

IGENOMIX LABORATORY MANUAL DEL USUARIO



Table of Contents

Table of Contents	2
1 LABORATORIO IGENOMIX	4
1.1 <i>INTRODUCCIÓN</i>	4
1.2 <i>HORARIO DE APERTURA</i>	4
1.3 <i>DATOS DE CONTACTO</i>	4
1.4 <i>DIRECCIÓN DEL LABORATORIO</i>	5
2 ACTIVIDADES PRINCIPALES	6
2.1 <i>INFORMACIÓN GENERAL</i>	6
2.2 <i>PROCEDIMIENTO DE RECLAMACIONES</i>	6
2.3 <i>POLÍTICA DE LOS LABORATORIOS SOBRE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES</i>	6
2.4 <i>REQUISITOS PREVIOS PARA ENVIAR UNA MUESTRA</i>	7
2.5 <i>CRITERIOS DE LABORATORIO PARA LA ACEPTACIÓN Y EL RECHAZO DE LAS MUESTRAS</i>	7
2.6 <i>INSTRUCCIONES PARA CUMPLIMENTAR LA DOCUMENTACIÓN DE LA SOLICITUD</i>	8
3 SERVICIOS OFRECIDOS	9
3.1 <i>Test realizados in situ</i>	9
3.2 <i>TEST GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL PARA ENFERMEDADES MONOGÉNICAS (PGT-M)</i>	9
3.3 <i>Test genético preimplantacional para aneuploidías (Smart PGT-A)</i>	13
3.5 <i>Análisis de receptividad endometrial (ERA)</i>	21
3.6 <i>Análisis metagenómico del microbioma endometrial (EMMA)</i>	24
3.7 <i>Análisis de la endometritis crónica infecciosa (ALICE)</i>	27
3.8 <i>Test de aneuploidías en espermatozoides (SAT)</i>	29
3.9 <i>Test de restos abortivos (POC)</i>	30



3.10	<i>Test de restos abortivos no invasivo (niPOC)</i>	32
3.11	<i>Carrier Genetic Test (CGT)</i>	34
3.12	<i>NACE[®] y NACE[®]24</i>	36
3.13	<i>ZENIT BY NACE</i>	38
3.14	<i>Test de priorización embrionaria EMBRACE</i>	42
3.15	<i>Test de diagnóstico genómico de precisión (GPDx)</i>	44
3.16	<i>Test de diagnóstico INFERTILTY PANEL</i>	46
3.17	<i>Test de diagnóstico NBS (New Born Screening)</i>	48
3.18	<i>Test de diagnóstico Chromosomal MicroArray (CMA)</i>	50
4 CERTIFICACIÓN, ACREDITACIÓN Y PROGRAMAS DE EVALUACIÓN EXTERNA		52



1 LABORATORIO IGENOMIX

1.1 INTRODUCCIÓN

IGENOMIX LABORATORY (en adelante Igenomix), es un laboratorio de pruebas médicas privado (inscrita con el nº 10800 en el Registro Autonómico de Centros, Servicios y Establecimientos Sanitarios de la Comunidad Valencia) especializado en servicios de genética reproductiva, que forma parte del grupo Vitrolife con sede en Gotemburgo, Suecia.

En la actualidad, Igenomix realiza *in situ* los test que resumimos a continuación: Análisis de receptividad endometrial (ERA), Análisis metagenómico del microbioma endometrial (EMMA), Análisis de endometritis crónica infecciosa (ALICE), Test genético preimplantacional para enfermedades monogénicas (PGT-M), Test genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A) y Test genético preimplantacional para alteraciones estructurales (PGT-SR); Test de restos abortivos (POC); Test de restos abortivos no invasivo (niPOC). Test genético "Carrier Genetic Test" (CGT), Test de aneuploidías en espermatozoides (SAT), Test prenatales no invasivos (NACE®/NACE®24), Test de priorización embrionaria EMBRACE y test de diagnóstico genómico de precisión (GPDx). El laboratorio ofrece, además, otro tipo de pruebas especializadas *in situ* que pueden consultarse en el apartado 3.1 de este documento.

1.2 HORARIO DE APERTURA

Las instalaciones del laboratorio para la recepción de muestras están abiertas

+ de lunes a viernes de 8:00 a 18:00

El Servicio de Atención al Cliente está disponible

+ de lunes a jueves de 8:00 a 18:00

+ Para cualquier test NACE® de lunes a jueves de 8:00 a 20:00 y viernes de 8:00 a 19:00

1.3 DATOS DE CONTACTO

Datos de contacto para consultas generales

+ por correo electrónico a supportspain@igenomix.com

+ por tel.: +(34) 96.390.53.10 (ext 1)

Datos de contacto para solicitar el kit:

+ por correo electrónico a pickup@igenomix.com

+ por tel.: +34 96 502 34 60

Información ampliada específica para los test NACE® y NACE®24

+ por correo electrónico a nacespain@igenomix.com



+ por tel.: 900.849.300 / 900.846.500 (tenga en cuenta que los números de teléfono 900 solo funcionan para llamadas realizadas desde España), o bien (+34) 96.390.53.10 (ext 1)

1.4 DIRECCIÓN DEL LABORATORIO

IGENOMIX LABORATORY

Parque Tecnológico de Paterna

Calle Narcís Monturiol Estarriol nº11 Parcela B, Edificio Europark

46980 – Paterna. Valencia, ESPAÑA



2 ACTIVIDADES PRINCIPALES

2.1 INFORMACIÓN GENERAL

Todas las pruebas genéticas se llevan a cabo de la forma más adecuada desde el punto de vista clínico. En la página web de [IGENOMIX España](#) puede encontrar información adicional sobre las diferentes pruebas ofrecidas. Puede solicitar también información por correo electrónico a: supportspain@igenomix.com o nacespain@igenomix.com, este último específicamente para los test NACE[®]. Si prefiere contactarnos por teléfono puede utilizar el (+34) 96. 390.53.10 para información sobre cualquier test los productos. Si sólo información sobre los test NACE[®] puede contactarnos directamente en el 900.849.300 o 900.846.500 (tenga en cuenta que los números de teléfono 900 solo funcionan para llamadas directas desde España). Además, los test también pueden ser solicitados por nuestro portal de clínicas, una plataforma donde se pueden solicitar los test y también, tener acceso a los resultados de todos los informes, para más información, escribenos a supportspain@igenomix.com o llámanos al 96.390.53.10 (ext 1).

Los usuarios pueden obtener información adicional sobre la interpretación de los informes llamando al laboratorio (+34 96 390 53 10) y solicitando hablar con un responsable del test. Los usuarios disponen de asesoramiento clínico sobre la solicitud de exámenes y la interpretación de los resultados de los mismos.

2.2 PROCEDIMIENTO DE RECLAMACIONES

El laboratorio se compromete a prestar un servicio de la más alta calidad en todo momento para garantizar la seguridad de los pacientes y la satisfacción de sus clientes. Para tramitar una reclamación,

puede ponerse en contacto con nosotros a través de diferentes canales:

- + por correo electrónico: escribanos a supportspain@igenomix.com,
- + por teléfono: llámenos al +34 96.390.53.10 (ext. 1),
- + a través de nuestra sección de "solicitud de información"
- + a través del formulario de reclamaciones y la encuesta de satisfacción, ambos incluidos en la sección de Calidad y disponibles en nuestra página web.

Todas las reclamaciones serán respondidas en menos de 2 días hábiles. Tenga en consideración que, en función de la naturaleza de la reclamación, puede que la resolución efectiva de ésta requiera un plazo de tiempo superior.

2.3 POLÍTICA DE LOS LABORATORIOS SOBRE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

El laboratorio sigue unas políticas estrictas de gestión de la información y mantiene una infraestructura de protección de datos de acuerdo con el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo ("RGPD").



Puede encontrar más información sobre la Política de privacidad de Igenomix consulte la página web de [IGENOMIX España](#)

2.4 REQUISITOS PREVIOS PARA ENVIAR UNA MUESTRA

Dada la complejidad de las pruebas genéticas y las importantes repercusiones de los resultados de las mismas, estas deben ser prescritas por profesionales sanitarios competentes (generalmente médicos) y los resultados obtenidos deben interpretarse junto con otros datos clínicos, en el contexto general de una práctica médica dirigida por profesionales sanitarios.

Antes de hacer envíos, los usuarios deben completar el "Formulario de inscripción de la clínica" (para profesionales de la salud), o el "Formulario de inscripción del cliente" (para pacientes). Este se puede solicitar por correo electrónico a supportspain@igenomix.com. Una vez cumplimentado el formulario, debe ser devuelto por correo electrónico a supportspain@igenomix.com.

El Formulario de solicitud del test y el Formulario de consentimiento informado (si procede) deben cumplimentarse, introducirse en el sobre de respuesta que se proporciona e incluirse en la caja del kit junto con la muestra que se enviará al laboratorio.

Cualquier Formulario de solicitud del test o Consentimiento informado puede solicitarse por correo electrónico a supportspain@igenomix.com.

En el caso de los test ERA, EMMA, ALICE y ENDOMETRIO, estos formularios se encuentran impresos incluidos dentro del kit EndomeTRIO, suministrado para la realización de la toma de muestras.

Igenomix recomienda encarecidamente, antes de enviar las muestras, leer detenidamente las instrucciones del test. Estas se pueden encontrar en la página web de [IGENOMIX España](#) o pueden solicitarse a nuestro Servicio de Atención al Cliente por correo electrónico o por teléfono (ver sección 1.3). Estos documentos proporcionan información relevante sobre los requisitos de las muestras, la preparación del paciente, la documentación de las pruebas, la recogida de las muestras y el envío de las muestras para las diferentes pruebas ofrecidas.

2.5 CRITERIOS DE LABORATORIO PARA LA ACEPTACIÓN Y EL RECHAZO DE LAS MUESTRAS

Se podrán rechazar muestras en los siguientes casos:

- Muestras no acompañadas de su documentación (Formulario de solicitud del test y Consentimiento informado),
- La documentación de la muestra (Formulario de solicitud del test y Consentimiento informado) no se ha rellenado correctamente,
- Los campos obligatorios de la documentación de la muestra, identificados en los formularios con un asterisco (*), no se han rellenado,
- Falta la firma del paciente o del médico en el formulario de Solicitud del test y/o el Consentimiento informado



- Recipientes de muestra (generalmente tubos) mal etiquetados, sin etiquetar o dañados
- El uso de una versión desactualizada del Formulario de solicitud del test o del Consentimiento informado puede retrasar el informe o provocar el rechazo de la muestra
- Incumplimiento de los requisitos específicos de la prueba indicados en las instrucciones de la misma (por ejemplo, horarios específicos de recogida de muestras, cantidades mínimas de muestra, estado biológico específico del paciente, etc.)

2.6 INSTRUCCIONES PARA CUMPLIMENTAR LA DOCUMENTACIÓN DE LA SOLICITUD

Todos los formularios indican claramente los campos obligatorios que deben rellenarse. El Formulario de solicitud del test debe ser firmado por el médico remitente. El Formulario de consentimiento informado debe ser firmado por el paciente.

En la mayoría de los Test de Igenomix, el Formulario de solicitud del test y el Consentimiento informado se combinan en un mismo documento. En esos casos, puede encontrar las casillas de firma tanto del médico como del paciente al final del formulario combinado. Para los test de la familia PGT (PGT-A, PGT-SR y PGT-M) y algunos otros test, la casilla de firma para los pacientes se encuentra al final del Formulario de consentimiento informado.

Revise cuidadosamente los documentos asociados a cada test. Siéntase libre de contactar con el Servicio de Atención al Cliente de Igenomix si tiene alguna duda sobre la correcta cumplimentación de estos formularios.

Además, tenga en cuenta que no se aceptan solicitudes verbales.



3 SERVICIOS OFRECIDOS

3.1 Test realizados in situ

En la actualidad, el laboratorio realiza in situ los siguientes test: Test de diagnóstico genético preimplantacional para enfermedades monogénicas (PGT-M), Test genético preimplantacional para aneuploidías (Smart PGT-A), Test genético preimplantacional para alteraciones estructurales (PGT-SR), Análisis de receptividad endometrial (ERA), Análisis metagenómico del microbioma endometrial (EMMA); Análisis de endometritis crónica infecciosa (ALICE), Test genético "Carrier Genetic Test" (CGT), Test de aneuploidías en espermatozoides (SAT), Test de restos abortivos (POC), Non-invasive Products Of Conception (niPOC), Test prenatales no invasivos (NACE®/NACE®24), Test de priorización embrionaria EMBRACE y test de diagnóstico genómico de precisión (GPDx).

Además de los test anteriores, el laboratorio realiza *in situ* los siguientes test especializados:

- Pruebas citogenéticas: Diagnóstico prenatal rápido (QF-PCR)
- Estudios moleculares: Síndrome del X-frágil (expansión del CCG), Fibrosis quística (estudio de 50 mutaciones frecuentes); Microdeleciones del cromosoma Y; Análisis de protrombina (FII) G20210A; Análisis del factor V Leiden G1691A; Análisis del MTHFR C677T y A1298C; Hemocromatosis (mutaciones C282Y, H63D, S65C); Atrofia muscular espinal (deleción de exones 7/8)

Si necesita información adicional sobre nuestra cartera de test, póngase en contacto con nuestro Servicio de Atención al Cliente.

3.2 TEST GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL PARA ENFERMEDADES MONOGENICAS (PGT-M)

Descripción del test PGT-M:

El PGT-M se realiza sobre embriones obtenidos mediante reproducción asistida con el objetivo de comprobar la presencia de una determinada enfermedad monogénica o para comprobar la compatibilidad de HLA. El test PGT-M, que requiere analizar un pequeño número de células, identifica qué embriones presentan bajo riesgo de desarrollar la enfermedad a estudio. El objetivo del PGT-M es ayudar a las parejas tener descendencia libre de la enfermedad familiar y evitar la difícil decisión de tener que interrumpir un embarazo si se obtiene un resultado "positivo" a través del diagnóstico prenatal. El PGT-M se realiza mediante el uso de PCR.

Requisitos previos para aceptar un caso de PGT-M:

Antes de poder ofrecer el test PGT-M, serán remitidos al laboratorio de Igenomix los informes genéticos de la pareja afectada y, si procede, de otros miembros de la familia. El informe debe identificar claramente el gen y la mutación responsable de la enfermedad/trastorno que se analizará mediante PGT-M. También se requieren los antecedentes familiares relacionados con la enfermedad para evaluar el caso adecuadamente. Con esta información, Igenomix dará una respuesta sobre la viabilidad



técnica del PGT-M y solicitará las muestras necesarias para la prueba de estudio del PGT-M (pre-PGT-M). En algunos casos será necesario analizar el caso con un responsable del laboratorio. Las situaciones en las el PGT-M puede ser viable incluyen trastornos autosómicos dominantes, trastornos autosómicos recesivos, trastornos ligados al cromosoma X y compatibilidad HLA.

NOTA: El sexo del embrión se revelará cuando el PGT-M se realice para trastornos ligados al cromosoma X.

Requisitos de la muestra del test PGT-M:

Para el pre-PGT-M, se necesita un mínimo de 3 ml de sangre periférica (en tubo EDTA) o dos hisopos bucales (menos recomendable) de los futuros padres y de otros miembros de la familia. Una vez terminado el pre-PGT-M, el laboratorio comunicará a la clínica de FIV, por correo electrónico, si se puede ofrecer el PGT-M o no. Los pacientes podrán comenzar entonces el tratamiento para realizar el PGT-M.

Para el PGT-M, se requiere una biopsia de trofoectodermo de los embriones a estudio (biopsia en día 5/6 de desarrollo). Consulte con el laboratorio la posibilidad de realizar biopsia de día 3, si fuera necesario.

Las células de la biopsia se deben limpiar utilizando el medio de lavado (washing/loading buffer) suministrado por el laboratorio para eliminar cualquier fuente potencial de contaminación, y transferirse a un pequeño tubo de 0,2 ml suministrado por Igenomix. Las tapas de estos tubos se deben etiquetar con las iniciales de la paciente seguidas por el número del embrión. Los tubos de 0,2 ml se deben colocar en la gradilla refrigerada proporcionada por el laboratorio, que se introducirá en el sobre de plástico y dentro de la caja de transporte con los acumuladores de frío proporcionados por Igenomix.

La "Hoja de biopsia embrionaria" y el "Formulario de solicitud del test" (incluido en el kit suministrado y disponible en el sitio web de IGENOMIX España o solicitado por correo electrónico) deben ser cumplimentados y enviados con las muestras dentro de la caja de transporte o por correo electrónico al laboratorio. Puede encontrar y descargar más información sobre cómo preparar una muestra en la página web de IGENOMIX España o solicitarla por correo electrónico a nuestro Servicio de Atención al Cliente (ver sección 1.3).

Validación de usuario profesional para los test PGT ("DRY-RUN"):

Tras la inscripción de una nueva clínica (véase el apartado 2.4), recomendamos realizar una "validación" o "simulacro" con cada embriólogo que participe en la biopsia y tubing para el PGT-M. Este proceso tiene por objeto reducir la probabilidad de que surjan dificultades en los casos clínicos que puedan conducir a la imposibilidad de determinar un resultado para el embrión o los embriones analizados. Las instrucciones sobre cómo completar una "validación" se pueden solicitar por correo electrónico. Después del análisis se emite un informe de validación firmado por un responsable del laboratorio o por el director del Laboratorio.

Transporte de la muestra del PGT-M al laboratorio:

Para el estudio de PGT-M (pre-PGT-M), las muestras de sangre o los hisopos bucales se deben enviar al laboratorio por correo prioritario o mediante un servicio de paquetería



de confianza (DHL, UPS, etc.). La muestra debe embalarse de acuerdo con las directrices del ADR conocidas como P650, o "Instrucciones de embalaje P650" y etiquetar claramente como "muestra para diagnóstico UN3373" cuando la muestra no se entregue desde España (este servicio de paquetería no lo proporciona directamente Igenomix, sino que se subcontrata a una empresa logística externa). El transporte se realiza a temperatura ambiente. Recomendamos enviar las muestras con un acumulador de frío si la temperatura exterior supera los 35 °C. Evite congelar la muestra al introducir el acumulador de frío.

En el caso del **PGT-M**, la clínica debe informar al laboratorio antes de que la muestra esté lista e Igenomix se ofrecerá a organizar la recogida de la muestra. Para el envío, se debe utilizar el kit PGT proporcionado por Igenomix España, incluida la nevera. **Congele los acumuladores de frío, el soporte y las muestras para biopsia antes del envío.** La muestra se debe enviar al laboratorio por correo prioritario o mediante servicio de paquetería de confianza (DHL, UPS, etc.) y debe embalarse de acuerdo con las directrices del ADR conocidas como P650, o "Instrucciones de embalaje P650" y etiquetar claramente como "Exempt Human Specimen, UN3373" cuando la muestra no se entregue desde España (este servicio de paquetería no lo realiza Igenomix, sino que se subcontrata a una empresa logística externa).

Para más información sobre cómo enviar las muestras, revise las instrucciones del test incluidas en la página web de IGENOMIX España o póngase en contacto con el Servicio de Atención al Cliente de IGENOMIX España (ver sección 1.3).

Plazos de entrega del test PGT-M:

El médico que ha solicitado el test será quien reciba los resultados.

Los resultados del pre-PGT-M estarán disponibles **en 3 semanas** para las mutaciones comunes y en **6 semanas** para las mutaciones no frecuentes, contando a partir de la recepción de todas las muestras solicitadas por Igenomix.

Los resultados del PGT-M estarán disponibles **en 10 días hábiles** contando a partir de la recepción de las muestras por Igenomix.

Resultados del test PGT-M:

En el caso del pre-PGT-M se pueden obtener los siguientes resultados:

- Es posible ofrecer el PGT-M para la mutación familiar.
- No es posible ofrecer el PG-T-M para la mutación familiar.

Para el PGT-M se pueden obtener los siguientes resultados para cada embrión:

Herencia recesiva

- **No portador:** Embrión que no ha heredado ninguno de los "haplotipos a riesgo" de los progenitores. Este embrión tiene un riesgo reducido de verse afectado por la enfermedad genética indicada.
- **Portador:** Embrión que ha heredado uno de los "haplotipos a



riesgo" de los progenitores. Este embrión tiene un riesgo reducido de verse afectado por la enfermedad genética indicada. Consulte el informe genético original, a un médico genetista y/o a un asesor genético clínico para obtener información adicional sobre las posibles implicaciones, si las hubiera, del estado de portador.

- **A riesgo:** Embrión que ha heredado ambos "haplotipos de riesgo" de los progenitores. Este embrión está en riesgo de verse afectado por la condición genética indicada. Por favor, consulte el informe genético original, un genetista médico y/o un asesor genético clínico para obtener información adicional sobre las características clínicas de esta enfermedad. El PGT-M no puede determinar la presentación clínica ni la gravedad de los síntomas.

Herencia dominante

- **Bajo riesgo:** Embrión que no ha heredado el "haplotipo a riesgo". Este embrión tiene un riesgo reducido de verse afectado por la enfermedad genética indicada.
- **A riesgo:** Embrión que ha heredado el "haplotipo a riesgo". Este embrión está en riesgo de verse afectado por la condición genética indicada. Por favor, consulte el informe genético original, un médico genetista y/o un asesor genético clínico para obtener información adicional sobre las características clínicas de esta enfermedad. El PGT-M no puede determinar la presentación clínica ni la gravedad de los síntomas.

Herencia ligada al cromosoma X

- **Bajo riesgo:** Embrión que no ha heredado el "haplotipo a riesgo" de la madre. Este embrión tiene un riesgo reducido de verse afectado por la enfermedad genética indicada.
- **Portador:** Embrión que ha heredado el "haplotipo a riesgo" de la madre. La presentación clínica de los portadores de enfermedades ligadas al cromosoma X puede variar ampliamente. No se puede eliminar la posibilidad de que un portador presente algunos rasgos de la enfermedad debido a una inactivación sesgada del cromosoma X. Consulte el informe genético original, a un médico genetista y/o a un asesor genético clínico para obtener información adicional sobre las posibles implicaciones, si las hubiera, del estado de portador.
- **A riesgo:** Embrión que ha heredado el "haplotipo a riesgo" de la madre. Este embrión está en riesgo de verse afectado por la enfermedad genética indicada. Por favor, consulte el informe



genético original, un médico genetista y/o un asesor genético clínico para obtener información adicional sobre las características clínicas de esta condición. El PGT-M no puede determinar la presentación clínica o la gravedad de los síntomas. En el caso de afecciones con herencia ligada al cromosoma X dominante, los embriones masculinos y femeninos que hereden el haplotipo a riesgo estarán en riesgo de presentar síntomas.

ADN no detectado

No se ha detectado ADN, debido a la ausencia de ADN o a un ADN degradado.

No informativo

No se ha podido obtener un resultado fiable debido a factores como los alelos nulos (ADO), la contaminación parental/externa, la recombinación u otros.

3.3 Test genético preimplantacional para aneuploidías (Smart PGT-A)

Descripción del test Smart PGT-A:

El PGT-A es un test genético que se puede realizar en los embriones durante el tratamiento de FIV para detectar anomalías cromosómicas numéricas. Los embriones cromosómicamente normales tienen más probabilidades de implantar y desarrollarse a término. El PGT-A ayuda a los médicos y a los pacientes que se someten a la FIV a decidir qué embriones transferir. Este método, que solo requiere una pequeña cantidad de células, es exhaustivo, ya que analiza el número de copias cromosómicas de los 24 cromosomas mediante tecnología de secuenciación masiva (NGS, por sus siglas en inglés).

Requisitos previos para aceptar un caso de Smart PGT-A:

No se necesitan requisitos previos específicos para aceptar un caso. Las indicaciones específicas del test y la información clínica pertinente pueden comunicarse a través del formulario de solicitud del test.

Requisitos de la muestra del Smart PGT-A:

Para el PGT-A, se requiere una célula de día 3 de desarrollo embrionario (biopsia de blastómero) o 4-8 células de los días 5, 6 o 7 de desarrollo embrionario (biopsia de trofotodermo). Las células de la biopsia se deben limpiar utilizando el medio de lavado (washing/loading buffer) suministrado por el laboratorio para eliminar cualquier fuente potencial de contaminación, y transferirse a un pequeño tubo de 0,2 ml suministrado por Igenomix. Las tapas de estos tubos se deben etiquetar con las iniciales de la paciente seguidas por el número del embrión. Los tubos de 0,2 ml se deben colocar en la gradilla refrigerada proporcionada por el laboratorio, que se introducirá en el sobre de plástico y dentro de la caja de transporte con los acumuladores de frío proporcionados por Igenomix. Puede encontrar y descargar más información sobre cómo preparar una muestra en la



página web de Igenomix España o solicitarla por correo electrónico a nuestro Servicio de Atención al Cliente (ver sección 1.3).

La "Hoja de biopsia embrionaria" y el "Formulario de solicitud del test" (incluidos en el kit suministrado y disponible adicionalmente en el sitio web de Igenomix España o solicitado por correo electrónico) deben ser cumplimentados y enviados con las muestras dentro de la caja de transporte o por correo electrónico al laboratorio.

Validación de usuario profesional para los test PGT ("DRY RUN"):

Tras la inscripción de una nueva clínica (véase el apartado 2.4), antes del envío de casos clínicos de Smart PGT-A, recomendamos realizar una "validación" con cada embriólogo que participe en la biopsia/tubing embrionarios. Este proceso tiene por objeto reducir la probabilidad de que surjan dificultades en los casos clínicos que puedan conducir a la imposibilidad de determinar un resultado para el embrión o los embriones analizados. Las instrucciones sobre cómo completar una "validación" se pueden solicitar por correo electrónico. Después del análisis se emite un informe de validación firmado por un responsable del laboratorio o por el director del Laboratorio.

Transporte de la muestra del Smart PGT-A al laboratorio:

La clínica debe informar al laboratorio antes de que la muestra esté lista e Igenomix se ofrecerá a organizar la recogida de la muestra. Para el envío se debe utilizar el kit PGT proporcionado por Igenomix España, incluida la caja de transporte: **congele los acumuladores de frío, la gradilla refrigerada y las muestras de biopsia antes del envío.**

La muestra se debe enviar a Igenomix por correo prioritario o por un servicio de paquetería de confianza (DHL, UPS, etc.). Esta debe embalarse de acuerdo con las directrices ADR conocidas como P650, o "Instrucciones de embalaje P650" y etiquetar claramente como "Exempt Human Specimen. UN3373" cuando la muestra no se entregue desde España (este servicio de paquetería no lo realiza Igenomix, sino que se subcontrata a una empresa logística externa).

Para más información sobre cómo enviar las muestras, revise las instrucciones de la prueba incluidas en la página web de Igenomix España o póngase en contacto con el Servicio de Atención al Cliente de Igenomix España (ver sección 1.3).

Plazo de entrega de resultados del test Smart PGT-A:

El médico que ha solicitado la prueba será quien reciba los resultados.

Para las muestras del Smart PGT-A con **transferencia diferida** los resultados estarán disponibles **en 7 días hábiles** a partir de la recepción de las muestras por Igenomix España.

Para las muestras del Smart PGT-A con **transferencia en fresco** los resultados estarán disponibles **la mañana siguiente al día en que** Igenomix España reciba las muestras.

Resultados ofrecidos del test Smart PGT-A:

Igenomix España utiliza un algoritmo propio validado para el diagnóstico de aneuploidías



de cromosoma completo, deleciones/duplicaciones parciales y mosaicismo. Como resultado de la realización de este test, se pueden obtener los siguientes resultados para cada embrión:

- **Euploide:** cuando se detectan niveles de mosaicismo en la biopsia <30%, y no se detectan deleciones/duplicaciones parciales $\geq 10\text{Mb}$.
- **Mosaico:** Se define como mosaicismo la presencia de más de un tipo celular cromosómicamente diferente en un embrión. Un embrión es considerado mosaico cuando el nivel de aneuploidía observado en la biopsia sea mayor del 30% y menor del 70%. Los embriones serán reportados como “Mosaicismo de bajo grado” si el nivel de aneuploidías en la biopsia se encuentra entre el 30% y el 50% y como “Mosaicismo de alto grado” si el nivel de aneuploidías en la biopsia está entre 50% y 70%. Solo serán reportados los mosaicismos de alto grado para deleciones/duplicaciones parciales, y aneuploidías de los cromosomas sexuales.
- **Aneuploide:** cuando se detectan niveles de mosaicismo en la biopsia $\geq 70\%$, y/o deleciones/duplicaciones parciales $\geq 10\text{Mb}$ de tamaño.
 - o Anormal complejo: cuando son detectadas de 2 a 5 aneuploidías en la muestra proporcionada.
 - o Anormal caótico: Cuando se detectan 6 o más aneuploidías en la muestra proporcionada.
- **ADN no detectado:** cuando no se detecta suficiente ADN en la muestra.
- **No informativo:** cuando la calidad de la muestra no es óptima y conduce a un resultado de NGS por debajo de los umbrales de calidad requeridos.

Si no se solicita información sobre mosaicismo por parte del médico/usuario, el umbral entre euploide y aneuploide se considera al 50%. Por lo tanto, los embriones con niveles de mosaico inferiores al 50% se consideran euploides, y los embriones con niveles de mosaico $\geq 50\%$ se consideran aneuploides.

MitoScore: El test MitoScore se puede realizar adicionalmente sobre el ADN obtenido de la misma biopsia con objeto de identificar aquellos embriones que pudiesen tener una mayor viabilidad y capacidad de dar lugar a un embarazo. El contenido de ADN mitocondrial (MitoScore) se obtiene mediante la técnica de NGS, que permite obtener información tanto del ADN nuclear como del ADN mitocondrial.

Descripción del Test Smart PGT-A Plus: El Smart PGT-A Plus es un análisis opcional que incluye Smart PGT-A para el cribado de aneuploidías de 24 cromosomas, e incorpora el análisis de ploidía, análisis de parentesco, y contaminación. puede detectar triploidía, definida como la presencia de tres copias de cada cromosoma en lugar de las dos normales, y haploidía, definida como la presencia de una copia de cada cromosoma en lugar de las dos normales. La triploidía y la haploidía son incompatibles con un crecimiento y desarrollo normales. El Smart PGT-A Plus incluye el análisis de control de calidad (QC) adicional para los embriones que permite identificar el parentesco entre embriones hermanos dentro de una cohorte, y la presencia de contaminación con ADN externo. Este



análisis puede reducir el riesgo de errores en el diagnóstico, proporcionando más confianza en el proceso de FIV.

Plazo de entrega de resultados para el Smart PGT-A Plus:

El médico que ha solicitado la prueba será quien reciba los resultados.

Los resultados estarán disponibles para el Smart PGT-A Plus, en un **plazo** de 21 días hábiles.

Resultados ofrecidos para el test Smart PGT-A Plus:

De forma adicional a los resultados del Smart PGT-A, los siguientes resultados se proporcionan para cada embrión cuando se solicita el Smart PGT-A Plus (Ploidía y control de calidad):

Análisis de ploidía:

- **Haploide:** Mediante el análisis de ploidía se ha detectado un único haplotipo, consistente con un juego de cromosomas y un estado haploide (1N).
- **Triploide:** Mediante el análisis de ploidía se han detectado tres haplotipos, consistentes con 3 juegos de cromosomas y un estado triploide (3N).
- **No informativo para ploidía:** El análisis de ploidía no es informativo.

Resultados de análisis de control de calidad para el embrión:

- **Correcto:** No se observa contaminación de la muestra con ADN externo y el embrión muestra parentesco con otros embriones diploides de la cohorte.
- **Correcto*:** No se observa contaminación de la muestra con ADN externo pero el análisis de parentesco no se ha realizado. El análisis de parentesco entre hermanos no se realiza para embriones con ploidía no informativa, caóticos, haploides o triploides, o cuando hay un solo embrión diploide en la cohorte.
- **ADN externo:** se observa contaminación de la muestra con ADN externo.
- **Ausencia de parentesco:** indica que la muestra analizada no muestra relación de parentesco con otros embriones diploides de la cohorte.
- **No informativo:** el análisis de detección de contaminación con ADN externo y el análisis de parentesco entre hermanos dentro de una cohorte no es informativo.



- **N/A:** no aplicable. El análisis de parentesco entre hermanos y de contaminación no pueden realizarse cuando no se detecta suficiente ADN en el PGT-A.

3.4 Test genético preimplantacional para alteraciones cromosómicas estructurales (PGT-SR)

Descripción del test PGT-SR:

El PGT-SR es un test de diagnóstico genético para detectar desequilibrios cromosómicos específicos en embriones, derivados de alteraciones cromosómicas estructurales en los padres. La prueba también detecta las anomalías cromosómicas numéricas que no están asociadas con la alteración estructural del portador. Este método utiliza tecnología de secuenciación masiva (NGS, por sus siglas en inglés) para analizar los 24 cromosomas requiriendo de varias células de trofoectodermo de una biopsia de blastocistos. Actualmente, se ha validado el PGT-SR en Igenomix España para detectar anomalías cromosómicas $\geq 6\text{Mb}$.

Requisitos previos para aceptar un caso de PGT-SR:

Antes de planificar un ciclo de PGT-SR, la pareja deberá proporcionar el informe del cariotipo de la alteración estructural al médico prescriptor para que lo revise el personal de Igenomix, quien solicitará, si es necesario, un estudio pre-PGT-SR. El Pre-PGT-SR consiste en un estudio genético previo al inicio de un ciclo de PGT-SR. Este estudio se realiza en una muestra de ADN del portador de una alteración cromosómica estructural, para confirmar si es posible abordar el caso mediante el PGT-SR y establecer la estrategia de diagnóstico que se aplicará en el ciclo de PGT-SR.

Requisitos de la muestra del test PGT-SR:

Para el pre-PGT-SR (si se requiere), se necesitan 4 ml de sangre periférica (en tubos de EDTA o de heparina-litio, según lo solicitado por el personal de Igenomix al médico prescriptor) del portador de la alteración cromosómica estructural (u otros miembros de la familia si se requiere). Sobre la base del resultado del pre-PGT-SR, el laboratorio comunicará a la clínica de FIV por correo electrónico si se puede ofrecer el test PGT-SR o no.

Para el PGT-SR, se precisan de 4 a 8 células del día 5, 6 o 7 de desarrollo embrionario (biopsia de trofoectodermo). Las células de la biopsia se deben limpiar utilizando el medio de lavado (washing/loading buffer) suministrado por Igenomix para eliminar cualquier fuente potencial de contaminación y transferirse a un pequeño tubo de 0,2 ml suministrado por el Igenomix. La tapa de estos tubos se debe etiquetar con las iniciales de la paciente seguidas por el número del embrión. Los tubos de 0,2 ml se deben colocar en la gradilla refrigerada proporcionada por el laboratorio, que se introducirá en el sobre de plástico y dentro de la caja de transporte con los acumuladores de frío también proporcionados por el laboratorio.

Puede encontrar más información sobre cómo preparar una muestra en las "Instrucciones de lavado de tubos" que se pueden descargar de la página web de Igenomix España o



solicitar por correo electrónico. La "Hoja de biopsia embrionaria" y el "Formulario de solicitud del test" (incluidos en el kit suministrado y disponible adicionalmente en el sitio web de Igenomix España o solicitado por correo electrónico) deben ser cumplimentados y enviados con las muestras dentro de la caja de envío o por correo electrónico al laboratorio.

Validación de usuario profesional para los tests PGT-SR ("DRY-RUN"):

Tras la inscripción de una nueva clínica (véase el apartado 2.4), antes del envío de casos clínicos de PGT-A, recomendamos realizar una "validación" con cada embriólogo que participe en la biopsia/tubing embrionarios. Este proceso tiene por objeto reducir la probabilidad de que surjan dificultades en los casos clínicos que puedan conducir a la imposibilidad de determinar un resultado para el embrión o los embriones analizados. Las instrucciones sobre cómo completar una "validación" se pueden solicitar por correo electrónico. Después del análisis se emite un informe de validación firmado por un responsable del laboratorio o por el director del Laboratorio.

Transporte de la muestra del PGT-SR al laboratorio:

Para el estudio de PGT-SR (pre-PGT-SR), las muestras de sangre se deben enviar al laboratorio por correo prioritario o por un servicio de paquetería de confianza (DHL, UPS, etc.) y deben embalarse de acuerdo con las directrices del ADR conocidas como P650, o "Instrucciones de embalaje P650" y etiquetar claramente como "Exempt Human Specimen. UN3373" cuando la muestra no se entregue desde España (este servicio de mensajería no lo ofrece el laboratorio, sino que se subcontrata a una empresa logística externa). El transporte se realiza a temperatura ambiente. Recomendamos enviar las muestras con un acumulador de frío si la temperatura exterior supera los 35 °C. Evite congelar la muestra al introducir el bloque de gel frío.

En el caso del **PGT-SR**, la clínica debe informar al laboratorio antes de que la muestra esté lista e Igenomix se ofrecerá a organizar la recogida de la muestra. Para el envío se debe utilizar el kit PGT proporcionado por Igenomix España, incluida la caja de transporte: **congele los acumuladores de frío, la gradilla refrigerada y las muestras de biopsia antes del envío.**

La muestra se debe enviar al laboratorio por correo prioritario o por un servicio seguro similar (DHL, UPS, etc.) y debe embalarse de acuerdo con las directrices del ADR conocidas como P650, o "Instrucciones de embalaje P650" y etiquetar claramente como "Exempt Human Specimen UN3373" cuando la muestra no se entregue desde España (este servicio de paquetería no lo realiza Igenomix, sino que se subcontrata a una empresa logística externa).

Para más información sobre cómo enviar las muestras, revise las instrucciones de la prueba incluidas en la página web de Igenomix España o póngase en contacto con el Servicio de Atención al Cliente de Igenomix (ver sección 1.3).



Plazo de entrega de resultados del test PGT-SR:

El médico que ha solicitado la prueba será quien reciba los resultados.

Los resultados del pre-PGT-SR estarán disponibles **en 4 semanas** a partir de la recepción de las muestras por Igenomix.

Para las muestras del PGT-SR con transferencia diferida los resultados estarán disponibles **en 7 días hábiles** a partir de la recepción de las muestras por Igenomix.

Para las muestras del PGT-SR (solo translocación Robertsoniana) con **transferencia en fresco** los resultados estarán disponibles **a la mañana siguiente al día en que** Igenomix España reciba las muestras.

Resultados ofrecidos del PGT-SR:

Para el **pre-PGT-SR** hay dos resultados posibles:

- **se puede detectar** la alteración estructural que es objeto de estudio para el pre-PGT-SR, por lo que se puede ofrecer el PGT-SR.
- **no se puede detectar** la alteración estructural que es objeto de estudio para el pre-PGT-SR, por lo que no se puede ofrecer el PGT-SR.

Para el PGT-SR, Igenomix utiliza un algoritmo interno validado para aneuploidías cromosómicas completas, deleciones/duplicaciones parciales y mosaico. Se pueden obtener los siguientes resultados, como resultado de la realización de este test:

- **Normal-euploide/equilibrado:** cuando se detectan niveles de mosaicismo en la biopsia <30%, y no se detectan deleciones/duplicaciones parciales ≥6Mb de tamaño.
- **Mosaico:** Se define como mosaicismo la presencia de más de un tipo celular cromosómicamente diferente en un embrión. Un embrión es considerado mosaico cuando el nivel de aneuploidía observado en la biopsia sea mayor del 30% y menor del 70%. Los embriones serán reportados como "Mosaicismo de bajo grado" cuando tenga 30%-<50% de células aneuploides, o como "Mosaicismo de alto grado" cuando tenga ≥50%-<70% de células aneuploides. Solo se notificarán los mosaicismos elevados para las deleciones/duplicaciones parciales y las aneuploidías de los cromosomas sexuales. Los embriones que presentan otro cromosoma aneuploide uniforme nunca se notifican como mosaico, si no como anormal/aneuploide.
- **Anormal-aneuploide/desequilibrado:** Cuando se detectan los desequilibrios específicos (ganancias o pérdidas) derivados de la alteración cromosómica del portador como resultado de una desviación respecto a la referencia bioinformática.
- se notifican como aneuploide/desequilibrado. Si la clínica o el usuario solicitan la información sobre el mosaicismo, las muestras con mosaicismo se notifican con "mosaicismo de bajo grado" cuando la biopsia presenta 30%-<50% de células aneuploides, o "mosaicismo de alto grado" cuando la biopsia presenta ≥50 %-<70%



de células aneuploides. Los embriones que tienen otro cromosoma aneuploide uniforme nunca se notifican como mosaico sino como anormales/aneuploides

- **ADN no detectado:** cuando no se detecta suficiente ADN en la muestra.
- **No informativo:** cuando la calidad de la muestra no es óptima y conduce a un resultado de NGS por debajo de los umbrales de calidad requeridos.

Si no se solicita información sobre mosaicismo por parte del médico/usuario, el umbral entre euploide y aneuploide se considera al 50%. Por lo tanto, los embriones con niveles de mosaico inferiores al 50% se consideran euploides, y los embriones con niveles de mosaico $\geq 50\%$ se consideran aneuploides.

MitoScore: El test MitoScore se puede realizar adicionalmente sobre el ADN obtenido de la misma biopsia con objeto de identificar aquellos embriones que pudiesen tener una mayor viabilidad y capacidad de dar lugar a un embarazo. El contenido de ADN mitocondrial (MitoScore) se obtiene mediante la técnica de NGS, que permite obtener información tanto del ADN nuclear como del ADN mitocondrial.

Descripción del test PGT-SR Plus:

El PGT-SR Plus es un análisis opcional que incluye PGT-SR, e incorpora el análisis de ploidía, análisis de parentesco, y contaminación. Triploidía, (cuando hay un conjunto adicional de todos los cromosomas) y haploidía (cuando sólo hay un único conjunto de todos los cromosomas). son las anomalías de ploidía más comunes y son incompatibles con el crecimiento y el desarrollo normales. PGT-SR Plus incluye el análisis de control de calidad (QC) adicional para los embriones que permite identificar el parentesco entre embriones hermanos dentro de una cohorte, y la presencia de contaminación con ADN externo. Este análisis puede reducir el riesgo de errores en el diagnóstico, proporcionando más confianza en el proceso de FIV.

Plazo de entrega de resultados para el PGT-SR Plus:

El médico que ha solicitado la prueba será quien reciba los resultados.

Los resultados estarán disponibles para el PGT-SR Plus, en un **plazo** de 21 días hábiles.

Resultados ofrecidos para el test PGT-SR Plus:

De forma adicional a los resultados del PGT-SR, los siguientes resultados se proporcionan para cada embrión cuando se solicita el PGT-SR Plus (Ploidía y control de calidad):

Análisis de ploidía:

- **Haploide:** Mediante el análisis de ploidía se ha detectado un único haplotipo, consistente con un juego de cromosomas y un estado haploide (1N).
- **Triploide:** Mediante el análisis de ploidía se han detectado tres haplotipos, consistentes con 3 juegos de cromosomas y un estado triploide (3N).



- **No informativo para ploidía:** El análisis de ploidía no es informativo.

Resultados de análisis de control de calidad para el embrión:

- **Correcto:** No se observa contaminación de la muestra con ADN externo y el embrión muestra parentesco con otros embriones diploides de la cohorte.
- **Correcto*:** No se observa contaminación de la muestra con ADN externo pero el análisis de parentesco no se ha realizado. El análisis de parentesco entre hermanos no se realiza para embriones con ploidía no informativa, caóticos, haploides o triploides, o cuando hay un solo embrión diploide en la cohorte.
- **ADN externo:** se observa contaminación de la muestra con ADN externo.
- **Ausencia de parentesco:** indica que la muestra analizada no muestra relación de parentesco con otros embriones diploides de la cohorte.
- **No informativo:** el análisis de detección de contaminación con ADN externo y el análisis de parentesco entre hermanos dentro de una cohorte no es informativo.
- **N/A:** no aplicable. El análisis de parentesco entre hermanos y de contaminación no pueden realizarse cuando no se detecta suficiente ADN en el PGT-A.

3.5 Análisis de receptividad endometrial (ERA)

Descripción del test ERA:

Se cree que la falta de sincronización entre un embrión listo para implantar y un endometrio receptivo es una de las causas del fallo de implantación recurrente. ERA es una prueba que fue desarrollada y patentada en 2009 por Igenomix después de más de 10 años de investigación y desarrollo. El test ERA ayuda a evaluar la receptividad del endometrio de la mujer para tratar de identificar la "ventana de implantación" desde una perspectiva molecular. La prueba analiza los niveles de expresión de 248 genes vinculados al estado de receptividad del endometrio, empleando tecnología de secuenciación masiva (NGS por sus siglas en inglés) de RNA del tejido endometrial obtenido mediante una biopsia del fondo uterino. Tras el análisis, un predictor computacional específico clasifica las muestras según su perfil de expresión en la etapa endometrial correspondiente (proliferativo, pre-receptivo, receptivo, receptivo tardío o post-receptivo). Estos datos permitirán una transferencia embrionaria personalizada (pET), sincronizando la receptividad del endometrio con un embrión preparado para su implantación.



Requisitos previos para aceptar un caso de ERA:

No se necesitan requisitos previos específicos para aceptar un caso de ERA. Le recomendamos encarecidamente que lea con atención el "Manual de ERA-EMMA-ALICE" para obtener más información, además de las instrucciones específicas de los test ERA-EMMA-ALICE. Puede descargar estos documentos desde la web de Igenomix España (<https://www.igenomix.es>).

Requisitos de la muestra del test ERA:

Tejido endometrial (~70 mg o una pieza de tejido de ~7 mm de lado) colocado en un criotubo que contiene una solución estabilizadora de ARN (1,5 ml) proporcionada por Igenomix. El test ERA requiere una biopsia endometrial que debe realizarse el día LH+7/HCG+7 (ciclo natural) o el día P+5 (ciclo de tratamiento hormonal sustitutivo), o siguiendo el protocolo clínico habitual para transferencia de blastocistos. El criotubo que contiene la muestra se debe cerrar adecuadamente y agitar bien, después refrigerar (4-8 C°) durante un mínimo de 4 horas antes de su envío. Para el envío, el criotubo que contiene la biopsia endometrial se debe colocar dentro de un blíster como envase secundario.

Para obtener un resultado fiable, se deben seguir estrictamente las instrucciones del Manual ERA-EMMA-ALICE. Este documento puede descargarse del sitio web de Igenomix España (<https://www.igenomix.es>) o solicitarse por correo electrónico.

El "Formulario de solicitud del test" debe ser cumplimentado y enviado con la muestra dentro de la caja de envío.

Transporte de la muestra para el test ERA al laboratorio:

La clínica debe informar a Igenomix cuando una muestra esté lista e Igenomix se ofrecerá a organizar la recogida de la muestra. El transporte se lleva a cabo en kits personalizados facilitados por el laboratorio. El transporte se realiza a temperatura ambiente. Recomendamos enviar las muestras con un acumulador de frío si la temperatura exterior supera los 35 °C. Para mantener la estabilidad de la muestra, el transporte a temperatura ambiente no debe superar los 5 días para asegurar la acción conservadora del líquido en el criotubo.

Cuando la muestra no se entregue desde España (este servicio de mensajería no lo realiza directamente Igenomix, sino que se subcontrata a una empresa logística externa), se debe enviar al laboratorio por correo prioritario o por un servicio de paquetería de confianza (DHL, UPS, etc.) y debe embalarse de acuerdo con las directrices ADR conocidas como P650, o "Instrucciones de embalaje P650" y etiquetar claramente como "Exempt Human Specimen UN3373" .

Para más información sobre cómo enviar las muestras, revise las instrucciones de la prueba incluidas en la página web de Igenomix España o póngase en contacto con el Servicio de Atención al Cliente de Igenomix España (ver sección 1.3).



Plazo de entrega de resultados del test ERA:

El médico que ha solicitado la prueba recibirá los resultados **en 15 días naturales** a partir de la recepción de la muestra por parte de Igenomix.

Resultados del test ERA:

El resultado del test puede ser:

- + **Receptivo:** Este perfil de expresión génica es compatible con el de un endometrio receptivo normal. En este caso, recomendamos realizar una transferencia de blastocisto(s) siguiendo el mismo protocolo utilizado durante este test de Análisis de receptividad endometrial (ERA).
- + **Receptivo tardío:** Este perfil de expresión génica significa que el endometrio se encuentra al final de la etapa receptiva. En este caso, se recomienda adelantar 12 horas la transferencia de blastocisto en relación con el momento de la toma de la biopsia.
- + **Proliferativo:** Este perfil de expresión génica coincide con un endometrio en fase proliferativa. Se recomienda contactar con el laboratorio ERA para evaluar el tipo de protocolo en el que se ha realizado la biopsia endometrial.
- + **Pre-receptivo:** El perfil de expresión génica es compatible con un endometrio en fase pre-receptiva. Esto podría deberse a un desplazamiento de la ventana de implantación. Para su validación, se podría requerir realizar una nueva biopsia en el día indicado.
- + **Post-receptivo:** El perfil de expresión génica es compatible con un endometrio en fase post-receptiva. Esto podría deberse a un desplazamiento de la ventana de implantación. Para su validación, se debe realizar una nueva biopsia en el día indicado.
- + **No informativo:** El perfil de expresión génica no es compatible con ninguno de los perfiles presentes en el predictor ERA. Se recomienda contactar al laboratorio ERA para evaluar el protocolo en el que se realizó esta biopsia endometrial.
- + **ARN insuficiente:** No se ha podido determinar el perfil de expresión génica de la muestra analizada por falta de material genético. Es necesario evaluar una nueva biopsia endometrial.
- + **ARN no válido:** No se ha podido determinar el perfil de expresión génica de la muestra analizada por la baja calidad del material genético obtenido. Es necesario evaluar una nueva biopsia endometrial.

El informe de ERA para la mayoría de las muestras incluye una recomendación para realizar una transferencia de embriones personalizada (pET). Para algunos pacientes, como se ha indicado anteriormente, puede ser necesaria otra biopsia.



3.6 Análisis metagenómico del microbioma endometrial (EMMA)

Descripción del test EMMA:

El test EMMA proporciona información sobre la microbiota de una muestra del tejido endometrial mediante el análisis de un panel personalizado de bacterias. Incluye información sobre *Lactobacillus* y bacterias potencialmente patógenas del tracto reproductivo, algunas de las cuales pueden estar relacionadas con la Endometritis Crónica (EC). Este método se basa en la detección del ADN bacteriano mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), que se traduce en diferentes perfiles que se han relacionado con el éxito del embarazo.

Igenomix se reserva el derecho de análisis de las muestras de EMMA mediante la tecnología NGS, previo aviso e información al cliente.

EMMA puede ser beneficioso para cualquier mujer que busque conseguir un embarazo, especialmente aquellas con fallo de implantación recurrente y pérdidas de embarazo recurrentes, analizando el entorno microbiano de la cavidad uterina incluyendo los patógenos bacterianos que más frecuentemente causan Endometritis Crónica (EC). El test EMMA incluye siempre al test ALICE.

Requisitos de la muestra para test EMMA:

Una sola biopsia endometrial es suficiente para la prueba EndomeTRIO (incluye ERA, EMMA y ALICE). Si en la clínica el protocolo estándar ERA incluye doble biopsia, tenga en cuenta que el análisis del microbioma se realizará sólo en la primera biopsia. Si se solicita una prueba ERA, la biopsia endometrial debe tomarse de acuerdo con las especificaciones de ERA, proporcionadas en el manual EndomeTRIO (120 horas de exposición a la progesterona en un ciclo de THS o 168 horas después de la administración de hCG en un ciclo natural, o siguiendo el protocolo de rutina para transferencia de blastocistos). Es fundamental controlar adecuadamente la progesterona endógena asegurándose de que los niveles sean <1ng/ml en las 24 horas previas a la primera toma de progesterona exógena.

Si sólo se solicita el test EMMA, la biopsia endometrial puede tomarse siguiendo el mismo protocolo que para ERA o entre los días 15 y 25 de un ciclo natural (sólo para pacientes con ciclos regulares entre 26-32 días). Si la paciente no tiene ciclos regulares, recomendamos realizar un ciclo de THS y tomar la muestra durante los días de exposición a progesterona (preferentemente en día P+5). Alternativamente, la biopsia puede recogerse mientras la paciente toma píldoras anticonceptivas orales (ACO) entre los días 14 y 21 de píldoras activas (si la paciente toma píldoras placebo) o desde el día 14 en adelante si toma píldoras activas de forma continuada (nota: dado que no todos los ACO son válidos para el test EMMA, recomendamos que lo verifique con nuestros especialistas antes de programar la biopsia).

La biopsia endometrial debe tomarse del fondo uterino. El tamaño de la muestra debe ser de aproximadamente 70 mg y no superar la línea blanca marcada en el criotubo suministrado por Igenomix. Las muestras de mayor tamaño pueden evaluarse para determinar si el material genético se ha conservado correctamente. En caso contrario, se solicitará una nueva muestra. Asegúrese de que la muestra está compuesta de tejido



endometrial y no únicamente de sangre o moco. Etiquete el criotubo con el nombre completo de la paciente, su fecha de nacimiento y la fecha de la biopsia. Dado que el microbioma puede fluctuar con el tiempo, las muestras deben enviarse lo antes posible, tras el periodo mínimo de refrigeración de 4 horas. El "Test Requisition Form" (puede encontrarse en el kit o solicitarse por correo electrónico) debe cumplimentarse e introducirse en el kit.

Transporte de la muestra EMMA al laboratorio:

La clínica debe informar a Igenomix cuando una muestra esté lista e Igenomix se ofrecerá a organizar la recogida de la muestra. El transporte se llevará a cabo en kits personalizados facilitados por el laboratorio. El transporte se realiza a temperatura ambiente. Recomendamos enviar las muestras con un acumulador de frío si la temperatura exterior supera los 35°C. Para mantener la estabilidad de la muestra, el transporte a temperatura ambiente no debe superar los 5 días para asegurar la acción conservadora del líquido en el criotubo.

Cuando la muestra no se entregue desde España (este servicio de mensajería no lo realiza directamente Igenomix, sino que se subcontrata a una empresa logística externa), se debe enviar al laboratorio por correo prioritario o por un servicio de paquetería de confianza (DHL, UPS, etc.) y debe embalarse de acuerdo con las directrices ADR conocidas como P650, o "Instrucciones de embalaje P650" y etiquetar claramente como "Exempt Human Specimen UN3373".

Para más información sobre cómo enviar las muestras, revise las instrucciones de la prueba incluidas en la página web de Igenomix o póngase en contacto con el Servicio de Atención al Cliente de Igenomix (ver sección 1.3).

Plazo de entrega de resultados del test EMMA:

El médico que ha solicitado la prueba recibirá los resultados en 15 días naturales desde la recepción de la muestra por parte de Igenomix.

Resultados del test EMMA:

El informe EMMA proporcionará información sobre la salud microbiana general de la cavidad uterina. Esto incluye:

- Una tabla que muestra los rangos de referencia para 4 especies de *Lactobacilli* (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* y *L. jensenii*) y los valores obtenidos en la muestra endometrial.
- Una tabla que muestra los rangos de referencia para 16 especies de patógenos comunes del tracto reproductivo (*Actinomyces israelii*, *Atopobium vaginae*, *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium spp*, *Clostridium sordelii*, *Fusobacterium nucleatum*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Mobiluncus spp*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*, *Sneathia spp* y *Treponema pallidum*) y los valores obtenidos en la muestra endometrial.



- Una tabla con los resultados de ALICE, que muestra los rangos de referencia para 10 especies de patógenos más a menudo causantes de endometritis crónica (EC) (*Streptococcus agalactiae* (grupo B) y *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*) y los valores obtenidos en la muestra endometrial.
- *Lactobacillus* es la bacteria predominante en el tracto reproductivo de las mujeres en edad reproductiva. Si al menos una de las especies de *Lactobacillus* se encuentra dentro del intervalo de referencia, se considera un resultado normal. Se considerará que los niveles de *Lactobacillus* están fuera del rango de referencia cuando no se detecten o presenten valores por debajo del rango de referencia establecido.
- En caso de que se detecte ADN de *Haemophilus ducreyi*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* y/o *Chlamydia trachomatis* en la muestra endometrial, se recomendará una prueba confirmatoria adicional. Las infecciones causadas por estas bacterias son de notificación obligatoria a las Autoridades Sanitarias locales en los distintos países. En el caso de que se identifiquen estos patógenos, es responsabilidad del médico declarar estas infecciones.
- En caso de que se detecte ADN de *Actinomyces israelii*, *Clostridium sordelii* y/o *Fusobacterium nucleatum* en la muestra endometrial, se puede recomendar según el perfil endometrial una prueba confirmatoria adicional y el seguimiento por parte de un médico.
- Los valores de patógenos fuera del rango de referencia se identifican con un asterisco y se resaltan en negrita.
- El informe EMMA incluye una terapia sugerida (si fuera necesaria) teniendo en cuenta las bacterias detectadas fuera del rango de referencia, para lograr un tracto reproductivo dominado por *Lactobacillus*, aumentando las posibilidades de lograr el embarazo, como se describe en la literatura científica. No obstante, es profesional médico es quien debe considerar la posible prescripción de un tratamiento antibiótico y/o probiótico en conjunción con los hallazgos clínicos disponibles de cada paciente. En el caso de tratamiento antibiótico prescrito, se recomienda analizar una nueva biopsia tras su finalización para confirmar la normalización en los valores de los patógenos. La nueva muestra debe tomarse siguiendo el protocolo de análisis estándar.

En algunos otros casos, para algunas pacientes, puede ser sugerida la toma de otra biopsia.



3.7 Análisis de la endometritis crónica infecciosa (ALICE)

Descripción del test ALICE:

ALICE es un test molecular realizado mediante RT-PCR, que detecta la presencia de ADN de bacterias potencialmente patógenas que causan con mayor frecuencia la inflamación crónica del endometrio, conocida como Endometritis Crónica (EC). Esta enfermedad se ha relacionado con la infertilidad y las complicaciones obstétricas.

Igenomix se reserva el derecho de análisis de las muestras de ALICE mediante la tecnología NGS, previo aviso e información al cliente.

ALICE puede ser útil para determinar qué bacterias patógenas están presentes en la cavidad uterina y cuáles pueden ser la causa de la endometritis crónica. Estos resultados pueden ayudar a determinar el tratamiento más adecuado para eliminar los posibles patógenos causantes de la enfermedad.

Requisitos de la muestra del ALICE:

Una sola biopsia endometrial es suficiente para el test EndomeTRIO (incluye ERA, EMMA y ALICE). Si en la clínica el protocolo estándar ERA incluye doble biopsia, tenga en cuenta que el análisis del microbioma se realizará sólo en la primera biopsia. Si se solicita una prueba ERA, la biopsia endometrial debe tomarse de acuerdo con las especificaciones del test ERA proporcionadas en el manual EndomeTRIO (120 horas de exposición a la progesterona en un ciclo de THS o 168 horas después de la administración de hCG en un ciclo natural o siguiendo el protocolo de rutina para transferencia de blastocistos). Es imprescindible controlar adecuadamente la progesterona endógena asegurándose de que los niveles sean <1ng/ml en las 24 horas previas a la primera toma de progesterona exógena.

Si sólo se solicita el test ALICE, la biopsia endometrial puede tomarse siguiendo el mismo protocolo que para ERA o entre los días 15 y 25 de un ciclo natural (sólo para pacientes con ciclos regulares entre 26-32 días). Si la paciente no tiene ciclos regulares, recomendamos realizar un ciclo de THS y tomar la muestra durante los días de exposición a progesterona (preferentemente en día P+5). Alternativamente, la biopsia puede recogerse mientras la paciente toma píldoras anticonceptivas orales (ACO) entre los días 14 y 21 de píldoras activas (si la paciente toma píldoras placebo) o desde el día 14 en adelante si toma píldoras activas de forma continuada (nota: dado que no todos los ACOs son válidos para el test ALICE, recomendamos que lo verifique con nuestros especialistas antes de programar la biopsia).

La biopsia endometrial debe tomarse del fondo uterino. El tamaño de la muestra debe ser de aproximadamente 70 mg y no superar la línea blanca marcada en el criotubo suministrado por Igenomix. Las muestras de mayor tamaño pueden evaluarse para determinar si el material genético se ha conservado correctamente. En caso contrario, se solicitará una nueva muestra. Asegúrese de que la muestra está compuesta de tejido endometrial y no únicamente de sangre o moco. Etiquete el criotubo con el nombre completo de la paciente, su fecha de nacimiento y la fecha de la biopsia. Dado que el microbioma puede fluctuar con el tiempo, las muestras deben enviarse lo antes posible,



tras el periodo mínimo de refrigeración de 4 horas. El "Test Requisition Form" (puede encontrarse en el kit o solicitarse por correo electrónico) debe cumplimentarse e introducirse en el kit.

Transporte de la muestra del ALICE al laboratorio:

La clínica debe informar a Igenomix cuando una muestra esté lista e Igenomix se ofrecerá a organizar la recogida de la muestra. El transporte se llevará a cabo en kits personalizados facilitados por el laboratorio. El transporte puede realizarse a temperatura ambiente. Recomendamos enviar las muestras con un acumulador de frío si la temperatura exterior supera los 35°C. Para mantener la estabilidad de la muestra, el transporte a temperatura ambiente no debe superar los 5 días para asegurar la acción conservadora del líquido en el criotubo.

Cuando la muestra no se entregue desde España (este servicio de mensajería no lo realiza directamente Igenomix, sino que se subcontrata a una empresa logística externa), se debe enviar al laboratorio por correo prioritario o por un servicio de paquetería de confianza (DHL, UPS, etc.) y debe embalarse de acuerdo con las directrices ADR conocidas como P650, o "Instrucciones de embalaje P650" y etiquetar claramente como "Exempt Human Specimen UN3373".

Para más información sobre cómo enviar las muestras, revise las instrucciones de la prueba incluidas en la página web de Igenomix o póngase en contacto con el Servicio de Atención al Cliente de Igenomix (ver sección 1.3).

Plazo de entrega de resultados del test ALICE:

El médico que ha solicitado la prueba recibirá los resultados **en 15 días naturales** desde la recepción de la muestra por parte de Igenomix.

Resultados del test ALICE:

El informe ALICE proporcionará información sobre las bacterias que con más frecuencia causan la inflamación crónica del endometrio, conocida como Endometritis Crónica (EC). Esto incluye:

- El informe ALICE muestra una tabla con los rangos de referencia para 10 especies de patógenos bacterianos del tracto reproductivo más frecuentemente relacionados con la endometritis crónica (*Streptococcus agalactiae* (grupo B) y *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*) y los valores obtenidos en la muestra endometrial. Los valores de patógenos fuera del intervalo de referencia se identifican con un asterisco y se resaltan en negrita.
- En caso de que *Neisseria gonorrhoeae* y/o *Chlamydia trachomatis* estén fuera del rango normal, se recomendará una prueba confirmatoria adicional. Las



infecciones causadas por estas bacterias son de notificación obligatoria a las Autoridades Sanitarias locales en los distintos países. En el caso de que se identifiquen estos patógenos, es responsabilidad del médico declarar estas infecciones.

- El informe ALICE incluye la terapia sugerida (si se necesita) teniendo en cuenta las bacterias detectadas fuera del rango de referencia, para aumentar las posibilidades de lograr un embarazo sano, tal como se describe en la literatura científica. No obstante, es el profesional médico es quien debe considerar la posible prescripción de un tratamiento antibiótico y/o probiótico en conjunción con los hallazgos clínicos disponibles de cada paciente. En el caso de tratamiento antibiótico prescrito, se recomienda además analizar una nueva biopsia tras su finalización para confirmar la normalización en los valores de los patógenos. La nueva muestra debe tomarse siguiendo el protocolo de análisis estándar.

En algunos otros casos, para algunas pacientes, puede ser sugerida la toma de otra biopsia.

3.8 Test de aneuploidías en espermatozoides (SAT)

Descripción del test SAT:

El test de aneuploidías en espermatozoides (SAT) es una prueba de diagnóstico que ayuda a evaluar la infertilidad masculina midiendo el porcentaje de espermatozoides con anomalías cromosómicas en una muestra de semen. El resultado del SAT proporciona una estimación del riesgo de transmisión de anomalías cromosómicas al embrión y a la posible descendencia. El test analiza específicamente los cromosomas que se observan con más frecuencia en los abortos espontáneos y en la descendencia afectada con anomalías cromosómicas (cromosomas 13, 18, 21, X e Y). El test utiliza la tecnología de Hibridación *in situ* Fluorescente (FISH).

Requisitos previos para aceptar un caso de SAT:

Antes de ofrecer un análisis SAT debido a un cariotipo anormal en el paciente, se requiere un "informe genético" que identifique claramente el cariotipo, y si es apropiado, un estudio del caso con un responsable del personal.

Antes de ofrecer un análisis SAT para muestras congeladas de eyaculado, testículo y epidídimo, se necesitará estudiar el caso con un responsable del personal para aclarar el protocolo de preprocesado de la muestra en el laboratorio remitente.

Requisitos de la muestra del SAT:

Muestras de eyaculado, epidídimo y testículo lavadas y suspendidas en medio de cultivo de espermatozoides dentro de un tubo cónico (Igenomix no proporciona el medio de cultivo).

Las instrucciones sobre cómo preparar una muestra están disponibles y se pueden descargar de la página web de Igenomix España o solicitarse por correo electrónico. El "Formulario de solicitud del test" (incluido en el kit suministrado y disponible adicionalmente



en el sitio web de Igenomix España o solicitado por correo electrónico) debe ser cumplimentado y enviado con la muestra dentro de la caja de envío.

Transporte de la muestra del SAT al laboratorio:

La clínica debe informar a Igenomix cuando una muestra esté lista e Igenomix se ofrecerá a organizar la recogida de la muestra. El transporte se llevará a cabo en kits personalizados facilitados por el laboratorio. El transporte se realiza a temperatura ambiente. Recomendamos enviar las muestras con un acumulador de frío si la temperatura exterior supera los 35 °C. Evite congelar la muestra al introducir el acumulador de frío.

Para garantizar la calidad de la muestra, recomendamos encarecidamente enviar las muestras de SAT a Igenomix dentro de los 3 días posteriores a la recogida de la muestra.

La muestra se debe enviar al laboratorio por correo prioritario o por un servicio de paquetería de confianza (DHL, UPS, etc.) y debe embalsarse de acuerdo con las directrices ADR conocidas como P650, o "Instrucciones de embalaje P650" y etiquetar claramente como "Exempt Human Specimen UN3373" cuando la muestra no se entregue desde España (este servicio de mensajería no lo realiza directamente Igenomix, sino que se subcontrata a una empresa logística externa).

Para más información sobre cómo enviar las muestras, revise las instrucciones de la prueba incluidas en la página web de Igenomix España, kits.igenomix.com, o póngase en contacto con el Servicio de Atención al Cliente de Igenomix España (ver sección 1.3).

Plazo de entrega de resultados del test SAT:

El médico que ha solicitado la prueba recibirá los resultados **en 10 días laborables** desde la recepción de la muestra por parte de Igenomix.

Resultados del test SAT:

Se pueden obtener los siguientes resultados, como resultado de la realización de este test:

- + **Normal:** la muestra contiene un porcentaje similar de espermatozoides anormales en comparación con un control interno.
- + **Anormal:** la muestra contiene un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de espermatozoides anormales en comparación con un control interno.

3.9 Test de restos abortivos (POC)

Descripción del test POC:

El POC es un test genético que puede proporcionar información para ayudar a determinar si la pérdida del embarazo fue causada por una anomalía cromosómica. El test POC, realizado en el tejido de los restos fetales, es muy completo ya que analiza los 24



cromosomas en busca de anomalías cromosómicas severas mediante tecnología de secuenciación masiva (NGS, por sus siglas en inglés).

Requisitos previos para aceptar un caso de POC:

No se necesitan requisitos previos específicos para aceptar un caso. Las indicaciones específicas del test y la información clínica pertinente pueden comunicarse en el formulario de solicitud del test.

Requisitos de la muestra del test POC:

Se requiere tejido de restos fetales. Se debe colocar una muestra de tejido de un tamaño mínimo de 3x3 mm, preferiblemente sin sangre, en un recipiente estéril para muestras (normalmente suministrado por Igenomix) y cubrirse con solución salina estéril.

Además, se requiere 4 ml de sangre periférica de la madre en tubo de EDTA (proporcionados por Igenomix), que será utilizado en caso necesario, para identificar presencia de contaminación materna en la muestra y presencia de poliploidía.

Las instrucciones sobre cómo preparar una muestra están disponibles y se pueden descargar de la página web de Igenomix España, en kits.igenomix.com, o solicitarse por correo electrónico. El "Formulario de solicitud del test" (incluido en el kit suministrado y disponible adicionalmente en el sitio web de Igenomix España o solicitado por correo electrónico) debe ser cumplimentado y enviado con la muestra dentro de la caja de envío suministrada.

Transporte de la muestra del POC al laboratorio:

La clínica debe informar a Igenomix España cuando una muestra esté lista e Igenomix se ofrecerá a organizar la recogida de la muestra. El transporte se llevará a cabo en kits personalizados facilitados por el laboratorio. El transporte se realiza a temperatura ambiente. Recomendamos enviar las muestras con un acumulador de frío si la temperatura exterior supera los 35 °C. Evite congelar la muestra al introducir el acumulador de frío.

La muestra se debe enviar al laboratorio por correo prioritario o por un servicio de paquetería de confianza (DHL, UPS, etc.) y debe embalarse de acuerdo con las directrices ADR conocidas como P650, o "Instrucciones de embalaje P650" y etiquetar claramente como "Exempt Human Specimen UN3373" cuando la muestra no se entregue desde España.

Para más información sobre cómo enviar las muestras, revise las instrucciones de la prueba incluidas en la página web de Igenomix España o póngase en contacto con el Servicio de Atención al Cliente de Igenomix España.

Plazo de entrega de resultados del test POC:

El médico que ha solicitado la prueba recibirá los resultados en 12 días laborables desde la recepción de la muestra por parte de Igenomix.



Resultados del test POC:

Se pueden obtener los siguientes resultados, como resultado de la realización de este test:

- **Normal:** cuando no se ha detectado aneuploidía o delección/duplicación parcial, y el análisis adicional de STR no identifica contaminación celular materna o poliploidía.
- **Anormal:** cuando se ha detectado aneuploidía o delección/duplicación parcial $\geq 10\text{Mb}$ de tamaño. Se proporciona información sobre la anomalía detectada.
- **Contaminación con células maternas:** cuando se ha obtenido un resultado femenino normal pero el análisis adicional de STR solo detecta origen materno de la muestra.
- **No informativo:** cuando la calidad de la muestra no es óptima y conduce a un resultado de NGS por debajo de los umbrales de calidad requeridos.

3.10 Test de restos abortivos no invasivo (niPOC)

Descripción del test niPOC:

A diferencia de las pruebas clásicamente utilizadas para el estudio de aneuploidías en restos fetales, en los que es necesario disponer de los mismos a través de tratamiento farmacológico o intervención quirúrgica (legrado), niPOC es una prueba no invasiva. niPOC utiliza la última tecnología de secuenciación masiva (NGS, por sus siglas en inglés) para analizar el ADN de la placenta en comparación con el ADN materno con el fin de detectar determinadas anomalías fetales con gran precisión y fiabilidad.

Requisitos previos del test niPOC para aceptar un caso:

Se necesitan requisitos previos específicos para aceptar un caso.

- Este test se recomienda para casos a partir de la semana 5 de embarazo. Todo caso que no cumpla este requisito puede ser rechazado.
- La muestra de sangre debe tomarse SIEMPRE antes de la evacuación uterina, y del tratamiento farmacológico (si es el caso).
- Este test se recomienda para casos en los que los padres o bien no conozcan su cariotipo, o el mismo sea normal. Para aquellos casos en los que se conozca y se comunique a nuestro laboratorio que el cariotipo de uno de los progenitores es anormal, el caso deberá ser evaluado de forma individual antes de ser aceptado.

Otras indicaciones específicas del test y la información clínica pertinente pueden comunicarse en el formulario de solicitud del test.

Requisitos de la muestra del test niPOC:

Recoger entre 1x7 ml (mínimo) y 1x10 ml (máximo) de sangre periférica materna en un tubo Streck, utilizando únicamente los materiales de recogida facilitados por el laboratorio en el kit niPOC suministrado.



Las instrucciones sobre cómo preparar una muestra están disponibles y se pueden descargar desde la página web de Igenomix, kits.igenomix.com, o solicitarse por correo electrónico. El "Formulario de solicitud del test" (incluido en el kit suministrado y disponible adicionalmente en el sitio web de Igenomix España o solicitado por correo electrónico) debe ser cumplimentado e introducido en el kit niPOC.

Transporte de la muestra del niPOC al laboratorio:

La clínica debe informar a Igenomix cuando una muestra esté lista e Igenomix se ofrecerá a organizar la recogida de la muestra. El transporte se llevará a cabo en kits personalizados facilitados por el laboratorio. El transporte se realiza a temperatura ambiente. Recomendamos enviar las muestras con un acumulador de frío si la temperatura exterior supera los 35 °C o si se envían fuera de España (envíos internacionales). Evite congelar la muestra al introducir el acumulador de frío.

No recomendamos el almacenamiento, tras la extracción, de las muestras durante más de 5 días a temperatura ambiente o 10 días cuando estén refrigeradas. Las muestras que hayan superado estos plazos llegar a Igenomix pueden ser rechazadas.

La muestra se debe enviar al laboratorio por correo prioritario o por un servicio de paquetería similar (DHL, UPS, etc.) y debe embalarse de acuerdo con las directrices ADR conocidas como P650, o "Instrucciones de embalaje P650" y etiquetar claramente como "Exempt Human Specimen UN3373" cuando la muestra no se entregue desde España (este servicio de mensajería no lo realiza directamente Igenomix, sino que se subcontrata a una empresa logística externa).

Para más información sobre cómo enviar las muestras, revise las instrucciones de la prueba incluidas en la página web de Igenomix o póngase en contacto con el Servicio de Atención al Cliente de Igenomix (ver sección 1.3).



Plazo de entrega de resultados de los test niPOC:

El médico que ha solicitado la prueba recibirá los resultados en 7 días laborables para niPOC desde la recepción de la muestra por parte de Igenomix.

Los resultados también se enviarán a los pacientes si se indicó la dirección de correo electrónico en el Formulario de solicitud del test.

Resultados del test niPOC:

Se pueden obtener los siguientes resultados, como resultado de la realización de este test

+ Normal: cuando no se ha detectado aneuploidía o delección/duplicación parcial.

+ Anormal: cuando se ha detectado aneuploidía o delección/duplicación parcial ≥ 7 Mb de tamaño. Se proporciona información sobre la anomalía detectada.

+ No informativo: No es posible ofrecer información sobre el estado cromosómico del embarazo a partir de la sangre materna debido a la calidad o cantidad inadecuadas del ADN fetal derivado

3.11 Carrier Genetic Test (CGT)

Descripción del test CGT:

CGT es una familia de pruebas genéticas diseñadas para detectar portadores de mutaciones patogénicas conocidas en genes de herencia recesiva y ligados a X. Un resultado "positivo" indica la presencia de una o más mutaciones en el individuo. En estos casos, recomendamos que el otro miembro de la pareja se realice pruebas similares antes de tener descendencia. También se pueden hacer el test a ambos miembros de la pareja simultáneamente.

Si ambos son portadores de una mutación en el mismo gen de herencia recesiva, existe un alto riesgo (25 %) de tener un hijo afectado por una enfermedad genética. En estos casos, hay opciones para reducir significativamente el riesgo de tener hijos/as afectados/as, como el PGT-M y la donación de gametos entre otras. También es posible concebir de forma natural y recurrir al diagnóstico prenatal. Un resultado negativo indica que la persona no es portadora de ninguna de las mutaciones estudiadas por el test. El test utiliza principalmente la tecnología de secuenciación masiva (NGS, por sus siglas en inglés), pero para algunos genes se utilizan otras tecnologías para detectar algunas mutaciones frecuentes no detectables mediante NGS.

Las listas de genes y mutaciones analizados por cada test están disponibles en la página web <https://cgt.igenomix.es>

Requisitos previos del test CGT para aceptar un caso:

No se necesitan requisitos previos específicos para aceptar un caso. Las indicaciones específicas del test y la información clínica pertinente pueden comunicarse en el formulario de solicitud del test.



Requisitos de la muestra del test CGT:

Se debe recoger un mínimo de 4 ml de SANGRE periférica en un tubo de EDTA, generalmente proporcionado por Igenomix.

Las instrucciones sobre cómo preparar una muestra están disponibles (véanse las Instrucciones de CGT) y se pueden descargar de la página web de Igenomix España, kits.igenomix.co, o solicitarse por correo electrónico. El "Formulario de solicitud del test" (incluido en el kit suministrado y disponible adicionalmente en el sitio web de Igenomix España o solicitado por correo electrónico) debe ser cumplimentado e introducido en el kit CGT.

Transporte de la muestra del CGT al laboratorio:

La clínica debe informar a Igenomix cuando una muestra esté lista e Igenomix se ofrecerá a organizar la recogida de la muestra. El transporte se llevará a cabo en kits personalizados facilitados por Igenomix. El transporte se realiza a temperatura ambiente. Recomendamos enviar las muestras con un acumulador de frío si la temperatura exterior supera los 35 °C. Evite congelar la muestra al introducir el acumulador de frío.

La muestra se debe enviar al laboratorio por correo prioritario o por un servicio de paquetería de confianza (DHL, UPS, etc.) y debe embalarse de acuerdo con las directrices ADR conocidas como P650, o "Instrucciones de embalaje P650" y etiquetar claramente como "Exempt Human Specimen UN3373" cuando la muestra no se entregue desde España (este servicio de mensajería no lo realiza directamente Igenomix, sino que se subcontrata a una empresa logística externa).

Para más información sobre cómo enviar las muestras, revise las instrucciones de la prueba incluidas en la página web de Igenomix España o póngase en contacto con el Servicio de Atención al Cliente de Igenomix España (ver sección 1.3).

Plazo de entrega de resultados del test CGT:

El médico que ha solicitado la prueba recibirá los resultados en 20 días laborables desde la recepción de la muestra por parte de Igenomix. Para algunos test de Compatibilidad de CGT pueden ser necesarios 3 días laborables adicionales.

Resultados del test CGT:

Se pueden obtener los siguientes resultados, como resultado de la realización de este test:

- **Un resultado positivo** del test indica la detección de una mutación o mutaciones en los genes analizados. Si un paciente y su pareja son ambos portadores de mutaciones en el mismo gen con herencia autosómica recesiva, existe un 25 % de probabilidad de que cualquier hijo que tengan juntos se vea afectado. Si una mujer es portadora de una mutación en un gen asociado a herencia ligada al cromosoma X, existe un 50 % de probabilidades de que los hijos varones que tenga puedan resultar afectados; por su parte, las hijas tendrán un 50 % de probabilidades de ser portadoras.
- **Un resultado negativo** indica que no se han detectado mutaciones en los genes



analizados. En el caso de los genes con un resultado negativo, el riesgo de que los hijos/as se vean afectados por los trastornos correspondientes disminuye significativamente en comparación con la población general.

3.12 NACE[®] y NACE[®]24

Descripción de los tests NACE[®] y NACE[®]24:

A diferencia del diagnóstico prenatal invasivo, que puede suponer un riesgo para un embarazo en curso, NACE[®] es una prueba de cribado genético prenatal no invasiva. NACE[®] utiliza la última tecnología de secuenciación masiva (NGS, por sus siglas en inglés) para analizar el ADN de la placenta en comparación con el ADN materno con el fin de detectar determinadas anomalías fetales con gran precisión y fiabilidad. Existen dos variantes del test realizadas *in situ* por Igenomix: NACE[®] y NACE[®]24.

NACE[®] está diseñado para detectar las trisomías fetales 21, 18, 13 y las aneuploidías de los cromosomas sexuales y NACE[®]24 está diseñado para detectar las aneuploidías de los cromosomas fetales y variaciones en el número de copia mayores de 7 Mb en los 24 cromosomas existentes.

Requisitos previos de NACE[®] y NACE[®]24:

Se necesitan requisitos previos específicos para aceptar un caso.

- Este test se recomienda para casos a partir de la semana 10 de embarazo. Todo caso que no cumpla este requisito será rechazado.
- Este test se recomienda para casos en los que los padres o bien no conozcan su cariotipo, o el mismo sea normal. Para aquellos casos en los que se conozca y se comunique a nuestro laboratorio que el cariotipo de uno de los progenitores es anormal, el caso deberá ser evaluado de forma individual antes de ser aceptado.

Otras indicaciones específicas del test y la información clínica pertinente pueden comunicarse en el formulario de solicitud del test.

Requisitos de las muestras de NACE[®] y NACE[®]24:

Recoger entre 1x7 ml (mínimo) y 1x10 ml (máximo) de sangre periférica materna en un tubo Streck, utilizando únicamente los materiales de recogida facilitados por el laboratorio en el kit NACE suministrado.

Las instrucciones sobre cómo preparar una muestra están disponibles y se pueden descargar desde la página web de Igenomix, kits.igenomix.com, o solicitarse por correo electrónico. El "Formulario de solicitud del test" (incluido en el kit suministrado y disponible adicionalmente en el sitio web de Igenomix España o solicitado por correo electrónico) debe ser cumplimentado e introducido en el kit NACE.



Transporte de la muestra del NACE[®] y el NACE[®]24 al laboratorio:

La clínica debe informar a Igenomix cuando una muestra esté lista e Igenomix se ofrecerá a organizar la recogida de la muestra. El transporte se llevará a cabo en kits personalizados facilitados por el laboratorio. El transporte se realiza a temperatura ambiente. Recomendamos enviar las muestras con un acumulador de frío si la temperatura exterior supera los 35 °C o si se envían fuera de España (envíos internacionales). Evite congelar la muestra al introducir el acumulador de frío.

No recomendamos el almacenamiento, tras la extracción, de las muestras durante más de 5 días a temperatura ambiente o 10 días cuando estén refrigeradas. Las muestras que hayan superado estos plazos llegar a Igenomix pueden ser rechazadas.

La muestra se debe enviar al laboratorio por correo prioritario o por un servicio de paquetería similar (DHL, UPS, etc.) y debe embalarse de acuerdo con las directrices ADR conocidas como P650, o "Instrucciones de embalaje P650" y etiquetar claramente como "Exempt Human Specimen UN3373" cuando la muestra no se entregue desde España (este servicio de mensajería no lo realiza directamente Igenomix, sino que se subcontrata a una empresa logística externa).

Para más información sobre cómo enviar las muestras, revise las instrucciones de la prueba incluidas en la página web de Igenomix o póngase en contacto con el Servicio de Atención al Cliente de Igenomix (ver sección 1.3).

Plazo de entrega de resultados de los test NACE[®]:

El médico que ha solicitado la prueba recibirá los resultados en 3 días laborables para NACE[®] y NACE24[®] desde la recepción de la muestra por parte de Igenomix.

Los resultados también se enviarán a los pacientes si se indicó la dirección de correo electrónico en el Formulario de solicitud del test.

Resultados del test NACE[®]:

Se pueden obtener los siguientes resultados, como resultado de la realización de este test

- + Alteración no detectada:** Se considera que el paciente tiene un riesgo bajo de padecer las enfermedades estudiadas.
- + Alteración detectada:** Se considera que el paciente tiene un riesgo alto de padecer las enfermedades notificadas con un valor predictivo positivo (VPP) muy alto.
- + Sospecha de alteración detectada:** Se considera que el paciente tiene un riesgo alto de padecer las enfermedades notificadas con un valor predictivo positivo (VPP) bajo.
- + No informativo:** No es posible ofrecer información sobre el estado cromosómico del embarazo a partir de la sangre materna debido a la calidad o cantidad inadecuadas del ADN fetal derivado.



+ Sexo del feto (cromosomas sexuales)

- En los embarazos únicos, se informa del sexo masculino o femenino
- En el caso de embarazos gemelares, se informa de la presencia o ausencia del cromosoma Y. Esta opción no está disponible para NACE[®]24

3.13 ZENIT BY NACE

Descripción del test ZENIT BY NACE[®]

Además de las condiciones citogenéticas cubiertas con el test NACE[®]24, el objetivo del test ZENIT BY NACE[®] es realizar un cribado de varios trastornos genéticos clínicamente relevantes que no se examinan con la tecnología actual empleada en pruebas prenatales no invasivas. Aunque la prevalencia de cada trastorno por separado es relativamente rara, la tasa acumulada de aparición de estas afecciones (~1%) es superior a la observada en el síndrome de Down. ZENIT BY NACE[®] está diseñado para detectar, por un lado, las mismas condiciones ya explicadas en el test NACE[®]24; y por otro lado y utilizando muestras de ADN de los padres, la presencia de mutaciones génicas autosómicas recesivas (mutaciones heredables), así como mutaciones en genes ligados al cromosoma X. Así, en resultados positivos para una misma mutación en ambos progenitores, el riesgo fetal de estar afecto se incrementa al 25% en el caso de mutaciones recesivas y hasta un 50% para mutaciones ligadas al cromosoma X cuando se trata de fetos masculinos. Por el contrario, en caso de obtener un resultado negativo para las afecciones examinadas se informará del riesgo residual de ser portador de la mutación(es) correspondientes. La lista de genes y mutaciones se encuentra disponible en <https://www.igenomix.es/servicios-pacientes/zenit/>.

Requisitos previos de ZENIT BY NACE[®]:

Se necesitan requisitos previos específicos para aceptar un caso.

- Este test se recomienda para casos a partir de la semana 10 de embarazo. Todo caso que no cumpla este requisito será rechazado.
- Este test se puede realizar en gestaciones derivadas de tratamientos de reproducción asistida siempre y cuando éstas se hayan realizado con gametos propios. En los casos de donación de gametos (ya sea ovocitos o semen), podrá realizarse, siempre y cuando se conozca la identidad de la o los donantes y nos puedan facilitar muestras de sangre de estos.
- Zenit by NACE puede realizarse en gestaciones gemelares. No obstante, el cribado de condiciones citogenéticas se restringirá a las condiciones evaluadas en el test NACE[®] básico.

Otras indicaciones específicas del test y la información clínica pertinente pueden comunicarse en el formulario de solicitud del test.



Requisitos de las muestras ZENIT BY NACE®

Para llevar a cabo el test ZENIT BY NACE® se precisa la recogida de una muestra de sangre materna en tubo Streck y una recogida de sangre materna y paterna en tubos EDTA.

Tubo Streck:

Recoger entre 1x7 ml (mínimo) y 1x10 ml (máximo) de sangre periférica materna en un tubo Streck, utilizando únicamente los materiales de recogida facilitados por el laboratorio en el kit NACE suministrado.

Tubo EDTA:

Se debe recoger un mínimo de 4 mL de sangre periférica de ambos progenitores en sendos tubos EDTA, generalmente facilitados por el laboratorio en el kit ZENIT BY NACE® suministrado.

Las instrucciones sobre cómo preparar las muestras están disponibles y se pueden descargar desde la página web de Igenomix, kits.igenomix.com, o solicitarse por correo electrónico. El "Formulario de solicitud del test" (incluido en el kit suministrado y disponible adicionalmente en el sitio web de Igenomix España o solicitado por correo electrónico) debe ser cumplimentado e introducido en el kit ZENIT BY NACE®.

Transporte de la muestra del ZENIT BY NACE® al laboratorio:

La clínica debe informar a Igenomix cuando una muestra esté lista e Igenomix se ofrecerá a organizar la recogida de la muestra. El transporte se llevará a cabo en kits personalizados facilitados por el laboratorio. El transporte se realiza a temperatura ambiente. Únicamente para el caso de los tubos Streck, recomendamos enviar las muestras con un acumulador de frío si la temperatura exterior supera los 35 °C o si se envían fuera de España (envíos internacionales). Evite congelar la muestra al introducir el acumulador de frío.

Para el caso de las muestras de sangre extraídas en tubo Streck, no recomendamos su almacenamiento durante más de 5 días a temperatura ambiente o 10 días cuando estén refrigeradas. Las muestras que hayan superado estos plazos llegar a Igenomix pueden ser rechazadas.

La muestra se debe enviar al laboratorio por correo prioritario o por un servicio de paquetería similar (DHL, UPS, etc.) y debe embalarse de acuerdo con las directrices ADR conocidas como P650, o "Instrucciones de embalaje P650" y etiquetar claramente como "Exempt Human Specimen UN3373" cuando la muestra no se entregue desde España (este servicio de mensajería no lo realiza directamente Igenomix, sino que se subcontrata a una empresa logística externa).

Para más detalle sobre cómo enviar las muestras, por favor revise las instrucciones incluidas en la página web de Igenomix o contacte con el Servicio de Atención al Cliente de Igenomix (ver sección 1.3).



Plazo de entrega de resultados del test ZENIT BY NACE®

La entrega de los informes del test ZENIT BY NACE® al médico prescriptor, se realizará de manera secuencial conforme se vayan obteniendo los resultados. Así, los resultados de las condiciones citogenéticas se entregarán en un plazo máximo de 3 días laborables desde la recepción de la muestra por parte de Igenomix. Sin embargo, los resultados de los análisis de las mutaciones heredables serán informados en un plazo de 15 días laborables. Un pequeño porcentaje de muestras pueden sufrir un retraso variable debido a causas imprevisibles. En caso de que ocurriera este hecho, se informará del retraso al correspondiente responsable clínico.

Los resultados también se enviarán a los pacientes si se indicó la dirección de correo electrónico en el Formulario de solicitud del test.

Resultados del test ZENIT BY NACE®

El informe del Zenit preliminar, en el que se incluirán únicamente los resultados del cribado de condiciones citogenéticas, estará constituido por:

- A) Una carátula con una clasificación del riesgo preliminar del embarazo, basado en los resultados del informe de cribado de condiciones citogenéticas.**

Así, si el resultado de este último ha sido de bajo riesgo para todas las condiciones evaluadas, la clasificación del embarazo será de BAJO RIESGO. No obstante, si se ha identificado alguna alteración, la clasificación será de ALTO RIESGO. En aquellos casos que hayan sido no informativos por baja fracción fetal, el resultado será no informativo y no se otorgará una clasificación del riesgo preliminar.

- B) Anexo I: Cribado de condiciones citogenéticas.**

Se pueden obtener los siguientes resultados, como resultado de la realización de este test

- + Alteración no detectada:** Se considera que el paciente tiene un riesgo bajo de padecer las enfermedades estudiadas.
- + Alteración detectada:** Se considera que el paciente tiene un riesgo alto de padecer las enfermedades notificadas con un valor predictivo positivo (VPP) muy alto.
- + Sospecha de alteración detectada:** Se considera que el paciente tiene un riesgo alto de padecer las enfermedades notificadas con un valor predictivo positivo (VPP) bajo.
- + No informativo:** No es posible ofrecer información sobre el estado cromosómico del embarazo a partir de la sangre materna debido a la calidad o cantidad inadecuadas del ADN fetal derivado.
- + Sexo del feto (cromosomas sexuales)**
 - En los embarazos únicos, se informa del sexo masculino o femenino



- En el caso de embarazos gemelares, se informa de la presencia o ausencia del cromosoma Y.

El informe del ZENIT BY NACE[®] final en el que se incluirán tanto los resultados del cribado de condiciones citogenéticas como el de mutaciones heredables estará constituido por:

- A) Una carátula con una clasificación del riesgo final del embarazo, basado en los resultados del informe de cribado de condiciones citogenéticas y mutaciones heredables.**

Así, si tanto los resultados del cribado de condiciones citogenéticas como el de mutaciones heredables se encuentran dentro de la normalidad, el embarazo será clasificado como BAJO RIESGO. Sin embargo, si alguno de los cribados es anormal (e.g. alteración o sospecha de alteración detectada en el caso de cribado de condiciones citogenéticas o matching positivo para el cribado de mutaciones heredables, la clasificación final del embarazo será de ALTO RIESGO.

- B) Un informe detallado del cribado de condiciones citogenéticas.**

Ver explicación anterior.

- C) Anexo II: constituido por el informe de matching de la pareja y los informes individuales de portadores para los genes incluidos en el ZENIT BY NACE[®]**

C1. Informe de matching

- **Un resultado positivo** del test indica que ambos progenitores son portadores de mutaciones en el mismo gen con herencia autosómica recesiva y que existe un 25 % de probabilidad de que cualquier hijo que tengan juntos se vea afectado. Si una mujer es portadora de una mutación en un gen asociado a herencia ligada al cromosoma X, existe un 50 % de probabilidades de que los hijos varones que tenga puedan resultar afectados; por su parte, las hijas tendrán un 50 % de probabilidades de ser portadoras.
- **Un resultado negativo** indica que los progenitores no son portadores de mutaciones en el mismo gen. En estos casos, el riesgo de que los hijos/as se vean afectados por los trastornos correspondientes disminuye significativamente en comparación con la población general.

C.2 Informes individuales de cada uno de los progenitores:

- **Un resultado positivo** del test indica la detección de una mutación o mutaciones en los genes analizados. Si un paciente y su pareja son ambos portadores de mutaciones en el mismo gen con herencia autosómica recesiva, existe un 25 % de probabilidad de que cualquier hijo que tengan juntos se vea afectado. Si una mujer es portadora de una mutación en un gen asociado a herencia ligada al cromosoma X, existe un 50 % de probabilidades de que los hijos varones que tenga puedan resultar afectados; por su parte, las hijas tendrán un 50 % de



probabilidades de ser portadoras.

- **Un resultado negativo** indica que no se han detectado mutaciones en los genes analizados. En el caso de los genes con un resultado negativo, el riesgo de que los hijos/as se vean afectados por los trastornos correspondientes disminuye significativamente en comparación con la población general.

3.14 Test de priorización embrionaria EMBRACE

Descripción del test EMBRACE:

El EMBRACE es un test genético que se puede realizar en el medio de cultivo en el que crecen los embriones durante el tratamiento de FIV y sirve para detectar anomalías cromosómicas numéricas. Los embriones cromosómicamente normales tienen más probabilidades de implantar y desarrollarse a término. El test EMBRACE ayuda a los médicos y a los pacientes que se someten a la FIV a priorizar qué embriones transferir en primer lugar en función de la probabilidad que tiene el medio de cultivo de ser euploide/normal. Este método, que solo requiere un pequeño volumen de medio de cultivo, es exhaustivo, ya que analiza el número de copias cromosómicas de los 24 cromosomas mediante tecnología de secuenciación masiva (NGS, por sus siglas en inglés).

Requisitos previos para aceptar un caso de EMBRACE:

No se necesitan requisitos previos específicos para aceptar un caso. Las indicaciones específicas del test y la información clínica pertinente pueden comunicarse a través del formulario de solicitud del test.

Requisitos de la muestra del EMBRACE:

Para el EMBRACE, se requiere un volumen de 4-15 microlitros de medio de cultivo en el que se han cultivado los embriones hasta el estado de blastocisto. El medio de cultivo aspirado debe transferirse a un pequeño tubo de 0,2 ml suministrado por Igenomix. Las tapas de estos tubos se deben etiquetar con las iniciales de la paciente seguidas por el número del embrión. Los tubos de 0,2 ml se deben colocar en la gradilla refrigerada proporcionada por el laboratorio, que se introducirá en el sobre de plástico y dentro de la caja de transporte con los acumuladores de frío proporcionados por Igenomix. Puede encontrar y descargar más información sobre cómo preparar una muestra en la página web de Igenomix España o solicitarla por correo electrónico a nuestro Servicio de Atención al Cliente (ver sección 1.3).

La "Hoja de aspiración de medio" y el "Formulario de solicitud del test" (incluidos en el kit suministrado y disponible adicionalmente en el sitio web de Igenomix España o solicitado por correo electrónico) deben ser cumplimentados y enviados con las muestras dentro de la caja de transporte o por correo electrónico al laboratorio.

Validación de usuario profesional para los test EMBRACE ("DRY RUN"):

Tras la inscripción de una nueva clínica (véase el apartado 2.4), antes del envío de casos clínicos de EMBRACE, recomendamos realizar una "validación" con cada Laboratorio de FIV. Este proceso tiene por objeto reducir la probabilidad de que surjan dificultades en los



casos clínicos que puedan conducir a la imposibilidad de determinar un resultado para los medios de cultivos analizados. Las instrucciones sobre cómo completar una "validación" se pueden solicitar por correo electrónico. Después del análisis se emite un informe de validación firmado por un responsable del laboratorio o por el director del Laboratorio.

Transporte de la muestra del EMBRACE al laboratorio:

La clínica debe informar al laboratorio antes de que la muestra esté lista e Igenomix se ofrecerá a organizar la recogida de la muestra. Para el envío se debe utilizar el kit EMBRACE proporcionado por Igenomix España, incluida la caja de transporte: **congele los acumuladores de frío, la gradilla refrigerada y las muestras de medio de cultivo antes del envío.**

La muestra se debe enviar a Igenomix por correo prioritario o por un servicio de paquetería de confianza (DHL, UPS, etc.). Esta debe embalarse de acuerdo con las directrices ADR conocidas como P650, o "Instrucciones de embalaje P650" y etiquetar claramente como "Exempt Human Specimen. UN3373" cuando la muestra no se entregue desde España (este servicio de paquetería no lo realiza Igenomix, sino que se subcontrata a una empresa logística externa).

Para más información sobre cómo enviar las muestras, revise las instrucciones de la prueba incluidas en la página web de Igenomix España o póngase en contacto con el Servicio de Atención al Cliente de Igenomix España (ver sección 1.3).

Plazo de entrega de resultados del test EMBRACE:

El médico que ha solicitado la prueba será quien reciba los resultados.

Las muestras del EMBRACE son siempre con **transferencia diferida y** los resultados estarán disponibles **en 7 días hábiles** a partir de la recepción de las muestras por Igenomix España.

Resultados ofrecidos del test EMBRACE:

Igenomix España utiliza un algoritmo propio validado para el diagnóstico de aneuploidías de cromosoma completo, deleciones/duplicaciones parciales. Este algoritmo determina la tasa de euploidía de cada embrión. Como resultado de la realización de este test, se establece un orden de prioridad basado en las diferentes tasas de euploidía obtenidas para cada medio de cultivo:

- **Normal/euploide:** cuando se observan dos copias para cada par de cromosomas y no se detectan deleciones/duplicaciones parciales $\geq 10\text{Mb}$.
- **Anormal/aneuploide:** cuando se detectan un número de copias alterado para uno o varios pares cromosómicos y/o se identifican deleciones/duplicaciones parciales $\geq 10\text{Mb}$ de tamaño. Existen diferentes combinaciones de anomalías cromosómicas y cada combinación va asociada a una tasa de euploidía diferente.
- **ADN no detectado:** cuando no se detecta suficiente ADN en la muestra.
- **No informativo:** cuando la calidad de la muestra no es óptima y conduce a un resultado de NGS por debajo de los umbrales de calidad requeridos.



En caso de medios de cultivo con ADN no-detectado o no informativos, la tasa de euploidía se determina en base al riesgo de aneuploidías asociado a la edad femenina.

3.15 Test de diagnóstico genómico de precisión (GPDx)

Descripción del test GPDx:

GPDx (Genomic Precision Diagnostic) es una familia de tests de diagnósticos moleculares basadas en diferentes metodologías (como por ejemplo NGS, MLPA, TP-PCR o mini secuenciación para determinar el probable origen genético que causa un fenotipo o condición determinada.

- **Target mutation:** La tecnología PCR y mini secuenciación se utiliza para determinar la presencia o ausencia de una mutación o variante genética específica.

- **MLPA:** La amplificación de sonda dependiente de ligación múltiple (MLPA) es un método que emplea un conjunto de sondas diseñadas a medida para regiones genómicas específicas de interés y se utiliza para detectar pequeñas anomalías cromosómicas específicas. Debido a esta capacidad, MLPA puede utilizarse en el diagnóstico molecular de enfermedades genéticas cuya patogénesis está relacionada con la presencia de deleciones o duplicaciones de genes específicos, como la atrofia muscular espinal o la distrofia muscular de Duchenne.

- **Expansiones:** La TP-PCR permite la identificación rápida de grandes repeticiones CAG patogénicas (expansiones). Debido a esta capacidad la TP PCR puede ser utilizada en el diagnóstico molecular de enfermedades genéticas cuya patogénesis está relacionada con la expansión debido a la repetición patogénica de tripletes patogénicos como la enfermedad de Huntington o el Síndrome X-frágil.

- **Paneles de Precisión por NGS:** Una prueba diagnóstica basada en NGS para estudiar enfermedades o condiciones que pueden asociarse a una lista concreta de genes (por ejemplo, Trastorno del Espectro de Noonan y RASopatías, Displasia Esquelética o Enfermedades de Almacenamiento Lisosomal).

- **WES (secuenciación del exoma completo) SOLO:** Prueba diagnóstica basada en NGS de la región codificante completa de todos los genes del Genoma Humano destinada a pacientes con un fenotipo complejo o inespecífico que no puede asociarse a una lista concreta de genes.

WES (secuenciación del exoma completo) TRIO: prueba diagnóstica basada en la NGS de la región codificante completa de todos los genes del genoma humano del paciente índice y sus progenitores. El análisis TRIO (padre, madre y paciente índice) puede mejorar el rendimiento diagnóstico permitiendo la identificación de variantes de novo para trastornos dominantes o heterocigotos compuestos para afecciones recesivas.



Requisitos de la muestra del test GPDx:

Para esta prueba se ofrecen varias alternativas de recogida de muestras: SALIVA, SANGRE periférica, CÉLULAS BUCALES o LÍQUIDO AMNIÓTICO

La muestra de SALIVA debe recogerse utilizando el tubo ORAGENE-DNA suministrado, incluido en la caja ORAGENE-DNA proporcionada por el laboratorio. Alternativamente, se requiere un mínimo de 1x 3ml de SANGRE periférica en un tubo EDTA, normalmente proporcionado por el laboratorio. La muestra de CÉLULAS BUCALES debe recogerse utilizando los dos hisopos bucales proporcionados por el laboratorio. Para el líquido amniótico se requiere un mínimo de 15 ml en un tubo estéril.

Las instrucciones sobre cómo preparar una muestra están disponibles y pueden descargarse del sitio web de Igenomix, kits.igenomix.com o solicitarse por correo electrónico. El "Test Requisition Form" (proporcionado dentro del kit suministrado y adicionalmente disponible en el sitio web de Igenomix o solicitado por correo electrónico) debe ser completado y colocado en el kit GPDx.

Transporte de la muestra del GPDx al laboratorio:

La clínica debe notificar a Igenomix cuándo estará lista una muestra, y el laboratorio se ofrecerá a organizar la recogida de muestras. El transporte se realizará en kits a medida proporcionados por el laboratorio. Envíe el kit a temperatura ambiente. Se recomienda enviar las muestras con un paquete de gel frío si la temperatura exterior supera los 35°C. Evite la congelación de la muestra al introducir el paquete de gel frío.

Para más detalles sobre el envío de las muestras revise las instrucciones del test incluidas en la página web de Igenomix o contacte con el servicio de atención al cliente de Igenomix (ver sección 1.3).

Plazo de entrega de resultados del test GPDx:

El clínico que haya solicitado la prueba recibirá los resultados dependiendo de la prueba contratada entre 25 y 30 días naturales después de la recepción de la muestra.

Target mutation: 25 días naturales

MLPA: entre 25 y 45 días naturales

Expansiones: entre 25 y 45 días naturales.

Paneles de precisión por NGS: 35 días naturales

WES (secuenciación del exoma completo) SOLO: 35 días naturales

WES (secuenciación del exoma completo) TRIO: 35 días naturales

Un pequeño porcentaje de muestras puede experimentar un retraso variable debido a causas imprevisibles. En este caso, se informará del retraso al responsable clínico correspondiente.



Resultados ofrecidos del test GPDx:

Como resultado de la realización de esta prueba se pueden obtener los siguientes resultados:

+ Resultado positivo: Se detecta la presencia de una o varias alteraciones consideradas como posibles causas de la sospecha diagnóstica que motivó el estudio. Este hallazgo confirma o aclara el diagnóstico.

+ Resultado no concluyente: Se detecta una o más alteraciones con evidencia insuficiente para determinar con seguridad la significación clínica definitiva (Variante de Significado Desconocido (VUS)). En algunos de estos casos podría ser necesaria la solicitud de pruebas adicionales o el estudio de otros miembros de la familia para confirmar si los hallazgos están relacionados o no con la sospecha diagnóstica que motivó el estudio.

+ Resultado negativo: No se han detectado alteraciones genéticas que puedan explicar la sospecha diagnóstica. Un resultado negativo no implica la ausencia de patología por causa genética, ya que depende de la amplitud de la prueba solicitada en función de la sospecha diagnóstica y de las limitaciones de la técnica utilizada.

+ Resultado no informativo: Excepcionalmente una contaminación de la muestra, la baja calidad o la escasa cantidad de la misma podrían determinar la no obtención de resultados.

+ Resultados incidentales/secundarios: En raras ocasiones, la prueba puede revelar un cambio genético importante que no está directamente relacionado con el motivo por el que se solicitó esta prueba. Por ejemplo, esta prueba puede proporcionar información sobre el riesgo de un individuo de padecer otras enfermedades genéticas. Esta información puede influir en las opciones de tratamiento del individuo y se divulga sobre la base del consentimiento informado proporcionado por el paciente.

3.16 Test de diagnóstico INFERTILITY PANEL

Descripción del test INFERTILITY PANEL:

Los INFERTILITY PANELS de Igenomix son un test de diagnóstico genético dirigido a pacientes infértiles (hombres o mujeres), es decir, pacientes con defectos de ovulación, hipogonadismo hipogonadotrópico, parámetros espermáticos anormales, trastornos del desarrollo sexual, pacientes de FIV con malos resultados debido a defectos de maduración ovocitaria o desarrollo embrionario, etc. Los paneles incluyen genes con variantes confirmadas asociadas a enfermedades relacionadas con trastornos monogénicos de la infertilidad por separado en hombres y mujeres. Los INFERTILITY PANELS de Igenomix pueden utilizarse para realizar un diagnóstico diferencial preciso y dirigido de la incapacidad para concebir, lo que en última instancia conduce a un mejor manejo clínico. Proporciona una evaluación exhaustiva y probatoria de las relaciones monogénicas gen-enfermedad en la infertilidad humana femenina y masculina y las diferencias en el desarrollo del sexo utilizando la secuenciación de próxima generación (NGS).



INFERTILITY PANELS. Requisitos de las muestras:

Existen dos opciones de recogida de muestras para esta prueba: SALIVA o, SANGRE PERIFÉRICA

La muestra SALIVA debe recogerse utilizando el tubo ORAGENE-ADN suministrado, incluido en la caja ORAGENE-ADN suministrada por el laboratorio. Alternativamente, se requiere un mínimo de 1x 3ml de SANGRE periférica en un tubo EDTA, normalmente proporcionado por el laboratorio.

Las instrucciones sobre cómo preparar una muestra están disponibles y pueden descargarse de la página web de Igenomix o solicitarse por correo electrónico. El "Test Requisition Form" (incluido en el kit suministrado y disponible adicionalmente en la web de Igenomix

Transporte de la muestra de INFERTILITY PANEL al laboratorio:

La clínica necesita notificar a Igenomix cuando una muestra estará lista, y el laboratorio se ofrecerá a organizar la recogida de la muestra. El transporte se realizará en kits a medida proporcionados por el laboratorio. Envíe el kit a temperatura ambiente. Recomendamos enviar las muestras con un paquete de gel frío si las temperaturas exteriores superan los 35°C. Evite congelar la muestra al introducir el paquete de gel frío.

Para más detalles sobre cómo enviar las muestras por favor revise las instrucciones del test incluidas en la página web de Igenomix o contacte con el servicio de Atención al Cliente de Igenomix (ver sección 1.3).

Tiempo de entrega del test Infertility Panel:

El clínico que haya solicitado el test recibirá los resultados en un plazo máximo de 30 días naturales desde la recepción de la muestra por parte de Igenomix.

Un pequeño porcentaje de muestras puede experimentar un retraso variable debido a causas imprevisibles. Si esto ocurriera, el responsable clínico correspondiente será informado del retraso.

Tiempo de entrega del test Infertility Panel:

El clínico que haya solicitado el test recibirá los resultados en un plazo máximo de 30 días naturales desde la recepción de la muestra por parte de Igenomix.

Un pequeño porcentaje de muestras puede experimentar un retraso variable debido a causas imprevisibles. Si esto ocurriera, el responsable clínico correspondiente será informado del retraso.

Informes de la prueba del test Infertility Panel:

Como resultado de la realización de esta prueba se pueden obtener los siguientes resultados:

- **Resultado positivo:** En el caso de una enfermedad dominante, un resultado positivo indicaría que se ha identificado una variante patogénica o probablemente patogénica en un gen que causa una enfermedad dominante relacionada con la infertilidad. En el caso



de una enfermedad recesiva, un resultado positivo indicaría que se han identificado al menos dos variantes patogénicas o probablemente patogénicas en un gen que causa una enfermedad recesiva relacionada con la infertilidad. En el caso de enfermedades ligadas al cromosoma X, las implicaciones clínicas de ser portador de una o más variantes patogénicas o probablemente patogénicas pueden diferir en hombres y mujeres.

- **Resultado negativo:** No se han identificado variantes patógenas o probablemente patógenas en ninguno de los genes estudiados. Un resultado negativo reduce, pero no elimina, la predisposición genética a padecer infertilidad. Esto se debe a las restricciones del conocimiento científico actual, así como a las limitaciones del estudio y de las técnicas utilizadas.

- **Resultado portador:** Se ha identificado una variante en estado heterocigoto en un gen implicado en el desarrollo de una enfermedad autosómica recesiva, o en una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X relacionada con la infertilidad si la paciente es mujer. Típicamente, la presencia de una variante causante de la enfermedad de infertilidad en el otro alelo del gen sería necesaria para que el paciente desarrolle síntomas compatibles con la enfermedad.

- **Resultado no informativo:** Excepcionalmente una contaminación de la muestra, baja calidad o escasa cantidad de la misma podría determinar que no se obtuvieran resultados.

3.17 Test de diagnóstico NBS (New Born Screening)

NBS test. Descripción

El NBS es una prueba de cribado genético dirigida a recién nacidos sanos, no es una prueba diagnóstica. Cualquier recién nacido que muestre síntomas de un trastorno o tenga antecedentes familiares de alguna de las enfermedades analizadas debe ser remitido a una prueba diagnóstica en lugar de a una prueba de cribado.

El objetivo de la prueba Igenomix-NBS es facilitar la detección precoz de más de 200 enfermedades genéticas potencialmente procesables y tratables, basándose en el análisis de variantes conocidas causantes de enfermedades en los 237 genes incluidos en la prueba.

Los genes analizados están asociados a trastornos metabólicos y del desarrollo, que pueden causar graves problemas de salud que pueden manifestarse a una edad temprana. Para muchos de estos trastornos, en ausencia de tratamiento, la gravedad de la afección aumenta significativamente con el tiempo, siendo los síntomas en muchos casos irreversibles.

Prueba NBS. Requisitos de las muestras:

Existen diferentes opciones de recogida de muestras para esta prueba: SANGRE PERIFÉRICA, TARJETA DE SANGRE o CÉLULA BUCAL.

Se requiere un mínimo de 1x 3ml de SANGRE periférica en un tubo EDTA, normalmente proporcionado por el laboratorio. La muestra de TARJETA DE SANGRE debe recogerse utilizando las tarjetas proporcionadas por el laboratorio. La muestra de CÉLULAS



BUCALES debe recogerse utilizando los dos hisopos bucales proporcionados por el laboratorio.

Las instrucciones sobre cómo preparar una muestra están disponibles y pueden descargarse del sitio web de Igenomix, kits.igenomix.com o solicitarse por correo electrónico. El "Formulario de solicitud de prueba" (incluido en el kit suministrado y disponible adicionalmente en la página web de Igenomix o solicitada por correo electrónico) deberá cumplimentarse y depositarse en el kit correspondiente.

Muestra de la prueba NBS. Transporte al laboratorio:

La clínica debe notificar a Igenomix cuándo estará lista una muestra, y el laboratorio se ofrecerá a organizar la recogida de la muestra. El transporte se realizará en kits a medida proporcionados por el laboratorio. Envíe el kit a temperatura ambiente. Recomendamos enviar las muestras con un paquete de gel frío si las temperaturas exteriores superan los 35°C. Evite congelar la muestra al introducir el paquete de gel frío.

Para más detalles sobre cómo enviar las muestras por favor revise las instrucciones del test incluidas en la página web de Igenomix o contacte con el servicio de Atención al Cliente de Igenomix (ver sección 1.3).

Tiempo de entrega de la prueba NBS:

El clínico que haya solicitado el test recibirá los resultados en un plazo máximo de 30 días naturales desde la recepción de la muestra por parte de Igenomix.

Un pequeño porcentaje de muestras puede experimentar un retraso variable debido a causas imprevisibles. Si esto ocurriera, el responsable clínico correspondiente será informado del retraso.

Informe de la prueba NBS:

Como resultado de la realización de esta prueba se pueden obtener los siguientes resultados:

A. Resultado positivo: En el caso de una enfermedad dominante, un resultado positivo indicaría que se ha identificado una variante patógena o probablemente patógena en un gen que causa una enfermedad dominante. En el caso de una enfermedad recesiva, un resultado positivo indicaría que se han identificado al menos dos variantes patogénicas o probablemente patogénicas en un gen que causa una enfermedad recesiva. En el caso de enfermedades ligadas al cromosoma X, las implicaciones clínicas de ser portador de una o más variantes patogénicas o probablemente patogénicas pueden diferir en hombres y mujeres.

B. Resultado negativo: No se han identificado variantes patógenas o probablemente patógenas en ninguno de los genes estudiados. Un resultado negativo reduce, pero no elimina, la predisposición genética a las enfermedades estudiadas. Esto se debe a las



restricciones del conocimiento científico actual, así como a las limitaciones del estudio y de las técnicas utilizadas.

C. Resultado portador: Se ha identificado una variante en estado heterocigoto en un gen implicado en el desarrollo de una enfermedad autosómica recesiva, o en una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X si el recién nacido es mujer. Normalmente, la presencia de una variante causante de la enfermedad en el otro alelo del gen sería necesaria para que el paciente desarrollara síntomas compatibles con la enfermedad. El resultado de portador sólo se comunicará si se ha solicitado explícitamente en el LFR (marcando la casilla de la página 1).

D. Resultado no informativo: Excepcionalmente, un resultado puede considerarse no informativo si los resultados de la secuenciación no son concluyentes. La causa más frecuente de este caso es la baja concentración de ADN de la muestra o la degradación de la misma debido a una mala manipulación, almacenamiento o transporte al laboratorio.

3.18 Test de diagnóstico Chromosomal MicroArray (CMA)

Descripción del test CMA:

CMA (Chromosomal MicroArray) es un test de diagnóstico molecular que pretende detectar cambios citogenéticos (aneuploidías, ploidías y deleciones o duplicaciones de diferentes tamaños, también conocidas como CNVs (del inglés Copy Number Variants) a nivel molecular. Determinan el probable origen genético que causa un determinado fenotipo. Se basa en la hibridación de DNA del probando y de un DNA referencia, para analizar a los individuos afectados por una condición genética y/o a los miembros de la familia en las diferentes etapas de la vida (desde la etapa prenatal hasta la edad adulta). La plataforma utilizada incluye su propio *software* de análisis.

Requisitos de la muestra del test CMA:

Para esta prueba se ofrecen diferentes alternativas de recogida de muestras: Biopsia corial, líquido amniótico o sangre periférica. En el caso de una biopsia corial, se sugiere un mínimo de 5-10mg de tejido enviado en un tubo estéril y sumergido en suero salino estéril, o PBS estéril. En el caso del líquido amniótico, se requiere un mínimo de 1x10ml de líquido claro (no hemático). En el caso de sangre periférica, se requiere un mínimo de 1x 3ml de sangre en un tubo EDTA, normalmente proporcionado por el laboratorio. En los casos prenatales, a parte de la muestra a analizar, se requerirá una muestra de sangre periférica materna para descartar la presencia de contaminación materna en la muestra de análisis.

Las instrucciones sobre cómo preparar una muestra están disponibles y pueden descargarse del sitio web de Igenomix o solicitarse por correo electrónico. El "Test Requisition Form" (proporcionado dentro del kit suministrado y adicionalmente disponible en el sitio web de Igenomix o solicitado por correo electrónico) debe ser completado y colocado en el kit GPDx.



Transporte de la muestra del CMA al laboratorio:

La clínica debe notificar a Igenomix cuándo estará lista una muestra, y el laboratorio se ofrecerá a organizar la recogida de muestras. El transporte se realizará en kits a medida proporcionados por el laboratorio. Envíe el kit a temperatura ambiente. Se recomienda enviar las muestras con un paquete de gel frío si la temperatura exterior supera los 35°C. Evite la congelación de la muestra al introducir el paquete de gel frío.

Para más detalles sobre el envío de las muestras revise las instrucciones del test incluidas en la página web de Igenomix o contacte con el servicio de atención al cliente de Igenomix (ver sección 1.3).

Plazo de entrega de resultados del test CMA:

El clínico que ha solicitado la prueba recibirá los resultados en un plazo de 20 días laborables desde la recepción de la muestra por parte de **Igenomix**.

Resultados ofrecidos del test CMA:

Como resultado de la realización de esta prueba se pueden obtener los siguientes resultados:

+ Resultado positivo: Se detecta la presencia de una o varias alteraciones consideradas como posibles causas de la sospecha diagnóstica que motivó el estudio. Este hallazgo confirma o aclara el diagnóstico.

+ Resultado no concluyente: Se detecta una o más alteraciones con evidencia insuficiente para determinar con seguridad la significación clínica definitiva (Variante de Significado Desconocido (VUS)). En algunos de estos casos podría ser necesaria la solicitud de pruebas adicionales o el estudio de otros miembros de la familia para confirmar si los hallazgos están relacionados o no con la sospecha diagnóstica que motivó el estudio.

+ Resultado negativo: No se han detectado alteraciones genéticas que puedan explicar la sospecha diagnóstica. Un resultado negativo no implica la ausencia de patología por causa genética, ya que depende de la amplitud de la prueba solicitada en función de la sospecha diagnóstica y de las limitaciones de la técnica utilizada.

+ Resultado no informativo: Excepcionalmente una contaminación de la muestra, la baja calidad o la escasa cantidad de la misma podrían determinar la no obtención de resultados.

+ Resultados incidentales/secundarios: En raras ocasiones, la prueba puede revelar un cambio genético importante que no está directamente relacionado con el motivo por el que se solicitó esta prueba. Por ejemplo, esta prueba puede proporcionar información sobre el riesgo de un individuo de padecer otras enfermedades genéticas. Esta información puede influir en las opciones de tratamiento del individuo y se divulga sobre la base del consentimiento informado proporcionado por el paciente.



4 CERTIFICACIÓN, ACREDITACIÓN Y PROGRAMAS DE EVALUACIÓN EXTERNA

El laboratorio de Igenomix España está certificado por CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments), desde el año 2018 (número ID CLIA 99D2146167), para los tests CGT y ERA, desde 2021 para el test SAT y desde 2022 para el test POC. Además, los test NACE 5C, ERA, SAT y POC están bajo el alcance de acreditación ISO 15189:2013 desde 2020 y el test GPDx desde 2022.

El laboratorio participa anualmente en evaluaciones externas de la calidad (también conocidas como pruebas de aptitud) con programas reconocidos internacionalmente y acreditados por la ISO 17025 u ofrecidos por las organizaciones CLIA o CAP.

Para algunos test, no se existe ningún programa de evaluación externa de la calidad. En estos casos, el laboratorio realiza una evaluación alternativa interna dos veces al año para proporcionar pruebas objetivas de la aceptabilidad de los resultados de los test.

Todos los test incluidos en los programas de certificación/acreditación participan en algún programa de evaluación (ya sean pruebas de aptitud o evaluaciones alternativas) que pueda contribuir a la evaluación continua de la fiabilidad de los test ofrecidos por Igenomix.

