles los medios y las pautas necesarias para actuar en esta situación excepcional.

Aunque la prevención de riesgos laborales es parte de nuestra actividad diaria y se incorpora a nuestros protocolos, se deben adoptar medidas extraordinarias en el momento de un brote de cualquier infección.

El objetivo de la vigilancia en la etapa de transición es la detección precoz de cualquier caso que pueda tener infección activa y que, por tanto, pueda transmitir la enfermedad⁽¹²⁾.

Se considera caso sospechoso de infección por SARS-CoV-2 a cualquier persona con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda de aparición súbita de cualquier gravedad que cursa, entre otros, con fiebre, tos o sensación de falta de aire. Otros síntomas atípicos como la odinofagia, anosmia, ageusia, dolores musculares, diarreas, dolor torácico o cefaleas, entre otros, pueden ser considerados también síntomas de sospecha de infección por SARS-CoV-2 según criterio clínico.

A todo caso sospechoso de infección por el SARS-CoV-2 se le realizará una PDIA y se mantendrá aislamiento hasta conocer el resultado⁽⁷⁾.

Si un centro decide ofrecer cribado de infección SARS-CoV-2 a sus trabajadores, aunque no pertenezcan a los grupos indicados, debe tener presente las siguientes limitaciones: validez temporal de los resultados, valor predictivo de los test serológicos, privacidad de los resultados y el riesgo de discriminación laboral. Por ello este cribado no debe llevar a relajar las medidas de contención biológica adecuadas a la actividad a realizar.

Como normas generales se seguirán las recomendaciones de la administración competente en riesgos laborales (*Procedimiento de actuación para los servicios de prevención de riesgos laborales frente a la exposición al SARS-CoV-2 del 7 de octubre de 2020*)⁽²⁾.

Algunas de estas medidas sugeridas son:

- 1.1. Promover el teletrabajo en aquellos casos en que sea posible.
- 1.2. Separar, si es posible físicamente, al personal en diferentes salas y reducir al máximo los momentos de interacción personal entre ellos. Facilitar el cumplimiento de mantener una distancia de seguridad.
- 1.3. Valorar la conveniencia de organizar grupos de trabajo diferenciados que garanticen la continuidad de la asistencia en caso de contagio dentro de un grupo y tener que tomar medidas (aislamiento) que limiten la propagación del virus.
- 1.4. Proporcionar a todo el personal la formación sobre prácticas de seguridad y riesgos de COVID-19. Debe quedar documentada que el personal ha recibido dicha formación.
- 1.5. Los planes de contingencias de los centros se adecuarán a la nueva situación sanitaria. Incluyendo medidas que garanticen la continuidad asistencial (*acuerdos de derivación de pacientes, protocolos de sustitución de personal*) en caso de tener que confinar a un elevado porcentaje de personal del centro a causa del COVID-19.
- 1.6. Sanear (limpiar con agua y detergente) entre procedimientos las salas y superficies de contacto con productos validados, siguiendo procedimientos normalizados de trabajo basados en las recomendaciones de las autoridades sanitarias competentes⁽¹⁴⁾. Debe poder documentarse toda esta actividad. Desinfectar (limpiar con productos virucidas) al final de la jornada todas las salas utilizadas del centro.

En caso de atender a pacientes infectados con SARS-CoV-2 proceder a desinfectar las salas utilizadas tras cada procedimiento.
- 1.7. Elaborar normas que gestionen los casos entre el personal de especial vulnerabilidad a padecer COVID-19 siguiendo recomendaciones del Ministerio de Sanidad (*ver documento mencionado anteriormente*).
- 1.8. Proporcionar a cada departamento el material de protección necesario adaptado al contacto más o menos directo con los pacientes, con otros miembros del personal o exposición a material biológico de los pacientes.
- 1.9. Se debe cumplir una estricta higiene de manos antes y después del contacto con el paciente y de la retirada del EPI.

Adaptando las recomendaciones del Ministerio a los centros de reproducción asistida, se pueden contemplar tres escenarios de riesgo:

A. BAJA PROBABILIDAD DE EXPOSICIÓN (Personal administrativo, consulta informativa).

B. EXPOSICIÓN DE BAJO RIESGO. Contacto estrecho con personas asintomáticas realizando actividades como punción folicular, transferencia embrionaria, inseminación, ecografía); personal de laboratorio que maneje muestras biológicas con actividades que generan aerosoles de baja intensidad como ocurre en los laboratorios de andrología, embriología y criobiología, lo que precisa adoptar medidas de contención

nivel II según el INSHT (*Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos, 1997*)⁽⁷⁾.

C. EXPOSICIÓN DE RIESGO. Atención en contacto estrecho con persona sintomática o con pruebas positivas de infección SARS-CoV-2, durante la realización de punción folicular o ecografía vaginal.

En base a estos escenarios se debe actuar según el siguiente procedimiento:

A. BAJA PROBABILIDAD DE EXPOSICIÓN

- Uso de mascarilla quirúrgica y guantes si distancia < 2 metros.
- Se puede utilizar medidas de protección colectiva: barreras físicas (mamparas) de plástico o metacrilato entre el personal administrativo y pacientes.

B. EXPOSICIÓN DE BAJO RIESGO

- b.1.** Procedimientos sin generación de aerosoles ni salpicaduras (ej. transferencia, inseminación o ecografía):
 - Guantes y gorro
 - Mascarilla quirúrgica
- b.2.** Procedimientos con generación de aerosoles o salpicaduras (ej. centrifugación con rotores sin tapa antiaerosoles o procedimientos de anestesia durante punción folicular).
 - Guantes
 - Gorro.
 - Protección del uniforme de trabajo mediante bata de manga larga o delantal quirúrgico.
 - Mascarilla FFP2; excepcionalmente FFP3 cuando la actividad genere aerosoles en concentraciones elevadas.
 - Protección ocular (gafas integrales frente a gotas o pantallas faciales frente a salpicaduras (ambos, campo de uso 3 según UNE-EN 166:2002: gotas de líquidos, admite ventilación directa), donde lo que se evalúa es la hermeticidad del protector (en el caso de la gafa integral) o la zona de cobertura del mismo (en el caso de la pantalla facial).

Para un mayor detalle de las medidas a tomar en el laboratorio de reproducción ver anexo IV.

C. EXPOSICIÓN DE RIESGO

- Uso de guantes.
- Protección del uniforme de trabajo: Delantal quirúrgico manga larga.
- Mascarilla FFP2 para todo el personal o FFP3 cuando la actividad genere aerosoles en concentraciones elevadas.
- Gorro y patucos.
- Protección ocular: (gafas integrales frente a gotas o pantallas faciales frente a salpicaduras (ambos, campo de uso 3 según UNE-EN 166:2002: gotas de líquidos, admite ventilación directa), donde lo que se evalúa es la hermeticidad del protector (en el caso de la gafa integral) o la zona de cobertura del mismo (en el caso de la pantalla facial).

4.- Información a las pacientes sobre las medidas que deben seguirse después de la aplicación de los tratamientos para prevenir la infección durante el embarazo.

Nuestros esfuerzos deben estar dirigidos a descartar la presencia de infección activa en el momento de aplicar los tratamientos y proporcionar a los pacientes las medidas higiénicas y preventivas posteriores a la aplicación de los tratamientos. (Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19 Versión de 17 de marzo de 2020. Ministerio de Sanidad)⁽¹⁵⁾

Informar y dejar constancia en el curso clínico de que se ha informado que durante el embarazo deberán seguir las siguientes recomendaciones:

- Lavado frecuente de manos.
- Al toser o estornudar cubrirse la nariz y la boca con el codo flexionado.
- Evitar tocarse los ojos, nariz y boca ya que las manos facilitan la transmisión.
- Usar pañuelos desechables para eliminar secreciones respiratorias y tirarlos tras su uso.
- Evitar aglomeraciones y transporte público.
- Limitar las relaciones sociales.
- Limitar los viajes a los estrictamente necesarios.
- Valorar riesgo beneficio de la vacunación (Anexo VII)

Estas medidas se adecuarán al estado de la infección en la zona o comunidad en el momento de aplicar el tratamiento.

Dejamos a la consideración de cada centro, que aplique medidas de priorización de pacientes dependiendo de la disponibilidad de recursos humanos y materiales (especialmente equipos de protección individual) y condicionado a la prevalencia de infección en cada zona o comunidad autónoma.

Bibliografía

1. *Guía para los centros de trabajo. Versión del 11 de abril de 2020.* <https://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/presidencia/Documents/2020/GUIACENTROSTRABAJOCVID19b.pdf>
2. *Procedimiento de actuación para los servicios de prevención de riesgos laborales frente a la exposición al SARS-CoV-2. Versión del 15 de febrero de 2021.* https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Proteccion_Trabajadores_SARS-CoV-2.pdf
3. *3.* https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Recomendaciones_mascarillas_ambito_comunitario.pdf. Versión del 10/06/2020.
4. *INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA. Enfermedad por coronavirus, COVID-19 Versión del 15 de enero 2021.* <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
5. *ESHRE guidance on recommencing ART treatments Document (ESHRE COVID-19 Working Group).* <https://www.eshre.eu/Press-Room/ESHRE-News#COVID19P2>. Fecha de publicación: 23/04/2020. Actualización del 14/10/2020.
6. *Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. N Engl J Med. 2020 Apr 13. doi: 10.1056/NEJMc2009316.*
7. https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/INTERPRETACION_DE_LAS_PRUEBAS.pdf
8. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=uriserv:OJ.L_.2020.175.01.0011.01.SPA
9. *Castilla JA, Romeu A, Mateu S, Calaf J, Barrenetxea G, Nava J, Molero D, Alcaide A, Bonada M, Luna C, Núñez R, de los Santos MJ. Recursos materiales y humanos en los tratamientos de reproducción (asistida y no asistida). En Estudio y tratamiento de la pareja estéril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción. Matorras R, Hernández J (eds). Adalia: Madrid 2007. Pp 475-504*
10. *Bonada M, Castilla JA, González A, Marina F, Moragas M, de los Santos MJ, Urries A. Recomendaciones sobre Recursos Humanos y Físicos para el Laboratorio de Reproducción. Góbal: Madrid, 2ª Edición, 2008*
11. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/coronavirus-disease-2019-covid-19-and-supply-substances-human-origin>. Actualización 10 de diciembre de 2020.
12. https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf. Versión del 26/02/2021.
13. <https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/instruccionesPruebasDiagnosticasEmpresas.pdf>. Versión del 21/12/2020.
14. https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Listado_virucidas.pdf. Versión del 09/04/2021.
15. <https://www.insst.es/documents/94886/203536/Gu%C3%A1da+t%C3%A9cnica+para+la+evaluaci%C3%B3n+y+prevenci%C3%B3n+de+los+riesgos+relacionados+con+la+exposici%C3%B3n+a+agentes+biol%C3%B3gicos/22fd163d-8d8f-4259-a571-c0c14aeebeaf>
16. *Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19. Versión de 17 de junio de 2020.* https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Documento_manejo_embarazo_recien_nacido.pdf
17. *Safe ART services during the third phase of the COVID-19 pandemic.* <https://www.eshre.eu/Home/COVID19WG>

Anexo I: Riesgos de las técnicas de reproducción asistida con relación a la enfermedad por coronavirus (COVID 19).

Riesgos de los procedimientos de TRA

Los riesgos derivados de los procedimientos de TRA se centran, fundamentalmente, en el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) y las complicaciones durante la punción. Actualmente el SHO prácticamente ha desaparecido gracias a la utilización de los protocolos en los que se utiliza antagonistas de la GnRH y descarga ovulatoria con agonistas de la GnRH y las complicaciones durante la punción como el hemoperitoneo tiene una prevalencia del 0'2%, la de abscesos o infecciones del 0'04% y la de problemas anestésicos (hipotensión, neumotórax, edema pulmonar, hipertermia maligna) es del 0'04%. (Levi-Setti et al. 2018) Esto muestra que las complicaciones son tan infrecuentes que no se justificaría una suspensión de las estimulaciones ováricas por el riesgo de sobrecargar los hospitales.

Durante el embarazo debido a la inmunomodulación que se produce, la mujer es más susceptible a presentar más infecciones y de mayor gravedad. Con los datos actualizados, el CDC (Center for Disease Control) americano considera que las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de contraer una enfermedad grave por COVID-19 que las mujeres no embarazadas, así como un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo como parto pretérmino. (CDC 2020).

Riesgo materno. Jerin y cols (Jering et al. 2021) publican en Jama en enero del 2021 la mayor serie disponible hasta hoy que analiza los resultados de 406 446 mujeres que ingresan por trabajo de parto en los últimos 8 meses en USA, de las cuales, 6380 (1.6%) habían tenido o tenían COVID 19. De estas últimas, al 98.9% se les dio el alta sin mayores consecuencias, pero un 3.3% necesitó ingreso en UCI, 1.3%, necesitó ventilación mecánica y un 0.1% murió en el hospital. Aunque esta mortalidad es considerada baja, es significativamente mayor en las mujeres con COVID que sin él (141 [95% CI, 65-268] vs 5.0 [95% CI, 3.1-7.7] muertes por 100 000 mujeres). Las tasas de infarto de miocardio (IAM) y tromboembolismo venoso (TEV) también fueron mayores en las pacientes con COVID-19 (IAM: 0.1% vs 0.004%; TEV: 0.2% vs 0.1%; $P < .001$). Además, se encontró una mayor tasa de preeclampsia (Ods ratio ajustada [aOR], 1.21 [95% CI, 1.11-1.33]) y parto pretérmino (aOR, 1.17 [95% CI, 1.06-1.29]) pero no de mortinatos (aOR, 1.23 [95% CI, 0.87-1.75]). Este estudio encuentra además una mayor incidencia de COVID en embarazadas afroamericanas e hispanas, y que la enfermedad es más grave en pacientes diabéticas y obesas. (Jering et al. 2021)

Se han reportado algunos artículos referidos a casos de mortalidad materna como el de Hantoushzadeh y cols en Iran que presentan 9 casos de gestantes con infección grave por SARS-CoV-2 (diagnóstico por PCR) con 7 muertes maternas, una recuperación tras hospitalización prolongada y una en estado crítico dependiente de ventilador en el momento de la publicación (Hantoushzadeh et al. 2020). Otra serie ha sido presentada por Amorim y cols con 9 muertes, 8 de ellas postparto y una sin especificar momento exacto (2 en Iran de

3.800 muertes totales, 5 en Brasil de 1947 muertes totales y 2 en México de 486 muertes totales en el momento de la publicación) (Amorim et al. 2020). De esta última serie, en 4 de las pacientes no se comunican comorbilidades, en 3 se hace constancia de la no existencia de comorbilidades y en 2 hay obesidad, una de ellas con HTA además y la otra con diabetes gestacional. Llamen la atención, los autores de ambas comunicaciones, sobre la importancia de unos cuidados adecuados a las pacientes periparto con COVID 19, especialmente en países en vías de desarrollo y consideran que la falta de comunicaciones en la literatura sobre casos de mortalidad materna, no debe hacer perder de vista esta posibilidad a los profesionales que atienden a estas pacientes.

Dado que el embarazo por sí mismo y debido a los altos niveles de estrógenos conlleva un riesgo trombotico que puede ser agravado por una infección, y que las pacientes que desarrollan un cuadro trombotico tienen peor pronóstico, la sociedad internacional de trombosis y hemostasia ha recomendado que toda mujer embarazada con COVID 19 sea tratada con HBPM (heparina de bajo peso molecular). (Thachil et al. 2020)

Vía de parto. En la mayoría de las pacientes con COVID-19 periparto, la vía de parto ha sido la cesárea para eliminar el posible riesgo de infección neonatal (Chen et al. 2020a), y en otros casos debido al distress fetal en pacientes con neumonía (Liu et al. 2020). Pero el artículo de Chen y cols que analiza 118 mujeres y sus hijos no encuentran diferencias de resultados perinatales entre las que tienen parto vaginal o cesárea. (Chen et al. 2020b)

Transmisión vertical. Una gran cantidad de artículos han sugerido la posibilidad de transmisión vertical basándose en RT-PCR en los niños nacidos de madres positivas para el SARS-Cov-2, pero ninguno ha proporcionado pruebas formales al respecto. (Alzamora et al. 2020), (Chen et al. 2020c). Un estudio observacional reciente recoge los datos de 843 nacidos de madres con COVID-19 y concluye que la transmisión vertical se confirmó en un pequeño número de casos y que, aunque es posible, en realidad la probabilidad es muy baja. (Bahadur et al. 2021). Las investigaciones en los brotes con otros coronavirus no han conseguido constatar una transmisión vertical, pero sí con otros virus respiratorios como el de la influenza o el virus respiratorio sincitial (Manti et al. 2017). En el estudio de Yee con 338 nacidos de madres con COVID-19, 5 tuvieron PCR positiva por lo que no se puede descartar la transmisión vertical. Naz y cols realizan una revisión sistemática e incluye 16 artículos con 498 embarazadas que se presentan COVID-19 entre la semana 25 y 41 de gestación. Considera que el 4.8% (17) de los recién nacidos presentan transmisión vertical probable o confirmada y de éstos, 8 requirieron ingreso en UCI, 4 desarrollaron neumonía y 4 ventilación mecánica. (Naz et al. 2021)

El estudio de Zhu y cols, reporta una muerte perinatal y 6 neonatos admitidos en UCI de 10 casos en su serie, seis de ellos fueron prematuros. La muerte neonatal en esta revisión corresponde a un niño varón nacido en semana 34.5 que desarrolló fallo multiorgánico y CID a los 9 días de vida. La PCR de la muestra de garganta tomada con hisopo el día de su fallecimiento fue negativa para SARS-Cov-2, pero los autores consideran que una probable pobre inmunidad neonatal y una viremia masiva pudo ser la causante de la muerte. De los 10 niños nacidos en esta serie ninguno tuvo PCR positiva para SARAS-Cov-2 en frotis faríngeo entre el día 0-9 de vida. (Zhu et al. 2020)

Zeng y cols estudiaron los RN de 6 madres infectadas y en 2 de ellos los valores de IgM estaban elevados aunque en ninguno de ellos la PCR del frotis nasofaríngeo ni sanguínea fue

positiva (Zeng et al. 2020). Y Don y cols publican otro caso similar (Dong et al. 2020). En los 3 casos los RN evolucionaron sin problemas. Una revisión publicada por Parazzini y cols el 9 de abril incluye 13 estudios con 64 partos y encuentra 2 RN con PCR positiva en frotis faríngeo y otros 3 con IgG e IgM elevada aunque la PCR nasofaríngea fue negativa (Parazzini et al. 2020). En los casos con Ig M positiva se ha considerado que ésta es de producción materna y por tanto sería una prueba irrefutable de transmisión vertical, sin embargo en un estudio de Ben-Hur y cols se informa de que el paso de IgM transplacentario es posible en casos de inflamación severa, por lo que debe ser interpretado con precaución. (Ben-Hur et al. 2005)

Chen y cols analiza 9 casos de mujeres con neumonía aguda por SARS-Cov-2 en el 3º trimestre. En 6 de ellas, realiza PCR en líquido amniótico, sangre de cordón y frotis faríngeo neonatal. Todos nacieron por cesárea, 7 RN presentaron fiebre y 2 distrés respiratorio que precisó monitorización. Ninguno presentó neumonía o murió. En ninguna de las muestras de los 6 RN se encontró el virus y tampoco en la leche de sus madres.(Chen et al. 2020a)

Una revisión sistemática y meta-análisis publicado por Kotlyar y cols, incluye 27 RN procedentes de partos de mujeres infectadas por SARS-CoV-2 que presentaron PCR positiva nasofaríngea en las primeras 48 h de vida de 936 neonatos testados en total, (3.2%; 95% CI 2.2-4.3%). La proporción coincide más o menos con la observada en estudios procedentes de China (2%). La PCR fue positiva en 2.9% de muestras de sangre de cordón, 7.7% de muestras de placenta, 0% de muestras de líquido amniótico u orina y 9.7% en heces. La IgM neonatal fue positiva en el 3.7%. Concluyen que la transmisión vertical es posible, ocurre en una minoría de casos en el 3º trimestre y las tasas de transmisión son similares a las de otras infecciones congénitas. (Kotlyar et al. 2020)

Resultados perinatales. Yee y cols han publicado en 2020 una revisión sistemática con meta-análisis de los resultados perinatales de 11 estudios que incluyen a 9032 embarazadas con COVID y 338 recién nacidos de madres con COVID-19. Alrededor de un 30% de las mujeres tuvieron parto pretérmino comparado con el 5% en pacientes sin la enfermedad; un 2% tuvo rotura prematura de membranas y la media del peso al nacimiento fue de 2855.9 gm (95% CI 2634.9-3076.9 g) lo que se considera normal y la prevalencia de pequeños para la edad gestacional fue del 17.4% (95% CI 0-56.0%). Apgar medio a los 1-5 min 8.8 (95% CI 8.6-9.0) y 9.2 (95% CI 8.3-10.1) respectivamente. Un 15.1% presentó distress comparado con el 6.8% en pacientes no infectadas. Se observó muerte fetal en el 2.4% comparado con un 0.4% en población general y una muerte neonatal (0.4%).

Un estudio realizado por Khalil y cols en julio de 2020 en el área de Londres encuentra que el número de mortinatos durante la pandemia se ha disparado en comparación a los 4 meses anteriores a la misma, (7 % vs 1.2%; p= 0.01) aunque no parece debido a casos documentados de infección por SARS-CoV-2. Todos los casos ocurrieron en pacientes asintomáticos y ni la autopsia ni el estudio placentario revelaron infección por el virus. Concluyen que este resultado debe ser consecuencia de un menor número de controles obstétricos por las dificultades de acceder a ellos y las propias reticencias de las gestantes en acudir a las consultas por miedo al contagio.(Khalil et al. 2020)

Riesgo de aborto. Cosma y cols publican un estudio de casos y controles comparando 100 mujeres con aborto espontáneo en el 1º trimestre y 125 con embarazo evolutivo diagnosticadas de COVID-19 en 1º trimestre. La incidencia acumulada de la enfermedad fue la misma en los dos grupos y concluyen

que la infección en 1º trimestre no aumenta la predisposición a aborto. (Cosma et al. 2021). La Cour Freiesleben y cols concluyen lo mismo en un estudio con pacientes en 1º trimestre que no presentan enfermedad grave y no precisan ingreso y además no observa diferencias en la translucencia nucal de pacientes infectadas versus no infectadas en la ecografía de semana 11-13. (la Cour Freiesleben et al. 2021). Sin embargo, se han publicado algunos casos como el de una mujer asintomática con PCR positiva en semana 8 que se negativizó en la semana 13 pero acabó en muerte fetal. Se detectó proteína S1y S2 de SARS-Cov-2 en la placenta con infiltrado leucocitario extenso, lo que sugiere que el virus puede sobrevivir en ésta por ser un área inmunocomprometida y finalmente causar la muerte fetal. (Shende et al. 2021)

Se han publicado algunos casos aislados de abortos del segundo trimestre donde se ha detectado la presencia del virus en la placenta. (Hosier et al. 2020)(Baud et al. 2020). Shanes y cols han publicado una serie donde analizan 16 placentas tras el parto de pacientes con frotis nasofaríngeo positivo para SARS-CoV-2, 15 con RN vivo en 3º trimestre a término y una con parto en 2º trimestre tras muerte fetal intraútero. Comparadas con los controles, las placentas del tercer trimestre, mostraron más frecuentemente al menos una característica de mala perfusión materna, sobre todo lesiones en los vasos maternos y trombosis intravellositarias. En sólo un caso se produjo trastorno hipertensivo, a pesar de la frecuente asociación de estos hallazgos histopatológicos con la preeclampsia en personas no infectadas. Concluyen que estos cambios en este contexto puede reflejar un estado inflamatorio sistémico o de hipercoagulabilidad que está influenciando la fisiología placentaria. (Shanes et al.)

Bibliografía:

1. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol.* junio de 2020;37(8):861-5.
1. Amorim MMR, Soligo Takemoto ML, Fonseca EB da. Maternal deaths with coronavirus disease 2019: a different outcome from low-to middle-resource countries? *Am J Obstet Gynecol [Internet].* abril de 2020 [citado 27 de mayo de 2020];S0002937820304713. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937820304713>
2. Bahadur G, Bhat M, Acharya S, Janga D, Cambell B, Huirne J, et al. Retrospective observational RT-PCR analyses on 688 babies born to 843 SARS-CoV-2 positive mothers, placental analyses and diagnostic analyses limitations suggest vertical transmission is possible. *Facts Views Vis ObGyn.* 31 de marzo de 2021;13(1):53-66.
3. Baud D, Greub G, Favre G, Gengler C, Jaton K, Dubruc E, et al. Second-Trimester Miscarriage in a Pregnant Woman With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA.* 30 de abril de 2020;
4. Ben-Hur H, Gurevich P, Elhayany A, Avinoach I, Schneider DF, Zusman I. Transport of maternal immunoglobulins through the human placental barrier in normal pregnancy and during inflammation. *Int J Mol Med.* septiembre de 2005;16(3):401-7.
5. CDC. Cases, Data, and Surveillance [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 5 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/special-populations/pregnancy-data-on-covid-19/what-cdc-is-doing.html>
6. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet Lond Engl.* 7 de marzo de 2020a;395(10226):809-15.

7. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet Lond Engl*. 07 de 2020b;395(10226):809-15.
8. Chen Y, Peng H, Wang L, Zhao Y, Zeng L, Gao H, et al. Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19). *Front Pediatr*. 2020c;8:104.
9. Cosma S, Carosso AR, Cusato J, Borella F, Carosso M, Bovetti M, et al. Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol*. abril de 2021;224(4):391.e1-391.e7.
10. la Cour Freiesleben N, Egerup P, Hviid KVR, Severinsen ER, Kolte AM, Westergaard D, et al. SARS-CoV-2 in first trimester pregnancy: a cohort study. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1 de enero de 2021;36(1):40-7.
11. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA [Internet]*. 26 de marzo de 2020 [citado 9 de abril de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763853>
12. Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A, Seferovic MD, Aski SK, Arian SE, et al. Maternal Death Due to COVID-19 Disease. *Am J Obstet Gynecol*. 28 de abril de 2020;
13. Hosier H, Farhadian S, Morotti R, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell K, et al. SARS-CoV-2 Infection of the Placenta [Internet]. *Sexual and Reproductive Health*; 2020 may. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.30.20083907>
14. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, Vardeny O, Greene MF, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19. *JAMA Intern Med*. 1 de mayo de 2021;181(5):714-7.
15. Khalil A, von Dadelszen P, Draycott T, Ugwumadu A, O'Brien P, Magee L. Change in the Incidence of Stillbirth and Preterm Delivery During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 10 de julio de 2020;
16. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol [Internet]*. julio de 2020 [citado 3 de octubre de 2020];S0002937820308231. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937820308231>
17. Levi-Setti PE, Cirillo F, Scolaro V, Morengi E, Heilbron F, Girardello D, et al. Appraisal of clinical complications after 23,827 oocyte retrievals in a large assisted reproductive technology program. *Fertil Steril*. 2018;109(6):1038-1043.e1.
18. Liu H, Liu F, Li J, Zhang T, Wang D, Lan W. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. *J Infect*. mayo de 2020;80(5):e7-13.
19. Manti S, Cuppari C, Lanzafame A, Salpietro C, Betta P, Leonardi S, et al. Detection of respiratory syncytial virus (RSV) at birth in a newborn with respiratory distress. *Pediatr Pulmonol*. octubre de 2017;52(10):E81-4.
20. Naz S, Rahat T, Memon FN. Vertical Transmission of SARS-CoV-2 from COVID-19 Infected Pregnant Women: A Review on Intrauterine Transmission. *Fetal Pediatr Pathol*. febrero de 2021;40(1):80-92.
21. Parazzini F, Bortolus R, Mauri PA, Favilli A, Gerli S, Ferrazzi E. Delivery in pregnant women infected with SARS-CoV-2: A fast review. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 9 de abril de 2020;
22. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. :10.
23. Shende P, Gaikwad P, Gandhewar M, Ukey P, Bhide A, Patel V, et al. Persistence of SARS-CoV-2 in the first trimester placenta leading to transplacental transmission and fetal demise from an asymptomatic mother. *Hum Reprod Oxf Engl*. 18 de marzo de 2021;36(4):899-906.
24. Thachil J, Longstaff C, Favaloro EJ, Lippi G, Urano T, Kim PY, et al. The need for accurate D-dimer reporting in COVID-19: Communication from the ISTH SSC on fibrinolysis. *J Thromb Haemost JTH*. 2020;18(9):2408-11.
25. Yee J, Kim W, Han JM, Yoon HY, Lee N, Lee KE, et al. Clinical manifestations and perinatal outcomes of pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 22 de octubre de 2020;10(1):18126.
26. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA*. 26 de marzo de 2020;
27. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. febrero de 2020;9(1):51-60.

TRATAMIENTO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DURANTE LA PANDEMIA POR SARS-CoV-2 DOCUMENTO INFORMATIVO PARA PACIENTES

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FERTILIDAD

D^a. _____
mayor de edad, con DNI. _____, estado civil, _____ y
D. _____
mayor de edad, con DNI. _____, estado civil, _____
con domicilio en la ciudad de _____, calle _____ n^o _____
C.P. _____ País _____
concurriendo como (matrimonio/pareja de hecho/mujer sin pareja) _____

I. Información sobre los posibles riesgos de las técnicas de reproducción asistida con relación a la enfermedad COVID-19, causada por el coronavirus SARS-CoV-2.

La infertilidad es una enfermedad y, en la situación actual de Pandemia por COVID-19 es posible realizar tratamientos de reproducción asistida tomando una serie de medidas de seguridad para minimizar los riesgos relacionados con el contagio por el virus SARS-CoV-2.

De acuerdo a lo comunicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), las mujeres embarazadas no parecen tener mayor riesgo de evolución grave del COVID-19 en comparación con mujeres no embarazadas de la misma edad y no existen grandes diferencias en las manifestaciones clínicas en este grupo de población. Sí se ha observado un mayor número de complicaciones maternas y obstétricas en tercer trimestre.

Del mismo modo, se ha comprobado que en muy pocos casos existe transmisión vertical del virus, es decir, de la madre al feto, por lo que ninguna sociedad científica ni gobierno de ningún país, ha desaconsejado la gestación por vía natural.

Sin embargo, los conocimientos acerca de los efectos del COVID-19 en las embarazadas son limitados. En la mayoría de las pacientes la infección suele cursar sin síntomas o con síntomas leves. Los datos publicados en embarazadas con infección por SARS-CoV-2 y los obtenidos en mujeres embarazadas con infección por otros coronavirus, como el SARS-CoV o el MERS-CoV, sugieren que con carácter excepcional, podría llegar a producirse un resultado de muerte en caso de que la enfermedad evolucionara hacia un fallo respiratorio severo, si bien se considera que este riesgo es muy remoto y que no tiene por qué relacionarse con el hecho de estar embarazada.

Por todo ello, en el momento actual, antes de iniciar cualquier tratamiento de reproducción, se hace indispensable hacer una valoración con el facultativo del balance riesgo-beneficio de quedar embarazada. Teniendo en cuenta los datos disponibles sobre el efecto del COVID-19 en el curso de la gestación, no se puede descartar la posibilidad de que pudiera existir alguna complicación para el feto en caso de que se produzca una evolución severa de la enfermedad en la embarazada y la posibilidad añadida de infección perinatal que podría tener efectos adversos sobre el recién nacido.

II. Información sobre el manejo y evaluación de una posible infección por el virus SARS-Cov-2, antes o durante la realización de un tratamiento de reproducción asistida.

En la situación actual de pandemia por COVID-19, es fundamental extremar la prudencia en la evaluación de cada caso clínico, manteniendo las medidas de seguridad establecidas por las autoridades sanitarias e implementando las recomendaciones publicadas por las sociedades SEF y ASEBIR para la seguridad y reducción de riesgos ante la infección por coronavirus SARS-Cov-2 en las unidades de reproducción asistida.

De acuerdo con estas recomendaciones, si los pacientes presentaran síntomas o sospecha evidente de infección por SARS-CoV-2 antes de iniciado el tratamiento, estaría indicado posponer el mismo, así como evitar la asistencia al centro de reproducción asistida hasta 2 semanas después de desaparecer la sintomatología y recomendar que se consulte con el centro de atención primaria. En caso de que la sospecha fuera más inespecífica, se podría aplicar pruebas de detección validadas y valorar la reanudación del tratamiento una vez se descarte infección activa.

De la misma manera, si a lo largo del tratamiento, se presentaran síntomas sugestivos de infección, se produjeran cambios en el entorno cercano respecto a COVID-19 o el resultado de la realización de pruebas específicas fuera positivo, se valorará el

riesgo-beneficio de cancelar la estimulación ovárica, preparación endometrial, punción folicular o inseminación artificial. En el caso de que estos cambios se detectaran antes de la realización de la transferencia embrionaria, se pospondría la realización de ésta.

Es por tanto muy importante que los pacientes comuniquen al centro cualquier cambio que perciban en su estado de salud a lo largo del tratamiento de reproducción asistida.

III. Información sobre medidas de bioseguridad que se toman en el laboratorio de reproducción humana asistida para prevenir una posible contaminación cruzada de los gametos o embriones por SARS-CoV-2 durante su cultivo o almacenamiento.

Según el conocimiento científico actual, parece improbable que los espermatozoides, los ovocitos y los embriones se infecten por el coronavirus SARS-CoV-2. Aunque la evidencia sigue siendo limitada, se estima que el riesgo de contaminación viral de gametos (ovocitos y espermatozoides) y embriones en el laboratorio de FIV, ya sea a partir de muestras de pacientes infectados o por el propio personal del laboratorio, es también mínimo. Se considera que la buena práctica de los protocolos habituales dentro del laboratorio de reproducción humana, es suficiente para prevenir el contagio entre embriólogos, pacientes y la contaminación de muestras reproductivas para agentes biológicos como es el SARS-CoV-2.

Por los conocimientos sobre bioseguridad, se consideran también suficientes las precauciones y procedimientos actuales para evitar la contaminación entre muestras criopreservadas en bancos de células y tejidos. No hay evidencia de la presencia de virus causantes de otras enfermedades infecciosas transmisibles en ovocitos y embriones criopreservados de pacientes afectados, ni tampoco en los medios de cultivo ni en el nitrógeno líquido con los que estuvieron en contacto.

IV. Información sobre posibles alternativas al tratamiento en caso de que no sea recomendable llevarlo a cabo en su totalidad o alguna de sus fases.

En determinadas circunstancias, el facultativo puede recomendar la cancelación o aplazamiento del tratamiento de reproducción asistida o alguna de sus fases. Esto puede darse ante una prueba específica que indique la existencia de una infección por el virus SARS-CoV-2 o por la sospecha de un mayor riesgo de COVID-19 en las dos semanas previas al tratamiento o a lo largo del mismo, con la aparición de síntomas como tos, dolor de garganta, fiebre, fatiga, dolor muscular, diarrea u otros síntomas sospechosos de la enfermedad. También si se ha tenido contacto con alguien que presentara estos síntomas o que haya tenido o pudiera tener COVID-19.

Ante esta situación, se valorará en cada caso la conveniencia de realizar pruebas específicas y/o de cancelar o posponer el tratamiento o alguna de sus fases, pudiendo reanudarse o reiniciarse una vez se haya descartado el riesgo de contagio.

V. Información sobre las medidas que deben seguirse tras la aplicación del tratamiento para prevenir la infección durante el embarazo.

Con la evidencia científica disponible a fecha 28 de agosto de 2020, el Ministerio de Sanidad definió como grupo vulnerable para COVID-19 a las mujeres embarazadas (Procedimiento de actuación para los servicios de prevención de riesgos laborales frente a la exposición al SARS-CoV-2. 7 de octubre de 2020). Los esfuerzos de un centro de Medicina Reproductiva deben ir también dirigidos a proporcionar a los pacientes las medidas higiénicas y preventivas posteriores a la aplicación de los tratamientos.

En concreto, durante el embarazo, se deberán seguir las siguientes recomendaciones:

- Lavado frecuente de manos.
- Uso de mascarilla.
- Al toser o estornudar cubrirse la nariz y la boca con el codo flexionado.
- Evitar tocarse los ojos, nariz y boca, ya que las manos facilitan la transmisión.
- Usar pañuelos desechables para eliminar secreciones respiratorias y tirarlos tras su uso.
- Evitar aglomeraciones y transporte público.
- Limitar las relaciones sociales presenciales.
- Limitar los viajes a los estrictamente necesarios.
- Valorar riesgo/beneficio de la vacunación.

Estas medidas se adecuarán al estado de la infección en la zona o Comunidad en el momento de aplicar el tratamiento.

Por todo lo anterior,

DECLARO/DECLARAMOS:

Que he recibido información comprensible y suficiente y he tenido la oportunidad de preguntar todas las dudas al equipo médico respecto a:

- Posibles riesgos derivados del contagio por el virus SARS-CoV-2 durante el embarazo.
- Medidas que se pueden adoptar para valorar un posible contagio por SARS-CoV-2 en una paciente que se va a realizar, o se está realizando, un tratamiento de reproducción asistida.
- Medidas que se toman para prevenir la posibilidad de contaminación cruzada de los gametos o embriones por SARS-CoV-2 en los laboratorios de reproducción humana asistida.
- Posibles alternativas al tratamiento en caso de que no sea recomendable llevarlo a cabo en su totalidad o alguna de sus fases.

- Cuidado que se debe llevar tras el tratamiento para prevenir la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo.

AUTORIZO/AUTORIZAMOS, a que se lleve a cabo el tratamiento de reproducción asistida indicado:

para el que se cumplimentarán y firmarán, aparte, los consentimientos específicos.

Entiendo/entendemos que en caso de que, durante la aplicación de dicho tratamiento, se produjera algún cambio clínico y/o analítico que hiciera sospechar una infección por SARS-CoV-2, este debe ser advertido al facultativo y podría llegar a ser aconsejable cancelar o aplazar la realización del tratamiento o de alguna de sus fases.

El contenido del presente documento refleja el estado actual del conocimiento, y por tanto, es susceptible de modificación en caso de que así lo aconsejen nuevos hallazgos o avances científicos.

De acuerdo con lo previsto en el art. 13 del Reglamento 2016/679 europeo de protección de datos (RGPD), y en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales, se le informa de que puede ejercitar gratuitamente sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, portabilidad, limitación del tratamiento y olvido, dirigiéndose por escrito al centro, bien acudiendo presencialmente, bien por correo postal o electrónico.

Además, se le comunica que le asiste el derecho a presentar una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos, si fuera el caso. Puede obtener más información sobre sus derechos de protección de datos en el sitio web <https://www.aepd.es/reglamento/derechos/index.html>

En _____, a _____ de _____ de _____

Fdo. El/La Médico/a
Nº Col.:

Firma Pareja 1
DNI:

Firma Pareja 2
DNI:

Anexo III. Ejemplo de entrevista clínica orientada (COVID-19)

- ¿Ha sido diagnosticado de COVID-19?
- ¿Ha sido vacunado y cuándo?
- ¿Fecha de última dosis?

En las últimas tres semanas:

- ¿Ha tenido contacto con personas con sospecha o afectadas por COVID-19? En caso afirmativo con quién y cuándo.
- ¿Ha tenido uno o más de los siguientes síntomas: Tos, fiebre, fatiga, dolor muscular, diarrea u otros síntomas sospechosos de COVID-19? Si es así, ¿en qué plazo?
- ¿Ha sido sometido a aislamiento o cuarentena?
- ¿Ha sido sometido a alguna prueba diagnóstica (hisopo o análisis de sangre) para COVID-19?
- ¿Lleva a cabo actividades profesionales con alto riesgo de contagio COVID-19 (médico, enfermera, asistente de trabajador social, etc.)?

Anexo IV. Recomendaciones para el laboratorio de reproducción durante la pandemia COVID-19

Buenas prácticas en el laboratorio

La buena práctica de los protocolos habituales dentro del laboratorio de reproducción humana es suficiente para evitar el contagio entre embriólogos, pacientes y la contaminación de muestras reproductivas para agentes de tipo 2, como es el SARS-CoV-2⁽¹⁾. Entre ellas cabe destacar^(2,3,4):

- Estricto cumplimiento de las normas de higiene del personal y técnicas asépticas.
- Uso de ropa protectora de laboratorio, preferiblemente con bajo desprendimiento de partículas.
- Uso de gorro y mascarillas quirúrgicas en todo momento.
- Uso de guantes durante la manipulación de líquido folicular, semen, biopsia de testículo y tejidos.
- Uso de campanas de flujo laminar vertical apropiados para el manejo de material biológico.
- Uso de dispositivos de pipeteo mecánico.
- Eliminación inmediata de los consumibles de un solo uso en contenedores de residuos adecuados. Los materiales potencialmente infecciosos deben eliminarse de una manera que proteja a los trabajadores de laboratorio y otro personal de la exposición. Desechos virales positivos segregados

en un contenedor separado, etiquetados y eliminados de acuerdo con las políticas de bioseguridad.

- Las agujas, la cristalería y otros objetos punzantes deben manipularse con extrema precaución y desecharse en recipientes para objetos punzantes.
- Deben utilizarse desinfectantes con compatibilidad y eficacia comprobadas para un laboratorio de FIV.

Elementos de protección del personal dentro del laboratorio

El personal del laboratorio se considera con una exposición de bajo riesgo, dado que no tiene contacto estrecho con los pacientes. Además, el riesgo de que haya partículas virales en el eyaculado o en el testículo se puede considerar muy bajo o nulo. Solo hay un trabajo publicado⁽⁵⁾ que haya detectado partículas virales en el eyaculado frente a la mayoría de los trabajos que no han encontrado virus^(6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). En el caso del SARS, los daños en el testículo se deben a la inflamación provocada por la enfermedad, pero no a la presencia del virus⁽¹⁵⁾. En ovocitos de pacientes infectadas por SARS-CoV-2 no se ha encontrado ARN viral⁽¹⁶⁾. Tampoco se han reportado todavía hallazgos de virus en los ovarios, pero cabe inferir por la baja expresión de los receptores ACE2 y TMPRSS2 que la presencia será baja⁽¹⁷⁾. No se ha detectado el virus en el flujo vaginal de pacientes con cuadros graves de COVID-19⁽¹⁸⁾ ni tampoco en el líquido folicular aspirado de una paciente infectada con SARS-CoV-2⁽¹⁹⁾.

La única norma añadida de protección deberá ser el uso de mascarillas y guantes en todo momento para evitar el contagio entre los embriólogos al estar intercambiando puestos de trabajo y cohabitando el mismo espacio sin posibilidad de mantener siempre la distancia de seguridad⁽²⁾. En caso de compartir lupas o microscopios, se recomienda el uso de protección ocular o limpieza de las ópticas entre procedimientos.

Las muestras y fluidos corporales (eyaculado, tejido testicular o líquido folicular) se deben considerar como potencialmente contagiosos. Es recomendable procesar todas las muestras de eyaculado y líquido folicular en una cabina de seguridad biológica de clase II (CSB-II). Si no estuviera disponible o se considera perjudicial para el material biológico, se recomienda el uso de gafas o máscara de protección y mascarillas FFP2 para evitar el contagio con aerosoles. Aunque los ovocitos, una vez decumulados, y las muestras capacitadas de pacientes estándares, pueden manipularse sin guantes al considerarse no infecciosas (incluyendo lavado de manos antes de cada manipulación) los usaremos mientras duren las restricciones de las autoridades sanitarias. En la Tabla 1 se resumen algunas actuaciones según el nivel de riesgo de la muestra.

Características del laboratorio

No existen motivos para cambiar el diseño de los circuitos de aire (presión positiva o renovaciones de aire). A diferencia de un centro de enfermos infecciosos donde el aire de la sala se debe evitar que salga (presión negativa), el laboratorio de embriología se debe mantener con presión positiva y como sala blanca de cultivo celular donde se debe evitar la contaminación de las muestras reproductivas. La temperatura del laboratorio se regulará entre 23 y 26°C⁽²⁾.

Limpieza del laboratorio

Se recomienda la limpieza del puesto de trabajo entre procedimientos con agua con detergente no perfumado.

Al final de la jornada de trabajo, las superficies se deben limpiar con agentes bactericidas/virucidas. Se puede encontrar el listado aprobado por el Ministerio de Sanidad de agentes virucidas⁽¹¹⁾, pero debemos tener en cuenta que en el laboratorio de reproducción asistida debemos minimizar la utilización de compuestos volátiles (VOCs), ya que pueden afectar al resultado reproductivo⁽¹²⁾. Se recomienda la desinfección con soluciones basadas en amonio cuaternario, hipoclorito sódico o peróxido de hidrógeno. Existen soluciones comerciales basadas en estos compuestos para uso específico en los laboratorios de FIV. Alternativamente se pueden utilizar soluciones de etanol al 70%.

Muestras criopreservadas

En la actualidad, con el manejo habitual de muestras biológicas en los laboratorios de embriología, no hay evidencias de la presencia de virus causantes de otras enfermedades infecciosas transmisibles en espermatozoides, ovocitos y embriones criopreservados de pacientes afectados, ni tampoco en los medios de cultivo ni en el nitrógeno líquido con los que estuvieron en contacto⁽¹³⁾. Con los conocimientos actuales sobre bioseguridad en bancos de células y tejidos, consideramos que las precauciones y procedimientos actuales deberían ser suficientes para evitar la contaminación entre muestras criopreservadas. Sin embargo, ante la falta de información y el hecho de que las muestras van a ser almacenadas por largos periodos, se ha redactado el anexo VI donde se analizan los riesgos según pacientes y material biológico a criopreservar y se proponen medidas de bioseguridad temporales según el nivel de riesgo potencial.

El uso de guantes criogénicos y las máscaras de protección son elementos añadidos de la protección del embriólogo. Se deben limpiar con productos bactericidas/virucidas específicos entre cada uso además de la correcta higiene de las manos tras la manipulación de dispositivos que hayan estado en contacto con el nitrógeno líquido.

Manejo de muestras biológicas de pacientes infectadas por SARS-CoV-2

Dentro del laboratorio distinguimos las pacientes habituales (serologías negativas para VIH, VHB y VHC) y las seropositivas. Éstas últimas tienen un protocolo diferente de actuación en el manejo y almacenamiento de sus muestras debido a la gravedad de la infección de estos virus⁽¹⁴⁾.

Aunque la buena práctica habitual del laboratorio es suficiente para garantizar que el embriólogo no se infectará por el virus o la contaminación de o entre muestras se recomienda:

- Registrar en los protocolos de laboratorio la infección de los pacientes en el caso de ser conocida.
- Disociación temporal de los procedimientos de estos pacientes respecto a los de pacientes no infectados.
- En anexo VI se describen procedimientos para minimizar riesgos cuando se deba almacenar material biológico reproductivo de pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Reanudación de la actividad

El responsable del laboratorio debe elaborar y distribuir a todo el personal junto a cualquier actualización, los protocolos de seguridad en el laboratorio, emergencia y los específicos al tratamiento de muestras. Todo el personal debe conocer de forma actualizada estos protocolos.

Si el laboratorio ha estado completa o parcialmente cerrado se debe programar con al menos una semana de antelación un arranque, limpieza y control de los equipos y laboratorio antes de comenzar el manejo de muestras reproductivas. Deben hacerse con antelación los pedidos de fungibles de medios que hicieran falta. Se recomienda aprovechar el momento del inicio de las estimulaciones para realizar esta puesta a punto del laboratorio y retrasar la desvitrificación de embriones y ovocitos hasta el comienzo de las punciones/desvitrificaciones o hasta la finalización de la puesta a punto del laboratorio.

Escenarios para la programación de la reanudación

En algunos centros, se puede asegurar que el personal de laboratorio (por ser bajo el número o ser posible mantener la distancia recomendada de dos metros) no va a interactuar de forma directa entre sí. En este caso las medidas de seguridad comentadas son suficientes.

En los centros en los que el distanciamiento no se pueda asegurar, se puede plantear en épocas de picos de infección la opción de crear equipos de trabajo entre el personal que no interactúen entre ellos. De este modo se puede asegurar que, en caso de infección en uno de los grupos, se puede continuar con la actividad de la clínica. Los protocolos de limpieza y desinfección diaria de los puestos de trabajo serían suficientes para evitar el contagio entre los grupos.

La cadencia entre pacientes y procedimientos debe protocolizarse y permitir la aplicación de las medidas de bioseguridad correspondientes.

Se recomienda un inicio gradual de la actividad que permita una adaptación a los nuevos protocolos.

Bibliografía

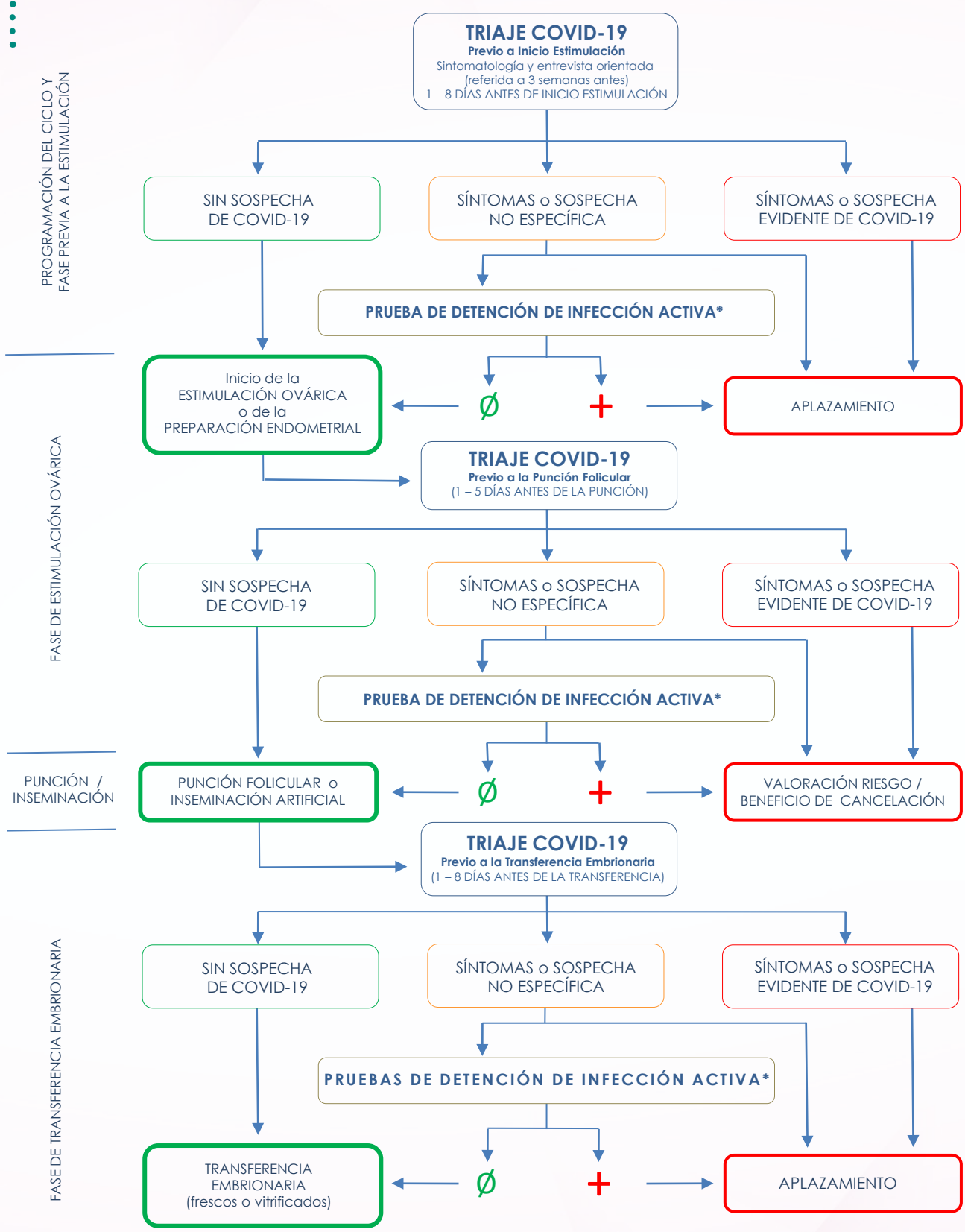
1. *Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos*. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo; 2014. Disponible en: <https://www.insst.es/-/guia-tecnica-para-la-evaluacion-y-prevencion-de-los-riesgos-relacionados-con-la-exposicion-a-agentes-biologicos-ano-2014>
2. *Buenas Prácticas en los Centros de Trabajo*. Ministerio de Sanidad; 2020. Disponible en: <https://www.lamoncloa.gob.es/servicios-deprensa/notasprensa/presidencia/Documents/2020/GUIACENTROSTRABAJOCOV19b.pdf>
3. *The Revised Guidelines for good practice in IVF laboratories (2015)*. European Society of Human Reproduction and Embryology; 2015. Disponible en: [https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Revised-guidelines-for-good-practice-in-IVF-laboratories-\(2015\).aspx](https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Revised-guidelines-for-good-practice-in-IVF-laboratories-(2015).aspx)
4. *Manual de Bioseguridad en el Laboratorio*. Organización Mundial de la Salud; 2005. Ginebra. Disponible en: https://www.who.int/topics/medical_waste/manual_bioseguiridad_laboratorio.pdf
5. Guo L, Zhao S, Li W, Wang Y, Li L, Jiang S, Ren W, Yuan Q, Zhang F, Kong F, Lei J, Yuan M. Absence of SARS-CoV-2 in semen of a COVID-19 patient cohort. *Andrology*. 2020. 9:42-47.
6. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, Doehmen C, Baston-Buest D, Adams O, Kruessel JS, Bielfeld AP. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen—a cohort study. *Fertil Steril*. 2020;114:233-238.
7. Kayaaslan B, Korukluoglu G, Hasanoglu I, Kalem AK, Eser F, Akinci E, Guner R. Investigation of SARS-CoV-2 in Semen of Patients in the Acute Stage of COVID-19 Infection. *Urol Int*. 2020. 104:678-683.

8. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Network Open*. 2020. 3:e208292.
9. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Ye G, Mao Y, Xiong Y, Sun H, Zheng F, Chen Z, Qin J, Lyu J, Zhang Y, Zhang M. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020. 93:456-462.
10. Nora H, Philippos E, Marcel A, Cornelius D, Dunja B-B, Ortwin A, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen - a cohort study. *Fertil Steril*. 2020.114:233-238
11. Pan F et al. No evidence of SARS-CoV-2 in semen of males recovering from COVID-19. *Fertil Steril*. 2020. 113:1135-1139.
12. Paoli D, Pallotti F, Colangelo S, Basilico F, Mazzuti L, Turriziani O, Antonelli G, Lenzi A, Lombardo F. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. *J Endocrinol Invest*. 2020;43:1819-1822.
13. Ruan Y, Hu B, Liu Z, Liu K, Jiang H, Li H, Li R, Luan Y, Liu X, Yu G, Xu S, Yuan X, Wang S, Yang W, Ye Z, Liu J, Wang T. No detection of SARS-CoV-2 from urine, expressed prostatic secretions, and semen in 74 recovered COVID-19 male patients: A perspective and urogenital evaluation. *Andrology*. 2020. 9: 99-106.
14. Song C, Wang Y, Li W, Hu B, Chen G, Xia P, Wang W, Li C, Hu Z, Yang X, Yao B, Liu Y. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. *Biology of Reproduction*. 2020. 103:4-6.
15. Xu J et al. Orchitis: A Complication of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) *Biology of Reproduction*. 2006 71:410-416
16. Barragan M, Guillén JJ, Martín-Palomino N, Rodríguez A, Vassena R. Undetectable viral RNA in oocytes from SARS-CoV-2 positive women. *Human Reproduction*. 2021: 390-394.
17. Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. Coronavirus disease (COVID-19) and fertility: viral host entry protein expression in Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues male and female reproductive tissues. *Fertil Steril*. 2020. 114:33-43.
18. Qiu L, Liu X, Xiao M, Xie J, Cao W, Liu Z, Morse A, Xie Y, Li T, Zhu L. SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection. *Clin Infect Dis*. 2020. 71:813-817.
19. Demirel C, Tulek F, Celik HG, Donmez E, Tuysuz G, Gökcan B. Failure to Detect Viral RNA in Follicular Fluid Aspirates from a SARS-CoV-2-Positive Woman. *Reprod Sci*. 2021 En prensa.
20. Productos virucidas autorizados en España. 2020. Ministerio de Sanidad. Madrid; 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Listado_virucidas.pdf
21. Mortimer D, Cohen J, Mortimer ST, Fawzy M, McCulloh DH, Morbeck DE, Pollet-Villard X, Mansour RT, Brison DR, Doshi A, Harper JC, Swain JE, Gilligan AV. Cairo consensus on the IVF laboratory environment and air quality: report of an expert meeting 2018 Jun;36(6):658-674.
22. Cobo A et al. Viral screening of spent culture media and liquid nitrogen samples of oocytes and embryos from hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus chronically infected women undergoing in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2012; 97(1): 74-78
23. Recomendaciones sobre Recursos Humanos y Físicos para el Laboratorio de Reproducción. Cuadernos de Embriología Clínica. ASEBIR. Madrid; 2008. Disponible en: <https://asebir.com/cuadernos-asebir/cuaderno-de-embriologia-clinica-recomendaciones-sobre-recursos-humanos-y-fisicos-para-el-laboratorio-de-reproduccion/>

Tabla 1- Recomendaciones para minimizar riesgos en el material biológico reproductivo durante pandemia SARS-CoV-2

Muestras	Riesgo bajo Paciente con triaje negativo o pruebas negativas	Riesgo alto Paciente con triaje positivo o pruebas positivas Medidas severas (similares VIH o VHC)
Manipulación de tejidos y células: semen, tejido ovárico y testicular	<ul style="list-style-type: none"> •Guantes •Mascarilla quirúrgica si CSBII y tapas anti-aerosoles para centrifuga •Máscarilla FFP2 y gafas si no se dispone de CSBII y centrifuga con tapas anti-aerosoles. •Saneamiento tras procedimiento 	<ul style="list-style-type: none"> •Guantes •Mascarilla quirúrgica si CSBII y tapas anti-aerosoles para centrifuga •Máscarilla FFP2 y gafas si no se dispone de CSBII y centrifuga con tapas anti-aerosoles •Disociación temporal •Eliminación específica residuos •Desinfección tras procedimiento
Manipulación de tejidos y células: líquido folicular	<ul style="list-style-type: none"> •Guantes •Mascarilla quirúrgica si CSBII calefactada o cabina cerrada •Máscarilla FFP2 y gafas si no se dispone de CSBII calefactada o cabina cerrada •Saneamiento tras procedimiento 	<ul style="list-style-type: none"> •Guantes •Mascarilla quirúrgica si CSBII calefactada o cabina cerrada •Máscarilla FFP2 y gafas si no se dispone de CSBII calefactada o cabina cerrada •Disociación temporal •Eliminación específica residuos •Desinfección tras procedimiento
Manipulación de muestras diluidas: esperma lavado, cúmulos, ovocitos y embriones	Protocolos habituales del laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> •Mascarilla quirúrgica •Cabina flujo laminar •Saneamiento tras procedimiento 	<ul style="list-style-type: none"> •Guantes •Mascarilla quirúrgica •Disociación temporal •Eliminación específica residuos •Incubadora independiente •Desinfección tras procedimiento

Anexo V: Cribado SARS-CoV-2 en pacientes



* Ver estrategias diagnósticas frente a COVID (https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf)

Anexo VI.

Recomendaciones para minimizar el riesgo biológico en los procesos de criopreservación de material biológico reproductivo durante la pandemia COVID-19

(Recomendaciones consensuadas por ASEBIR (B. Buch, B. González de Bustamante, N. Prados), Grupo de Interés de Preservación de la Fertilidad de la SEF (Y. Franco, Cl. González, M. Lara, L. Marques), Grupo de Interés de Donación de Gametos y Embriones de la SEF (M. Ruiz) y la SEF (J.A. Castilla, I. Cuevas)).

Para minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas al criopreservar material biológico reproductivo, se recomienda adoptar medidas de seguridad específicas según el riesgo estimado en cada caso concreto. En el presente documento, se propone hacerlo en base a la consideración de dos factores independientes: el estudio realizado al paciente y el material a criopreservar. En base a los diferentes escenarios que se produzcan a partir de la combinación de estos dos factores, se propone tomar unas medidas concretas para la criopreservación.

1. Clasificación del riesgo en base al estudio realizado a los pacientes (Tabla 1).

Se considera riesgo mínimo cuando se ha realizado en los pacientes un triaje y un cribado serológico o molecular, siendo el resultado de todo ello negativo.

Se considera riesgo bajo cuando el triaje es negativo, pero no se han realizado pruebas específicas de laboratorio a los pacientes.

Se considera riesgo alto cuando el triaje y/o el cribado serológico o molecular son positivos. Se incluye también en este nivel a todos los pacientes que vayan a preservar tejido ovárico o testicular, así como a pacientes oncológicos en los que se va a realizar preservación de la fertilidad, al ser más vulnerables a contraer la infección.

2. Clasificación del riesgo en base al material biológico reproductivo a criopreservar (Tabla 2).

Se considera **riesgo mínimo** cuando la muestra biológica a criopreservar sea de espermatozoides aislados de eyaculado o de tejido testicular, ovocitos o embriones.

Se considera **riesgo bajo** cuando se trate de semen completo.

Se considera **riesgo alto** cuando se criopreserve tejido ovárico o tejido testicular.

Los diferentes niveles de riesgo estimados en base al estudio realizado a los pacientes y las posibles muestras a tratar se resumen en la Tabla 3.

3. Medidas de seguridad recomendadas para cada nivel de riesgo (Tabla 4).

Se recomienda implementar la medida de seguridad correspondiente al factor de riesgo más alto observado por la muestra a procesar o por el paciente a tratar:

1. **Medidas de Seguridad Habituales** en casos con nivel de riesgo mínimo.
2. **Medidas de Seguridad Ampliadas** en casos con nivel de riesgo bajo.
3. **Medidas de Seguridad Altas** en casos con nivel de riesgo alto.

Cada nivel de seguridad puede diferenciarse por el procedimiento de criopreservación, el dispositivo empleado para alojar la muestra o las características del tanque de nitrógeno líquido donde se conservará la misma.

• 1. MEDIDAS DE SEGURIDAD HABITUALES:

Son las que se pueden aplicar cuando se han descartado posibles factores de riesgo.

Procedimiento: Se podrán seguir procedimientos habituales para la criopreservación de ovocitos, embriones, o espermatozoides aislados de eyaculado o de tejido testicular.

Dispositivo: Se podrán utilizar dispositivos habituales de congelación o vitrificación.

Tanque: Se podrán utilizar los tanques o contenedores de nitrógeno líquido habituales.

• 2. MEDIDAS DE SEGURIDAD AMPLIADAS:

A día de hoy, no existen procedimientos validados de este nivel para procesar tejidos, si bien se podría valorar tomar medidas como la reducción del tamaño de la muestra en cada vial, el aumento del medio de cultivo o el uso de dispositivos específicos. Para muestras de ovocitos, embriones, espermatozoides o semen completo, se recomienda tomar, al menos, dos de las siguientes medidas ampliadas:

Procedimiento: En caso de ovocitos o embriones, aumentar el número de lavados con medio de cultivo y hacer diluciones en nitrógeno líquido antes de pasar la muestra al tanque definitivo. En caso de espermatozoides, aislarlos del plasma seminal mediante procedimientos validados.

Dispositivo: Utilizar dispositivos de congelación o vitrificación con sistemas de cierre como capuchón compacto o sellado de las pajuelas.

Tanque: Mantener las muestras en tanques de vapores de nitrógeno o en tanques de almacenamiento independientes.

• 3. MEDIDAS DE SEGURIDAD ALTAS:

A día de hoy, no existen procedimientos validados de este nivel para procesar tejidos, si bien se podría valorar tomar medidas como la reducción del tamaño de la muestra en cada vial, el aumento del medio de cultivo o el uso de dispositivos específicos. Para muestras de ovocitos, embriones, espermatozoides o semen completo, se recomienda tomar, al menos, dos de las siguientes medidas:

Procedimiento: En caso de ovocitos o embriones, aumentar el número de lavados con medio de cultivo y hacer diluciones en nitrógeno líquido antes de pasar la muestra al tanque definitivo. En caso de espermatozoides, aislarlos del plasma seminal mediante procedimientos validados.

Dispositivo: Utilizar dispositivos de vitrificación cerrados y/o sistemas termosellados de alta seguridad biológica.

Tanque: Mantener las muestras en tanques de vapores de nitrógeno o en tanques de almacenamiento independientes.

Se considera que se aplican medidas de seguridad Ampliadas cuando se realizan al menos dos de dicha categoría o superior. Se considera que se están tomando medidas de seguridad Altas, cuando se realizan al menos dos de dicha categoría.

Tabla 1 - Clasificación del riesgo en base al estudio realizado a los pacientes.

	RIESGO MÍNIMO	RIESGO BAJO	RIESGO ALTO
Estudio realizado y resultado.	Triaje y cribado serológico o molecular negativos.	Triaje negativo. No se ha realizado cribado serológico o molecular.	Triaje y/o cribado serológico o molecular positivos o pacientes vulnerables a infección.

Tabla 2 - Clasificación del riesgo en base al material biológico a crioconservar.

	RIESGO MÍNIMO	RIESGO BAJO	RIESGO ALTO
Material biológico	Ovocitos, embriones, espermatozoides aislados de eyaculado o de tejido testicular.	Semen completo.	Tejido ovárico o Tejido testicular.

Tabla 3 - Nivel de riesgo en base al estudio del paciente y la muestra a tratar.

Tipo de muestra	Estudio realizado al paciente y resultado obtenido		
	<u>RIESGO MÍNIMO</u> Triaje y pruebas negativas	<u>RIESGO BAJO</u> Triaje negativo	<u>RIESGO ALTO</u> Triaje y pruebas positivas o más vulnerabilidad
<u>RIESGO MÍNIMO</u> - Ovocitos - Embriones - Espermatozoides Aislados	Nivel de riesgo MÍNIMO	Nivel de riesgo BAJO	Nivel de riesgo ALTO
<u>RIESGO BAJO</u> - Semen completo	Nivel de riesgo BAJO	Nivel de riesgo ALTO	Nivel de riesgo ALTO
<u>RIESGO ALTO</u> - Tejido Ovárico - Tejido Testicular	Nivel de riesgo ALTO	Nivel de riesgo ALTO	Nivel de riesgo ALTO

Se aplica la medida correspondiente al riesgo más elevado por muestra o por estudio del paciente, excepto en el caso de la congelación de semen completo en varón no testado que se considera que el riesgo puede ser Alto.

Tabla 4 - Medidas de seguridad recomendadas para cada nivel de riesgo.

Nivel de Riesgo	RIESGO MÍNIMO	RIESGO BAJO (*)	RIESGO ALTO (*)
Medidas de Seguridad	MEDIDAS HABITUALES	MEDIDAS AMPLIADAS (Al menos dos medidas Ampliadas)	MEDIDAS ALTAS (Al menos dos medidas Altas)
Procedimientos	Los habituales para la crioconservación de ovocitos, embriones o espermatozoides aislados de eyaculado o tejido testicular.	Aumentar lavados en medio de cultivo y hacer diluciones en nitrógeno líquido antes de pasar la muestra al tanque definitivo. Aislar espermatozoides del plasma seminal mediante procedimientos validados.	Aumentar lavados en medio de cultivo y hacer diluciones en nitrógeno líquido antes de pasar la muestra al tanque definitivo. Aislar espermatozoides del plasma seminal mediante procedimientos validados.
Dispositivos	Dispositivos habituales de congelación o vitrificación.	Dispositivos de congelación o vitrificación con sistemas de cierre como capuchón compacto o sellado de las pajuelas.	Dispositivos de vitrificación cerrados y/o sistemas termosellados de alta seguridad biológica.
Tanques	Tanques de nitrógeno líquido.	Tanque de almacenamiento independiente o de vapores de nitrógeno.	Tanques de almacenamiento independientes.

- Se considera que se cumplen unas Medidas de Seguridad Ampliadas cuando se realizan al menos dos medidas de seguridad Ampliada o superior.

- Se considera que se cumplen unas Medidas de Seguridad Altas cuando se realiza al menos dos medidas de seguridad Alta.

(*) No existen procedimientos o dispositivos validados de este nivel para tejido ovárico o testicular.

Anexo VII. Vacunación frente a COVID-19.

El pasado 27 de diciembre de 2020 comenzó en nuestro país la campaña de vacunación frente a COVID-19. La disponibilidad de vacunas y la gestión de administración de las mismas, han ido marcando el calendario de vacunación a la población. Actualmente, la campaña de vacunación en España avanza significativamente, ampliándose cada vez más el rango de edad de las personas que la reciben. Por lo que en breve abarcará a las mujeres con deseos reproductivos y embarazadas.

En el momento de redactar este documento, existen diversos tipos de vacunas frente a virus: 1) Virus muertos inactivados (basadas en el mismo virus que causa la infección), 2) Virus vivos atenuados (el mismo virus que causa la infección), 3) Subunidades inocuas del virus (proteínas, polisacáridos), 4) vectores víricos (generalmente adenovirus no replicativos a los que se ha insertado un gen del virus que causa la infección), 5) génicas (ARN o ADN que se incorporará a las células del huésped)⁽¹⁾.

Las vacunas frente al SARS-CoV-2 que se encuentran disponibles o próximas a estar disponibles son del tipo 3, 4 y 5: de subunidades inocuas del virus (Sanofi-GSK, Novavax), Vectores virales basados en adenovirus no replicativos (AstraZeneca-Oxford, J&J-Janssen, Sputnik V) y génicas RNAm (Pfizer-BioNTech, Moderna, Curevac)⁽²⁾.

Estudios recientes han sugerido que el embarazo es un factor de riesgo de enfermedad COVID-19 grave, tal como hemos descrito en anexo I.

Debido a que las vacunas disponibles de COVID-19 no están compuestas de virus vivos, no se cree que aumenten el riesgo de infertilidad, pérdida del primer o segundo trimestre, muerte fetal o anomalías congénitas. Cabe señalar que las mujeres embarazadas y lactantes fueron excluidas inicialmente de los ensayos de fase III de estas vacunas, por lo que los datos de seguridad específicos en estas poblaciones aún no están totalmente disponibles. Sin embargo, un reciente artículo publicado en el New England Journal of Medicine no ha demostrado ni mayor riesgo de pérdidas gestacionales ni peores resultados perinatales en las embarazadas vacunadas⁽³⁾.

La decisión del empleo de la vacuna en mujeres embarazadas o durante la lactancia materna debería hacerse con la valoración de un profesional sanitario para evaluar individualmente los beneficios y riesgos según cada caso. Diferentes Sociedades Científicas internacionales consideran a todas las mujeres embarazadas como un grupo preferente para la vacunación^(4,5).

En el caso de mujeres que planean someterse a una técnica de reproducción asistida, la SEF/ASEBIR consideran que no está justificado posponer este deseo gestacional ni el inicio de un estudio o tratamiento incluida las donaciones de gametos⁽⁶⁾. En la actualidad no hay argumentos científicos que establezcan limitaciones para las pacientes que deseen quedar gestantes, por lo que en este grupo cuando le corresponda por el calendario vacunal, no deben rechazar o posponer la vacunación. Por esto la SEF/ASEBIR consideran que no sería necesario interrumpir el proceso de estudio, la estimulación ovárica, la obtención de gametos o la generación de embriones, y que la decisión de posponer una inseminación artificial o transferencia embrionaria debe individualizarse en cada caso.

En una paciente que acaba de someterse a una transferencia embrionaria o inseminación artificial a día de hoy no hay

evidencia científica para rechazar o posponer la vacunación cuando le corresponda por el calendario vacunal⁽⁷⁾.

Respecto al personal de las Unidades de Reproducción Asistida, SEF/ASEBIR recomiendan la vacunación universal, excepto en casos de contraindicación formal.

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.vaccines.gov/es/b%C3%A1sicos/tipos>
2. <https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/vacunasCovid19.htm>
3. Tom T. Shimabukuro, M.D., Shin Y. Kim, M.P.H., Tanya R. Myers, Ph.D., Pedro L. Moro, M.D., Titilope Oduyebo, M.D., Lakshmi Panagiotakopoulos, M.D., Paige L. Marquez, M.S.P.H., Christine K. Olson, M.D., Ruiling Liu, Ph.D., Karen T. Chang, Ph.D., Sascha R. Ellington, Ph.D., Veronica K. Burkel, M.P.H., et al., for the CDC v-safe COVID-19 Pregnancy Registry Team. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *The new england journal of medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa2104983
4. Conseil Supérieur de la Santé. *Recommandations en matière de vaccination contre le SARS-CoV-2 de la femme enceinte, souhaitant devenir enceinte ou en période d'allaitement au moyen d'un vaccin à ARN messager*. Bruxelles: CSS; 2020. Avis n° 9622 https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20210422_css-9622_vaccination_femme_enceinte_allaitante_vweb.pdf
5. ASRM. *Statement from the ASRM COVID-19 Task Force*. Apr 20, 2021 https://www.asrm.org/news-and-publications/news-and-research/press-releases-and-bulletins/statement-from-the-asrm-covid-19-task-force/?fbclid=IwAR2H_Tv4dY0jUqZHsce31XS-6k6d4QsOwcnWS8j2NyLFGF5kw4yiQBMsqZTc
6. ECDC. *European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA - second update 10 December 2020*. COVID-19 and supply of substances of human origin in the EU/EEA - second update (europa.eu)
7. https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion7_EstrategiaVacunacion.pdf Actualización de 11 de Mayo de 2021.