

IGENOMIX LABORATORY MANUAL DEL USUARIO



Table of Contents

Table of Contents	2
1LABORATORIO 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
2ACTIVIDADES PRINCIPALES.....	5
2.1 <i>INFORMACIÓN GENERAL</i>	5
2.2 <i>PROCEDIMIENTO DE RECLAMACIONES.....</i>	5
2.3 <i>POLÍTICA DE LOS LABORATORIOS SOBRE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES</i>	6
2.4 <i>REQUISITOS PREVIOS PARA ENVIAR UNA MUESTRA</i>	6
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>	7
3SERVICIOS OFRECIDOS	8
3.1 <i>Test realizados in situ.....</i>	8
3.2 <i>TEST GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL PARA ENFERMEDADES MONOGÉNICAS (PGT-M).....</i>	8
3.3 <i>Test genético preimplantacional para aneuploidías (Smart PGT-A)</i>	12
3.5 <i>Análisis de receptividad endometrial (ERA)</i>	20
3.6 <i>Análisis metagenómico del microbioma endometrial (EMMA)</i>	22
3.7 <i>Análisis de la endometritis crónica infecciosa (ALICE)</i>	25
3.8 <i>Test de aneuploidías en espermatozoides (SAT)</i>	28
3.9 <i>Test de restos abortivos (POC)</i>	29



3.10	Carrier Genetic Test (CGT).....	31
3.11	Test de priorización embrionaria EMBRACE	33
4	CERTIFICACIÓN, ACREDITACIÓN Y PROGRAMAS DE EVALUACIÓN EXTERNA	35



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 genético "Carrier Genetic Test" (CGT), Test de aneuploidías en espermatozoides (SAT), Test de priorización embrionaria EMBRACE 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

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

+ 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. Si prefiere contactarnos por teléfono puede utilizar el (+34) 96. 390.53.10 para información sobre cualquier test los productos. 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](https://www.igenomix.es)

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](https://www.igenomix.es) 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), Test de priorización embrionaria EMBRACE

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

- 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; 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 embalsarse 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 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 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, ganancias/pérdidas segmentales 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 ganancias/pérdidas segmentales $\geq 10\text{Mb}$.
- **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%. Para las ganancias/pérdidas segmentales y las aneuploidías de los cromosomas sexuales sólo se notificarán los mosaicismos de alto grado. Los embriones con uno o más cromosomas con aneuploidía cromosómica completa no se considerarán como embriones mosaico sino como aneuploides.
- **Aneuploide:** cuando se detectan niveles de mosaicismo en la biopsia $\geq 70\%$, y/o ganancias/pérdidas segmentales $\geq 10\text{Mb}$ de tamaño.
 - o Aneuploide complejo: cuando son detectadas de 2 a 5 aneuploidías en la muestra proporcionada.
 - o 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 genético, y contaminación. Triploidía (cuando hay un juego de cromosomas adicional) y haploidía (cuando sólo hay un juego de cromosomas) son las anomalías de ploidía más comunes y son incompatibles con el crecimiento y el desarrollo normales. El Smart PGT-A Plus incluye un análisis de control de calidad (QC) adicional para los embriones, que permite identificar el parentesco genético 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, contaminación y control de cohorte embrionaria):

Análisis de ploidía:

- **Diploide:** El análisis de ploidía es consistente con 2 juegos de cromosomas y un estado diploide (2N).
- **Triploide:** El análisis de ploidía es consistente con 3 juegos de cromosomas y un estado triploide (3N).
- **Haploide:** El análisis de ploidía es consistente con 1 juego de cromosomas y un estado haploide (1N).
- **Ploidía no informativa:** El análisis de ploidía no es informativo.

Análisis de contaminación:

- **Contaminación detectada:** Se observa contaminación de la muestra con ADN exógeno.

Análisis de Control de Cohorte:

- **Consistente:** Se observa el parentesco genético esperado de la muestra con otros embriones de la cohorte, lo que sugiere que la muestra analizada pertenece a la cohorte de embriones de los pacientes.
- **Inconsistente:** No se observa el parentesco genético esperado de la muestra con otros embriones de la cohorte.
- **Control de cohorte no informativo:** El análisis de parentesco de la muestra con los otros embriones de la cohorte es no informativo.
- **No aplicable:** El análisis de parentesco de la cohorte embrionaria no se realiza en embriones haploides o triploides, en muestras con contaminación, cuando solo hay un embrión disponible para el análisis, o cuando no se detecta suficiente ADN para realizar el análisis.



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 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, ganancias/pérdidas segmentales y mosaico. Se pueden obtener los siguientes resultados, como resultado de la realización de este test:

- **Euploide/equilibrado:** cuando se detectan niveles de mosaicismo en la biopsia <30%, y no se detectan ganancias/pérdidas segmentales ≥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. Para las ganancias/pérdidas segmentales y las aneuploidías de los cromosomas sexuales sólo se notificarán los mosaicismos de alto grado. Los embriones con uno o más cromosomas con aneuploidía cromosómica completa no se considerarán como embriones mosaico sino como aneuploides.
- **Aneuploide:** cuando se detectan niveles de mosaicismo en la biopsia ≥70%, y/o ganancias/pérdidas segmentales ≥6Mb de tamaño.
 - o Aneuploide complejo: cuando son detectadas de 2 a 5 aneuploidías en la muestra proporcionada.
 - o Caótico: Cuando se detectan 6 o más aneuploidías en la muestra proporcionada.
- **Aneuploide/desequilibrado:** cuando se detectan los desequilibrios (ganancias o pérdidas cromosómicas) específicos derivados de la alteración cromosómica del portador.
- **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 mosaicismo inferiores al 50% se consideran euploides, y los embriones con niveles de mosaicismo $\geq 50\%$ 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 genético, y contaminación. Triploidía (cuando hay un juego de cromosomas adicional) y haploidía (cuando hay un único juego de cromosomas) son las anomalías de ploidía más comunes y son incompatibles con el crecimiento y el desarrollo normales. PGT-SR Plus incluye un análisis de control de calidad (QC) adicional para los embriones, que permite identificar el parentesco genético 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, contaminación y control de cohorte embrionaria):

Análisis de ploidía:

- **Diploide:** El análisis de ploidía es consistente con 2 juegos de cromosomas y un estado diploide (2N).
- **Triploide:** El análisis de ploidía es consistente con 3 juegos de cromosomas y un estado triploide (3N).
- **Haploide:** El análisis de ploidía es consistente con 1 juego de cromosomas y un estado haploide (1N).
- **Ploidía no informativa:** El análisis de ploidía no es informativo.

Análisis de contaminación:

- **Contaminación detectada:** Se observa contaminación de la muestra con ADN exógeno.

Análisis de Control de Cohorte:



- **Consistente:** Se observa el parentesco genético esperado de la muestra con otros embriones de la cohorte, lo que sugiere que la muestra analizada pertenece a la cohorte de embriones de los pacientes.
- **Inconsistente:** No se observa el parentesco genético esperado de la muestra con otros embriones de la cohorte.
- **Control de cohorte no informativo:** El análisis de parentesco de la muestra con los otros embriones de la cohorte es no informativo.
- **No aplicable:** El análisis de parentesco de la cohorte embrionaria no se realiza en embriones haploides o triploides, en muestras con contaminación, cuando solo hay un embrión disponible para el análisis, o cuando no se detecta suficiente ADN para realizar el análisis.

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 de 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 está indicado para paciente con fallo de implantación recurrente, aborto recurrente, sospecha de Endometritis Crónica (EC) o infecciones previas, analizando el entorno microbiano de la cavidad uterina incluyendo los patógenos bacterianos que más frecuentemente causan 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 EndomeTRIO, 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 el día hCG+0 (en ciclos naturales) o en las 24 horas previas a la primera toma de progesterona exógena (en ciclos HRT).

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, se podría controlar la ovulación y tomar la muestra entre LH/hCG+2 a LH/hCG+12, o entre Ov+1 a Ov+11. Otra opción es recolectar la muestra 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 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 embalsarse 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 información sobre la detección de ADN de *Lactobacillus* spp., así como de las especies *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* y *L. jensenii*.
- 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.
- En los casos en los que no se detectan patógenos fuera de su rango de referencia, si se detecta al menos una de las especies de *Lactobacillus* o *Lactobacillus* spp., esto se considera un resultado normal.
- 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 puede ser recomendada según cada caso particular.
- 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 endometrio libre de patógenos, 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 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 EndomeTRIO, 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 el día hCG+0 (en ciclos naturales) o en las 24 horas previas a la primera toma de progesterona exógena (en ciclos HRT).

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, se podría controlar la ovulación y tomar la muestra entre LH/hCG+2 a LH/hCG+12, o entre Ov+1 a Ov+11. Otra opción es recolectar la muestra 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 embalsarse 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 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, 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 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.

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 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:

Hay diferentes opciones de muestra para este test: SALIVA, SANGRE PERIFÉRICA o CÉLULAS BUCALES.

La muestra de SALIVA debe ser recolectada utilizando el tubo ORAGENE-DNA proporcionado, incluido en la caja ORAGENE-DNA que suministra el laboratorio. Alternativamente, se requiere un mínimo de 1x 3ml de SANGRE PERIFÉRICA en un tubo EDTA, habitualmente proporcionado por el laboratorio. La muestra de CÉLULAS BUCALES ha de ser recolectada utilizando los dos hisopos bucales proporcionados por el laboratorio.

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 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 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.



3.11 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 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 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.



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, ERA, SAT y POC están bajo el alcance de acreditación ISO 15189:2013 desde 2020, PGT-M desde 2024, PGT-A, SR & Ploidía desde 2025 y EMMA-ALICE (OpenArray) desde 2026.

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.

