



MINISTERIO
DE SANIDAD

SECRETARÍA DE ESTADO DE
SANIDAD

*Dirección General de Cartera Común de
Servicios del SNS y Farmacia*

Subdirección General de Cartera de Servicios
del SNS y Fondos de Compensación

Sistema nacional de biovigilancia de células y tejidos para el área de reproducción asistida



HISTORIAL DE REVISIONES

Versión	Fecha	Descripción	Autor
1.0	11/010/2024	Aprobado en la reunión plenaria del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS)	
2.0	01/05/2025	Actualización	Responsable nacional de BV

JUSTIFICACIÓN

España es uno de los países líderes en donación de órganos y tejidos, y también en donación de gametos. La donación de gametos en España supone alrededor de un 30% de los tratamientos que se realizan. La necesidad de recurrir a estas técnicas es cada vez más frecuente, y si bien es indudable el beneficio para las receptoras, no está exento de riesgos para el/la donante o para la receptora y/o el recién nacido.

La existencia de estos riesgos para la salud humana, ha llevado a las autoridades de la Unión Europea a establecer unas normas con el fin de garantizar la calidad y seguridad de las células y tejidos, incluidas las células reproductoras, que se van aplicar en el marco de la Unión.

Así, en el año 2004 surge la primera directiva, la 2004/23/CE (1), que establece el marco regulatorio en el que se ordenaron las directivas posteriores: la 2006/17/CE (2), que desarrolla la primera en cuanto a los requisitos técnicos para la donación, la obtención y la evaluación de células y tejidos humanos y la 2006/86/CE (3), que desarrolla obligaciones en materia de trazabilidad, notificación de las reacciones y los efectos o incidentes adversos graves y otros requisitos relacionados con la codificación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos.

Esta Directiva establece, en su artículo 11, que los países pertenecientes a la Unión Europea (Estados Miembros) garantizarán la existencia de un sistema que permita notificar, investigar, registrar y transmitir información sobre efectos y reacciones adversas graves (EAG y RAG) que puedan influir en la calidad y seguridad de las células y tejidos, y que puedan atribuirse a la obtención, evaluación, procesamiento, almacenamiento y distribución de las células y tejidos, así como cualquier otra RAG observada durante o a raíz de la aplicación clínica, que pueda tener relación con la calidad y la seguridad de las células y tejidos.

En línea con estas directrices se aprueba, la Directiva 2006/86/CE (3), establece los requisitos específicos de trazabilidad, el procedimiento comunitario para la notificación de los EAG y RAG, y los formularios de notificación rápida ante la sospecha de los mismos. Además, se concretan las funciones que deben realizar los Estados Miembros (EM). En este sentido, las autoridades competentes nacionales deben garantizar que los establecimientos de tejidos (ET) posean procedimientos para notificar tanto las sospechas de casos como las conclusiones de las investigaciones que se realicen para analizar las causas y consecuencias de este tipo de incidentes. Asimismo, deben realizar un informe anual sobre las notificaciones de EAG y RAG recibidas durante el año anterior, que entregarán a la CE en el plazo determinado y pondrá, posteriormente, a disposición de los ET.

La biovigilancia es de obligado cumplimiento en todo el territorio español y en todos los países de la Unión Europea.

La trasposición de la normativa comunitaria citada al ordenamiento jurídico español dio lugar, inicialmente al [Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre](#) que, debido a una decisión del Tribunal Supremo de 30 de mayo de 2014, fue anulado por insuficiencia de rango, aprobándose posteriormente el Real Decreto-ley 9/2014 de 4 de julio (4), actualmente en vigor.

Se crea así mediante norma (artículo 35 del RD-ley 9/2014), el sistema nacional de biovigilancia cuyo objetivo final es prevenir la transmisión de enfermedades asociadas a la aplicación humana de células y

tejidos, incluidas las células reproductoras, mediante la detección, recogida de información, análisis y puesta en marcha de medidas correctoras y preventivas.

Esta misma norma señala, que *“en tanto no se regule de forma distinta, la red de coordinación de trasplantes de las comunidades autónomas y de la Administración General del Estado funcionará como red de biovigilancia”*, sin embargo, el volumen de actividad en materia de reproducción humana asistida y el creciente número de centros y servicios de esta índole, junto con el desarrollo de la plataforma informática SIRHA, que permite disponer de información integral de este ámbito, ha provocado un salto cuantitativo y cualitativo muy importante, que hacen necesaria la adecuación de este sistema al ámbito específico de la reproducción asistida.

En concreto, se hace necesario establecer un Sistema de Biovigilancia (sistema de detección, notificación y registro) enfocado a células reproductoras (semen, ovocitos, embriones, tejido ovárico o tejido testicular) destinadas a su aplicación en el ser humano, y de aplicación en todas las actividades necesarias para que sean viables, desde su obtención en el/la donante hasta su utilización en la receptora, que permita: prevenir la transmisión de cualquier deterioro en la salud de los usuarios (en los receptores de células reproductoras y en los donantes de células reproductoras, asociado a la donación, obtención o evaluación); e incrementar el nivel de calidad y seguridad en la obtención, manipulación y aplicación de células y tejidos reproductivos; y se base en la transparencia y confidencialidad en aras de la calidad asistencial y no de la punibilidad.

En este contexto, la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, entre cuyas funciones se encuentran la de *“colaborar en la elaboración de normas y protocolos de funcionamiento de los centros o servicios donde se apliquen las técnicas”* y *“asesorar a las Administraciones competentes, en la elaboración, desarrollo y aplicación de la normativa sobre reproducción asistida”*, (artículos 3.6 y 3.9 del RD 42/2010, de 15 de enero, respectivamente), en la reunión Plenaria celebrada el 14 de abril de 2021, aprobó la constitución de un grupo de trabajo que desarrolle un sistema de Biovigilancia eficiente para el área concreta de la RHA que permita dar cabida al establecido en la norma, que tenga por objeto último la prevención de incidencias no deseadas y la protección de los usuarios de estas técnicas, y facilite a los centros y servicios de RHA las herramientas necesarias para aplicar las medidas correctoras necesarias para minimizar las consecuencias y establecer medidas preventivas o de control. Dicho Grupo de trabajo está constituido por representantes designados por el Ministerio de Sanidad, las CCAA y las principales sociedades científicas del ámbito de la RHA.

El mencionado grupo de trabajo ha elaborado un documento *“Modelo de Sistema de Biovigilancia en RHA”*, que ha sido aprobado por el Pleno de la Comisión en la reunión celebrada el pasado 7 de mayo de 2024, y remitido a la DG de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, como autoridad competente en materia de reproducción asistida.

Revisado por la DG de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, se ha sometido a valoración de las comunidades autónomas.

Asimismo, ha sido informado por el Comité Consultivo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud; y por el Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en la sesión plenaria celebrada en Madrid el día 11 de octubre de 2024, donde figuró como punto 5.e del orden del día el [“Acuerdo por el que se establece y desarrolla el Sistema nacional de biovigilancia de células y tejidos para el área de reproducción asistida”](#), aprobándose por unanimidad.

Índice

ACRÓNIMOS/ABREVIATURAS.....	6
MARCO NORMATIVO	7
SISTEMA DE BIOVIGILANCIA.....	8
OBJETIVOS DEL SISTEMA DE BIOVIGILANCIA	8
ÁMBITO DE APLICACIÓN	8
SIRHA.....	8
PRINCIPIOS ÉTICOS.....	9
SISTEMA NACIONAL DE BIOVIGILANCIA DE RHA	11
RESPONSABLES DE BIOVIGILANCIA	12
FUNCIONES DE LOS PROFESIONALES QUE NOTIFICAN	14
QUÉ SE DEBE NOTIFICAR	17
1. EFECTO ADVERSO.....	17
2. REACCIÓN ADVERSA.....	20
3. OTRAS REACCIONES ADVERSAS NO IMPUTABLES A LA DONACIÓN	23
A QUIÉN NOTIFICAR	24
CUÁNDO NOTIFICAR.....	25
QUÉ INFORMACIÓN SE DEBE APORTAR EN LA NOTIFICACIÓN	26
ALERTA A IMPLICADOS: A OTROS CENTROS Y A LOS RESPONSABLES DE BIOVIGILANCIA	27
INVESTIGACIÓN Y EVALUACIÓN DEL RIESGO, GESTIÓN, ESTABLECIMIENTO DE MEDIDAS Y CIERRE DEL CASO.....	33
COMITÉ DE BIOVIGILANCIA.....	44
INFORME ANUAL DE BIOVIGILANCIA	45
INDICADORES DE BIOVIGILANCIA	46
EJEMPLOS NOTIFY	52
GLOSARIO	54
REFERENCIAS.....	58

ACRÓNIMOS/ABREVIATURAS

AC	Autoridad Competente
BV	Biovigilancia
CCAA	Comunidades Autónomas
CRA	Centro o Servicio de Reproducción Asistida
EA	Efecto Adverso
EAG	Efecto Adverso Grave
EM	Estados Miembros
ET	Establecimientos de Tejidos
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
ICSI	Inyección Intracitoplasmática
p.e.	Por ejemplo
PNT	Proceso Normalizado de Trabajo
RA	Reacción Adversa
RAG	Reacción Adversa Grave
RHA	Reproducción Humana Asistida
SEC	Código Único Europeo (por sus siglas en inglés de «Single European Code»)
SEF	Sociedad Española de Fertilidad
SHO	Síndrome de Hiperestimulación Ovárica
SIRHA	Sistema de Información de Reproducción Humana Asistida
SNBVRHA	Sistema Nacional de Biovigilancia de Reproducción Humana Asistida
SoHO	Sustancias de Origen Humano (por sus siglas en inglés de «Substances of Human Origin»)
TESA	Aspiración testicular del semen
TRA	Técnicas de Reproducción Asistida
tto	Tratamiento

MARCO NORMATIVO

El artículo 35 del Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio (4), define la finalidad del sistema de biovigilancia y quiénes serán los implicados en el sistema de Biovigilancia. La normativa vigente establece que, mientras no se regule de otra forma, la red de coordinación de trasplantes de las comunidades autónomas y de la Administración General del Estado funcionará como red de Biovigilancia.

El Real Decreto 718/2024, de 23 de julio (5), establece, en su artículo 5, las competencias de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) y Farmacia, entre otras, “... y velar por la aplicación de las normas nacionales y europeas en materia de asistencia sanitaria transfronteriza, reproducción humana asistida y células reproductoras”. En base a lo anterior, en el ámbito de la reproducción humana asistida, la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, será la unidad responsable a nivel nacional.

En el artículo 35.3 del mencionado Real decreto ley 9/2014, de 4 de julio, se establece que todos los centros o unidades que obtengan y apliquen células y tejidos, así como los establecimientos de tejidos, están obligados a comunicar la existencia de cualquier efecto o reacción adversa.

A efectos del sistema de Biovigilancia se considerará “centro de reproducción asistida (CRA)” cualquier centro o servicio sanitario, tanto de titularidad pública como privada, con actividad en materia de reproducción humana asistida, debidamente autorizado por la autoridad sanitaria competente, siguiendo las bases generales de autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios que establece el Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre (6), y los requisitos y condiciones mínimos recogidos en el Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio (4), sin perjuicio de la normativa específica al respecto en cada comunidad autónoma, incluidos los bancos de gametos y embriones.

SISTEMA DE BIOVIGILANCIA

El sistema de Biovigilancia es el sistema que permite notificar, registrar y transmitir información sobre los efectos y reacciones adversas que pueden haber influido o pudieran influir en la calidad y seguridad de las células y tejidos, y que puedan atribuirse a los procesos de obtención, evaluación, procesamiento, almacenamiento y distribución de las células y tejidos, así como toda reacción adversa observada durante o a raíz de la aplicación de las células y/o tejidos, y que pudiera estar relacionada con su calidad y seguridad.

El sistema de Biovigilancia también permite la gestión de los efectos y reacciones adversas, además de la adopción de medidas para disminuir las repercusiones de los hechos detectados, y el establecimiento de recomendaciones para la red de Biovigilancia.

El Sistema Nacional de Biovigilancia de Reproducción Humana Asistida (SNBVRHA) es el sistema de biovigilancia enfocado a células reproductoras (semen, ovocitos, embriones, tejido ovárico o tejido testicular) destinadas a su aplicación en el ser humano.

En el ámbito de la medicina reproductiva, además de los donantes y usuarios de las técnicas, también se incluye la descendencia procedente de las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA).

OBJETIVOS DEL SISTEMA DE BIOVIGILANCIA

Los objetivos principales del SNBVRHA son:

- mejorar la **calidad** y la **seguridad** de las técnicas de reproducción humana asistida y,
- prevenir problemas en la **descendencia**, en los **usuarios** de las técnicas y en los **donantes**.

Para ello, el sistema actuará de dos maneras: por una parte, de manera directa sobre los donantes, los usuarios de las técnicas y la descendencia; y, por otra parte, previniendo riesgos que se puedan producir en un futuro a través del establecimiento de recomendaciones y mejoras del proceso derivadas de los casos notificados al sistema.

ÁMBITO DE APLICACIÓN

El SNBVRHA será de aplicación para todos los centros y servicios de reproducción asistida. Así mismo, será de aplicación para todas las actividades relacionadas con los ovocitos, semen, embriones, tejido ovárico y tejido testicular, que estén incluidas en la normativa vigente.

SIRHA

El Sistema de Información de Reproducción Humana Asistida (SIRHA) tiene como finalidad permitir el registro y la gestión, integral de la información relacionada con las TRA, y reúne y relaciona la totalidad de los registros en esta materia. El **Registro de donantes y donaciones** albergado en SIRHA permite

registrar los donantes de gametos y embriones con fines de reproducción humana, las donaciones de gametos y embriones y la aplicación de las técnicas con gametos y embriones de donante.

Además del Registro de donantes y donaciones, la plataforma SIRHA también alberga el Registro de Actividad y Resultados y el Registro de centros y servicios de RHA. Este último, da cobertura al Registro de centros establecido en el Real decreto ley 9/2014, de 4 de julio, para el área concreta de la RHA, está gestionado por los responsables de las CCAA, e incluye toda la información relacionada con la autorización e inspección de los CRA.

Adicionalmente, la plataforma SIRHA alberga un módulo de biovigilancia que permite notificar, registrar y transmitir la información de los efectos adversos (EA) y reacciones adversas (RA) que puedan haber influido o pudieran influir en la calidad y seguridad de las células y tejidos reproductores y que puedan atribuirse a los procesos de obtención, evaluación, procesamiento, almacenamiento y distribución de las células reproductoras, así como toda RA observada durante o a raíz de la aplicación clínica de las células y/o tejidos, y que pudiera estar relacionada con su calidad y seguridad mediante la cumplimentación de formularios.

Dicha plataforma no excluye los sistemas de notificación existentes en otras CCAA previos a su puesta en marcha.

PRINCIPIOS ÉTICOS

El Sistema Nacional de Biovigilancia de Reproducción Humana Asistida estará regido por **tres principios éticos**: la confidencialidad, la participación y la no punibilidad.

1. CONFIDENCIALIDAD

En el sistema se mantendrá la confidencialidad de los donantes y los usuarios de las técnicas. No se especificarán sus datos personales y sólo se incluirán sus códigos únicos de identificación de donante y de usuario. La información médica y biológica de los donantes y de los usuarios también se guardará cumpliendo la normativa vigente de documentación sanitaria. Los CRA serán los responsables de la custodia de la información sanitaria.

El módulo de biovigilancia del Sistema de Información de Reproducción Humana (SIRHA) no incluye datos personales, ni de salud, de donantes y/o usuarios de TRA.

Cuando se publiquen los informes anuales de biovigilancia no se incluirá el nombre de los CRA que hayan detectado o en el que se hayan producido los efectos o reacciones adversas. En los informes, tanto autonómicos como nacionales, tampoco se mostrarán datos individuales de los CRA.

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14.2 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica cada centro archivaré las historias clínicas de sus pacientes, cualquiera que sea el soporte papel, audiovisual, informático o de otro tipo en el que consten, de manera que queden garantizadas su seguridad, su correcta conservación y la recuperación de la información.

2. PARTICIPACIÓN

El artículo 35 del Real decreto ley 9/2014, de 4 de julio, establece que todos los centros y servicios que obtengan o apliquen células y tejidos, así como los establecimientos de tejidos, es decir, los CRA, deberán comunicar la existencia de cualquier efecto o reacción adversa.

Dicho artículo también les obliga a emitir un informe detallado de las posibles causas y de las consecuencias, así como de las medidas adoptadas y las que se vayan a adoptar.

Para que el sistema de biovigilancia funcione, los centros deben comunicar los efectos y reacciones adversas que detecten. De esta manera, se podrán establecer medidas correctivas que mejoren la calidad y la seguridad de las células reproductoras, y, por tanto, que se produzca una mejora conjunta del sistema del que se beneficiarán los donantes, los usuarios de las técnicas y la descendencia procedente de TRA.

3. NO PUNIBILIDAD

El sistema de Biovigilancia tiene como objetivo establecer medidas de prevención y mejorar la calidad y seguridad del sistema. Por dicho motivo, en caso de que los CRA notifiquen los efectos y reacciones adversas, las autoridades responsables de Biovigilancia de las CCAA y los servicios de inspección no actuarán de manera punitiva.

Solamente se podrá actuar de manera punitiva si los CRA han detectado efectos y reacciones adversas y éstos no son notificados a los responsables autonómicos de Biovigilancia.

SISTEMA NACIONAL DE BIOVIGILANCIA DE RHA

Las personas que componen el Sistema Nacional de Biovigilancia de RHA son los profesionales que forman parte de los centros y servicios de RHA, los **responsables de Biovigilancia (BV) de los CRA, de las CCAA y los responsables nacionales**.

El SNBVRHA se inicia cuando se produce la detección de un posible efecto o reacción adversa que puede afectar la calidad y seguridad de las células y tejidos reproductores, o a la salud de los donantes, de los usuarios de las técnicas y/o de la descendencia procedente de TRA.

La persona que detecta el posible efecto o reacción adversa, deberá notificarlo a su responsable de Biovigilancia, quien a su vez lo notificará a los responsables autonómicos de Biovigilancia y éstos, si supera el ámbito autonómico, a los responsables nacionales.

Al mismo tiempo, se iniciará una investigación de las causas que motivaron la notificación, y con la información disponible, se realizará una evaluación del riesgo. El resultado de dicha evaluación, determinará la gestión y el establecimiento de medidas que se deben adoptar.

Las medidas en algunos casos serán inmediatas, sobre todo cuando hay riesgo de afectar a terceros. En otros casos, las medidas se determinarán a nivel global, después de analizar los posibles efectos y reacciones detectados.

Por último, cuando se finaliza la investigación y, en el caso de que haya donantes, usuarios de las técnicas y/o descendencia afectados, y se haya finalizado el seguimiento de los mismos, se producirá el cierre del caso.



Ilustración 1: Diagrama de flujo del proceso de notificación y gestión del SNBVRHA

RESPONSABLES DE BIOVIGILANCIA

El SNBVRHA estará constituido por:

- Los profesionales de los centros y servicios de reproducción asistida y los responsables de BV de los CRA.
- Los responsables autonómicos de BV.
- Los responsables nacionales de BV.

Todos los profesionales que trabajan en los CRA son responsables de la detección y notificación de casos al SNBVRHA, así como de participar en las actividades de evaluación y gestión que les correspondan.

Con independencia de lo anterior, cada nivel ha de contar con personal cualificado o con la competencia y formación necesarias para las actividades de biovigilancia.

Las funciones del SNBVRHA se distribuyen en dos niveles, el nivel de centro (constituido por los centros y servicios de reproducción asistida) y el nivel de coordinación de biovigilancia. La coordinación de Biovigilancia será compartida entre los responsables autonómicos de BV de las CCAA y los responsables nacionales de BV del Ministerio de Sanidad.

Para los casos de biovigilancia de dimensión supranacional, existen responsabilidades compartidas de la autoridad nacional de Biovigilancia con las Autoridades Competentes (AC) de los países involucrados.

1. Los centros y servicios de reproducción asistida

Cada CRA deberá nombrar, como mínimo, un **responsable de Biovigilancia del centro**.

Se recomienda que la persona designada como responsable de Biovigilancia sea un médico especialista en obstetricia y ginecología, y medicina reproductiva o un facultativo con formación y experiencia en biología de la reproducción. El centro también tendrá que nombrar una persona sustituta para cuando la persona responsable no esté presente. La persona sustituta deberá tener el mismo perfil que el descrito para la persona responsable.

El responsable de Biovigilancia del centro deberá desarrollar sus funciones en el mismo. Cada centro dispondrá de su propio responsable, y una persona no podrá constar como responsable de Biovigilancia, ni como sustituta, en más de un centro o servicio.

La persona responsable del centro deberá nombrar al responsable, y sustituto, de Biovigilancia del centro. Dicho nombramiento deberá estar firmado digitalmente. Los profesionales designados también deberán firmar digitalmente que aceptan la designación.

Los nombres de la persona responsable de Biovigilancia del centro y de la persona sustituta serán notificados a la autoridad responsable de Biovigilancia en la Comunidad Autónoma.

A pesar de que haya un responsable de Biovigilancia del centro, todos los profesionales sanitarios del centro formarán parte del equipo de Biovigilancia y serán responsables de comunicar todos los posibles efectos y reacciones adversas que detecten en su CRA. La ausencia del responsable de Biovigilancia en un determinado momento no exime al CRA de la responsabilidad de notificación.

Cuando la persona responsable de Biovigilancia del centro sea sustituida temporalmente o permanentemente, el responsable del centro informará, sin demora indebida y siguiendo el procedimiento autonómico establecido, a la autoridad responsable de Biovigilancia en la Comunidad Autónoma, indicando el nombre y los datos de contacto de la nueva persona responsable de Biovigilancia del centro, así como la fecha de inicio de las funciones de dicha persona.

2. Responsables autonómicos de Biovigilancia

Cada comunidad autónoma deberá identificar y nombrar una **unidad responsable de Biovigilancia a nivel autonómico**. Dicha unidad designada deberá ser conocida por los CRA ubicados en su comunidad autónoma, así como por los responsables nacionales de BV.

Asimismo, a nivel organizativo interno, se recomienda que al menos se identifique y nombre a una persona responsable de Biovigilancia en dicha unidad, y a un sustituto.

Las características de la unidad u órgano responsable de Biovigilancia a nivel autonómico, serán las siguientes:

- 1.- Estará formada por personas con formación en el ámbito de la reproducción humana asistida y en la biovigilancia de células y tejidos.
- 2.- Posibilitará el trabajo interdisciplinario y la coordinación interinstitucional.
- 3.- Llevará a cabo las competencias técnicas ajustadas a las funciones.
- 4.- Estará coordinada y tendrá capacidad de respuesta continuada y en los términos que establece el SNBVRHA.
- 5.- Contará con recursos estables y especializados que garanticen la calidad del análisis en los diferentes ámbitos de la BV.
- 6.- Tendrá conocimiento de los sistemas de valoración de los efectos y reacciones adversas y de la evaluación del impacto de los mismos.
- 7.- Contará con centros de referencia de excelencia de apoyo, a nivel autonómico o nacional, por si se precisan realizar determinaciones adicionales durante la investigación de alguno de los casos.
- 8.- Tendrá acceso a una comisión asesora específica, a nivel autonómico o a nivel nacional.

3. Responsables nacionales de Biovigilancia

El responsable nacional de Biovigilancia en materia de células reproductoras será la unidad u órgano que asuma las **competencias en materia de coordinación y gestión de las actuaciones** y vele por la aplicación de las normas nacionales y europeas en materia de reproducción humana asistida y células reproductoras. La unidad responsable de Biovigilancia nacional deberá ser conocida por los responsables de BV de las CCAA.

A nivel nacional, la unidad que asume estas competencias es la Dirección General de Cartera de Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, según establece el Real Decreto 718/2024, de 23 de julio (5).

Las características de la unidad u órgano nacional responsable de Biovigilancia serán las siguientes:

- 1.- Posibilitará el trabajo interdisciplinario y la coordinación interinstitucional.
- 2.- Llevará a cabo las competencias técnicas ajustadas a las funciones.
- 3.- Estará coordinada y tendrá capacidad de dar respuesta en el plazo establecido.
- 4.- Contará con recursos estables que dispongan de formación en el ámbito de la medicina reproductiva, de la Biovigilancia y de la gestión de casos.
- 5.- Tendrá capacidad para coordinar a los responsables de BV de las CCAA.

FUNCIONES DE LOS PROFESIONALES QUE NOTIFICAN

Los responsables de la notificación de los posibles efectos y reacciones adversas que se detecten son los profesionales de los CRA, los responsables de Biovigilancia de las Comunidades Autónomas y los responsables de Biovigilancia a nivel nacional.

1. Responsables de Biovigilancia del centro

Las funciones de los responsables de Biovigilancia del centro, serán las siguientes:

- Revisar y gestionar los posibles efectos y reacciones adversas detectados en el centro y notificar al responsable autonómico de Biovigilancia.
- Revisar y gestionar los posibles efectos y reacciones adversas detectados en otra u otras Comunidades Autónomas que también afectan a su centro, y notificar a los responsables de BV de su CA.
- Revisar y gestionar los posibles efectos y reacciones adversas producidos en su centro y que han afectado a otros centros, y notificar a su responsable autonómico de BV y a los de los posibles centros afectados.
- Coordinar y supervisar la investigación llevada a cabo, la evaluación y la valoración del presunto efecto o reacción adversa.
- Proponer las medidas a adoptar, incluyendo, si aplica, el bloqueo de gametos y embriones, en colaboración con el responsable autonómico de Biovigilancia, si el caso así lo precisa.
- Verificar que se implantan las medidas preventivas acordadas en el centro, si las hubiera.
- Supervisar e informar del seguimiento clínico de los usuarios de las técnicas, donantes y descendencia procedente de TRA.
- Facilitar a los responsables de BV de los centros afectados y a los responsables autonómicos de Biovigilancia, toda la información necesaria para la correcta gestión del efecto o reacción adversa.
- Registrar y archivar la información relativa a los efectos y reacciones adversas notificadas (mínimo 30 años). Además de su registro en SIRHA, se deberán archivar en la historia clínica de los usuarios de las TRA, y/o del donante. En caso de que se trate de un efecto adverso que no haya afectado a ningún usuario concreto, el centro deberá tener un procedimiento para archivar toda la información relacionada con el caso.

- Organizar el sistema de Biovigilancia del centro. Dicho procedimiento deberá estar alineado con los protocolos autonómicos y nacionales, cuando fuera de aplicación, y estar incluido en un Procedimiento Normalizado de Trabajo del centro.
- Formar a los profesionales sanitarios del centro que participan en los diferentes procesos sobre el objetivo y funcionamiento del sistema de biovigilancia.
- Facilitar a los responsables autonómicos de Biovigilancia el nombre del responsable de Biovigilancia y el de su sustituto.

2. Profesionales del centro o servicio de reproducción asistida

Al resto de profesionales del centro o servicio de reproducción asistida, en relación con la Biovigilancia, le corresponden las funciones de:

- Notificar al responsable de Biovigilancia del centro cualquier posible efecto o reacción adversa que detecte.
- Participar, junto con el responsable de Biovigilancia del centro, en la investigación del efecto o reacción adversa detectados.
- Seguir las indicaciones y medidas que establezca la persona responsable de Biovigilancia del centro.
- Realizar el seguimiento clínico de los usuarios de las técnicas, donantes y descendencia, cuando sea necesario. Estos informarán a la persona responsable de Biovigilancia del centro.
- Notificar a los centros a los cuales envían gametos de donante el nombre y datos de contacto del responsable de BV del CRA por si se produjese algún efecto o reacción adversa. El centro receptor también facilitará dicha información al centro emisor.

3. Responsables de Biovigilancia de las CCAA

Las funciones de los responsables de Biovigilancia de las CCAA serán las siguientes:

- Coordinar la investigación del efecto o reacción adversa, dando apoyo en caso de que sea necesario.
- Dar soporte al CRA que notifica, si lo requiere.
- Verificar que se comunica la información a los CRA en los que pueda haber usuarios de las técnicas, donantes o descendencia afectados.
- Si hay varias CCAA afectadas, notificar al responsable nacional, además de gestionar la investigación del efecto o reacción adversa con el responsable autonómico de BV de la CA afectada o afectadas.
- En el caso de que se considere que sea necesario bloquear gametos de donante o embriones con gametos donados, el responsable autonómico de BV informará de manera simultánea a los responsables autonómicos de BV de las CCAA y a los responsables nacionales de BV.
- Coordinar la investigación y posibles medidas a implantar de los posibles efectos y reacciones adversas notificados por responsables autonómicos de BV de otras CCAA.
- Gestionar, junto con los responsables nacionales de BV, las alertas rápidas que puedan afectar a CRA de su CCAA.
- Cerrar, junto con los responsables de BV del centro, la investigación de los efectos y reacciones

adversas.

- Disponer de un registro con los datos de contacto de los responsables de BV de los centros de su comunidad autónoma, y compartirlo con los responsables designados del resto de centros.
- Organizar formación sobre BV para los responsables de Biovigilancia del centro.

4. Responsables Nacionales de Biovigilancia

Las funciones de los responsables nacionales de Biovigilancia, serán las siguientes:

- Funciones de notificación, apoyo y coordinación en la investigación que se realice cuando haya una alerta rápida.
- Funciones de apoyo y coordinación en la investigación que se realice cuando se notifique un efecto o reacción adversa, si así lo precisa la Comunidad Autónoma o cuando haya varias CCAA afectadas.
- Coordinar la investigación con la comunidad o comunidades afectadas cuando haya una notificación que implique otro país.
- Cerrar, junto con los responsables autonómicos de BV, la investigación de los efectos y reacciones adversas que hayan afectado a más de una Comunidad Autónoma u otro país.
- Comunicar a la Comisión Europea las reacciones y efectos adversos graves detectados.
- Trasladar a los responsables autonómicos de BV cualquier información relacionada con este ámbito que pueda ser de su interés.
- Reunir anualmente a todos los responsables autonómicos de BV.
- Organizar formación sobre BV para los responsables autonómicos de BV y velar para que los conocimientos y los materiales adquiridos gracias a las actividades de formación se difundan de la forma necesaria y se utilicen adecuadamente.
- Apoyar, en cooperación con los responsables autonómicos de BV, la organización de programas de formación en BV para los responsables de Biovigilancia del centro.
- Publicar cada año el Informe anual de Biovigilancia.

QUÉ SE DEBE NOTIFICAR

1. EFECTO ADVERSO

Efecto adverso (EA) se define como todo incidente o error asociado a actividades en materia de SoHO que pueda afectar a la calidad o seguridad de las células reproductoras de tal forma que implique un riesgo de daño a un donante, a un usuario de las TRA o a la descendencia procedente de la reproducción médicamente asistida.

El Reglamento SoHO (7) define **efecto adverso grave** (EAG) como *un efecto adverso que plantee un riesgo de:*

- a) *distribución inadecuada de SoHO;*
- b) *detección en una entidad de SoHO de un defecto que suponga un riesgo para los receptores de SoHO o donantes de SoHO y podría tener repercusiones para otros receptores de SoHO o donantes de SoHO debido a prácticas, servicios, suministros o equipos críticos compartidos;*
- c) *pérdida de una cantidad de SoHO que provoque el aplazamiento o la anulación de aplicaciones en el ser humano;*
- d) *pérdida de SoHO de alta compatibilidad o para uso autólogo;*
- e) *mezcla de SoHO reproductoras que provoque que un ovocito se fecunde con espermatozoides de una persona distinta de la persona prevista, o que las SoHO reproductoras se apliquen a un receptor de SoHO distinto del receptor de SoHO previsto;*
- f) *pérdida de la trazabilidad de las SoHO.*

El artículo 6.2 de la Directiva 2006/86/CE, de 24 de octubre (3), establece que, en el caso de la reproducción asistida, cualquier tipo de identificación incorrecta o confusión de gametos o embriones se considerará un efecto adverso grave.

Fases en las que se puede producir un efecto adverso:

- 1.- Selección del donante
- 2.- Obtención (*extracción*) de las células o tejidos reproductores
- 3.- Evaluación (realización de pruebas de laboratorio)
- 4.- Procesamiento
- 5.- Almacenamiento
- 6.- Selección de células o tejidos reproductores
- 7.- Liberación
- 8.- Asignación
- 9.- Transporte
- 10.- Distribución, importación, exportación
- 11.- Otra fase

Deben aplicarse los siguientes criterios para decidir qué efectos adversos deben ser notificados:

- Liberación para su aplicación, aunque no se hayan usado, de gametos, embriones o tejidos reproductivos inapropiados.
- El efecto adverso tiene implicaciones para otros donantes o receptores por el uso compartido

de prácticas, servicios, suministros equipamiento crítico o donantes.

- El efecto adverso resulta en una identificación incorrecta o confusión de gametos o embriones.
- El efecto adverso resulta en la pérdida de trazabilidad de los gametos o embriones.
- Contaminación o contaminación cruzada.
- Pérdida accidental de gametos, embriones o tejidos reproductivos que resulta en la pérdida parcial o total de la oportunidad de embarazo en un ciclo (por ejemplo, errores en la manipulación, deshecho accidental, rotura de incubadores, ...).

1.1. Tipos de efectos adversos

A continuación, se detallan los diferentes tipos de efectos adversos que se pueden detectar. La lista de ejemplos es orientativa y no es exhaustiva.

A. Defectos de las células o tejidos reproductores

Defecto en la calidad o seguridad de las células y tejidos reproductores debido a un déficit impredecible e inherente de calidad o seguridad.

Ejemplos de efectos adversos relacionados con los defectos de las células o tejidos reproductores:

- Exposición desconocida a un agente tóxico.
- Ausencia de diagnóstico de una enfermedad de base genética en aquellos casos en los que la descendencia no ha desarrollado la enfermedad o no ha habido ningún recién nacido.
- Enfermedad hereditaria descubierta en un donante de semen u ovocitos, años después de la donación, en los que la descendencia no ha desarrollado la enfermedad o no ha habido ningún recién nacido.
- Hallazgos en donantes que hayan donado previamente: seminomas, tumores marginales de ovarios, trastornos psiquiátricos hereditarios...
- Exposición de los embriones a algún agente teratógeno desconocido en el momento del cultivo.

B. Error humano

Defecto en la calidad o seguridad de las células y tejidos reproductores debido a un error de un miembro del personal durante la obtención, evaluación, procesamiento, almacenamiento o distribución.

Si el análisis de los mismos revela causas subyacentes, como niveles de personal inadecuados o personal con entrenamiento inadecuado, deberán clasificarse como "Fallo del sistema".

Ejemplos de efectos adversos relacionados con el error humano:

- Ovocitos fecundados con semen de la persona equivocada.
- Caída/golpe a las placas de cultivo que contienen gametos o embriones.
- Rotura de pipetas durante el manejo de ovocitos/embriones provocando su daño.
- Fallos en el manejo de los equipos, uso inadecuado.
- Fallos en el manejo de los medios de cultivo.
- Desconexión accidental de equipos (limpieza, mantenimiento, manipulación).

- Etiquetado incorrecto de tubos/placas.
- Fallos durante la inseminación o ICSI.
- Errores al depositar las muestras en su dispositivo de almacenamiento.
- Selección del embrión incorrecto para la transferencia por criterios de calidad (selección del embrión equivocado) o de estatus genético (casos de PGT).
- Mala interpretación de los resultados de un estudio de cribado genético.
- Comunicación tardía del estado de portador/a de una enfermedad hereditaria grave en un proceso de donación.

C. Fallo de equipamiento

Esta categoría debe entenderse como un defecto en la calidad o seguridad de las células y tejidos reproductores debido a un fallo en el equipo/equipamiento utilizado en la obtención, evaluación, procesamiento, almacenamiento o distribución.

Ejemplos de efectos adversos relacionados con el fallo de equipamiento:

- Daño en los embriones por rotura de la incubadora.
- Corte de luz.
- Pérdidas de gases de los incubadores.
- Pérdida/falta de nitrógeno en los bancos criogénicos.

D. Materiales

Defecto/potencial impacto en la calidad o seguridad de las células y tejidos reproductores debido al uso de materiales durante la obtención, evaluación, procesamiento, almacenamiento o distribución.

Ejemplos de efectos adversos relacionados con los materiales:

- Contaminación de un medio de cultivo.
- Uso del medio inadecuado en protocolos de vitrificación/desvitrificación.
- Fallos en el uso de aceite (evaporación).
- Uso de material no adecuado en la transferencia (p.e. catéter).
- Uso de agentes tóxicos para la esterilización o limpieza del material.

E. Fallo del sistema

Esta categoría debe entenderse como un fallo del sistema de gestión de la calidad.

Ejemplos de efectos adversos relacionados con el sistema de gestión de la calidad:

- Falta de entrenamiento o formación adecuada de los miembros de los equipos biomédicos.
- Ausencia de procedimientos establecidos de trabajo.
- Error en la trazabilidad de placas/tubos (mal etiquetado o ausencia de etiquetado).
- Pérdida de identificación tras la descongelación (fallo en el manejo de los documentos asociados al material criopreservado).

- Pérdida de la confidencialidad.
- Cruce de datos administrativos entre usuarios de las técnicas, filiación, dirección, correo electrónico, teléfono, etc.
- Error en el envío/entrega de documentación correspondiente a otros usuarios de las técnicas: consentimiento informado, informes de resultados, facturas, formularios, presupuestos o recetas que afecte a la trazabilidad.
- Ejecución de acciones no consentidas por los usuarios de forma expresa o por la normativa que afecten a la trazabilidad de las células o a su calidad y seguridad. Por ejemplo, cese de mantenimiento de gametos/embriones, aplicación de técnicas terapéuticas o diagnósticas sin consentimiento.

F. Otras causas

Defecto en la calidad o seguridad de las células y tejidos reproductores debido a cualquier otra causa, diferente a las anteriores, durante la obtención, evaluación, procesamiento, almacenamiento o distribución.

Ejemplos de efectos adversos relacionados con otras causas:

- Una compañía aérea que se niega a aceptar los tanques de nitrógeno líquido a bordo.
- Condiciones meteorológicas extraordinarias que provocan inundaciones o daños relevantes en las instalaciones (áreas clínicas o laboratorios).
- Incendio, explosión.
- Vandalismo.
- Ataque informático, que implique cancelación de pruebas previas y de punciones, inseminaciones o transferencias embrionarias en la cuales se ha iniciado la estimulación.

2. REACCIÓN ADVERSA

Reacción adversa se define como todo incidente que pueda estar razonablemente asociado a la calidad o la seguridad de células y tejidos reproductores, o a su obtención o aplicación en el ser humano, que haya causado daños a un donante, a un usuario de TRA o a la descendencia procedente de la reproducción médicamente asistida.

El Reglamento SoHO (7) define **Reacción Adversa Grave (RAG)** como *una reacción adversa que dé lugar a cualquiera de las siguientes situaciones:*

- fallecimiento;*
- enfermedad potencialmente mortal, discapacitante o incapacitante, incluida la transmisión de un agente patógeno o una sustancia tóxica que puedan causar una afección de ese tipo;*
- transmisión de un trastorno genético que:*
 - en el caso de la reproducción médicamente asistida con donación de terceros, haya dado lugar a la pérdida del embarazo o pueda dar lugar a una afección potencialmente mortal, discapacitante o incapacitante en la descendencia procedente de la reproducción médicamente asistida; o*
 - en el caso de la reproducción médicamente asistida en el contexto del uso dentro*

de una relación [sin donación], haya dado lugar a la pérdida del embarazo o pueda dar lugar a una afección potencialmente mortal, discapacitante o incapacitante en la descendencia procedente de la reproducción médicamente asistida, debido a un error en las pruebas genéticas previas a la implantación;

- d) hospitalización o prolongación de la hospitalización;*
- e) necesidad de una intervención clínica importante para evitar o reducir los efectos de cualquiera de las situaciones contempladas en las letras a) a d);*
- f) salud deficiente prolongada de un donante de SoHO [incluidas las células reproductoras] tras una o varias donaciones de SoHO [células reproductoras];*

El artículo 6.2 de la Directiva 2006/86/CE, de 24 de octubre (3), establece que, en el caso de la reproducción asistida, cualquier tipo de identificación incorrecta o confusión de gametos o embriones se considerará un efecto adverso grave:

- Si se produce una RAG como resultado de una identificación errónea de un gameto o embrión, por ejemplo, la transmisión de una enfermedad, entonces debe notificarse solo como una reacción adversa.
- El daño psicológico causado por la identificación errónea de gametos o embriones o por la confusión entre gametos no debe notificarse como una reacción adversa grave.

2.1. Tipos de reacciones adversas

A continuación, se detallan los diferentes tipos de reacciones adversas que se pueden detectar. La lista de ejemplos es orientativa y no es exhaustiva.

A. Transmisión de enfermedades de base genética

En este tipo de reacciones se incluye el diagnóstico genético de una enfermedad hereditaria en el feto, restos abortivos o recién nacido después de un proceso de donación de gametos o embriones.

Cuando los gametos son de pareja se comunicarán aquellas que hayan dado lugar a aborto, o pueda dar lugar a una enfermedad potencialmente mortal, discapacitante o incapacitante en la descendencia procedente de la reproducción médica asistida, derivado de un error en las pruebas genéticas previas a la implantación tal y como se recoge en la definición de RAG.

Ejemplos de reacciones adversas relacionadas con la transmisión de enfermedades de base genética:

- Diagnóstico prenatal de una enfermedad hereditaria en el feto por estudio genético tras sospecha obstétrica (ecográfica, bioquímica, etc.) de un trastorno.
- Diagnóstico de enfermedad hereditaria detectada en el cribado neonatal (prueba del talón) de un recién nacido.
- Diagnóstico de enfermedad hereditaria en el estudio de restos abortivos después de un aborto espontáneo, diferido o interrupción legal del embarazo.
- Diagnóstico de enfermedades tardías.

B. Transmisión de infección

Diagnóstico de un proceso infeccioso tras la intervención sobre donantes, receptoras de células o tejidos

reproductores o usuarios de las TRA.

Ejemplos de reacciones adversas relacionadas con la transmisión de infección:

- Pelvipertonitis 10 días después de la inseminación artificial.
- Fluido peritoneal positivo a *Escherichia coli*.
- Infección del tracto genito-urinario posterior a la extracción de ovocitos de una usuaria de las TRA.
- Infección después de la práctica de una TESA o biopsia testicular.

C. Complicaciones durante la aplicación de las técnicas en los usuarios de las TRA o donantes

Complicaciones durante la aplicación de las técnicas de reproducción asistida en donantes o usuarias de las técnicas. Se deben notificar aquellas complicaciones que impliquen un ingreso hospitalario en planta o una intervención quirúrgica.

El centro que debe notificar es el centro que realiza la técnica, no el centro que atiende la urgencia. Esto se debe a que el hospital que atiende la urgencia puede o no tener un programa de medicina reproductiva. En la notificación se debe incluir el nombre del hospital que atiende a la usuaria de la técnica/donante.

Ejemplos de reacciones adversas relacionadas con la intervención directa sobre los usuarios de las TRA o donantes:

- Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO).
- Torsión ovárica.
- Reacciones a la anestesia.
- Complicaciones quirúrgicas (p.e. sangrado abundante).
- Daño uterino durante la transferencia embrionaria.
- Daño ovárico durante la punción transvaginal.

D. Transmisión de enfermedad oncológica maligna

Transmisión de una enfermedad oncológica maligna de los donantes a los usuarios de las TRA.

E. Otras RAG

Otras reacciones ocasionadas por la aplicación o participación en las técnicas de reproducción asistida en donantes o usuarios de TRA.

Ejemplos de reacciones adversas relacionadas con otras complicaciones de carácter clínico:

- Reacción anafiláctica por la exposición a fármacos, materiales (p.e. látex) u otras sustancias (alimentos, complementos vitamínicos, etc.).
- Entrega de información incorrecta relativa a la medicación que afecte a la estimulación ovárica.
- Reducciones embrionarias que como complicación se haya producido un aborto de todos los embriones.
- Error en la programación del quirófano, intervención sobre la usuaria de las TRA o el donante

equivocado.

- Incompatibilidad Rh entre embrión y usuaria de la TRA, o semen o usuaria de la TRA.
- Gestación ectópica: solo si ha requerido intervención quirúrgica y/u hospitalización. Las técnicas de reproducción asistida pueden ser un factor de riesgo para las gestaciones ectópicas.
- Embarazo molar.

3. OTRAS REACCIONES ADVERSAS NO IMPUTABLES A LA DONACIÓN

Dentro de esta categoría se registrarán los niños y niñas con otros trastornos no filiados, nacidos de técnicas de reproducción asistida de pareja o de donante, pero sin que se haya podido demostrar que la patología esté vinculada a la donación o a las técnicas, y que por tanto no se haya podido imputar la patología a la donación.

El objetivo de recoger esta información es poder analizarla conjuntamente y verificar si existe algún factor en común. También permitirá tener la información de todos los recién nacidos, fruto de técnicas de reproducción asistida, nacidos con algún tipo de patología.

A QUIÉN NOTIFICAR

Cuando en el CRA se detecte un efecto o reacción adversa, o se sospeche de la producción del mismo:

- El profesional que detecte cualquier efecto o reacción adversa, deberá informar al responsable de Biovigilancia del centro.
- El responsable de Biovigilancia del centro deberá:
 - Iniciar en la plataforma SIRHA el registro de los hechos detectados incluyendo la información disponible hasta ese momento. Cada registro/ficha tendrá asignado un código de identificación de la posible RA/EA que facilitará la plataforma SIRHA.
 - Verificar los datos registrados y recopilados por la persona que ha detectado el posible efecto o reacción adversa.
 - Notificar al responsable autonómico de biovigilancia. En el caso de que pueda haber terceros implicados (otros donantes/ usuarios de las TRA/ descendencia u otros CRA), y se requiera de la toma de medidas urgentes, además del registro en la plataforma SIRHA, la notificación deberá ser telefónica y/o por correo electrónico, asegurando la recepción de la misma.
 - En caso de que haya más CRA implicados:
 - Dentro de la misma CA: el responsable de BV del centro que detecta el efecto o reacción adversa deberá notificar al/los responsable/s del/de los centros afectados. También deberá comunicárselo al responsable de Biovigilancia de su comunidad autónoma.
 - Ubicados en distintas CCAA: el responsable de BV del centro que detecta el efecto o reacción adversa deberá notificar al/los responsable/s del/de los centros afectados y cada uno de estos al responsable de Biovigilancia de su comunidad autónoma. A su vez los responsables autonómicos lo comunicarán a los responsables nacionales, quienes informarán al resto de los responsables autonómicos de BV de las CA afectadas. Y los responsables autonómicos de BV, contactarán con los posibles centros afectados.
 - Iniciar una investigación para analizar las causas y consecuencias del presunto efecto o reacción adversa:
 - Se incluirá la información sobre la investigación que se lleve a cabo en la ficha registrada en SIRHA. Los responsables de BV de los CRA y de las CCAA almacenarán los resultados de las pruebas realizadas, así como otros documentos que puedan ser relevantes para la gestión del caso.
 - La investigación de los casos dependerá de la naturaleza de los mismos.



Ilustración 2. Flujo de notificación de los EA y RA

CUANDO NOTIFICAR

Se establecen dos plazos diferentes de notificación según las posibles consecuencias del efecto o reacción adversa que se detecte:

- Cuando se trate de una posible reacción adversa grave o efecto adverso grave que pueda implicar a terceros, otros usuarios de las TRA/donantes/descendencia u otros CRA, y se requiera de la toma de medidas urgentes¹, la notificación se realizará en un plazo de **24-48 horas hábiles**. En este grupo se incluyen, principalmente, la detección de enfermedades hereditarias que puedan transmitirse a través del uso de gametos o embriones de donante, y de las cuales queden gametos o embriones pendientes de su utilización. En estos casos, además de registrar la correspondiente ficha en SIRHA y notificarlo a través del procedimiento establecido en cada CA, el responsable de BV del centro, deberá contactar telefónicamente y/o por correo electrónico con los responsables autonómicos de BV de su CA para proporcionar los detalles del caso.
- Para el resto de efectos o reacciones adversas, en los que no hay terceros implicados o si los hay no se requiera de la toma de medidas urgentes, el plazo máximo de notificación será de **5 días hábiles**.

Los responsables autonómicos de BV deberán confirmar al centro que han recibido la notificación.

**24-48
horas
hábiles***

- EA/RA que afectan a otros usuarios de las TRA/ donantes/ descendencia, y requiere la toma de medidas urgentes.
- EA/RA que afectan a otros CRA, y requiere la toma de medidas urgentes.
- En caso de que no se tenga la certeza de que pueda haber terceros implicados.
- Cuando hay otros gametos/embriones implicados, y requiere la toma de medidas urgentes.

**5 días
hábiles**

- EA/RA que no afectan a otros usuarios de las TRA/ donantes/ descendencia.
- EA/RA que no afectan a otros CRA.
- EA/RA que afectan a otros usuarios de las TRA/donantes/descendencia o CRA, pero no requieren la toma de medidas urgentes.
- Cuando no hay otros gametos/embriones implicados.

* En casos graves o potencialmente graves, además de la notificación a través del sistema establecido, también se realizará vía telefónica y/o correo electrónico a la unidad responsable de Biovigilancia de la CA.

Ilustración 3. Plazos de notificación en función de las posibles consecuencias del EA o RA

El responsable de Biovigilancia del centro que no ha detectado ningún efecto ni reacción adversa, deberá notificarlo a través de la plataforma SIRHA, cuando se recopile la información anual de biovigilancia.

¹ El artículo 35.6 del Real Decreto ley 9/2014, de 4 de julio, establece que “Los establecimientos de tejidos son responsables de garantizar que existe un procedimiento rápido, preciso y verificable que permita retirar de la distribución todo producto que pueda estar relacionado con un efecto adverso grave”.

QUÉ INFORMACIÓN SE DEBE APORTAR EN LA NOTIFICACIÓN

El responsable de Biovigilancia del centro debe facilitar a los responsables autonómicos de BV toda la información disponible en el momento que se realice la notificación. A medida que se vaya disponiendo de más información, el responsable de Biovigilancia del centro, siguiendo el procedimiento establecido por la CA deberá actualizar los datos conocidos.

Para la notificación inicial se debe facilitar la siguiente información mínima: fecha de detección, fecha de ocurrencia, breve descripción, tipo de célula o tejido involucrado y usuario afectado. Dicha información se debe registrar en SIRHA. Con posterioridad, y a medida que se vaya avanzando en la investigación, se actualizará la información en SIRHA, según aplique.

Además de la información solicitada, se deberá aportar, cuando así lo requieran los responsables de autonómicos de BV, informes de genética, de laboratorio, pruebas diagnósticas... que sean relevantes para la gestión y evaluación del caso, y para el posterior establecimiento de medidas. Dichos informes estarán anonimizados para garantizar la confidencialidad de los donantes y usuarios de las TRA. Se remitirán por correo electrónico a los responsables de BV de las CCAA y de los otros centros, de manera encriptada. La contraseña se remitirá en otro correo electrónico.

Cuando se trate de un efecto o reacción que implique equipos de trabajo, se debe incluir el tipo, marca, modelo y número de serie.

Si se trata de medios de cultivo u otro tipo de productos sanitarios que se utilizan en los procedimientos, se deberá indicar el tipo de producto, casa comercial y lote del mismo.

Cuando los efectos o reacciones adversas afecten a gametos y/o embriones, se deberá incluir el número inicial de gametos y/o embriones afectados. Si el efecto o reacción adversa implica que se tenga que repetir el ciclo, también se indicará.

Además, el responsable de BV del centro deberá informar si los donantes o los usuarios de las técnicas han sido informados.

El centro deberá realizar una evaluación inicial utilizando las [herramientas desarrolladas en el proyecto europeo SOHO V&S](#), según se trate de un efecto adverso o de una reacción adversa.

Cuando se trate de un efecto o reacción adversa ocasionada por el uso de medicamentos o de productos sanitarios, se deberá seguir lo establecido por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

ALERTA A IMPLICADOS: A OTROS CENTROS Y A LOS RESPONSABLES DE BIOVIGILANCIA

1. CUANDO EL EFECTO O REACCIÓN ADVERSA AFECTA A CRA UBICADOS EN UNA MISMA COMUNIDAD AUTÓNOMA

En este caso, el centro que detecte el posible efecto o reacción adversa, notificará al responsable autonómico de BV y, si es el caso, a los posibles centros implicados de la Comunidad la detección del efecto o reacción adversa.

El responsable autonómico de BV, coordinará con el centro o centros implicados la investigación del caso, así como las posibles medidas a adoptar. El flujo de comunicación sería el siguiente, en función de si solo hay un CRA o varios CRA ubicados en una misma comunidad autónoma:



Ilustración 4. Diagrama de flujo de la notificación de un EA o RA dentro de la misma CA cuando solo hay un CRA afectado

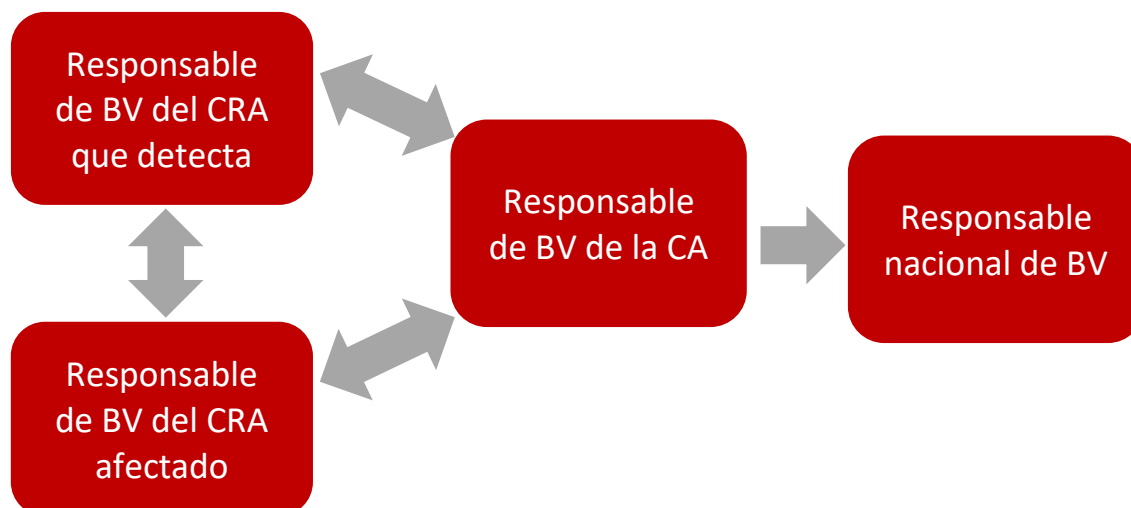


Ilustración 5. Diagrama de flujo de la notificación de un EA o RA dentro de la misma CA cuando hay más de un CRA afectado

Una vez que se considere que se ha finalizado la gestión del mismo, el responsable autonómico de BV cerrará el caso en SIRHA (i.e cambio de estado de la ficha de “Pendiente de revisión” a “Informada”), comunicándose así a los responsables nacionales de BV.

2. CUANDO EL EFECTO O REACCIÓN ADVERSA AFECTA A CRA UBICADOS EN MÁS DE UNA COMUNIDAD AUTÓNOMA

En este caso, el CRA que detecte el posible efecto o reacción adversa, notificará al responsable autonómico de BV donde se ubique el CRA, y a los responsables de Biovigilancia del centro o centros afectados. De manera simultánea, los responsables autonómicos de BV lo comunicarán a los responsables nacionales de biovigilancia. Los responsables nacionales de biovigilancia, informarán a los responsables autonómicos de BV de las comunidades autónomas donde se encuentren los centros afectados. El flujo de comunicación sería el siguiente:

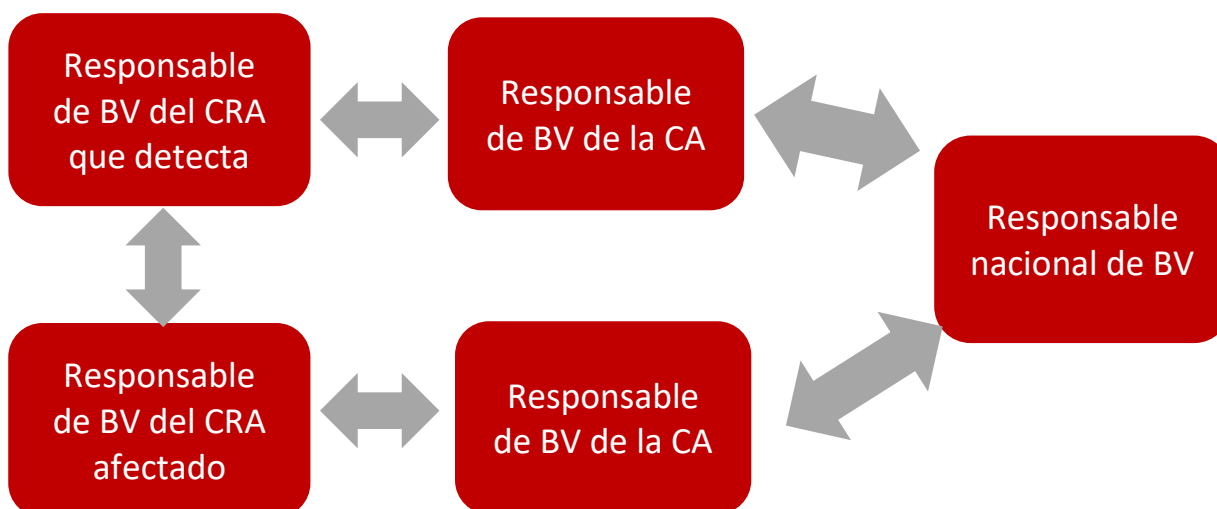


Ilustración 6. Diagrama de flujo de la notificación de un EA o RA cuando afecta a CRA ubicados en distintas comunidades autónomas

Para casos graves con afectación de terceros que impliquen una actuación urgente y el bloqueo de gametos y embriones, el responsable de BV del centro deberá contactar telefónicamente y/o por correo electrónico con los responsables autonómicos de BV para proporcionar los detalles del caso. En este supuesto, los responsables de BV de la CA en la que se ha detectado la posible reacción adversa, notificarán de manera simultánea a los responsables de BV de las otras CCAA posiblemente afectadas y a los responsables nacionales de BV. El flujo de comunicación sería el siguiente:

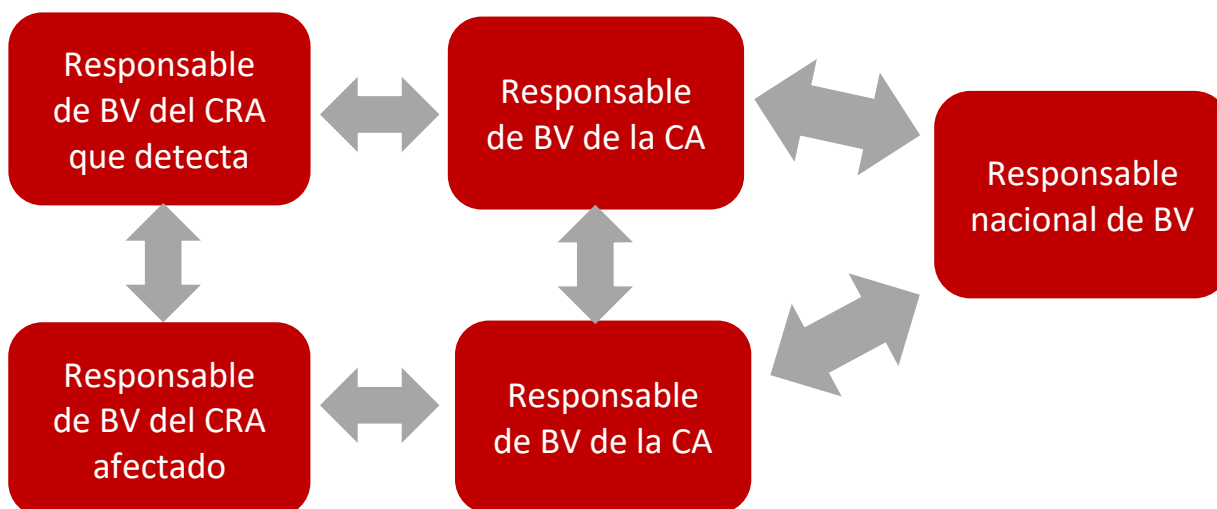


Ilustración 7. Diagrama de flujo de la notificación de un EA o RA con afectación a terceros

Los diferentes responsables autonómicos de BV, coordinarán con el centro o centros implicados de su comunidad autónoma la investigación del caso, así como las posibles medidas a adoptar. En el caso de toma de medidas urgentes, coordinarán la investigación también con los responsables autonómicos de BV donde se encuentran ubicados los CRA afectados. Además, en estos casos, los responsables de BV nacionales realizarán funciones de apoyo y coordinación en la gestión de la alerta.

Una vez que se considere que ha finalizado la investigación o la gestión de la alerta, el responsable autonómico de BV, junto con el responsable nacional de BV, cerrará el caso.

3. CUANDO EL EFECTO O REACCIÓN ADVERSA AFECTA A CRA UBICADOS EN ESPAÑA Y OTRO PAÍS

En el caso que se produzca un efecto o reacción adversa que afecte a CRA ubicados en España y a centros de otros países, y que no cumplan los criterios de la [Alerta Rápida](#) de la Comisión (*i.e* requieren una consideración urgente o implementación de medidas de seguimiento), se aplicará lo establecido en este punto. Tal como se puede observar en el siguiente apartado, el procedimiento establecido por la Comisión Europea es sólo para medidas de seguimiento y urgentes.

Cuando el efecto o reacción adversa no cumpla estos criterios de urgencia, los responsables de BV del CRA informarán al responsable de BV de su CA. Éstos informarán a los responsables nacionales de BV, quienes serán los encargados de contactar con los responsables nacionales de BV del país o países afectados. Los responsables de BV del centro o centros españoles que detectan, deberán contactar de manera paralela con sus homónimos de los centros afectados.

Si un CRA español, tiene conocimiento a través del responsable de BV de otro centro de fuera de España de un posible efecto o reacción adversa que pueda afectarle, deberá seguir también este circuito de notificación.

Si la comunicación llega directamente a los responsables nacionales de BV del Ministerio por los responsables de otros países, sin utilizar el sistema de alertas de la Comisión, estos informarán a los responsables de BV de las CCAA afectadas, quienes a su vez informarán a los CRA afectados.

Los datos de contacto de los responsables de BV de los CRA, se incluirán en los convenios de colaboración que establezcan dichos centros.

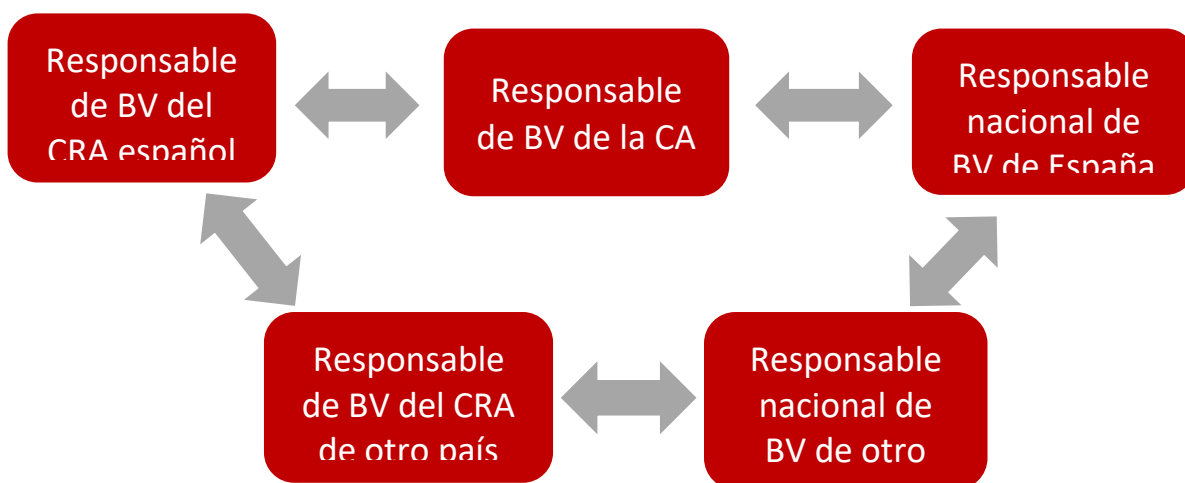


Ilustración 8. Diagrama de flujo de la notificación de un EA o RA cuando afecta a CRA ubicados en España y otro país

Los responsables nacionales, junto con los diferentes responsables autonómicos de BV, coordinarán la investigación del caso. Además, en estos casos, los responsables de BV nacionales realizarán funciones de apoyo.

Una vez que se considere que ha finalizado la investigación o la gestión de la alerta, el responsable autonómico de BV, junto con el responsable nacional de BV, cerrará el caso.

4. ALERTAS RÁPIDAS

El sistema de alertas rápidas fue establecido por la Comisión Europea en el año 2009. Se trata de una plataforma de notificación, denominada RATC (por sus siglas en inglés “*Rapid Alert platform for Human Tissues and Cells*”).

La Alerta Rápida es la transmisión de información entre las **autoridades competentes de los Estados Miembros y de la Comisión Europea**. El objetivo del mismo es notificar la necesidad de aplicar medidas correctivas urgentes o medidas preventivas como respuesta a una amenaza grave para la salud pública, con el fin de garantizar que los establecimientos/centros puedan retirar las células afectadas, bloquearlas para evitar su utilización, desecharlas o implementar medidas preventivas y/o correctoras.

Se deben registrar en la plataforma RATC sólo las alertas que requieran una consideración urgente o medidas de seguimiento en dos o más Estados Miembros.

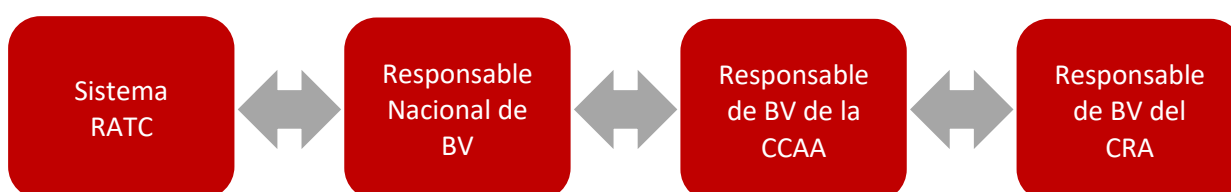


Ilustración 9. Flujo de comunicación del sistema RATC

Las alertas rápidas deben incluir:

- Defectos de calidad y/o seguridad de gametos, embriones y tejidos reproductores.
- Desarrollo de situaciones epidemiológicas rápidas/significativas (p. ej., brotes de enfermedades) que pueden tener implicaciones transfronterizas en el campo de los gametos, embriones y tejidos reproductores destinados a las técnicas de reproducción asistida para su aplicación en humanos.
- Notificación (retiradas del mercado, medidas preventivas, asesoramiento, etc.) de otros sectores sanitarios relacionados (p. ej., dispositivos médicos, medicamentos, órganos) con posibles consecuencias sobre la calidad y la seguridad de los gametos, embriones y tejidos reproductores.

Las alertas rápidas se clasifican en las siguientes categorías:

- Defectos en la calidad y seguridad: se trata de alertas que requieren una acción correctiva, puesto que está relacionada con gametos, embriones y tejidos reproductores que potencialmente pueden afectar a la seguridad de los pacientes de otros estados miembros.
- Información de avisos: información sobre acciones correctivas llevadas a cabo por el sector de los dispositivos médicos, de los productos médicos o de otros sectores, que tengan importancia para el sector de la medicina reproductiva.
- Actividades ilegales o fraudulentas: estas alertas sirven para comunicar a otros Estados miembros y a la Comisión la existencia de una posible red por actividades fraudulentas relacionadas con la obtención, procesamiento, empaquetado, distribución, etiquetado, importación o exportación de células o tejidos humanos.

- Avisos epidemiológicos: Alertas relacionadas con el desarrollo de situaciones epidemiológicas significativas que podrían tener implicaciones transfronterizas y que están relacionadas con células y tejidos para su aplicación en humanos.

Además, se incluye una categoría adicional denominada investigaciones bilaterales. Se trata de vías rápidas de comunicación entre dos Estados Miembros sobre situaciones particulares. Estas son:

- Necesidad de confirmar/justificar información sobre una posible alerta rápida antes de comunicarla de manera oficial en el sistema RATC.
- Otras situaciones en las que se considere apropiado.

INVESTIGACIÓN Y EVALUACIÓN DEL RIESGO, GESTIÓN, ESTABLECIMIENTO DE MEDIDAS Y CIERRE DEL CASO

Cuando se detecta un posible efecto o reacción adversa, la persona que lo detecta, junto con el responsable de Biovigilancia del centro y el responsable autonómico de BV, así como con la autoridad nacional, si se supera el ámbito autonómico, llevarán a cabo las siguientes acciones:

- Investigación
- Evaluación del riesgo
- Gestión y establecimiento de medidas
- Cierre del caso



Ilustración 10. Pasos ante un efecto o reacción adversa

1. INVESTIGACIÓN

Cuando se detecta un potencial EA o RA, los responsables de BV del centro deben llevar a cabo una investigación para determinar las causas que han propiciado el EA o la RA. La investigación inicial la realizará la persona que ha detectado el EA o la RA, junto con el responsable de Biovigilancia del centro. Con la información recopilada, y dentro del margen de tiempo establecido, el responsable de Biovigilancia del centro comunicará el EA o la RA al responsable autonómico de biovigilancia. Además, se deberá hacer una valoración inicial de las causas del EA o la RA.

Es necesario que los profesionales del centro recopilen toda la información relevante para la adecuada evaluación del caso (test genéticos, informes médicos de evaluación de la paciente, donante o descendencia, pruebas de imagen, etc.).

En ocasiones, puede ser necesaria la información de otras fuentes, o bien, informes de especialistas como expertos en genética, neonatólogos... o bien, búsqueda de casos previos notificados. Para ello se puede utilizar la biblioteca NOTIFY (8), memorias de Biovigilancia de la Comisión Europea, bibliografía específica, etc.

Si hay varios CRA afectados, la investigación se realizará de manera coordinada con los responsables autonómicos y nacionales de Biovigilancia, según las características del caso.

2. EVALUACIÓN DEL RIESGO

Una vez detectado el efecto o la reacción adversa, es necesario evaluar el riesgo que implica y su posible impacto en el sistema.

Para ello se utilizará la herramienta desarrollada en el proyecto europeo *SOHO V&S* (9). Dicha herramienta tiene en cuenta los siguientes parámetros: gravedad, imputabilidad, probabilidad de

recurrencia e impacto:

- En el caso de las reacciones adversas se evaluará la gravedad, la imputabilidad, la probabilidad de recurrencia, las consecuencias y el impacto.
- En el caso de los efectos adversos, sólo se evaluarán la probabilidad de recurrencia, las consecuencias y el impacto.

Gravedad:

Gravedad	Resultado de la Reacción Adversa
0. Insignificante	- Sin daños para la receptora, el donante o la descendencia procedente de la reproducción asistida.
1. No grave	- Consecuencias clínicas/psicológicas leves. - No hospitalización u hospitalización para observación*. - No consecuencias a largo plazo o discapacidad.
2. Grave	- Hospitalización o prolongación de la hospitalización. - Discapacidad o incapacidad persistente o significativa. - Intervención para evitar daños permanentes. - Evidencia de transmisión de una infección grave. - Nacimiento de un bebé con una enfermedad genética grave como consecuencia de un procedimiento de RHA con gametos de donante o de embriones donados.
3. Riesgo para la vida	- Importante intervención para prevenir la muerte. - Evidencia de transmisión de una infección que supone un riesgo vital. - Nacimiento de un bebé con una enfermedad genética que supone un riesgo vital como consecuencia de un procedimiento de RHA con gametos de donante o de embriones donados.
4. Mortal	Muerte en el donante o en la receptora o en el recién nacido.

*Hospitalización para observación (normalmente menos de 24h) debe considerarse No Grave.

Imputabilidad:

Imputabilidad	Resultado de la Reacción Adversa
No evaluable	- Datos insuficientes para evaluar la imputabilidad.
0. Excluido	- Pruebas concluyentes, fuera de toda duda razonable, para atribuir a causas alternativas a las células o tejidos reproductores o al proceso de RHA.
1. Improbable	- Evidencia claramente a favor de atribuir a otras causas diferentes al proceso de RHA.
2. Posible	- La evidencia es indeterminada pero no puede ser excluida, o - Cuando no hay evidencia para atribuir imputabilidad, pero no puede ser excluida.
3. Probable	- Evidencia a favor de atribuir a las células o tejidos reproductores o al proceso de RHA.
4. Cierto	- Pruebas concluyentes, fuera de toda duda razonable, para atribuir a las células o tejidos reproductores o al proceso de RHA.

Probabilidad de recurrencia:

Probabilidad de recurrencia	Resultado del Efecto Adverso o de la Reacción Adversa
1. Raro	- Difícil de creer que pueda volver a ocurrir.
2. Improbable	- No esperable que ocurra de nuevo, pero posible.
3. Posible	- Puede ocurrir ocasionalmente.
4. Probable	- Probable, pero no persistente.
5. Casi cierto	- Probable que ocurra en muchas ocasiones.

Impacto del efecto adverso o de la reacción adversa:

Nivel	Descripción impacto	Impacto real (AAG) o potencial (AA) en el individuo	Impacto en los servicios de RHA	Impacto en la disponibilidad de células reproductivas
0	Insignificante	Insignificante	No afecta	Insignificante
1	Menor	No grave	Daños menores o algunos procedimientos pospuestos	Pérdida parcial* de gametos/embriones de una pareja de usuarios o de una mujer sola
2	Significativo	Grave	Daño al sistema: los servicios se verán afectados por un período corto Algunos procedimientos cancelados	Pérdida parcial de gametos/embriones para algunos usuarios o pérdida total para una pareja de usuarios o para una mujer sola
3	Importante	Potencialmente mortal	Daño importante al sistema: se necesita mucho tiempo para repararlo Número significativo de procedimientos cancelados	Pérdida parcial de gametos/embriones para todos los usuarios o pérdida total para unos pocos usuarios o mujeres solas
4	Grave	Muerte	Sistema destruido: necesita reconstruirse Todos los procedimientos cancelados	Pérdida total** de gametos/embriones para todos los usuarios

* Pérdida parcial: pérdida de embriones y gametos, sin que desaparezca la posibilidad de gestación del ciclo afectado.

** Pérdida total: pérdida de los embriones y gametos, sin que haya la posibilidad de gestación del ciclo afectado o pérdida total para los usuarios sin que tengan posibilidad de un nuevo ciclo.

Matriz de impacto

Probabilidad recurrencia/ Consecuencias	Raro 1	Improbable 2	Posible 3	Probable 4	Casi cierto 5
Insignificante 0	0	0	0	0	0
Menor 1	1	2	3	4	5
Significativo 2	2	4	6	8	10
Importante 3	3	6	9	12	15
Grave 4	4	8	12	16	20

Valoración del impacto de los efectos adversos y de las reacciones adversas:



El CRA comunica a la CA y gestiona las acciones correctivas y preventivas. La CA archiva el informe resumen del caso”.



Requiere interacción entre el centro y la CA, que puede solicitar una inspección que se centre en el EA/RA, y las acciones correctivas y preventivas a seguir.
Se debe valorar la retirada de las células o tejidos reproductivos.
Se recomienda informar por escrito del caso a otros centros.



La CA requerirá la designación de representantes para la elaboración y aprobación de un plan de acción correctivo y preventivo. Se recomienda crear un grupo de trabajo para abordar implicaciones más amplias.
Inspección, seguimiento, comunicación escrita, y cuando corresponda, notificación a otras autoridades sanitarias.

3. GESTIÓN Y ESTABLECIMIENTO DE MEDIDAS

Los responsables de Biovigilancia del centro, en colaboración con sus responsables autonómicos de Biovigilancia, trabajarán de manera coordinada para establecer las medidas que se consideren adecuadas en cada caso. Las medidas a adoptar pueden ser a nivel de usuarios de las TRA o donantes, y/o a nivel de CRA.

Si hay más de una comunidad afectada, las medidas se establecerán de manera coordinada entre los responsables de los centros afectados, los responsables autonómicos y los responsables nacionales.

Los responsables de Biovigilancia que intervengan en el establecimiento de medidas tendrán en cuenta si se trata de un posible efecto o reacción adversa que pueda afectar a terceros y/o si hay gametos o embriones distribuidos y pendientes de inseminar/transferir.

Asimismo, será el centro el que decida si contacta a otras usuarias de las técnicas que o bien ellas, o su descendencia, pudiesen verse afectadas por la notificación detectada. Se recomienda que el centro disponga de un equipo multidisciplinar que evalúe el caso. También es conveniente que el CRA tenga acceso a un Comité de Ética Asistencial que pueda ayudar en la decisión de comunicar o no a las personas afectadas los hechos detectados.

3.1. Bloqueo de donantes, gametos y embriones

En determinados escenarios se considerará necesario que el responsable autonómico de BV contacte con el CRA con la intención de informar de la notificación de una RAG debido a aparición en el recién nacido, o eventualmente en material fetal, de una enfermedad que pudiera tener carácter genético y hereditario, y tener un impacto clínicamente significativo sobre la salud del donante o de la descendencia generada tras el proceso de donación.

Se deben considerar en esta sección las enfermedades graves, entendiendo como tales aquellas que comprometen la calidad de vida, provocando un grado evidente de discapacidad intelectual, física o sensorial, o tienen un carácter degenerativo, y cuya sintomatología aparezca en un rango de edad más temprano que el de la población general.

En estos escenarios se debe considerar el bloqueo temporal del uso de los gametos y/o embriones donados, así como de los embriones generados a partir de dichos gametos donados que estén almacenados en los centros, hasta que la investigación del caso determine la seguridad del uso de dicho material biológico para ulteriores procesos de donación.

Es recomendable que el centro informe de la posibilidad de detectar estas enfermedades antes de proceder con la donación o la aplicación de las TRA, con el objeto de recabar anticipadamente la voluntad en relación con el deseo de conocer, o no, este tipo de información y poder garantizar el deseo de saber/no saber, preservando la autonomía de todos los usuarios de las TRA y del donante respecto a esta información.

La decisión de retirar o no a un donante tras la aparición de un recién nacido afectado de una anomalía genética vendrá determinada, en primer lugar, por el tipo de alteración detectada (10):

1. Alteración cromosómica

Aunque se haya realizado un estudio citogenético (cariotipo) en el donante y éste sea normal, puede presentarse una alteración cromosómica en el recién nacido. Ello puede ser debido a:

- Que haya aparecido “*de novo*”.
- A la existencia de mosaicismo germinal.
- A la presencia de alteraciones submicroscópicas en el cariotipo del donante.

Dependiendo de la alteración detectada, habría que hacer estudios citogenéticos complementarios en el donante para tratar de identificar si la causa es heredada. Si la alteración cromosómica fuera no heredada no habría motivo para retirar al donante.

2. Aborto de repetición

No es motivo de descarte si el cariotipo de los progenitores/donantes es normal.

3. Enfermedad mendeliana

Dependerá del tipo de herencia:

A. HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA

En caso de que se detecte una enfermedad de herencia autosómica recesiva, los pasos a seguir serían los siguientes:

- Se deberá disponer de la documentación médica que confirme el diagnóstico clínico y/o genético del caso índice o de la descendencia que respalde la sospecha clínica.
- Se bloqueará de manera temporal al o a los donantes implicados y sus gametos vitrificados, en caso de que se disponga de ellos. La decisión respecto a los embriones criopreservados generados con otros usuarios dependerá del tipo de enfermedad y la frecuencia de portadores en la población general, y deberá ser tomada por el responsable de BV del CRA junto con el equipo médico del centro.
- Si uno de los progenitores (no donante) del caso índice aportó un gameto, se debe confirmar y documentar que sea portador de una de las variantes patogénicas halladas en el recién nacido.
- Comentar el caso con el comité de biovigilancia para establecer qué prueba genética se debe solicitar al donante de gametos.
- Realizar en el donante de gametos los estudios genéticos necesarios para confirmar el hallazgo y establecer con seguridad su relación causal con el cuadro clínico o la variante genética del recién nacido.

Una vez establecido que el donante es portador de la variante patogénica hallada en la descendencia se debe individualizar el manejo según el tipo de enfermedad o variante encontrada, así como en función del tipo de cribado genético realizado al donante.

- Si alguna usuaria estuviera embarazada, la rapidez de la actuación vendría condicionada por lo establecido por los usuarios en el consentimiento informado, edad gestacional, y enfermedad en cuestión.
- Se deberá valorar si los progenitores de otros usuarios que compartieron donante deben realizarse algún estudio genético para establecer el riesgo de recurrencia en los embriones que tengan criopreservados. (11)
- El responsable de BV del CRA, junto con el responsable médico del mismo, debe valorar si es necesario proporcionar esta información a los usuarios que en su momento fueron informados de la existencia de los estudios de cribado y rechazaron realizarlos.
- En cuanto al donante, se debe actuar según haya indicado en el consentimiento informado firmado previo al estudio genético. No obstante, si aun siendo advertido por el equipo médico de la existencia de información relevante para su salud o la de la de sus familiares biológicos, ratifica su negativa, de acuerdo con lo previsto en la Ley 14/2007, de 3 de julio (12) y previa consulta del comité de ética asistencial, si lo hubiera, se hará todo lo posible por informar a un familiar cercano. En todo caso, la comunicación se limitará estrictamente a los datos esenciales necesarios para estos fines (artículo 4.5 de la Ley de Investigación Biomédica).

- No es motivo para excluir al donante del programa de donación. El donante podrá volver a donar o su material biológico preservado se podrá volver a asignar, siempre y cuando el responsable médico del CRA se asegure que el gameto del otro usuario con el que se emparejará, no es portador de variantes patogénicas en el gen causal.

B. HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

Si la patología detectada es de herencia autosómica dominante, se seguirán los siguientes pasos y medidas:

- Disponer de documentación médica que confirme el diagnóstico clínico y/o genético del caso índice o recién nacido, o que respalde la sospecha clínica.
- Se bloqueará de manera temporal al o los donantes implicados y sus gametos vitrificados. La decisión respecto a los embriones criopreservados generados con otras parejas dependerá del tipo de enfermedad, la penetrancia descrita y el porcentaje de casos “*de novo*” reportado en la literatura para dicha enfermedad.
- Si uno de los progenitores (no donante) del caso índice aportó un gameto, se debe confirmar y documentar que no sea el portador de la variante patogénica hallada en el recién nacido.
- Comentar el caso con el comité de biovigilancia para establecer qué prueba genética se debe solicitar al donante de gametos.
- Realizar al donante de gametos los estudios genéticos necesarios para confirmar el hallazgo y establecer con seguridad su relación causal con el cuadro clínico o la variante genética de la descendencia.

En el caso de que se confirme que el donante es portador de la variante patogénica, se considera que la información es relevante y, por lo tanto:

- Los responsables del CRA deberán informar a todos los usuarios con hijos vivos que hayan utilizado el mismo donante para que lo pongan en conocimiento de su médico de referencia. En este caso, la relevancia del hallazgo en la descendencia obliga al centro a informarlos, prevaleciendo sobre el hipotético derecho de los usuarios a no saber.
- Si hubiera embriones criopreservados, se aconseja, si técnicamente es posible y previa solicitud del preceptivo informe a la Comisión Nacional de Reproducción Asistida, realizar diagnóstico genético preimplantacional antes de la transferencia embrionaria. Si no fuera posible se pueden valorar otras opciones, como el diagnóstico prenatal, previo asesoramiento genético.
- Si alguna usuaria estuviera embarazada, la rapidez de la actuación vendría condicionada por el periodo legal de interrupción del embarazo, las semanas de amenorrea, y la enfermedad en cuestión.
- El donante debe ser excluido de forma definitiva para cualquier programa de donación.
- Respecto a la información que hay que facilitar al donante, se debe actuar según haya indicado en el consentimiento informado firmado previo al estudio genético. No obstante, si aun siendo advertido por el equipo médico de la existencia de información relevante para su salud o la de la de sus familiares biológicos, ratifica su negativa, de acuerdo con lo previsto en la Ley de Investigación Biomédica y previa consulta del comité de ética asistencial, si lo hubiera, se hará todo lo posible por informar a un familiar cercano. En todo caso, la comunicación se limitará estrictamente a los datos esenciales necesarios para estos fines (artículo 4.5 de la Ley de Investigación Biomédica).
- En el caso de que el donante no fuera portador, a pesar de no poder confirmar la relación causal, se recomienda individualizar en función del riesgo de mosaicismo germinal de la enfermedad.

C. ENFERMEDAD LIGADA AL CROMOSOMA X

En el caso de que se detecte un nacido afectado fruto de una donación de ovocitos, de una enfermedad ligada al cromosoma X no diagnosticable con la tecnología utilizada, los pasos a seguir serían los siguientes:

- Disponer de documentación médica que confirme el diagnóstico clínico y/o genético del caso índice o descendencia que respalde la sospecha clínica.
- Bloquear de manera temporal a la donante implicada, sus ovocitos vitrificados y los embriones criopreservados generados con otras parejas.
- Comentar el caso con el comité de biovigilancia para establecer qué prueba genética se debe solicitar a la donante.
- Realizar en la donante los estudios genéticos necesarios para confirmar el hallazgo y establecer con seguridad su relación causal con el cuadro clínico o la variante genética de la descendencia.

En el caso de que se confirme que la donante es portadora de la variante patogénica, que la información se considera que es relevante y, por lo tanto:

- Los responsables del CRA deben informar a todos los usuarios con hijos vivos, especialmente (varones), para que lo pongan en conocimiento de su médico de referencia,
- Se recomienda realizar un test genético preimplantacional en los embriones criopreservados antes de ser transferidos.
- Si la usuaria estuviera embarazada, la rapidez de la actuación vendría condicionada por el periodo legal de interrupción del embarazo o las semanas de amenorrea.
- La donante debe ser descartada de manera definitiva para cualquier programa de donación.
- Respecto a la información genética de la donante, se debe actuar según haya indicado en el consentimiento informado firmado previo al estudio genético. No obstante, si aun siendo advertido por el equipo médico de la existencia de información relevante para su salud o la de la de sus familiares biológicos, ratifica su negativa, de acuerdo con lo previsto en la Ley de Investigación Biomédica y previa consulta del comité de ética asistencial, si lo hubiera, se hará todo lo posible por informar a un familiar cercano. En todo caso, la comunicación se limitará estrictamente a los datos esenciales necesarios para estos fines (artículo 4.5 de la Ley de Investigación Biomédica).

4. Enfermedad de probable origen genético, pero no filiada

Por ejemplo: hallazgo de variante en cGH de un feto con determinadas anomalías ecográficas (retraso de crecimiento, translucencia nucal aumentada...).

En este supuesto, los pasos a seguir serían los siguientes:

- Disponer de documentación médica que confirme el diagnóstico del caso índice o probando, o que respalde la sospecha clínica.
- Si el equipo médico considera que puede tratarse de una reacción adversa grave se inhabilitará de manera temporal al donante(s) implicado(s) y sus gametos vitrificados. La decisión respecto a los embriones criopreservados generados con otras parejas dependerá de la gravedad y expresividad relacionados con la variante encontrada, así como de su penetrancia.

- Si uno de los progenitores (no donante) del caso índice aportó un gameto, se deberá confirmar y documentar que no sea él o ella, el portador de la variante patogénica hallada en la descendencia.
- Comentar el caso con el comité de biovigilancia, para establecer qué prueba genética se debe solicitar al donante de gametos.

Si se confirma la presencia de la variante en el donante y se puede establecer una relación causal genotipo-fenotipo sería aconsejable descartar al donante.

Si no se confirma el diagnóstico será el comité de incidencias de cada centro a nivel interno quien deba tomar la decisión de cómo proceder en cuanto al donante y a las parejas que hayan utilizado al mismo donante.

5. *Descendencia afectada de enfermedades multifactoriales*

En este grupo se incluyen las cardiopatías congénitas, el labio leporino, el paladar hendido no sindrómico, trastornos de espectro autista...

Para el manejo de la toma de decisiones en este tipo de enfermedades se puede consultar la “Guía para la interpretación de antecedentes personales y familiares en donantes de gametos” (13).

En el origen de estas enfermedades, como su nombre indica, están involucrados diferentes factores, a saber, la presencia de múltiples variantes genéticas, la interacción entre ellas y, a su vez, con factores ambientales y estilo de vida. Por lo tanto, en el resultado final del feto o recién nacido afecto habrá intervenido no sólo el donante, sino también el progenitor (o donante, en caso de doble donación) que aporta el otro gameto, el estilo de vida de la embarazada, los riesgos obstétricos asociados a la gestación (edad materna, gemelaridad, parto pretérmino...) y el entorno donde haya tenido lugar la gestación.

Por lo tanto, lejos del determinismo y la capacidad predictiva de las enfermedades mendelianas, en estos casos, la toma de decisiones es compleja y se basará en el riesgo de recurrencia empírico.

3.2. Seguimiento del caso

Aquellos casos en los que haya donantes, usuarios de las técnicas o descendencia que puedan verse afectados por un efecto adverso que puede derivar en una reacción adversa, se seguirán anualmente. Esta información se facilitará a los responsables autonómicos de Biovigilancia.

En aquellos casos en los que haya una afectación de la descendencia por una reacción adversa, se realizará un seguimiento anual. Cuando la reacción adversa haya afectado a los donantes, se recomienda realizar un seguimiento anual.

4. CIERRE DEL CASO

Cuando se haya procedido a cerrar un caso, bien porque se ha descartado que sea un efecto adverso grave o una reacción adversa grave, o porque ya se haya resuelto, el responsable de Biovigilancia del centro deberá remitir para revisión a los responsables autonómicos de Biovigilancia un borrador de informe final del mismo.

Si el caso no ha superado el ámbito autonómico, el informe final lo realizarán los responsables autonómicos de Biovigilancia. En el caso de que se haya superado el ámbito autonómico, la responsabilidad de elaborar dicho informe, será de la autoridad nacional, en colaboración con los responsables de las comunidades afectadas.

El informe final deberá incluir la siguiente información facilitada por el CRA o CRAs implicados:

- La descripción del caso.
- La confirmación de si se trata de un efecto adverso o una reacción adversa.
- Un resumen de la investigación realizada.
- Las pruebas diagnósticas efectuadas y sus resultados.
- La evaluación del caso siguiendo las tablas del proyecto SOHO V&S.
- Las medidas de prevención, de tratamiento y de corrección adoptadas.
- Si ha habido otros donantes, usuarios de las técnicas o descendencia de otros centros afectados, se indicarán.
- La evolución del caso y de los donantes, usuarios de las técnicas o descendencia implicados.
- Conclusiones finales.
- Establecimiento de recomendaciones para el centro afectado y/o para el sistema.

Se recomienda que el plazo de emisión de los informes finales correspondientes sea de un máximo de tres meses desde el cierre del caso. Dichos informes deberán ser remitidos al centro o centros afectados.

COMITÉ DE BIOVIGILANCIA

Se recomienda que cada Comunidad Autónoma disponga de un Comité de Biovigilancia que actúe como órgano consultor de los responsables autonómicos de Biovigilancia. El objetivo de dicho Comité será establecer las medidas correctoras y preventivas que se deben adoptar.

Se recomienda que además de los responsables autonómicos de Biovigilancia, el comité esté constituido por médicos especialistas en obstetricia y ginecología, y medicina reproductiva o un facultativo con formación y experiencia en biología de la reproducción, genética, neonatología, especialistas en ética y en derecho sanitario.

No obstante, si la Comunidad no dispone de un comité autonómico de Biovigilancia, los responsables autonómicos de Biovigilancia pueden consultar al Grupo de trabajo de Biovigilancia de células y tejidos para el área de reproducción humana asistida, dependiente de la Comisión, entre cuyas funciones se encuentra la de asesorar.

Aquellas CCAA que dispongan de Comité Autonómico de BV también podrán recurrir al mencionado Grupo de trabajo, si lo consideran oportuno.

INFORME ANUAL DE BIOVIGILANCIA

De manera anual, el Ministerio en colaboración con el Grupo de Trabajo de Biovigilancia de células y tejidos para el área de reproducción humana asistida, dependiente de la Comisión elaborará un “Informe anual de Biovigilancia”. En él se incluirán los efectos y reacciones adversas detectadas y notificadas. También se incluirán las medidas adoptadas, y se hará un especial hincapié en aquellas medidas que hayan resultado eficaces para que sean adoptadas por todos los centros y servicios de reproducción asistida.

El “Informe anual de Biovigilancia” se publicará en la página web del Ministerio y se distribuirá desde todas las CCAA a los centros y servicios de reproducción asistida. Además de recopilar la información anual, el informe también será una herramienta para concienciar a los CRA de que tienen obligación de notificar.

No incluirá los datos de las personas ni de los centros que notifican.

INDICADORES DE BIOVIGILANCIA

1. INDICADORES DE NOTIFICACIONES

Se incluyen todas las notificaciones realizadas por los centros a los responsables autonómicos y nacionales de Biovigilancia, de todos los tipos, y divididos por efectos y reacciones adversas.

También se calcularán los indicadores teniendo en cuenta los tratamientos realizados. El número de tratamientos hace referencia las inseminaciones de pareja y de donante, punciones foliculares de donante y de pareja y transferencias embrionarias. Para el cálculo no se tendrá en cuenta si el donante es del propio centro o servicio o procedente de un banco de donantes externo.

También se calcularán indicadores de notificaciones por centro y tipo de notificación.

Nombre del indicador	Fórmula
Indicadores globales: se tienen en cuenta el número de centros y servicios autorizados, que serán facilitados por el Ministerio de Sanidad. Respecto a los tratamientos, se incluyen todas las inseminaciones de pareja y de donante, punciones foliculares de donante y de pareja y transferencias embrionarias en todos los centros y servicios de RHA de España durante el año objeto de cálculo.	
% de notificaciones realizadas por centro	$\frac{\text{Número total de EA y RA notificadas en un año} \times 100}{\text{Número de centros y servicios de RHA autorizados}}$
% de centros que notifican EA y RA en un año	$\frac{\text{Número de centros autorizados que notifican EA y RA en un año} \times 100}{\text{Número de centros y servicios de RHA autorizados}}$
Nº total de EA notificados por centro	$\frac{\text{Número de EA notificados en un año} \times 100}{\text{Número de centros y servicios de RHA autorizados}}$
Nº total de RA notificadas por centro	$\frac{\text{Número de RA notificados en un año} \times 100}{\text{Número de centros y servicios de RHA autorizados}}$
Nº total de EA notificados por tratamiento	$\frac{\text{Número de EA notificados en un año} \times 100}{\text{Número de tratamientos realizados}}$
Nº total de RA notificadas por tratamiento	$\frac{\text{Número de RA notificadas en un año} \times 100}{\text{Número de tratamientos realizados}}$

Tiempo medio (en días) desde la detección hasta la notificación	Mediana de días que transcurren desde la detección hasta la notificación en un año
Indicadores por centro: cuando se refiere a tratamientos en el denominador se incluyen todos las inseminaciones de pareja y de donante, punciones foliculares de donante y de pareja y transferencias embrionarias por centro durante el año objeto de cálculo.	
Nº total de EA notificados por tratamiento en el centro	$\frac{\text{Número de EA notificados en el centro en un año} \times 100}{\text{Número de tratamientos realizados en el centro en un año}}$
Nº total de RA notificadas por tratamiento en el centro	$\frac{\text{Número de RA notificadas en el centro en un año} \times 100}{\text{Número de tratamientos realizados en el centro en un año}}$

2. INDICADORES RELACIONADOS CON LA TRANSMISIÓN DE ENFERMEDADES

2.1. Descendencia diagnosticada con enfermedades hereditarias procedentes de la donación

Se incluyen todos los niños y niñas en los que se diagnostican enfermedades hereditarias, procedentes de ciclos con gametos o embriones donados. Se debe haber confirmado que los donantes son portadores o están afectados con dicha enfermedad, bien en uno de ellos o bien los dos. Para el cálculo se tendrá en cuenta el año del diagnóstico, no del nacimiento.

El número de tratamientos hace referencia a las inseminaciones con semen de donante y a las transferencias embrionarias con gametos o embriones donados. Para el cálculo no se tendrá en cuenta si el donante es del propio CRA o procedente de un banco de donantes externo.

Aunque en el indicador se hable de centro, también se incluyen los servicios de RHA.

En este apartado se excluye la transmisión de enfermedades hereditarias cuando los gametos son de pareja.

Nombre del indicador	Fórmula
Indicadores globales: incluyen todos los tratamientos con gametos y embriones de donante, según proceda, en todos los centros o servicios de RHA de España durante el año objeto de cálculo.	
Nº total de nacidos diagnosticados con enfermedades hereditarias en un año	$\frac{\text{Número de nacidos por técnicas con gametos y embriones de donante diagnosticados con enfermedades hereditarias en un año en todos los centros} \times 100}{\text{Número de tratamientos realizados en el centro en un año}}$

	Número total de tratamientos con gametos y embriones de donante en un año
Nº total de nacidos diagnosticados con enfermedades hereditarias en un año procedentes de ciclos con semen de donante	$\frac{\text{Número de nacidos por técnicas con semen de donante diagnosticados con enfermedades hereditarias en un año en todos los centros} \times 100}{\text{Número total de tratamientos con semen de donante en un año}}$
Nº total de nacidos diagnosticados con enfermedades hereditarias en un año procedentes de ciclos con oocitos de donante	$\frac{\text{Número de nacidos por técnicas con oocitos de donante diagnosticados con enfermedades hereditarias en un año en todos los centros} \times 100}{\text{Número total de tratamientos con oocitos de donante en un año}}$
Nº total de nacidos diagnosticados con enfermedades hereditarias en un año procedentes de ciclos con embriones donados	$\frac{\text{Número de nacidos por técnicas con embriones de donante diagnosticados con enfermedades hereditarias en un año en todos los centros} \times 100}{\text{Número total de tratamientos con embriones donados en un año}}$
Indicadores por centro: incluyen todos los tratamientos con gametos y embriones de donante, según proceda, en un centro o servicios de RHA durante el año objeto de cálculo.	
Nº total de nacidos diagnosticados con enfermedades hereditarias por centro en un año	$\frac{\text{Número de nacidos por técnicas con gametos y embriones de donante diagnosticados con enfermedades hereditarias en un año en el centro} \times 100}{\text{Número total de tratamientos con gametos y embriones de donante en un año}}$
Nº total de nacidos en un centro diagnosticados con enfermedades hereditarias en un año procedentes de ciclos con semen de donante	$\frac{\text{Número de nacidos por técnicas con semen de donante diagnosticados con enfermedades hereditarias en un año en el centro} \times 100}{\text{Número total de tratamientos con semen de donante en un año}}$
Nº total de nacidos diagnosticados en un centro con enfermedades hereditarias en un año procedentes de ciclos con oocitos de donante	$\frac{\text{Número de nacidos por técnicas con oocitos de donante diagnosticados con enfermedades hereditarias en un año en el centro} \times 100}{\text{Número total de tratamientos con oocitos de donante en un año}}$
Nº total de nacidos diagnosticados en un centro con enfermedades hereditarias en un año procedentes de ciclos con embriones donados	$\frac{\text{Número de nacidos por técnicas con embriones de donante diagnosticados con enfermedades hereditarias en un año en el centro} \times 100}{\text{Número total de tratamientos con embriones de donante en un año}}$

3. INDICADORES RELACIONADOS CON LAS TÉCNICAS

Aquellos centros que realicen menos de 250 procedimientos al año, para calcular el correspondiente indicador, tendrán en cuenta la actividad de los últimos cinco años.

3.1. Síndrome de Hiperestimulación Ovárica

Se incluyen los Síndromes de Hiperestimulación Ovárica (SHO), en usuarias y/o donantes, que han supuesto un ingreso hospitalario y/o una intervención quirúrgica.

Aunque en el indicador se hable de centro, también se incluyen los servicios de RHA.

Nombre del indicador	Fórmula
Indicadores globales: incluyen todas las estimulaciones realizadas en donantes y/o usuarios, según proceda, en todos los centros o servicios de RHA de España durante el año objeto de cálculo.	
Nº total de SHO en un año	$\frac{\text{Número de SHO detectados en un año en todos los centros} \times 100}{\text{Número total de estimulaciones ováricas en pacientes y donantes en un año}}$
Nº total de SHO en usuarios en un año	$\frac{\text{Número de SHO detectados en usuarios en un año en todos los centros} \times 100}{\text{Número total de estimulaciones ováricas en usuarios en un año}}$
Nº total de SHO en donantes en un año	$\frac{\text{Número de SHO detectados en donantes en un año en todos los centros} \times 100}{\text{Número total de estimulaciones ováricas en donantes en un año}}$
Indicadores por centro: incluyen todas las estimulaciones realizadas en donantes y/o usuarios, según proceda en un centro o servicios de RHA durante el año objeto de cálculo.	
Nº total de SHO por centro en un año	$\frac{\text{Número de SHO detectados en un año en el centro} \times 100}{\text{Número total de estimulaciones ováricas en usuarios y donantes en el centro en un año}}$
Nº de SHO en usuarios por centro en un año	$\frac{\text{Número de SHO detectados en pacientes en un año el centro} \times 100}{\text{Número total de estimulaciones ováricas en usuarios en el centro en un año}}$
Nº de SHO en donantes por centro en un año	$\frac{\text{Número de SHO detectados en donantes en un año en el centro} \times 100}{\text{Número total de estimulaciones ováricas en donantes en el centro en un año}}$

3.2. Hemoperitoneo

Se incluyen los hemoperitoneos, en usuarias y/o donantes, que han supuesto un ingreso hospitalario y/o una intervención quirúrgica.

Aunque en el indicador se hable de centro, también se incluyen los servicios de RHA.

Nombre del indicador	Fórmula
Indicadores globales: incluyen todas las punciones foliculares realizadas en donantes y/o usuarios, según proceda, en todos los centros o servicios de RHA de España durante el año objeto de cálculo.	

Nº total de hemoperitoneos en un año	$\frac{\text{Número de hemoperitoneos en un año en todos los centros} \times 100}{\text{Número total de punciones foliculares en usuarios y donantes en un año}}$
Nº total hemoperitoneos en usuarios en un año	$\frac{\text{Número de hemoperitoneos en usuarios en un año en todos los centros} \times 100}{\text{Número total de punciones foliculares en usuarios en un año}}$
Nº total de hemoperitoneos en donantes en un año	$\frac{\text{Número de hemoperitoneos en donantes en un año en todos los centros} \times 100}{\text{Número total de punciones foliculares en donantes en un año}}$
Indicadores por centro: incluyen todas las punciones foliculares realizadas en donantes y/o usuarios, según proceda, en un centro o servicios de RHA durante el año objeto de cálculo.	
Nº total de hemoperitoneos por centro en un año	$\frac{\text{Número de hemoperitoneos en un año en el centro} \times 100}{\text{Número total de punciones foliculares en usuarios y donantes en el centro en un año}}$
Nº de hemoperitoneos en usuarios por centro en un año	$\frac{\text{Número de hemoperitoneos en usuarios en un año el centro} \times 100}{\text{Número total de punciones foliculares en usuarios en el centro en un año}}$
Nº de hemoperitoneos en donantes por centro en un año	$\frac{\text{Número de hemoperitoneos en donantes en un año en el centro} \times 100}{\text{Número total de punciones foliculares en donantes en el centro en un año}}$

3.3. Torsiones ováricas

Se incluyen aquellas torsiones ováricas que hayan supuesto un ingreso hospitalario y/o una intervención quirúrgica.

Aunque en el indicador se hable de centro, también se incluyen los servicios de RHA.

Nombre del indicador	Fórmula
Indicadores globales: para su cálculo se incluyen todas las punciones foliculares realizadas en donantes y/o usuarios, según proceda, en todos los centros o servicios de RHA de España durante el año objeto de cálculo.	
Nº total de torsiones ováricas en un año	$\frac{\text{Número de torsiones ováricas en un año en todos los centros} \times 100}{\text{Número total de punciones foliculares en usuarios y donantes en un año}}$
Nº total de torsiones ováricas en usuarios en un año	$\frac{\text{Número de torsiones ováricas en pacientes en un año en todos los centros} \times 100}{\text{Número total de punciones foliculares en usuarios en un año}}$
Nº total de torsiones ováricas en donantes en un año	$\frac{\text{Número de torsiones ováricas en donantes en un año en todos los centros} \times 100}{\text{Número total de punciones foliculares en donantes en un año}}$

Indicadores por centro: para su cálculo se incluyen todas las punciones foliculares realizadas en donantes y/o usuarios, según proceda, en un centro o servicios de RHA durante el año objeto de cálculo.

Nº total de torsiones ováricas por centro en un año	$\frac{\text{Número de torsiones ováricas en un año en el centro} \times 100}{\text{Número total de punciones foliculares en usuarios y donantes en el centro en un año}}$
Nº de torsiones ováricas en usuarios por centro en un año	$\frac{\text{Número de torsiones ováricas en usuarios en un año en el centro} \times 100}{\text{Número total de punciones foliculares en usuarios en el centro en un año}}$
Nº de torsiones ováricas en donantes por centro en un año	$\frac{\text{Número de torsiones ováricas en donantes en un año en el centro} \times 100}{\text{Número total de punciones foliculares en donantes en el centro en un año}}$

Según el Registro de la Sociedad Española de Fertilidad, el porcentaje de SHO notificados entre los años 2014 y 2020 es de un 0,13%; el de hemorragias de un 0,05% y el de infecciones de un 0,01%.

EJEMPLOS NOTIFY

A continuación, se presentan tres casos reales publicados en la Notify Library (8) y que se han adaptado para explicar la metodología a seguir.

1. Reacción adversa: transmisión de enfermedad genética en descendencia procedente de semen de donante (casos 1847 y 915 de la Biblioteca Notify)

Nacimiento de 5 niños afectados con Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) procedentes de un donante de semen.	
Resumen del caso:	El donante generó 43 niños en 14 centros de reproducción humana asistida. El banco de semen no bloqueó al donante ni retiró las pajuelas de manera inmediata cuando tuvo conocimiento de la afectación genética del donante ² .
Resultado de la investigación:	Un análisis genético exhaustivo del esperma del donante demostró una delección intragénica que abarcaba el exón 11-23.1 en el gen NF1 y reveló un mosaicismo de la línea germinal de aproximadamente el 20 %. En una carta a las clínicas de fertilidad danesas involucradas, el banco involucrado informó sobre un riesgo esperado del 10-20 % para la herencia de NF1 entre la descendencia del donante.
Medidas adoptadas:	Las medidas que se publicaron fue modificar la normativa para que los bancos bloquearan los gametos ante la sospecha de enfermedades de transmisión genética de los donantes. También se limitó el número de hijos nacidos por donante en Dinamarca. De 25 pasaron a 12.
Gravedad:	Riesgo para la vida
Imputabilidad:	Cierto: el donante era portador.
Frecuencia:	Improbable: no esperable que ocurra de nuevo, pero posible.
Impacto:	Importante: afectación en varias parejas y daños importantes en el sistema. (La valoración se ha efectuado según la información publicada, pero existe la posibilidad que el impacto fuera grave).
Matriz de riesgo:	6 (amarillo)

2. Reacción adversa en una donante de ovocitos: síndrome de Hiperestimulación ovárica (caso 834 de la Biblioteca Notify)

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica en una donante de ovocitos que requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos.	
Resumen del caso:	Donante de ovocitos que presentó vómitos, oliguria, ascitis clínica, disnea, agrandamiento de ovarios, aumento del hematocrito, eventos trombóticos y dolor pélvico.
Medidas adoptadas:	La donante permaneció ingresada 10 días para administrarle el tratamiento. Éste incluyó punción de líquido ascítico, perfusión de albúmina, cuidados intensivos hidroelectrolíticos y administración de anticoagulantes trombocíticos.
Gravedad:	Riesgo para la vida.
Imputabilidad:	Cierto: ocurre después de la administración de tratamiento hormonal para inducir la ovulación y la maduración ovocitaria.

² <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1136/bmj.e6570>

Frecuencia:	Improbable: no esperable que ocurra de nuevo, pero posible
Impacto:	Importante (potencialmente mortal).
Matriz de riesgo:	6 (amarillo)

3. Efecto adverso: confusión de pajuelas de semen (adaptación del caso 1106 de la Biblioteca Notify)

Confusión de las pajuelas	
Resumen del caso:	Se confundió el semen de dos parejas que se iban recibir una inseminación artificial de pareja el mismo día en el mismo centro. El semen se obtuvo del criotubo de la otra pareja. El error se descubrió antes de inseminar a la otra pareja.
Medidas:	Implementación del doble testigo antes de la inseminación y un correcto etiquetado de los criotubos.
Frecuencia/Recurrencia:	Raro: difícil que vuelva a producirse otra vez.
Impacto:	Menor (se ha tenido en cuenta que sólo se afectó una pareja).
Matriz de riesgo:	1 (verde)

GLOSARIO

Almacenamiento: el mantenimiento de SoHO bajo condiciones controladas apropiadas. (7)

Aplicación: uso clínico de los gametos, tejidos reproductores y embriones en una receptora o usuaria de TRA.

Asignación: “emparejamiento/vinculación” de tejidos o células por parte de un establecimiento u organización de tejidos responsable de la inseminación o transferencia. Es el proceso de vincular correctamente los gametos o embriones seleccionados a la receptora adecuada, a la historia clínica del paciente correcto y el etiquetado de los mismos para mantener la trazabilidad. No incluye el transporte y/o la entrega, que se debe informar en la etapa de actividad pertinente.

Células reproductoras: semen, ovocitos, embriones, tejido ovárico y testicular de origen humano destinados a su utilización con fines de reproducción asistida o restablecimiento de la función endocrina.

Ciclo: el proceso (que puede incluir medicación) que conduce: a una única obtención de gametos (para donación o uso propio), o a la transferencia de uno o más embriones en un solo procedimiento, o a inseminación artificial.

Distribución: suministro, dentro de la Unión, de células reproductoras liberadas destinadas a su aplicación en el ser humano, a una organización responsable de la aplicación en la UE.

Donación de embriones: el proceso mediante el cual una mujer (o pareja) dona embriones para permitir que otra mujer (o pareja) pueda concebir como parte de un tratamiento de reproducción médica asistida.

Donación de ovocitos: proceso mediante el cual una mujer (donante) dona ovocitos para que otra mujer (receptora o pareja) pueda concebir como parte de un tratamiento de reproducción médica asistida.

Donación de semen: el proceso mediante el cual un hombre (donante) dona semen para permitir que una mujer (receptora o pareja) pueda concebir como parte de un tratamiento de reproducción médicamente asistida.

Donación de terceros: la donación de SoHO reproductoras para su uso con fines de reproducción médicamente asistida en un receptor de SoHO con quien el donante de SoHO no tiene una relación física íntima. (7)

Donante: una persona viva que se ha presentado voluntariamente en un CRA con el fin de hacer una donación de células/tejidos reproductores para su uso en otra persona. Se excluye de esta definición el uso dentro de una pareja.

Efecto adverso: todo incidente o error asociado a actividades en materia de SoHO que pueda afectar a la calidad o seguridad de las células reproductoras de tal forma que implique un riesgo de daño a un donante, a un usuario de las TRA o a la descendencia procedente de la reproducción médicamente asistida.

Efecto adverso grave: un efecto adverso que plantee un riesgo de:

- a) distribución inadecuada de células reproductoras;
- b) detección en un CRA de un defecto que suponga un riesgo para los usuarios o donantes y podría tener repercusiones para otros usuarios o donantes debido a prácticas, servicios, suministros o equipos críticos compartidos;
- c) pérdida de una cantidad de células reproductoras que provoque el aplazamiento o la anulación del ciclo;
- d) pérdida de células reproductoras de alta compatibilidad o para uso autólogo;
- e) mezcla de células reproductoras que provoque que un ovocito se fecunde con espermatozoides de una persona distinta de la persona prevista, o que las células reproductoras se apliquen a un usuario distinto del usuario previsto;
- f) pérdida de la trazabilidad de las células reproductoras.

Estimulación ovárica: tratamiento farmacológico con la intención de inducir el desarrollo de los folículos ováricos. Su finalidad es la obtención de múltiples ovocitos en la aspiración folicular.

Evaluación (pruebas de laboratorio): pruebas llevadas a cabo durante o después de la obtención o el procesamiento.

Exportación: las actividades llevadas a cabo para enviar células reproductoras desde la Unión a un tercer país con el propósito de aplicación humana tras la liberación.

Fecundación in vitro (FIV): procedimiento de reproducción médica asistida que implica la fecundación extracorpórea. Incluye inseminación in vitro convencional e inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

Gravedad: el nivel de importancia de una reacción adversa que ocasione daños a un donante vivo, a una receptora o a la descendencia procedente de la reproducción asistida, o para la salud pública en general, o el nivel de importancia de un efecto adverso que implique un riesgo de tales daños.

Importación: las actividades llevadas a cabo para introducir en la Unión células reproductoras procedentes de un tercer país antes de su liberación con el propósito de aplicación humana, procesamiento adicional o almacenamiento.

Imputabilidad: la probabilidad de que una reacción adversa esté asociada al proceso de obtención, en el caso del donante, o de que dicha reacción esté asociada a la aplicación de las células reproductoras en el ser humano, en el caso de la receptora o de la descendencia procedente de la reproducción asistida.

Inseminación intrauterina (IIU): procedimiento en el que el semen procesado se transfiere transcervicalmente a la cavidad uterina.

Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI): procedimiento en el que se inyecta un único espermatozoide en el citoplasma del ovocito.

Liberación para aplicación clínica: proceso a través del cual se verifica que células reproductoras cumplen los criterios definidos de calidad y seguridad y cumple las condiciones de cualquier autorización aplicable, antes de su distribución o exportación.

Medicina reproductiva: rama de la medicina que se especializa en preservar la fertilidad, diagnosticar y tratar la infertilidad y otros problemas reproductivos. Esto incluye, entre otros, inducción de la

ovulación, estimulación ovárica, inseminación intrauterina, intracervical e intravaginal con semen de pareja o donante, fecundación in vitro, transferencia de embriones, inyección intracitoplasmática de semen y la criopreservación.

Nacido vivo de técnicas de reproducción asistida: persona nacida como resultado de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida, después de 22 semanas completas de gestación que luego respira o muestra alguna otra evidencia de vida, como un latido del corazón, pulsación del cordón umbilical o movimiento definido de los músculos voluntarios, independientemente de si se ha cortado el cordón umbilical o se ha adherido la placenta. Los nacidos vivos se refieren al recién nacido individual; por ejemplo, un parto gemelar representa dos nacidos vivos.

Obtención (extracción): proceso por el que se puede disponer de células y/o tejidos para su aplicación en el ser humano, incluida toda etapa preparatoria necesaria para facilitar el proceso, como los tratamientos hormonales. Este proceso incluye la evaluación, obtención del consentimiento para la donación y la recuperación de tejidos y células.

Otra fase: se refiere a cualquier otra actividad o parámetro en el proceso que puede afectar la calidad y la seguridad de los tejidos y las células o dañar potencialmente al receptor.

Pareja: dos individuos que declaran que tiene una relación física íntima.

Parto: la expulsión o extracción completa de uno o más fetos, después de al menos 22 semanas completas de gestación, incluidos tanto los nacidos vivos como los mortinatos. Un solo parto puede resultar en el nacimiento de uno o varios recién nacidos. Si nace más de un feto, a menudo se reconoce como un parto único con nacimientos múltiples.

Preservación de la fertilidad: el proceso de guardar o proteger las células reproductoras de una persona destinadas a ser utilizadas más adelante en la vida de dicha persona.

Procedimientos de donante: cualquier método de reproducción médica asistida que involucre la obtención, el procesamiento, los tests y/o el almacenamiento de células reproductoras humanas donadas. Siempre que los gametos donados se utilicen en un procedimiento de reproducción médica asistida, todos los ciclos deben informarse bajo procedimientos de donante.

Procedimientos dentro de la pareja: cualquier método de reproducción médica asistida que involucre la obtención, el procesamiento, los tests y/o el almacenamiento de células reproductoras humanas de parejas que tienen una relación física íntima. No incluye los procedimientos de reproducción médica asistida que involucren células reproductoras donadas.

Procesamiento: operación u operaciones que implican la preparación, manipulación, preservación y acondicionamiento de los tejidos y las células destinados a su aplicación en el ser humano.

Reacción adversa: todo incidente que pueda estar razonablemente asociado a la calidad o la seguridad de células y tejidos reproductores, o a su obtención o aplicación en el ser humano, que haya causado daños a un donante, a un usuario de TRA o a la descendencia procedente de la reproducción médicamente asistida.

Reacción adversa grave: una reacción adversa, que dé lugar a cualquiera de las siguientes situaciones:

- a) fallecimiento;
- b) enfermedad potencialmente mortal, discapacitante o incapacitante, incluida la transmisión de un agente patógeno o una sustancia tóxica que puedan causar una afección de ese tipo;
- c) transmisión de un trastorno genético que:
 - i) en el caso de la reproducción médicamente asistida con donación de terceros, haya dado lugar a pérdida del embarazo, o pueda dar lugar a una enfermedad potencialmente mortal, discapacitante o incapacitante en la descendencia procedente de la reproducción médicamente asistida; o
 - ii) en el caso de la reproducción médicamente asistida sin donación, haya dado lugar a pérdida del embarazo, o pueda dar lugar a una enfermedad potencialmente mortal, discapacitante o incapacitante en la descendencia procedente de la reproducción médica asistida, debido a un error en las pruebas genéticas previas a la implantación;
- d) hospitalización o prolongación de la hospitalización;
- e) necesidad de una intervención clínica importante para evitar o reducir los efectos de cualquiera de las situaciones contempladas en las letras a) a d);
- f) salud deficiente prolongada de un donante de las células reproductoras tras una o varias donaciones de las células reproductoras.

Receptora: usuaria de las técnicas de reproducción asistida mayor de 18 años y con capacidad jurídica, que se someterá a técnicas de reproducción asistida, siempre que haya prestado su consentimiento escrito a su utilización de manera libre, consciente y expresa, que recibe un gameto de donante.

Reproducción asistida: cualquier intervención médica o de laboratorio, incluidas las fases preparatorias, que implique la manipulación de células/tejidos reproductores con el fin de facilitar el embarazo o de preservar la fertilidad.

Selección: selección de los tejidos y células apropiados para la aplicación humana, en función de criterios biológicos y clínicos.

Selección del donante: la selección o evaluación del donante se realiza para evitar realizar un procedimiento de obtención en un donante vivo con mayor riesgo de complicaciones y evitar el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas u otros efectos adversos al receptor y, en la medida de lo posible, evitar el riesgo de anomalías genéticas en la descendencia.

SoHO reproductoras: espermatozoides, ovocitos, tejido ovárico y testicular de origen humano destinados a su utilización con fines de reproducción médicamente asistida o restablecimiento de la función endocrina; a efectos de la presente definición, los embriones se consideran SoHO reproductoras aunque no se obtengan del cuerpo humano. (7)

Transporte: acto de trasladar células reproductoras de un lugar a otro dentro de una organización o entre centros. Puede incluir el transporte entre establecimientos de tejidos dentro del mismo país, entre otros estados miembros de la UE o a un tercer país, para su posterior procesamiento, almacenamiento o uso.

Trazabilidad: la capacidad de localizar e identificar células reproductoras desde la obtención hasta la aplicación en el ser humano, la eliminación o la distribución.

Usaria de las técnicas: persona que realiza una técnica de reproducción asistida con gametos y embriones propios o de donante. Esta definición también incluye a las mujeres que se someten a un trasplante de corteza ovárica y/o que preservan su fertilidad.

REFERENCIAS

1. DIRECTIVA 2004/23/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 31 de marzo de 2004 relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, *la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos*. [En línea] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=celex%3A32004L0023>.
2. DIRECTIVA 2006/17/CE DE LA COMISIÓN de 8 de febrero de 2006 por la que se aplica la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a determinados requisitos técnicos *para la donación, la obtención y la evaluación de células y tejidos humanos*. [En línea] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=celex%3A32006L0017>.
3. DIRECTIVA 2006/86/CE DE LA COMISIÓN de 24 de octubre de 2006 por la que se aplica la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que se refiere a los requisitos de trazabilidad, la notificación de las reacciones *y los efectos adversos graves y determinados requisitos técnicos para la codificación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos*. [En línea] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32006L0086>.
4. Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos *y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos*. BOE-A-2014-7065. [En línea] <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2014-7065>.
5. Real Decreto 718/2024, de 23 de julio, por el que se desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad. BOE-A-2024-15213. [En línea] <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2024-15213>.
6. Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, por el que se establecen las bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios. BOE-A-2003-19573. [En línea] <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2003-19572>.
7. Reglamento (UE) 2024/1938 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de junio de 2024, sobre las normas de calidad y seguridad de las sustancias de origen humano destinadas a su aplicación en el ser humano *y por el que se derogan las Directivas 2002/98/CE y 2004/23/CE*. [En línea] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32024R1938>.
8. Biblioteca NOTIFY. The Global Vigilance and Surveillance Data Base for Medical Products of Human Origin. Transplantation, transfusion and assisted reproduction. [En línea] <http://www.notifylibrary.org>.
9. Guidance on Vigilance & Surveillance in Assisted Reproductive Technologies in the European Union (Work Package 5 Deliverable 5) (SOHO V&S). *A Project funded by the EU Public Health Programme*.

(Project Number: 20091110). [En línea]

<https://www.notifylibrary.org/sites/default/files/SOHO%20V%26S%20Guidance%20on%20V%26S%20in%20ART%20in%20the%20European%20Union.pdf>.

10. Castilla JA, Abellán-García F, Alamá P, Aura M, Bassas L, Clúa E, de la Fuente LA, Guillén JJ, Manau D, Rueda J, Ruiz M, Vendrell X. *Cribado genético en donación de gametos. Grupo de trabajo de Donación de Gametos y Embriones de la SEF, en colaboración con ASES, AEEM-ML, ASEBIR y AEGH*. Madrid: Fase 20 S.L.; 2019.

11. Recomendación número 3 (1992) del Comité de Ministros del Consejo de Europa a los Estados Miembros, sobre pruebas genéticas y de cribado con fines sanitarios. [En línea]
https://cnrha.sanidad.gob.es/documentacion/bioetica/pdf/Recomendacion_3.pdf.

12. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE-A-2007-12945. [En línea]
<https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2007-12945>.

13. Castilla JA, Guillén JJ, Clua E, Abellán-García F, Alamá P, Aura M, Bassas L, de la Fuente LA, Herrero J, Molina M, Mir P. *Guía para la interpretación de antecedentes personales y familiares en donantes de gametos, llevado a cabo por el Grupo de trabajo de Donación de Gametos y Embriones de la SEF, en colaboración con ASES, AEEM-ML y ASEBIR*.