

Consideraciones y recomendaciones a las Unidades de Reproducción Asistida Venezolanas, en relación a la Pandemia COVID-19, por la Asociación Venezolana de Medicina Reproductiva y Embriología (AVEMERE). Mayo 31, 2020

El virus SARS-CoV-2, detectado por primera vez en Wuhan (China) en diciembre de 2019, es una nueva cepa de Coronavirus que produce la enfermedad infecciosa COVID-19, la cual se expandió rápidamente por el mundo, y fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11/03/2020. Su expansión inicial fue principalmente en China, Corea del Sur, e Irán, pasando luego a Europa con gran cantidad de casos en Italia, España, Francia, Alemania y Reino Unido, y luego en América donde la mayoría de los casos se ubican en USA, Brasil, Perú, Chile, México. Para la fecha de publicación de este documento, 31/05/2020, a nivel mundial hay 6.1 millones de contagiados, y 370.000 muertos (OMS).

AVEMERE resume en este documento muchas recomendaciones y líneas guía de: European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), American Society for Reproductive Medicine (ASRM), Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (REDLARA), Sociedad Española de Fertilidad (SEF) y Asociación Española para el estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR). Las recomendaciones dadas por estas sociedades se actualizan con frecuencia por lo novedoso de la enfermedad y por los nuevos hallazgos científicos, de la misma manera haremos con este documento de AVEMERE.

En referencia a este nuevo coronavirus su propagación ha sido rápida y la tasa de infección ha sido exponencial, la transmisión primaria ocurre a través de gotitas respiratorias por toser y estornudar y el contagio requiere una proximidad cercana a los 2 mts, el período de incubación de COVID-19 es de 3 a 7 días, pero puede durar hasta 2 semanas desde la infección hasta los síntomas. COVID-19 se asocia con fiebre y con síntomas leves en aproximadamente el 80% de los pacientes, enfermedad grave (disnea, taquipnea, disminución saturación de oxígeno en sangre o infiltrados pulmonares) en aproximadamente el 14-15% de los casos, enfermedad crítica (insuficiencia respiratoria, shock séptico y / o disfunción o falla de múltiples órganos) en el 5% de casos, las tasas de mortalidad varían de 0.9% a 2.3%, aunque las variaciones entre países pueden ser muy grandes. La mayoría de las muertes ocurren en individuos mayores de 70 años, y / o aquellos con enfermedades médicas coexistentes, como: enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad respiratoria crónica, cáncer, etc. (ASRM march 17, 2020).

La OMS y las autoridades nacionales y regionales han dictado pautas para minimizar el contagio de COVID-19, entre ellas la cuarentena mientras transcurren los períodos más altos de contagio, pensando en cuidar la vida y salud de las personas, y evitar el colapso de los servicios hospitalarios. Las principales sociedades de fertilidad y Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) del mundo, han dado recomendaciones al inicio de la infección (ASRM march 17, march 30, april 13, 2020), (REDLARA marzo 20, abril 15, abril 16, 2020) y cuando finaliza la misma y se presente el momento de retomar la actividad en los centros de TRA, siempre en acuerdo con la autoridad de salud nacional y/o regional, quienes establecen la reanudación de las actividades (ASRM april 24, may 11, 2020), (REDLARA abril 22, 2020).

Al inicio de la pandemia, y durante la fase de mayor contagio en cada país o región, las recomendaciones generales de todas estas sociedades, se resumen en:

Terminar los ciclos de FIV-TE iniciados

No iniciar nuevos ciclos

Realizar todas las transferencias previstas en fresco de forma diferida

No realizar transferencias de embriones vitrificados

Cancelar las inseminaciones artificiales

Suspender las cirugías electivas y los procedimientos diagnósticos no urgentes

Minimizar la interacción personal, utilizando al máximo atención telefónica o vía internet

(ESHRE COVID-19 Working Group, may 2020) (ASRM march 17, 2020) (Redlara marzo 20, abril 15, abril 16, 2020).

Tomando en cuenta: las diferencias entre las regiones y ciudades en cuanto a la severidad de la pandemia, el derecho de las parejas al acceso a las TRA, y la posible individualización de ciertos casos, REDLARA sugiere: - que los ciclos de reproducción asistida se puedan llevar a cabo bajo el criterio del asistente profesional, en una decisión compartida con los usuarios del servicio, de manera personalizada, razonada y bien documentada, con precaución y sentido común, evitando transferencias en este momento, sobre todo en casos de: pacientes con cáncer, insuficiencia ovárica prematura, reserva ovárica comprometida o vejez (Redlara, abril 22, 2020), y la ASRM reporta que existen claras diferencias regionales en número de casos y capacidad de su sistema de salud, y que algunas localidades han alcanzado aparentemente su punto máximo de transmisión, en consecuencia, recomiendan considerar una reanudación de la atención al paciente de manera cuidadoso y gradual (ASRM, abril 24, may 11, 2020) (Redlara, junio 08, 2020).

Al bajar los contagios en Europa, algunas regiones de USA, y a futuro en AL, se han establecido pautas para la reapertura y trabajo seguro para los profesionales de unidades de TRA y de los pacientes, ya que vivir y operar en una sociedad donde existe COVID-19 se está convirtiendo en una realidad para muchos, y hay datos que sugieren que COVID-19 seguirá siendo un factor para ser manejado en nuestras vidas y práctica de trabajo por un período de tiempo prolongado, mientras dure la pandemia y hasta que se tenga una vacuna y/o tratamientos efectivos para combatir al COVID-19 (ASRM, abril 24, 2020).

Estas recomendaciones las dividiremos en los siguientes aspectos:

- 1-) Recomendaciones para pacientes (o donantes) y equipo de trabajo antes de iniciar procedimientos
- 2-) Procedimientos de aspiración folicular (paciente o donante de ovocitos), o transferencias de embriones crio-preservados (TEC)
- 3-) Recomendaciones para donantes de semen
- 4-) Recomendaciones para el laboratorio de TRA
- 5-) Recomendaciones al finalizar los ciclos

1-) Antes de iniciar procedimientos

1a. Pacientes (o donantes)

-Se dará preferencia a la comunicación telefónica o vía internet para todos los procedimientos, de manera de minimizar la concentración de personas en los espacios de la unidad.

-Se elaborará y entregará (preferentemente vía internet) un consentimiento informado, sobre COVID-19, sus riesgos y todas las medidas que se debe adoptar para minimizar su contagio durante el tiempo de permanencia del paciente o pareja en la unidad.

-El consentimiento informado expresará de forma clara la posibilidad del paciente de asumir o no el tratamiento, y de la unidad de TRA de suspender el tratamiento durante el desarrollo del mismo sino se cumple algún paso de control. Los pacientes y el equipo de trabajo deben concluir que existe una relación riesgo-beneficio para el paciente en el tratamiento, y no interpretar erróneamente que no hay riesgos porque la unidad ofrece la posibilidad de un tratamiento de TRA.

-Se restringirá al mínimo el número de personas que visiten la unidad para los procedimientos, de preferencia siempre vendrá una persona, solo se admitirá un acompañante si es estrictamente necesario.

-Se darán instrucciones claras y por escrito a los pacientes sobre: -horarios de visita al centro, los cuales deben respetarse estrictamente, -protocolo de lavado de manos y cuidados de no tocar superficies.

- Se excluirán temporalmente a pacientes de alto riesgo (ejm: diabetes, hipertensión, que usen terapia de inmunosupresores, con trasplantes, con enfermedad pulmonar, hepática o renal), hasta que la autoridad sanitaria nacional lo considere seguro.

- Se elaborará un cuestionario de triaje sobre síntomas y riesgos de COVID-19 que se enviará vía internet, (se adjunta como ejemplo el cuestionario propuesto por ESHRE COVID-19 Working Group may, 2020), este cuestionario será completado por todos los miembros del equipo de trabajo y todos los pacientes (o donantes) 2 semanas antes de iniciar tratamientos (ESHRE COVID-19 Working Group, may 2020) (Castilla JA et al., abril 2020).

-Se pueden consultar ejemplos de consentimientos informados sobre cribado (screening o tamizaje) en donantes de gametos en el documento: Cribado de SARS-CoV-2 en donantes de gametos (Abellán F et al., mayo 2020).

1b. Equipo de trabajo

-Todos los miembros del equipo de trabajo completarán el cuestionario de triaje sobre síntomas y riesgos de COVID-19, se llevará un registro individualizado de cada uno de los miembros del equipo con la actualización del cuestionario de triaje y registros de la temperatura corporal.

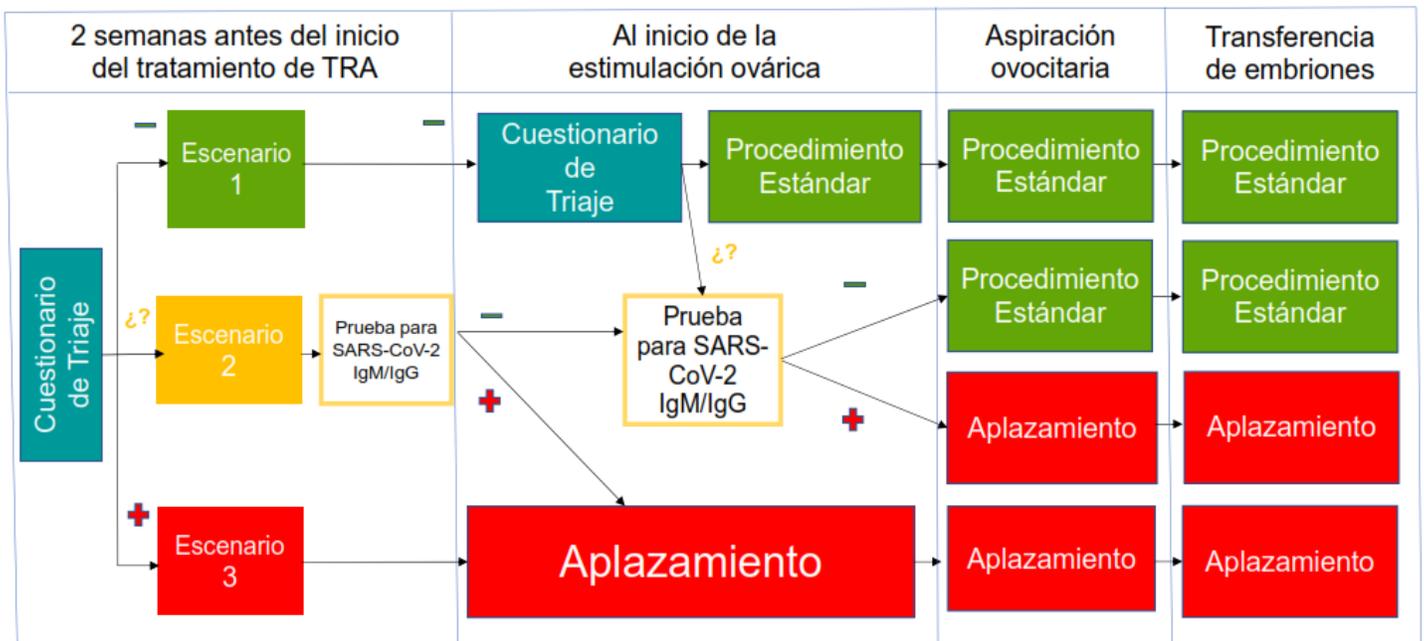
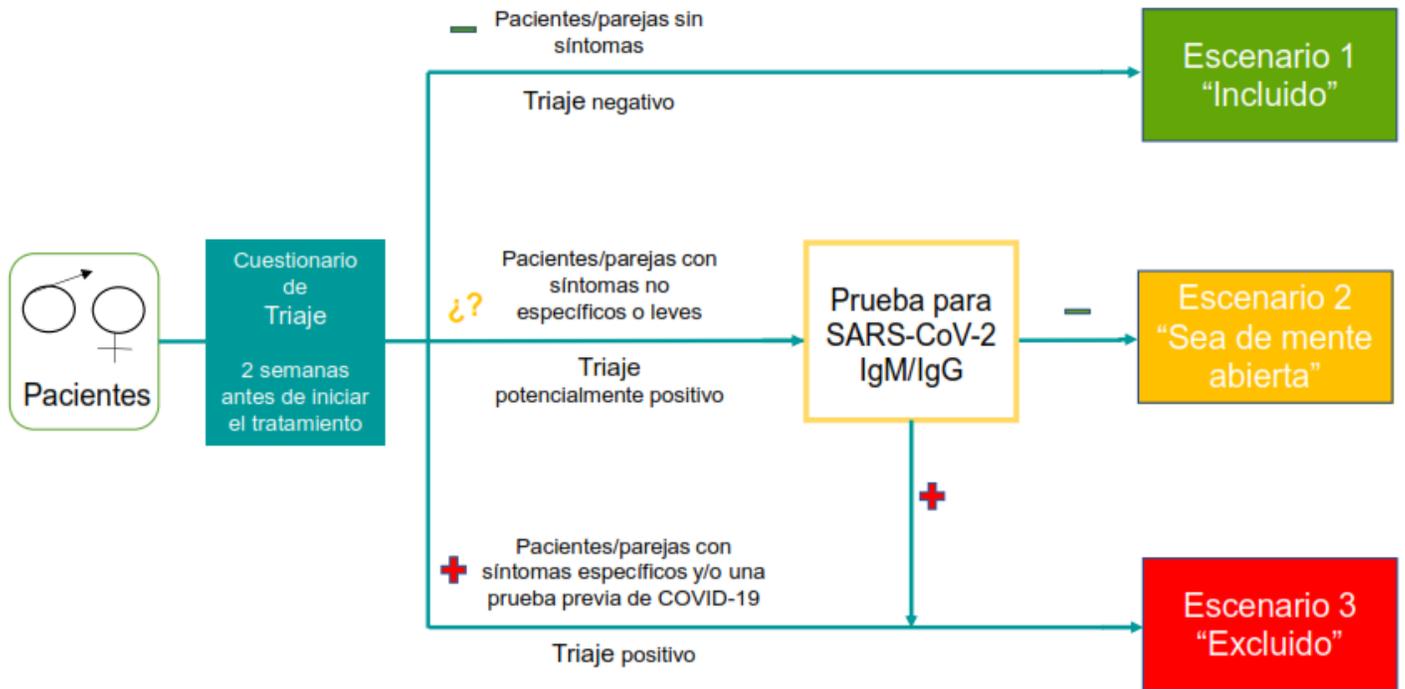
-Todo el equipo se debe familiarizar con los consentimientos informados de COVID-19, y la posibilidad de suspender los procedimientos en caso de pacientes positivos, así como el uso de comunicación telefónica o vía internet para minimizar el contacto físico con los pacientes.

-Al retomar las labores: a-) se recomienda realizar prueba de IgM/IgG SARS-CoV-2 (o equivalente) a todos los miembros del equipo, en caso de no disponer de un número de pruebas para todos, es indispensable realizarlas a las personas con síntomas de la enfermedad. La periodicidad de la realización de las pruebas se establecerá de acuerdo a la disponibilidad de las mismas, b) se realizará

una limpieza de todas las aéreas de acuerdo a la rutina establecida, y se establecerá una rutina de limpieza en caso que un paciente o miembro del equipo resulte positivo a COVID-19, c-) se acordarán las restricciones en cuanto al número de personas presentes en cada sala, acceso restringido a las parejas y acompañantes, sub división en pequeños grupos de trabajo si fuera necesario, d-) se establecerán los protocolos de limpieza periódica de las distintas áreas de la unidad: administrativa, consultorios, laboratorio, e-) se establecerán protocolos de recepción de los pacientes, limpieza al ingresar y salir de los procedimientos de aspiración folicular, transferencia de embriones, cualquier otro procedimiento, e-) todos los miembros del equipo de trabajo deben prestar especial atención a la limpieza de teléfonos celulares y laptop, así como minimizar su uso durante las jornadas de trabajo,

2-) Procedimientos de aspiración folicular (paciente o donante de ovocitos), o Transferencias de Embriones Crio-preservados (TEC)

- Se recibirá y archivará en la historia del paciente (o donante) el cuestionario de triaje.
- Se realizará una consulta previa 15 días antes de iniciar el procedimiento.
- El protocolo de visitas y consultas se adaptará a lo establecido en cada unidad durante la estimulación ovárica o ciclo de TEC, en cada visita se actualizará el cuestionario de COVID19 y registros de temperatura a los miembros de la pareja.
- Se recomienda realizar prueba para SARS-CoV-2 IgM/IgG (o equivalente) a todos los pacientes (o donantes), en caso de no disponer de un número de pruebas para todos, es indispensable realizarlas a los pacientes (o donantes) con síntomas de la enfermedad.
- En caso de tener pacientes que padecieron COVID-19 y soporte respiratorio durante la enfermedad, deben presentar una autorización médica para poder realizarles el tratamiento. Antes de iniciar la estimulación se debe corroborar con muestra naso-faríngea mediante prueba de RT-PCR en tiempo real, que son negativos.
- Si ambos pacientes son asintomáticos y tienen un cuestionario de triaje de bajo riesgo se procede.
- Pacientes que padecieron COVID-19 con prueba RT-PCR negativa, autorización médica y asintomáticos se procede.
- Si se presentan síntomas en alguno de los pacientes al inicio o durante la estimulación se procederá a realizar prueba para SARS-CoV-2 IgM/IgG (o equivalente), en caso de ser negativos se continua, en caso de ser positivos se recomienda suspender hasta un próximo ciclo. En este último caso se considerará el costo/beneficio para la paciente en caso de estar hiper-estimulada y que la recomendación de los especialistas sea realizar la aspiración por el beneficio de la paciente. (ESHRE COVID-19 Working Group, may 2020) (Castilla JA et al., abril 2020).
- En todos los casos de aspiración folicular para pacientes SARS-CoV-2+ se debe: valorar protocolo de heparinización debido al riesgo trombótico descrito en estas pacientes, disparar la maduración final con aGnRH, programar la aspiración al final de la jornada, seguir todos los protocolos de bio-seguridad en el laboratorio que se describirán a continuación, se procederá a crio-preservar ovocitos en tanque seleccionado para pacientes SARS-CoV-2+ (Ceballos E et al., mayo 2020).



Figuras adaptadas y traducidas de (ESHRE COVID-19 Working Group, may 2020).

3-) Recomendaciones para donantes de semen, se siguen las recomendaciones de la SEF (Abellán F et al., mayo 2020)

-Entre 1-5 días antes de la primera donación tras la pausa motivada por la pandemia una PCR de SARS-CoV-2 a muestra nasofaríngea, si es negativa el donante podrá continuar donando siempre que presente una evaluación negativa por síntomas y entrevista clínica orientada referida a las tres últimas semanas (Castilla JA et al., abril 2020). Es recomendable que las consultas se realicen el día de antes de la donación, vía telemática y el mismo día de la donación, para que en caso de resultar positivo no vaya a la unidad de TRA.

-21 días después de la donación: realizar una consulta por síntomas y entrevista clínica orientada referida a las tres últimas semanas y en caso de continuar sin síntomas, considerar la evaluación de SARS-CoV-2, negativo. En caso de aparición de síntomas, realizar pruebas de laboratorio correspondientes para confirmar o descartar infección por SARS-CoV-2. Si la infección se confirmara, mantener las muestras congeladas, y no utilizar, hasta que existan evidencias de la seguridad de su uso.

4-) Recomendaciones para el laboratorio

-El uso de protección de acuerdo al riesgo será como se detalla

BAJA PROBABILIDAD DE EXPOSICIÓN: personal administrativo, uso de mascarilla quirúrgica sin distancia, se pueden utilizar láminas de plástico transparente entre los pacientes y el administrador.

EXPOSICIÓN DE BAJO RIESGO: contacto estrecho con personas asintomáticas en punción folicular, ecografía vaginal, o transferencia de embriones, como el personal de laboratorio de andrología, embriología y criobiología. Se debe usar: mascarilla quirúrgica, uniforme de trabajo, gorro, anteojos con montura integral si hubiera riesgo de contaminación de los ojos. Se debe usar mascarilla FFP2 en procedimientos de anestesia durante la punción folicular

EXPOSICIÓN DE RIESGO: atención en contacto estrecho con persona sintomática o con pruebas positivas de infección SARS-CoV-2, ej. punción folicular, ecografía vaginal, transferencia de embriones. Se debe usar: mascarilla FFP2 para todo el grupo de trabajo, uniforme de trabajo, delantal quirúrgico de manga larga, gorro, pantalla facial para protección ocular (Castilla JA et al., abril 2020)).

-Los coronavirus son agentes biológicos de tipo 2. Para el manejo de material biológico de pacientes infectados por coronavirus se requieren medidas de contención biológica nivel 2, los laboratorios de unidades de TRA están habituados a trabajar con este nivel de contención (Castilla JA et al., abril 2020).

- Se deben continuar las buenas prácticas rutinarias de los laboratorios de FIV descritas en los manuales de REDLARA, o publicadas por ESHRE (www.eshre.eu/guidelines), o ASRM (Practice Committee of the ASRM and SART, 2014).

- La información sobre prácticas de seguridad y riesgos de COVID-19 debe estar por escrito, y debe quedar documentado que el personal ha recibido dicha información.

-En caso de ser necesario, se debe separar el personal en diferentes salas, para mantener una distancia de seguridad.

-Aumentar la frecuencia de limpieza de las salas, utilizando los productos validados y las normas establecidas. Limpiar los oculares de los microscopios y lupas una vez utilizados.

-Proporcionar a cada persona 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.

-Se debe cumplir con una estricta higiene de manos antes y después del contacto con el paciente (Castilla JA et al., abril 2020).

-Recientemente se ha publicado la presencia del virus SARS-CoV-2 en muestras de semen de pacientes con COVID-19 (Diangeng L et al, 2020), así como la presencia del receptor ACE2, receptor del virus SARS-CoV-2, en células espermatozoides, células de Leydig y Sertoli (Wang Z and Zu X, 2020).

-Una recomendación reciente en fase de publicación avalada por andrólogos de todo el mundo aconseja firmemente procesar y almacenar las muestras de varones PCR positivo para SARS-CoV-2 siguiendo los protocolos de otras enfermedades infecciosas. El mismo estudio recomienda utilizar los protocolos estándares en caso de pacientes PCR negativos para este coronavirus (Ceballos E et al., mayo 2020).

5-) Recomendaciones al finalizar los ciclos

-Al finalizar los ciclos se dejará constancia por escrito que a los pacientes (donantes), se les informó que deben proseguir con todas las recomendaciones de la OMS y sociedades nacionales sobre las medidas para reducir el contagio de COVID-19, como: conservar distanciamiento físico, evitar aglomeraciones, minimizar las reuniones sociales y los viajes, lavarse las manos con frecuencia, utilizar pañuelos desechables, usar mascarilla al salir a la calle.

-Todas las unidades de fertilidad, y sus profesionales debemos estar atentos a la nueva evidencia científica y recomendaciones sobre COVID19 que vendrán de las grandes asociaciones de fertilidad del mundo, dado que todavía se necesita mucha evidencia científica para dar mejores recomendaciones (Veiga et al, May 2020).

6-) Anexo cuestionario de Triage síntomas y riesgos de COVID-19 (ESHRE COVID-19 Working Group, may 2020)

1. ¿Ha estado enfermo en las últimas dos semanas?
2. ¿Tiene fiebre (más de 37,5 ° C)?
3. ¿Está tosiendo actualmente?
4. ¿Tiene dolor de garganta?
5. ¿Ha perdido el sentido del olfato o el gusto?
6. ¿Ha estado en contacto con alguien que tiene alguno de estos síntomas?
7. ¿Ha viajado a un área de alto riesgo para COVID-19, a nivel nacional o internacional?
8. ¿Trabaja en un hospital / hogar de ancianos o centro de salud?
9. ¿Ha estado en contacto con alguien que tiene COVID-19?
10. ¿Le han diagnosticado COVID-19?
11. ¿Vive en un hogar con alguien a quien le hayan diagnosticado Infección por COVID-19 o tiene síntomas de COVID-19 (fiebre, tos, pérdida de oler)?

12. Si ha sido COVID-19 positivo y se recuperó, ¿tiene certificado evidencia médica de autorización?
13. ¿Tiene una afección médica grave como diabetes, enfermedad respiratoria, enfermedad renal crónica, etc. (esta pregunta se puede omitir al usar el Cuestionario de triaje ART para el personal)

Bibliografía:

- Abellán F, Alamá P, Aura M, Bassas L, Castilla JA, Clua E, De La Fuente LA, Guillén JJ, Rueda J, Ruiz M, Vendrell X. Mayo 2020. Cribado de SARS-CoV-2 en donantes de gametos. Sociedad Española de Fertilidad (SEF).
- ASRM march 17, 2020. Patient Management and Clinical Recommendations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. Published on the ASRM website.
- ASRM update 1, march 30, 2020. Patient Management and Clinical Recommendations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. Published on the ASRM website.
- ASRM update 2, April 13, 2020. Patient Management and Clinical Recommendations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. Published on the ASRM website.
- ASRM update 3, April 24, 2020. Patient Management and Clinical Recommendations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. Published on the ASRM website.
- ASRM update 4, may 11, 2020. Patient Management and Clinical Recommendations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. Published on the ASRM website.
- Castilla JA, Cuevas I, Domínguez JA, Mataró D, González de Bustamante B, Buch B, Prados N. Recomendaciones para la seguridad y reducción de riesgos ante la infección por coronavirus (SARS-CoV-2) en las unidades de reproducción asistida. Abril, 2020. Sociedad Española de Fertilidad (SEF), Asociación para el estudio de la biología de la Reproducción (ASEBIR).
- Ceballos E, Domingo J, Franco Y, González N, González S, Lara M, Manau D, Manzanares MA, Marquès L, Rubio JM, Salvador C. Recomendaciones en casos especiales de reproducción asistida y SARS-CoV-2: Donantes de gametos y Preservación de la fertilidad. Mayo 2020. Sociedad Española de Fertilidad (SEF).
- Diangeng L, Meiling J, Pengtao B, Weiguo Z, Shixi Z et al, 2020. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *Jama Network Open*, 3(5):e208292.
- ESHRE COVID-19 Working Group. May 2020. ESHRE guidance on recommencing ART treatments. Published on the ESHRE website.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology, and Practice Committee of the Society of Reproductive Biologists and Technologists. 2014. Recommended practices for the management of embryology, andrology, and endocrinology laboratories: a committee opinion. *F&S Vol 102(4):960-3*
- Redlara, comunicaciones a los miembros, marzo 20, 2020.
- Redlara, comunicaciones a los miembros, abril 15, 2020.
- Redlara, comunicaciones a los miembros, abril 16, 2020.
- Redlara, comunicaciones a los miembros, abril 22, 2020.
- Redlara, comunicaciones a los miembros, nota conjunta, junio 08, 2020.
- Veiga A, Gianaroli L, Ory S, Horton M, Feinberg E, Penzias A. Mayo 29 2020. COVID-19 and MAR: a joint statement of ASRM, ESHRE and IFF.
- Wang Z and Zu X, 2020. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells* 9:920.