

42. Laboratorio de reproducción

RECURSOS HUMANOS

Una de las variables de las que depende el éxito de un laboratorio de reproducción es la dotación numérica de la plantilla. Un equilibrio entre carga asistencial, complejidad de las técnicas y operarios será, por lo tanto, indispensable para poder realizar las técnicas en el momento más idóneo, sin premuras y con la calidad y la destreza que este tipo técnicas requieren^(1,2).

Igualmente, no debemos olvidar que el laboratorio de embriología es fruto de la síntesis de disciplinas interrelacionadas, con un ancho rango de materias y un complejo equipo integrado por distintos eslabones: ginecólogos, urólogos, psicólogos, personal de enfermería, técnicos de laboratorio, personal administrativo que junto con el embriólogo completan la cadena de la reproducción asistida^(3,4).

El laboratorio de reproducción deberá dimensionarse de acuerdo a la carga asistencial y complejidad del trabajo que se va a desempeñar.

RSAA

La forma en que un laboratorio convoca, selecciona, prepara, motiva y retiene a su personal determina la calidad del servicio que presta, e indica si ese laboratorio es sensible a las necesidades cambiantes de sus pacientes. El funcionamiento y la efectividad de un laboratorio puede verse obstaculizado o potenciado por la calidad de la estructura organizativa interna del laboratorio. Existen al menos tres figuras que son: embriólogo, coordinador y director de laboratorio, y cuya presencia dependerá del número de ciclos que realice el centro^(5,6). La formación y experiencia de cada una de estas figuras deberá seguir las recomendaciones elaboradas por las sociedades científicas de los profesionales del laboratorio de reproducción⁽⁷⁾.

Es difícil encontrar una fórmula mediante la cual se determine de forma aproximada el número de embriólogos que un laboratorio de embriología clínica necesita. Existen distintos trabajos que hacen referencia al “personal suficiente”^(2,8-10), dando una indicación de cuántos son suficientes o necesarios. Llevado esto a la práctica, significa que la necesidad de personal será evaluada indirectamente determinando si los servicios que se pres-

tan son de calidad. Como una proporción adecuada y basada en la experiencia de grandes y pequeños laboratorios de este tipo, se estima que se debe contar con un embriólogo por cada 150 ciclos de FIV-ICSI por año^(10,11).

No obstante, la existencia de dos embriólogos como mínimo por centro será indispensable con la intención de garantizar el trabajo asistencial por personal cualificado durante el periodo vacacional, descansos y/o enfermedad, además de minimizar el riesgo de error en el laboratorio de FIV⁽¹⁾. El número de profesionales requeridos en un laboratorio de embriología será constantemente revisado en función de la naturaleza, la cantidad de las cargas de trabajo y del impacto que supongan las nuevas tecnologías aplicadas a reproducción asistida⁽¹²⁾.

Un punto clave en los recursos humanos del laboratorio de reproducción son las curvas de aprendizaje o de experiencia, basadas en la premisa de que las organizaciones o las personas hacen mejor su trabajo a medida que éste se va repitiendo. Se trata de instrumentos prácticos que incorporan un viejo principio pero importante: a medida que se hace mayor cantidad de algo, se adquiere más destreza y calidad en el servicio prestado.

Otro personal adscrito al laboratorio, como enfermería y técnicos de laboratorio, realizarán aquellas tareas que sirven de ayuda al embriólogo del laboratorio de reproducción. Se encargarán de todas aquellas tareas que según su formación/titulación les sean encomendadas: recogerán y guardarán todos los datos en la base de datos informatizada, controlarán el suministro de material y el correcto almacenamiento de medios de cultivo, gestionarán la seroteca, los registros del Banco de Embriones, de Semen y Tejidos congelados, etc.^(13,14).

Para asegurar una atención de calidad, el laboratorio de reproducción debe contar como mínimo con dos embriólogos, no superando los 150 ciclos por cada embriólogo.	RSAA
Cuando el desempeño de tareas administrativas o auxiliares quiten tiempo para el desempeño de las funciones propias del embriólogo se recomienda la incorporación de otro personal (DUE, auxiliares, administrativos, etc.) al laboratorio de reproducción.	RSAA

RECURSOS FÍSICOS

En cualquier proceso de reproducción asistida el trabajo de laboratorio es fundamental y comprende tres tareas diferentes: manipulación de muestras de semen, manipulación de ovocitos y embriones y gestión administrativa. Las dos primeras conllevan el manejo de

muestras biológicas muy valiosas y susceptibles de deterioro irreversible si las condiciones ambientales (temperatura, esterilidad, luz, etc.) y de manipulación no son las adecuadas. Por ello, el espacio físico donde se realizan ha de ser de acceso restringido y limitado al personal cualificado⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ y no debe estar en situación de paso obligado a otras dependencias del centro. Al mismo tiempo, las condiciones de limpieza y esterilidad han de ser contempladas con rigor, empleando, tanto en el mobiliario como en las paredes y el suelo, superficies lisas de fácil limpieza, evitando los ángulos rectos entre las paredes y las paredes y el suelo y utilizando en todo momento pinturas y barnices carentes de toxicidad⁽¹⁸⁾.

Para favorecer lo anterior, especialmente en el laboratorio de embriología, es recomendable instalar un sistema propio de ventilación y filtrado de aire que además cree una atmósfera de presión positiva hacia el exterior para establecer un ambiente estéril en el interior^(18,19).

No existe un estándar internacionalmente aceptado para el cálculo de la superficie de trabajo necesaria en los laboratorios clínicos. Los patrones habitualmente empleados son muy dispares y consideran: nivel hospitalario, número de pacientes atendidos diariamente, número de jornadas completas de trabajo, número de personas que trabajan en él y actividad docente e investigadora.

Como requisito mínimo, el laboratorio de fecundación *in vitro* debe contar con dos habitaciones independientes, de forma que el laboratorio de embriología se establezca como un espacio separado del resto de dependencias⁽¹⁶⁾, aunque comunicado directamente con el laboratorio de andrología, laboratorio de criopreservación y las salas de punción ovárica y transferencia embrionaria, diáfano para facilitar la movilidad del personal, y aislado para poder establecer los requerimientos de luminosidad, temperatura y esterilidad⁽²⁰⁾.

El laboratorio de Embriología debe ser un espacio exclusivo y de acceso restringido.	RSAA
En el laboratorio de Embriología deben existir unas condiciones especiales de esterilidad, luz, temperatura, ventilación y tranquilidad.	RSAA

Además de un buen ajuste de los recursos humanos, otro de los parámetros directamente relacionados con el éxito de las técnicas es el adecuado equipamiento del laboratorio de fecundación *in vitro*. Dicha necesidad no responde al consumismo caprichoso de un laboratorio sino a la mejora significativa de los resultados cuando cada

proceso, desde punciones ováricas a congelaciones de embriones, se realiza en las condiciones adecuadas, así como en el momento requerido para su máxima eficacia. Existe por lo tanto, una serie de equipos mínimos cuya presencia permitirá mejoras significativas en los resultados.

Así por ejemplo, se conocen los efectos no deseados que la disminución de temperatura durante el cultivo de ovocitos/embriones puede inducir en algunos componentes del citoesqueleto^(21,22), así como en el enlentecimiento del ritmo de división embrionaria⁽²³⁾. Son también conocidas las mejoras en los resultados de un ciclo de ICSI cuando la microinyección espermática se realiza en unos tiempos específicos desde la obtención de los ovocitos⁽²⁴⁾, o la importancia de la elección del estadio específico más adecuado para una buena supervivencia embrionaria⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Existe por lo tanto, una serie de equipos mínimos cuya presencia permitirá mejoras significativas en los resultados. En este sentido, y como ejemplo, será importante que los laboratorios estén equipados con superficies calefactadas en las posiciones de trabajo, tanto en lupas estereoscópicas como en microscopios, que existan suficientes microinyectores para poder realizar los procedimientos en un tiempo ideal y que se puedan realizar cuantas congelaciones sean pertinentes al día en el momento adecuado.

Así, como dato orientativo, y siguiendo las recomendaciones elaboradas por las sociedades científicas de los profesionales del laboratorio de reproducción⁽⁷⁾, para un laboratorio con una media de una punción diaria (365 punciones/año) será muy recomendable la disponibilidad de un número adecuado de algunos de los equipos claves entre los cuales destacaremos:

- Incubadores: teniendo en cuenta la figura del incubador temporal o de trabajo, un número adecuado de incubadores será cuatro. Por cada 300 ciclos adicionales al año será necesario un incubador más.
- Cabinas de flujo laminar: una cabina de flujo laminar de dos puestos, o dos cabinas individuales de un puesto. Por cada 300 ciclos adicionales al año será necesario un puesto suplementario.
- Congeladores de embriones: serán considerados dos congeladores, o en su defecto uno si el laboratorio tiene conocimientos y experiencia en técnicas alternativas de criopreservación que no requieran de un aparataje especial, como por ejemplo la vitrificación. Por cada 100 congelaciones adicionales al mes será necesario un congelador adicional.
- Equipos de micromanipulación: dos equipos completos o al menos uno completo y uno de repuesto (sin microscopio). Por cada 300 ciclos adicionales al año será necesario considerar un nuevo equipo completo de micromanipulación.
- Microscopios invertidos: puesto que la evaluación de los embriones debe realizarse bajo el microscopio invertido, según la actividad serán necesarios dos microscopios,

uno con el equipo de micromanipulación adaptado y otro con o sin dicho equipo adaptado.

El laboratorio de embriología deberá disponer de equipos de trabajo suficientes para garantizar la calidad y eficiencia del trabajo que se va a realizar.

RSAA

Los requisitos necesarios que ha de cumplir un centro de reproducción para llevar a cabo técnicas de diagnóstico genético preimplantacional son de tres tipos; espaciales, de equipamiento y de personal. En cuanto al espacio, es recomendable disponer de un cuarto independiente, lo más cercano posible al laboratorio de fecundación *in vitro*, convenientemente ventilado y con posibilidad de establecer en él un ambiente adecuado de temperatura y humedad para la fijación del núcleo de los blastómeros (o de los cuerpos polares), ya que es un procedimiento muy delicado y en el que se utilizan compuestos volátiles potencialmente tóxicos.

El equipamiento ha de estar en perfectas condiciones de uso y ser el adecuado para efectuar el procedimiento de biopsia con la mayor celeridad y seguridad para el embrión. Para ello, se deben instalar micromanipuladores motorizados en el microscopio invertido, tanto en el brazo de microinyección como en el de sujeción.

En lo que se refiere al personal, es imprescindible que éste sea experto en reproducción asistida, micromanipulación embrionaria y capaz de manipular blastómeros y aislar y fijar el núcleo de los mismos. Si un centro se hace cargo también de obtener y emitir el diagnóstico genético propiamente dicho necesitará contar con un departamento completo de genética que incluya personal experto, microscopio de fluorescencia, hornos de hibridación, termocicladores y microcentrífugas para el diagnóstico molecular, etc.

El Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) es una técnica que ha de ser llevada a cabo en un espacio específico, con medios técnicos adecuados y por personal suficientemente cualificado.

RSAA

Para una adecuada congelación en nitrógeno líquido de semen y embriones debe disponerse de congeladores programables adecuados a cada tipo de muestra y técnica, medios de congelación (idealmente certificados por las autoridades sanitarias) y bombonas de

almacenamiento con registros automáticos de temperatura⁽²⁸⁻³⁰⁾. Los contenedores de almacenamiento deben ser periódicamente vaciados y limpiados debido al riesgo que supone la rotura de pajuelas perdidas o pequeñas partículas de material contaminado que caen al fondo de un gran contenedor^(31,32).

Se debe disponer de un adecuado sistema de crioconservación de material biológico reproductivo.

RSAA

En la actualidad no se dispone de evidencias de contaminación cruzada en un tanque de congelación de semen o embriones humanos⁽³³⁾. No obstante, son numerosos los autores que consideran esta posibilidad^(30,31,34,35), en base principalmente al trabajo de Tedder *et al.*, 1995, donde se describía la transmisión de hepatitis B por contaminación cruzada durante la crioconservación de médula ósea. Por otra parte, algunos estudios han demostrado que virus infecciosos pueden aislarse del nitrógeno líquido de contenedores de viales de virus crioconservados⁽³⁶⁻³⁸⁾. El nitrógeno líquido se ha implicado también en casos de infección cruzada del papilomavirus humano^(39,40).

Debido a que una pajuela puede sufrir un escape o rotura durante la congelación, o que el tapón de un criotubo puede reventar o no ser hermético⁽³⁴⁾, el riesgo potencial de contaminación cruzada por el nitrógeno líquido creemos que representa un peligro importante en el laboratorio de reproducción. Actualmente se han desarrollado sistemas que reducen considerablemente la posibilidad de contaminación cruzada: pajuelas de alta seguridad biológica termoselladas, o congelación en vapores de nitrógeno líquido o aire superfrío⁽²⁹⁾.

Sin embargo, las medidas más efectivas serán aquellas encaminadas a una adecuada organización de los bancos de crioconservación de material biológico reproductivo como: *screening* de enfermedades infecciosas de todo donante o paciente que vaya a congelar muestras biológicas, existencia de tanques de cuarentena y de tanques independientes para pacientes con enfermedades infecciosas transmisibles, almacenamiento por separado de semen y embriones, registro actualizado del material almacenado, limpieza de viales de almacenamiento antes de la descongelación y automatización del llenado y sellado de pajuelas⁽³⁰⁾.

Existe riesgo teórico de contaminación cruzada entre muestras almacenadas en nitrógeno líquido, debiendo instaurarse medidas encaminadas a reducir al máximo dicho riesgo.

RSAA

Todo paciente cuyo material biológico vaya a crioconservarse en laboratorio de reproducción debe ser sometido previamente a una serología de enfermedades infecciosas transmisibles (VIH, hepatitis B, hepatitis C y sífilis).

RSAA

El material biológico reproductivo de pacientes con enfermedades infecciosas transmisibles debe almacenarse en contenedores independientes.

RSAA

BIBLIOGRAFÍA

- Castilla JA, Núñez AI, Suárez I, Clavero A, García-Peña ML. Dimensión del Laboratorio de FIV. Boletín SEF 2001;10:9-10.
- De los Santos MJ, Romero JL, Ruiz A. El laboratorio de Reproducción Humana Asistida. Reproducción Humana Asistida. Editorial Atheneu, 2003.
- Arday M. Recursos Humanos y Costes en el Laboratorio de Reproducción Asistida. Asebir 2003;8:23-33.
- Gonzalvo MC, Vergara F, Yoldi A, Carrión M, Muñoz, Castilla JA, Ramírez JP. Organización de un Laboratorio de Reproducción. Aspectos Legales sobre el Personal Adscrito. ASEBIR 2001;6:34-6.
- Gianaroli L, Plachot M, van Kooij RM, Al-Hasani S, Dawson K, DeVos A, Magli MC, Mandelbaum J, Selva J, van Inzen W. et al. ESHRE guidelines for good practice in IVF laboratories. Committee of the Special Interest Group on Embryology of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod 2000;15:2241-6.
- CAP, Collegue of American Pathologist. Laboratory Improvement, 2002. www.cap.org
- ASEBIR. Recomendaciones sobre laboratorio de reproducción, Zaragoza, 2005.
- Bassas LI. La organización del Laboratorio de Reproducción Asistida. Asebir 2001; 6: 36-9.
- Núñez AI, García ML, Blanco M, Fernández A, Arday M, Bassas LI, Castilla JA. Organización y Recursos Humanos de los Laboratorios de FIV de los centros del SNS. ASEBIR 2002; 7: 25-30.
- Expósito A, Matorras R. Recursos Humanos en el Sistema Nacional de Salud. Rev Iberoam Fertil 2005; 3: 181-7.
- Keel AB, Schalue KT. Accreditation of the assisted reproductive technology laboratory: the North American perspective. In: Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, eds. Textbook of Assisted Reproductive Techniques. 2nd Edition. Taylor & Francis, 2004: 41-50.
- Ruiz A, De los Santos MJ. Mejoras en el Laboratorio de FIV. 24. Congreso Nacional de la Sociedad Española de Fertilidad. Palma de Mallorca, 2002.
- Marshak LS. The role of the female doctorally prepared nurse in caring for infertile women. Clin Nurse Spec 1993; 7: 8-11.
- Barber D. The extended role of the nurse: practical realities. Hum Fétil (Camb) 2002; 5: 13-6.
- Elder KT. Laboratory techniques: oocyte collection and embryo culture. In: Brinsden PR, Rainsbury PA, eds. A textbook of In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction. Parthenon Publishing, 2005:185-201.
- ACE, Association of Clinical Embryologists. Accreditation Standards and Guidelines for IVF Laboratories, 2003. <http://ace.ivf.net/ace/accred.htm>
- Aguilar J, Castilla JA, Magan R, Ortiz A, González E, Ortiz-Galisteo JR, Peralta L. Recursos físicos en el laboratorio de Reproducción Asistida. Análisis Comparativo de Guías de Sociedades Científicas. ASEBIR 2004; 9: 24-6.
- De los Santos MJ, Cobo A, Ruiz A, Romero JL, Galián A, Pellicer A, Remohí J. El nuevo laboratorio de Fecundación In Vitro, una "cleanroom". In: Remohí J, Pellicer A, Simón C, Navarro J, eds. Reproducción Humana. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España, S.A.U, 2002:431-5.
- von Wyl S, Bersinger NA. Air quality in the IVF laboratory: results and survey. J Assist Reprod Genet 2004; 21: 283-4.
- Edwards RG, Brody SA. Human fertilisation in the laboratory. In: Edwards RG, Brody SA, eds. Principles and Practice of Assisted Human Reproduction. Philadelphia: WB Saunders, 1995:351-413.
- George MA, Johnson MH. Cytoskeletal organization and zona sensitivity to digestion by chymotrypsin of frozen-thawed mouse oocytes. Hum Reprod 1993; 8: 612-20.
- Sun XF, Zhang WH, Chen XJ, Xiao GH, Mai WY, Wang WH. Spindle dynamics in living mouse oocytes during

- meiotic maturation, ageing, cooling and overheating: a study by polarized light microscopy. *Zygote* 2004; 12: 241-9.
23. Hegele-Hartung C, Schumacher A, Fischer B. Ultrastructure of preimplantation rabbit embryos exposed to visible light and room temperature. *Anat Embryol (Berl)* 1988; 178: 229-41.
 24. Van de Velde H, De Vos A, Joris H, Nagy ZP, Van Steirteghem. Effect of timing of oocyte denudation and micro-injection on survival, fertilization and embryo quality after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998; 13: 3160-4.
 25. Chedid S, Van den Abbeel E, Van Steirteghem AC. Effects of cryopreservation on survival and development of interphase- and mitotic-stage 1-cell mouse embryos. *Hum Reprod* 1992; 7: 1451-6.
 26. Han MS, Niwa K, Kasai M. Vitrification of rat embryos at various developmental stages. *Theriogenology* 2003; 59: 1851-63.
 27. Nedambale TL, Dinnyes A, Yang X, Tian XC. Bovine blastocyst development in vitro: timing, sex, and viability following vitrification. *Biol Reprod* 2004; 71: 1671-6.
 28. Matson P, Mehmet D, Mehta T. Managing the cryopreserved embryo bank. In: Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, eds. *Textbook of assisted reproductive techniques*. London: Taylor & Francis, 2004: 291-6.
 29. McLaughlin E. Cryopreservation and storage of spermatozoa. In: Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, eds. *Textbook of assisted reproductive techniques*. London: Taylor & Francis, 2004: 297-307.
 30. Mortimer D. Current and future concepts and practices in human sperm cryobanking. *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 134-51.
 31. Steyaert SR, Leroux-Roels GG, Dhont M. Infections in IVF: review and guidelines. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 432-41.
 32. Hargreave TB, Ghosh C. The impact of HIV on a fertility problems clinic. *J Reprod Immunol* 1998; 41: 261-70.
 33. Tomlinson M, Sakkas D. Is a review of standard procedures for cryopreservation needed? safe and effective cryopreservation-should sperm banks and fertility centres move toward storage in nitrogen vapour? *Hum Reprod* 2000; 15: 2460-3.
 34. Russell PH, Lyaruu VH, Millar JD, Curry MR, Watson PF. The potential transmission of infectious agents by semen packaging during storage for artificial insemination. *Anim Reprod Sci* 1997; 47: 337-42.
 35. Benifla JL, Letur-Konirsch H, Collin G, Devaux A, Kutten F, Madelenat P, Brun-Vezinet F, Feldmann G. Safety of cryopreservation straws for human gametes or embryos: a preliminary study with human immunodeficiency virus-1. *Hum Reprod* 2000; 15: 2186-9.
 36. Schaffer TW, Everett J, Silver GH, Came PE. Biohazard potential: recovery of infectious virus from liquid nitrogen of a virus repository. *Health Lab Sci* 1976; 13: 23-4.
 37. Jones SK, Darville JM. Transmission of virus particles by cryotherapy and multi-use caustic pencils: a problem to dermatologists? *Br J Dermatol* 1989; 121: 481-6.
 38. Bielanski A, Bergeron H, Lau PC, Devenish J. Microbial contamination of embryos and semen during long term banking in liquid nitrogen. *Cryobiology* 2003; 46: 146-52.
 39. Charles CR, Sire DJ. Transmission of papovavirus by cryotherapy applicator. *JAMA* 1971; 218: 1435.
 40. Tabrizi SN, Garland SM. Is cryotherapy treating or infecting? *Med J Aust* 1996; 16: 263.

Bibliografía adicional

- Cohen J, Gilligan A, Garrisi J. Setting up an ART laboratory. In: Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, eds. *Textbook of assisted reproductive techniques*. London: Taylor & Francis, 2004: 17-26.
- Elder KT. The clinical in vitro fertilization laboratory. In: *In Vitro Fertilization*. 2nd Edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2000: 109-127.
- Tedder RS, Zuckerman MA, Goldstone AH, Hawkins AE, Fielding A, Briggs EM, Irwin D, Blair S, Gorman AM, Patterson KG, et al. Hepatitis B transmission from contaminated cryopreservation tank. *Lancet* 1995; 346:137-40.