

**RECOMENDACIONES en relación con
Enfermedades susceptibles de ser
consideradas entre los supuestos del artículo
12.1 de la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre
técnicas de reproducción humana asistida**

Aprobado por el Pleno el día 30 de abril de 2025



ÍNDICE

<i>ABREVIATURAS.....</i>	3
<i>JUSTIFICACIÓN.....</i>	5
<i>Enfermedades susceptibles de ser consideradas entre los supuestos del artículo 12.1 de la Ley 14/2006</i>	
1. <i>Situación Internacional y Evolución de la Regulación del PGT-M.....</i>	9
1.1. Revisión documental	10
2. <i>Definición de conceptos.....</i>	16
2.1. “Enfermedad de aparición precoz”	16
2.2. “Enfermedad hereditaria grave”	16
2.3. Ausencia de tratamiento curativo posnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales	17
2.4. Variante causal.....	17
2.5. Penetrancia completa.....	17
2.6. Expresividad variable	17
3. <i>Estudio y análisis de enfermedades genéticas y hereditarias que pudiendo ser objeto de diagnóstico genético preimplantacional, reúnen dudas o incertidumbres acerca de su inclusión en los supuestos recogidos en el artículo 12.1 de la Ley 14/2006.....</i>	18
3.1. Neoplasias (Capítulo 2)	18
3.2. Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas (Capítulo 4)	21
3.3. Enfermedades del sistema nervioso (Capítulo 6)	23
3.4. Enfermedades del ojo y sus anexos (Capítulo 7)	24
3.5. Enfermedades del aparato circulatorio (Capítulo 9)	25
3.6. Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (Capítulo 17).....	28
4. <i>RECOMENDACIONES en relación con las enfermedades genéticas y hereditarias que pudiendo ser objeto de diagnóstico genético preimplantacional, reúnen dudas o incertidumbres acerca de su inclusión en los supuestos recogidos en el artículo 12.1 de la Ley 14/2006</i>	32
4.1. Neoplasias (Capítulo 2)	32
4.2. Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas (Capítulo 4)	33
4.3. Enfermedades del Sistema Nervioso (Capítulo 6)	34
4.4. Enfermedades del ojo y sus anexos (Capítulo 7)	35
4.5. Enfermedades del aparato circulatorio (Capítulo 9)	36
4.6. Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (Capítulo 17)	37
<i>GLOSARIO.....</i>	40
<i>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	41



ABREVIATURAS

AEGH	Asociación Española de Genética Humana
ASEBIR	Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
BRCA	Breast cancer gene
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
CCR	Carcinoma de Células Renales
CMT	Carcinoma Medular de Tiroides
CMTF	Carcinoma Medular de Tiroides Familiar
CNPMA	Consejo Nacional de Procreación Medicamente Asistida
CNRHA	Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida
CTP	Comité Técnico Permanente
DAI	Desfibrilador automático implantable
DM1	distrofia miotónica tipo 1 (DM1)
ECFS	European Cystic Fibrosis Society
EH	Enfermedad de Huntington
EHJ	Enfermedad de Huntington juvenil
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FAP	Polineuropatía Amiloide Familiar
FCCM	Malformación cavernosa cerebral familiar
FMTC	Carcinoma medular de tiroides familiar
HHT	Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria
MAV	Malformaciones arteriovenosas
MCH	Miocardiopatía hipertrófica
MEN1	Neoplasia endocrina múltiple tipo 1
MEN2	Neoplasia endocrina múltiple tipo 2
MTC	Medullary Thyroid Cancer
NF1	Neurofibromatosis-1
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NIH	National Institutes of Health
OI	Osteogénesis imperfecta
PAF	Poliposis Adenomatosa Familiar
PCC/PGL	Síndrome Paraganglioma-feocromocitoma hereditario
PGT	Diagnóstico Genético Preimplantacional
PGT-M	Test Genético Preimplantacional para enfermedades monogénicas
PQRAD	Poliquistosis Renal Autosómica Dominante
RHA	Reproducción Humana Asistida
SA	Síndrome de Alport
SEF	Sociedad Española de Fertilidad
TRA	Técnicas de Reproducción Asistida



TRS	Tratamiento renal sustitutivo
VHL	Von Hippel-Lindau
VUS	Variante de Significado Incierto

JUSTIFICACIÓN

La Ley 14/2006, de 26 de mayo (1), dispone en su artículo 12 las condiciones que deben cumplir los centros de reproducción asistida para poder realizar técnicas de Diagnóstico genético preimplantacional (PGT, por sus siglas en inglés). En concreto establece:

"1. Los centros debidamente autorizados podrán practicar técnicas de diagnóstico preimplantacional para:

a) La detección de enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales, con objeto de llevar a cabo la selección embrionaria de los preembriones no afectos para su transferencia.

b) La detección de otras alteraciones que puedan comprometer la viabilidad del preembrión.

La aplicación de las técnicas de diagnóstico preimplantacional en estos casos deberá comunicarse a la autoridad sanitaria correspondiente, que informará de ella a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida.

2. La aplicación de técnicas de diagnóstico preimplantacional para cualquiera otra finalidad no comprendida en el apartado anterior, o cuando se pretendan practicar en combinación con la determinación de los antígenos de histocompatibilidad de los preembriones in vitro con fines terapéuticos para terceros, requerirá de la autorización expresa, caso a caso, de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, que deberá evaluar las características clínicas, terapéuticas y sociales de cada caso".

En resumen, la normativa vigente prevé la posibilidad de realizar estas técnicas sin la autorización previa, caso a caso, de la autoridad competente y el informe preceptivo de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, en adelante la Comisión, cuando se cumplen los siguientes supuestos:

a) La detección de enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales, con objeto de llevar a cabo la selección embrionaria de los preembriones no afectos para su transferencia.

b) La detección de otras alteraciones que puedan comprometer la viabilidad del preembrión.

En el año 2014 la Presidenta de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR) remitió una propuesta de listado de enfermedades a incluir en los supuestos incluidos en el artículo 12.1, para su estudio por parte de la Comisión.

En el Pleno de la Comisión, celebrado el 23 de junio del 2015, se reseñó que entre los trabajos del Comité Técnico Permanente (CTP), se encuentra la definición de unos criterios para la evaluación de las solicitudes de PGT y la valoración de la propuesta de ASEBIR sobre el listado de enfermedades monogénicas contempladas en el artículo 12.1 de la Ley 14/2006, de 26 de mayo (1).

Posteriormente, en el Pleno de la Comisión, celebrado el 14 de abril de 2021, en el punto 7. *Ruegos y preguntas* del Orden del día, dos vocales: D. Antonio Urriés López, vocal en representación de ASEBIR y D. Luis Martínez Navarro, vocal en representación de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), manifiestan la necesidad de crear un listado de enfermedades que estén incluidas dentro de los supuestos del artículo 12.1.

A propuesta de la Vicepresidenta de la Comisión, se acuerda solicitar el asesoramiento de la Abogacía del Estado para conocer los instrumentos jurídicos que posibilitarían la creación y publicación de dicha lista, y que además permitan definir con detalle qué se entiende por “*enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales*” para homogeneizar la interpretación de dichos conceptos (grave, precoz y tratamiento curativo).

En respuesta a la consulta planteada, la Abogacía del Estado concluye en su informe que la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, con base en la normativa actualmente vigente, no es competente para llevar a cabo la concreción de las enfermedades hereditarias objeto de realización de técnicas de PGT en los términos del artículo 12.1, mediante su inclusión en una lista de enfermedades concretas.

Cabrían dos posibles supuestos:

- Solicitud de informe de la Comisión sobre un caso concreto, es decir, para la realización de técnicas de PGT por una entidad concreta para una pareja con unas características particulares (enfermedad, gen y variante génica).
- Solicitud de asesoramiento sobre si una enfermedad genética y hereditaria, que pudiendo ser objeto de técnicas de PGT, reúne las características recogidas en el artículo 12.1 de la Ley 14/2006, de 26 de mayo (1).

En el artículo 3 del Real Decreto 42/2010, de 15 de enero (2), se establece que entre las funciones de la Comisión está la de “*proponer criterios y normas para la mejor orientación en la utilización de dichas técnicas*”, refiriéndose a las técnicas de reproducción asistida (TRA) y “*estudiar, actualizar y proponer listas de enfermedades genéticas y hereditarias que pudiendo ser objeto de diagnóstico genético preimplantatorio, reúnan dudas o incertidumbres acerca de su inclusión en los supuestos recogidos en el artículo 12.1 de la Ley 14/2006*”.

En este contexto, el Pleno de la Comisión acordó, en su reunión presencial celebrada el 31 de mayo de 2022, la creación de un grupo de trabajo con la finalidad de elaborar unas **RECOMENDACIONES, con carácter no vinculante**, en relación a las enfermedades genéticas y hereditarias que pudiendo ser objeto de diagnóstico genético preimplantacional, reúnan dudas o incertidumbres acerca de su inclusión en los supuestos recogidos en el artículo 12.1 de la Ley 14/2006 (1).

Para ello se constituye un subgrupo de trabajo, formado por asesores con carácter temporal especialistas en reproducción humana asistida (RHA), dependiente del Grupo de trabajo de asesores externos para la evaluación clínica de las enfermedades susceptibles de PGT. Este subgrupo queda

finalmente compuesto por los siguientes miembros, designados por sociedades científicas del ámbito de la RHA:

- Sociedad Española de Fertilidad (SEF): D. Joaquín Llácer Aparicio
- Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR): D. Carles Giménez Sevilla

El subgrupo de trabajo celebró su primera reunión el 29 de noviembre de 2022, en la que se acuerda el procedimiento de trabajo:

1. Revisión documental.
2. Propuesta de definición de conceptos.
3. Propuesta inicial de recomendaciones en relación con enfermedades genéticas y hereditarias que pudiendo ser objeto de diagnóstico genético preimplantacional pudieran presentar dudas o incertidumbres.
4. Acuerdo/aprobación por el “Grupo de trabajo de asesores externos para la evaluación clínica de las enfermedades susceptibles de PGT” de la propuesta de **RECOMENDACIONES, con carácter no vinculante.**

Por medios electrónicos, y en coordinación con la Secretaría de la Comisión, el Subgrupo elabora una Propuesta inicial que incluye el estudio y análisis de 28 enfermedades susceptibles de PGT.

Con fecha 29 de agosto de 2024, la propuesta se distribuye entre los miembros del Subgrupo de especialistas en genética, dependiente del Grupo de trabajo de asesores externos para la evaluación clínica de las enfermedades susceptibles de PGT, para su revisión y aportaciones. Tras la revisión de la propuesta por medios electrónicos y mediante la celebración de video-conferencias, acuerdan la revisión final de la propuesta en la reunión celebrada el 11 de noviembre de 2024, por video conferencia.

El documento elaborado por el Subgrupo de especialistas en reproducción asistida, y revisado por el Subgrupo de especialistas en genética, se presenta a todos los miembros del GT de asesores externos para la evaluación clínica de las enfermedades susceptibles de PGT, en la reunión del 22 de enero de 2025, y se solicita su valoración.

Los miembros del GT han efectuado su valoración por medios electrónicos, recibiéndose en la valoración de 11 de los 14 miembros, obteniéndose conformidad con la propuesta por mayoría para el análisis y las recomendaciones de las 28 enfermedades.

La propuesta del GT de asesores externos para la evaluación clínica de las enfermedades susceptibles de PGT se presenta a los miembros del Pleno de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, en la sesión plenaria celebrada en Madrid el día 30 de abril de 2025, donde figuró como punto 5.b del orden del día “Presentación y aprobación, si procede, de las RECOMENDACIONES en relación con enfermedades susceptibles de ser consideradas entre los supuestos del artículo 12.1 de la Ley 14/2006”, aprobándose por unanimidad.

La elaboración de estas recomendaciones pretende orientar a los centros y servicios de reproducción asistida y a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas con relación a las enfermedades

genéticas y hereditarias que pudiendo ser objeto de diagnóstico genético preimplantacional, reúnan dudas o incertidumbres acerca de su inclusión en los supuestos recogidos en el artículo 12.1 de la Ley 14/2006, de 26 de mayo (1). Para ello se realiza un análisis de los conceptos establecidos en dicho artículo, así como de las características genéticas para una serie de enfermedades; a este respecto, el documento, incluye, entre otras, dos secciones fundamentales:

- Estudio y análisis de las enfermedades: dado que la Comisión no es competente para establecer un listado de enfermedades que se incluyan en los supuestos 12.1, el objetivo del documento debe ser dar respuesta sobre la interpretación de las enfermedades para las cuales hay dudas o incertidumbres, para ello, se han seleccionado (inicialmente) una serie de enfermedades, que se analizan, indicando al inicio de cada capítulo de clasificación de las enfermedades los motivos por los que puede haber dudas sobre su inclusión.
- Recomendaciones: que incluye, al inicio de la sección, unas recomendaciones generales de cara a la realización de técnicas de PGT, y la evaluación del cumplimiento de las características establecidas en el artículo 12.1 (grave, de aparición precoz y sin tratamiento curativo), para cada una de las enfermedades analizadas en la sección anterior.

Todos los miembros del grupo de trabajo han efectuado una declaración de actividades e intereses y de confidencialidad.

Enfermedades susceptibles de ser consideradas entre los supuestos del artículo 12.1 de la Ley 14/2006

1. Situación Internacional y Evolución de la Regulación del PGT-M

El Diagnóstico Genético Preimplantacional para enfermedades monogénicas (PGT-M) es una técnica que ha experimentado una regulación diversa a nivel internacional, reflejando diferencias culturales, éticas y legales entre países. A medida que la tecnología avanza y se incrementa su accesibilidad, la regulación del PGT-M ha seguido evolucionando, adaptándose a nuevas realidades y demandas sociales. (3)

A nivel nacional, en España, aunque ha sido un tema de debate recurrente, la única guía disponible hasta la fecha es la propuesta de enfermedades monogénicas que podrían realizar PGT-M sin necesidad de autorización expresa, elaborada por la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR) con el aval de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) y la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) en mayo de 2022. Este documento ofrece un listado de enfermedades para las cuales se propone eliminar la necesidad de autorización previa, facilitando así el acceso a la técnica en aquellos casos que cumplen con los criterios establecidos. Además, existe un listado publicado previamente en 2010 que ha servido de referencia histórica en este ámbito.

En Europa, las aproximaciones regulatorias varían ampliamente. Países como Portugal han optado por un modelo mixto en el que ciertas enfermedades monogénicas pueden ser tratadas sin necesidad de una autorización caso por caso, a través de un listado oficial actualizado periódicamente por el Consejo Nacional de Procreación Medicamente Asistida (CNPMA) (4). Este enfoque busca ofrecer mayor agilidad y seguridad jurídica a los pacientes y profesionales, sin dejar de lado el control ético en casos más complejos.

De manera similar, Francia ha implementado un sistema en el cual la Agencia de la Biomédecine regula el PGT-M, requiriendo autorización para la mayoría de los casos, excepto para enfermedades específicas incluidas en un listado pre-aprobado. Este sistema ha demostrado ser eficaz para equilibrar la protección ética con la demanda creciente de acceso a estas tecnologías.

En Italia y Alemania, el PGT-M sigue siendo estrictamente controlado, con la necesidad de evaluar cada caso de manera individual a través de comités de ética, sin la existencia de listados pre-aprobados de enfermedades. Este enfoque, aunque garantiza un análisis exhaustivo de cada situación, puede ralentizar el acceso al tratamiento y generar desigualdades en el acceso.

En los países nórdicos, se observa una dualidad interesante. En Suecia y Noruega, la autorización caso por caso se mantiene, supervisada por comités especializados o por la Junta Nacional de Servicios de Salud, mientras que, en Dinamarca, Finlandia e Islandia, se otorga mayor flexibilidad, permitiendo a los médicos tomar decisiones sin requerir una autorización previa en la mayoría de los casos (5).

Por otro lado, en países como Estados Unidos y México, el enfoque regulador es mucho más permisivo. En Estados Unidos, la autorregulación médica predomina bajo las recomendaciones de la American Society for Reproductive Medicine (ASRM), lo que permite una práctica más extendida del PGT-M incluso para condiciones no médicas, como la selección de sexo (6) (7) (8). En México, la falta de

regulación específica ha llevado a una práctica abierta en el sector privado, con muy pocas restricciones legales.

En Corea del Sur, el uso de PGT-M está regulado bajo la Ley de Bioética y Seguridad de 2005. Esta ley requiere una autorización caso por caso, otorgada por un comité ético, para diagnosticar enfermedades hereditarias graves. Existen listados específicos de más de 150 enfermedades aprobadas que pueden ser tratadas mediante PGT-M (9).

En Australia, la regulación varía según el estado. Mientras que en estados como Victoria y Australia del Sur se requiere una autorización caso por caso, en otros estados, como Nueva Gales del Sur y Queensland, la decisión recae en los médicos y clínicas dentro de un marco de autorregulación basado en directrices nacionales del National Health and Medical Research Council (NHMRC) (10).

La evolución de la regulación a nivel internacional muestra una tendencia hacia la creación de listados oficiales de enfermedades que permiten agilizar el acceso al PGT-M sin comprometer los controles éticos. En este sentido, países como el Reino Unido han sido pioneros, con más de 400 condiciones genéticas aprobadas para su tratamiento mediante PGT-M, lo que representa un modelo eficiente y ampliamente aceptado (11).

A nivel general, se observa una evolución progresiva hacia modelos más flexibles y adaptados a la demanda, siempre con el reto de equilibrar el acceso a la tecnología con la necesidad de controles éticos sólidos. Esta tendencia refuerza la importancia de contar con marcos regulatorios claros y basados en criterios científicos y éticos compartidos, que permitan a cada país responder de manera coherente a los avances en este campo.

1.1. Revisión documental

Nacional

- [Documento sobre diagnóstico genético preimplantacional y enfermedades monogénicas elaborado por el grupo de interés en DGP para la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. 15 de diciembre de 2010.](#)

Europea

- [Bayefsky MJ. Comparative preimplantation genetic diagnosis policy in Europe and the USA and its implications for reproductive tourism. Reprod Biomed Soc Online. 2016 Dec; 3:41-47.](#)
Abstract: Unlike many European nations, the USA has no regulations concerning the use of preimplantation genetic diagnosis (PGD), a technique employed during some fertility treatments to select embryos based on their genes. As such, PGD can and is used for a variety of controversial purposes, including sex selection, selection for children with disabilities such as deafness, and selection for 'saviour siblings' who can serve as tissue donors for sick relatives. The lack of regulation, which is due to particular features of the US political and economic landscape, has ethical and practical implications for patients seeking PGD around the world. This

paper contrasts the absence of PGD oversight in the USA with existing PGD policies in Switzerland, Italy, France and the UK. The primary reasons why PGD is not regulated in the USA are addressed, with consideration of factors such as funding for assisted reproductive technology treatment and the proximity of PGD to the contentious abortion debate. The obstacles that would need to be overcome in the USA for PGD to be regulated in the future are outlined. Then, the significance of the current divergence in PGD policy for patients around the world are discussed. Regulatory differences create opportunities for reproductive tourism, which result in legal, health and moral challenges. The paper concludes with comments on the need for policymakers around the world to balance respect for the characters and constitutions of their individual countries with appreciation of the needs of infertile patients across the globe.

- [Hreinsson J, Lundin K, Iwarsson E, et al. Preimplantation genetic testing legislation and accessibility in the Nordic countries. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020; 99: 716–721.](#)

Abstract: Introduction: Assisted reproduction technologies are being rapidly developed and implementation of preimplantation genetic testing (PGT) has allowed patients with genetic disorders to initiate pregnancies while minimizing or eliminating the risk of transmitting these disorders to their offspring. Testing for numeric chromosomal anomalies has been proposed as a way to increase efficacy in assisted reproduction; however, this remains disputed. Legislation is lagging behind the rapid developments in this field. Material and methods: We conducted a structured online survey of legislation and accessibility to preimplantation genetic testing in the Nordic countries to compare the regulation and uptake of this technique. The survey was designed and answered by the authors. Results: Key elements in the regulation of preimplantation testing for monogenic disorders and structural rearrangements are similar in the Nordic countries, although accessibility varies since only Denmark, Finland, and Sweden have national clinics offering treatment. In addition, Denmark and Finland have private clinics offering PGT. Regulation is the most stringent in Norway where a national board evaluates all couples seeking treatment. Treatment volumes vary between the Nordic countries, with Norway and Finland having lowest treatment numbers. Preimplantation genetic testing for aneuploidy in the embryo varies between the Nordic countries: Finland and Iceland allow this form of treatment, Denmark and Sweden offer it only in the form of a research protocol, and Norway does not allow it at all. Therefore, the number of treatment cycles involving testing for embryo aneuploidy are lower in the Nordic countries than in other countries where this treatment option is more common. Conclusions: Science needs to inform politics regarding the rapidly evolving field of reproductive medicine and we recommend harmonization of legislation and accessibility between the Nordic countries.

- [F Spinella, F Bronet, F Carvalho, E Coonen, M De Ryck, C Rubio, V Goossens, A Van Montfoort. ESHRE PGT Consortium data collection XXI: PGT analyses in 2018. Human Reproduction Open, Volume 2023, Issue 2.](#)

Abstract: STUDY QUESTION: What are the trends and developments in preimplantation genetic testing (PGT) in 2018 as compared to previous years? MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE: The current data collection from 2018 covers a total of 1388 analyses for PGT-M, 462 analyses for PGT-SR, 3003 analyses for PGT for aneuploidies (PGT-A), and 338 analyses for concurrent PGT-M/SR with PGT-A. The application of blastocyst biopsy is gradually rising for PGT-M (from 19% in 2016–2017 to 33% in 2018), is status quo for PGT-SR (from 30% in 2016–2017 to 33% in

2018) and has become the most used biopsy stage for PGT-A (from 87% in 2016–2017 to 98% in 2018) and for concurrent PGT-M/SR with PGT-A (96%). The use of comprehensive, whole-genome amplification (WGA)-based diagnostic technology showed a small decrease for PGT-M (from 15% in 2016–2017 to 12% in 2018) and for PGT-SR (from 50% in 2016–2017 to 44% in 2018). Comprehensive testing was, however, the main technology for PGT-A (from 93% in 2016–2017 to 98% in 2018). WGA-based testing was also widely used for concurrent PGT-M/SR with PGT-A, as a standalone technique (74%) or in combination with PCR or FISH (24%). Trophectoderm biopsy and comprehensive testing strategies are linked with higher diagnostic efficiencies and improved clinical outcomes per embryo transfer. Limitations reasons for caution: The findings apply to the data submitted by 44 participating centres and do not represent worldwide trends in PGT. Details on the health of babies born were not provided in this manuscript.

- [C. Calhaz-Jorge, J. Smeenk, C. Wyns, D. De Neubourg, D.P. Baldani, C. Bergh, I. Cuevas-Saiz, Ch De Geyter, M.S. Kupka, K. Rezabek, A. Tandler-Schneider, and V. Goossens. The European IVF-Monitoring Consortium \(EIM\) for the European Society of Human Reproduction and Embryology \(ESHRE\). Survey on ART and IUI: legislation, regulation, funding, and registries in European countries an update. Hum Reprod. 2024 Sep 1;39\(9\):1909-1924.](#)

Abstract: STUDY QUESTION: How are ART and IUI regulated, funded, and registered in European countries, and how has the situation changed since 2018? SUMMARY ANSWER: Of the 43 countries performing ART and IUI in Europe, and participating in the survey, specific legislation exists in only 39 countries, public funding varies across and sometimes within countries (and is lacking or minimal in four countries), and national registries are in place in 33 countries; only a small number of changes were identified, most of them in the direction of improving accessibility, through increased public financial support and/or opening access to additional subgroups. WHAT IS KNOWN ALREADY: The annual reports of the European IVF-Monitoring Consortium (EIM) clearly show the existence of different approaches across Europe regarding accessibility to and efficacy of ART and IUI treatments. In a previous survey, some coherent information was gathered about how those techniques were regulated, funded, and registered in European countries, showing that diversity is the paradigm in this medical field. STUDY DESIGN, SIZE, DURATION: A survey was designed using the SurveyMonkey tool consisting of 90 questions covering several domains (legal, funding, and registry) and considering specific details on the situation of third-party donations. New questions widened the scope of the previous survey. Answers refer to the situation of countries on 31 December 2022. PARTICIPANTS/MATERIALS, SETTINGS, METHODS: All members of the EIM were invited to participate. The received answers were checked and initial responders were asked to address unclear answers and to provide any additional information considered relevant. Tables resulting from the consolidated data were then sent to members of the Committee of National Representatives of ESHRE, requesting a second check. Conflicting information was clarified by direct contact. MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE: Information was received from 43 out of the 45 European countries where ART and IUI are performed. There were 39 countries with specific legislation on ART, and artificial insemination was considered an ART technique in 33 of them. Accessibility is limited to infertile couples only in 8 of the 43 countries. In 5 countries, ART and IUI are permitted also for treatments of single women and all same sex couples, while



a total of 33 offer treatment to single women and 19 offer treatment to female couples. Use of donated sperm is allowed in all except 2 countries, oocyte donation is allowed in 38, simultaneous donation of sperm and oocyte is allowed in 32, and embryo donation is allowed in 29 countries. Preimplantation genetic testing (PGT)-M/SR (for monogenetic disorders, structural rearrangements) is not allowed in 3 countries and PGT-A (for aneuploidy) is not allowed in 10; surrogacy is accepted in 15 countries. Except for marital/sexual situation, female age is the most frequently reported limiting criterion for legal access to ART: minimal age is usually set at 18 years and the maximum ranges from 42 to 54 with some countries not using numeric definition. Male maximum age is set in very few countries. Where third-party donors are permitted, age is frequently a limiting criterion (male maximum age ranging from 35 to 50; female maximum age from 30 to 37). Other legal restrictions in third-party donation are the number of children born from the same donor (or, in some countries, the number of families with children from the same donor) and, in 12 countries, there is a maximum number of oocyte donations. How countries deal with the anonymity is diverse: strict anonymity, anonymity just for the recipients (not for children when reaching legal adulthood age), a mixed system (anonymous and non-anonymous donations), and strict non-anonymity. Inquiring about donors' genetic screening showed that most countries have enforced either mandatory or scientific recommendations that exclude the most prevalent genetic diseases, although, again, diversity is evident. Reimbursement/compensation systems exist in more than 30 European countries, with around 10 describing clearly defined maximum amounts considered acceptable. Public funding systems are extremely variable. One country provides no financial assistance to ART/IUI patients and three offer only minimal support. Limits to the provision of funding are defined in the others i.e. age (female maximum age is the most used), existence of previous children, BMI, maximum number of treatments publicly supported, and techniques not entitled for funding. In a few countries reimbursement is linked to a clinical policy. The definitions of the type of expenses covered within an IVF/ICSI cycle, up to which limit, and the proportion of out-of-pocket costs for patients are also extremely dissimilar. National registries of ART are in place in 33 out of the 43 countries contributing to the survey and a registry of donors exists in 19 of them. When comparing with the results of the previous survey, the main changes are: (i) an extension of the beneficiaries of ART techniques (and IUI), evident in nine countries; (ii) public financial support exists now in Albania and Armenia; (iii) in Luxembourg, the only ART centre expanded its on-site activities; (iv) donor-conceived children are entitled to know the donor identity in six countries more than in 2018; and (v) four more countries have set a maximum number of oocyte donations.

LIMITATIONS, REASONS FOR CAUTION: Although the responses were provided by well-informed and committed individuals and submitted to double checking, no formal validation by official bodies was in place. Therefore, possible inaccuracies cannot be excluded. The results presented are a cross-section in time, and ART and IUI frameworks within European countries undergo continuous modification. Finally, some domains of ART activity were deliberately left out of the scope of this survey.

WIDER IMPLICATIONS OF THE FINDINGS: Our results offer a detailed updated view of the ART and IUI situation in European countries. It provides extensive answers to many relevant questions related to ART usage at the national level and could be used by institutions and policymakers at both national and European levels.



Internacional

- [Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of preimplantation genetic testing for monogenic adult-onset conditions: an Ethics Committee opinion. Fertil Steril. 2024 Jun 29; S0015-0282\(24\)00514-4.](#)

Abstract: Preimplantation genetic testing for monogenic diseases for adult-onset conditions is ethically permissible for various conditions including when the condition is fully penetrant or confers disease predisposition. The Committee strongly recommends that a genetic counselor experienced with both preimplantation genetic testing for monogenic diseases and assisted reproductive technology therapies counsel patients considering such procedures.

- [Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Indications and management of preimplantation genetic testing for monogenic conditions: a committee opinion. Fertil Steril. 2023; 120: 61-71.](#)

Abstract: This statement is offered to update and expand on the prior American Society for Reproductive Medicine preimplantation genetic testing (PGT) opinion, elucidate the current clinical and technical complexities specific to PGT for monogenic conditions, assist providers in supporting patient understanding of and access to this technology, and offer considerations for the development of future clinical and laboratory guidelines on PGT for monogenic conditions.

- [Porto A., Gaber Caffrey R., Crowley-Matoka M., Spencer S., Li M., Propst L. Offering preimplantation genetic testing for monogenic disorders \(PGT-M\) for conditions with reduced penetrance or variants of uncertain significance: ethical insight from U.S. laboratory genetic counselors. J Genet Couns. 2022; 31: 261-268.](#)

Abstract: Preimplantation genetic testing for monogenic disorders (PGT-M) was originally developed to identify embryos affected with serious childhood-onset disorders, but its use has recently broadened. Guidance on the use of PGT-M in the United States (U.S.) is currently limited, with no formal laws or guidelines established on its use. The goals of this study were to determine for which types of conditions U.S. laboratories currently do not offer PGT-M, to explore ethical considerations U.S. laboratory genetic counselors (GCs) take into consideration when deciding to accept or reject a PGT-M request, and to explore whether U.S. laboratory GCs believe PGT-M should be offered for conditions with reduced penetrance or for variants of uncertain significance (VUS). Qualitative analysis of semi-structured interviews with nine genetic counselors, from five different PGT-M laboratories, was conducted. Participants were required to be GCs working at a PGT-M laboratory in the U.S. and either actively counsel patients on PGT-M or determine a patient's eligibility for PGT-M. Two participants reported their separate laboratories have no limitations for allowable PGT-M testing, while the other seven participants representing three other laboratories reported having limitations. The main ethical consideration GCs reported considering when deciding to accept or reject a PGT-M request was patient autonomy, with a focus on the patient understanding risks of the testing. All participants reported believing PGT-M should be allowable for conditions with reduced penetrance and VUS, with all participants stating their respective laboratories allow for this currently. However, all participants reported a lack of sufficient guidelines and that having guidelines from a professional organization would be beneficial to their practice. In conclusion, lack of current guidelines in the United States has created discrepancies between PGT-M laboratories. PGT-M



laboratory GCs support the use of PGT-M for conditions with reduced penetrance and VUS with informed consent. The need for guidelines is supported.

- [Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology, Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion. Fertil Steril. 2008; 90: S136-S143.](#)

Abstract: This Practice Committee Opinion reviews the techniques for embryo biopsy and genetic analysis and addresses issues relating to safety, accuracy, and overall efficacy of preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS).

- [Siermann M, Tšuiko O, Vermeesch JR, Raivio T, Barry P. A review of normative documents on preimplantation genetic testing: Recommendations for PGT-P. Genet Med. 2022 Jun;24\(6\):1165-1175. doi: 10.1016/j.gim.2022.03.001. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35341652.](#)

Abstract: Purpose: Recently, preimplantation genetic testing (PGT) for polygenic conditions (PGT-P) has been introduced commercially. In view of the lack of specific guidance on this development, we analyzed normative documents on PGT for monogenic conditions (PGT-M) to understand what we can learn from these documents for recommendations for PGT-P. Methods: We conducted a systematic review of normative guidelines and recommendations on PGT-M. The aim was to understand what the current consensus and disagreements are on ethical acceptability of PGT-M and how this compares with PGT-P. Results: We analyzed 38 documents by advisory committees at the national, European, and global level. In total, 2 themes were identified, which included the following: (1) what PGT is considered appropriate for and (2) who can make decisions regarding the use of PGT. Many aspects of PGT-M documents apply to PGT-P as well. Additional factors such as the fact that PGT-P screens for risk indications of multiple polygenic conditions increase ethical difficulties regarding severity, risk, autonomy, and informed decision-making. Conclusion: On the basis of PGT-M normative documents, we conclude that ethical acceptability for PGT-P is limited. Our findings present various factors that have to be considered for the development of guidelines and the appropriateness of PGT.

2. Definición de conceptos

El artículo 12.1 de la Ley 14/2006, de 26 de mayo (1), establece que las técnicas de PGT se realizarán para:

- a) *La detección de enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales, con objeto de llevar a cabo la selección embrionaria de los preembriones no afectos para su transferencia.*
- b) *La detección de otras alteraciones que puedan comprometer la viabilidad del preembrión.*

A continuación, se definen los conceptos referidos en el mencionado artículo:

2.1. “Enfermedad de aparición precoz”

Será entendida como un inicio de los síntomas a una edad marcadamente anterior a la que sería esperada en la población general.

2.2. “Enfermedad hereditaria grave”

La gravedad de una enfermedad es un criterio crucial en la medicina y la salud pública, ya que influye en la toma de decisiones clínicas, políticas de salud y la asignación de recursos. Sin embargo, no existe una definición legal de enfermedad grave, y su abordaje es complejo. Para ello, se debe tener en cuenta no solo lo establecido en el Real Decreto 304/2004, sino otros factores que se detallan más adelante.

Así, tomando en consideración lo reflejado en el Real Decreto 304/2004, de 20 de febrero (12) se podrá considerar enfermedad grave:

- i. Cualquier dolencia o lesión física o psíquica que incapacite temporalmente para la ocupación o actividad habitual de la persona durante un período continuado mínimo de tres meses, y que requiera intervención clínica de cirugía mayor o tratamiento en un centro hospitalario.
- ii. Cualquier dolencia o lesión física o psíquica con secuelas permanentes que limiten parcialmente o impidan totalmente la ocupación o actividad habitual de la persona afectada, o la incapaciten para la realización de cualquier ocupación o actividad, requiera o no, en este caso, asistencia de otras personas para las actividades más esenciales de la vida humana.

Además, se deberán tener en cuenta los siguientes criterios para determinar la gravedad:

- El grado del impacto o de las consecuencias de la enfermedad en la salud de la persona.
- El grado del sufrimiento, en términos de dolor físico y afectación emocional.
- La cronicidad de la enfermedad.
- El grado y la forma de afectación de la esperanza de vida de la persona afecta.
- La evolución y pronóstico de la enfermedad, en base a sus características de progresión y degeneración.
- El grado y la forma de afectación en la calidad de vida de la persona afecta.

- El grado y la forma de afectación de la enfermedad en la autonomía personal, como consecuencia de la discapacidad motora, sensorial y/o intelectual que produce.
 - i. Las discapacidades sensoriales y de la comunicación incluyen deficiencias y discapacidades oculares, auditivas y del habla, por ejemplo, la ceguera, la pérdida de un ojo, la pérdida de la vista en un sólo ojo, la sordera, la pérdida del oído de un sólo lado, la mudez, etcétera.
 - ii. Las discapacidades motrices incluyen deficiencias y discapacidades para caminar, manipular objetos y coordinar movimientos (por ejemplo, una restricción grave de la capacidad para desplazarse), así como para utilizar brazos y manos. Por lo regular, estas discapacidades implican la ayuda de otra persona o de algún instrumento (silla de ruedas, andadera etc.) o prótesis para realizar actividades de la vida cotidiana.
 - iii. Las discapacidades mentales incluyen las deficiencias intelectuales y conductuales que representan restricciones en el aprendizaje y el modo de conducirse, por lo que la persona no puede relacionarse con su entorno y tiene limitaciones en el desempeño de sus actividades.

2.3. Ausencia de tratamiento curativo posnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales

Incluye los casos en los que hay ausencia total de tratamiento curativo, así como aquellos en los que, habiéndolo, el tratamiento pudiera comprometer la calidad de vida.

2.4. Variante causal

Cambio o variante genética, bien definida, considerada asociada o responsable de la enfermedad. Para ello, la variante debe estar clasificada como Patogénica o Probablemente Patogénica, bien en las bases de datos habituales (e.g. [ClinVar](#)) o bien por la aplicación de criterios [ACMG/AMP 2015](#) (e.g [Varsome](#)). Sería criterio de exclusión que la variante esté clasificada como de Significado Incierto (VUS) o como Benigna/Probablemente Benigna.

2.5. Penetrancia completa

Incluye los casos en los que el 100% de las personas portadoras del genotipo asociado a la enfermedad manifiesta la enfermedad. Para aquellas enfermedades que no cumplen con este criterio y que, por lo tanto, presentan penetrancia incompleta, esta deberá ser superior al 20%.

2.6. Expresividad variable

Se refiere a la diversidad o rango de manifestaciones clínicas observadas en individuos que presentan una misma condición genética o genotipo. Si la expresividad es variable y el rango de la enfermedad es de moderado a grave, se tendrán en cuenta los peores síntomas que puedan aparecer, es decir, el escenario más grave.

3. Estudio y análisis de enfermedades genéticas y hereditarias que pudiendo ser objeto de diagnóstico genético preimplantacional, reúnen dudas o incertidumbres acerca de su inclusión en los supuestos recogidos en el artículo 12.1 de la Ley 14/2006

A continuación, se relacionan enfermedades genéticas y hereditarias que pueden ser objeto de diagnóstico genético preimplantacional (PGT) y presentan dudas o incertidumbres sobre su inclusión en los supuestos recogidos en el artículo 12.1 de la Ley 14/2006, clasificadas según el Capítulo ([CIE-10](#)).

3.1. Neoplasias (Capítulo 2)

El principal motivo de duda o incertidumbre en las siguientes neoplasias es su consideración como precoz, ya que presentan tumores en la edad adulta. Otros de los motivos suelen ser su penetrancia y expresividad.

3.1.1. Cáncer colorrectal sin poliposis hereditario o Síndrome de Lynch

La aparición es precoz, tanto el cáncer colorrectal como el cáncer de endometrio, entre otros, aparecen unos 10 años antes en portadores de variantes de los genes responsables que en la población general. No está asociado a un aumento de riesgo en la infancia salvo en el caso de variantes bialélicas, que son responsables del síndrome de herencia autosómica recesiva de deficiencia constitucional en la reparación de errores de apareamiento de bases (CMMR), que presentan alto riesgo de desarrollar tumores como cáncer de colon, cáncer de intestino delgado, leucemias y linfomas, tumores del sistema nervioso central.

Se trata de una enfermedad grave en la que pueden aparecer diferentes tumores malignos: principalmente cáncer de colon y endometrio, en menor medida cáncer de ovario y aun menor frecuencia cáncer del tracto urinario, vejiga, intestino delgado, gástrico, páncreas, tracto hepatobiliar, próstata y cerebro; así como alteraciones cutáneas dentro de una variante fenotípica que se denomina síndrome de Muir-Torre. Disminuye de forma significativa la esperanza de vida de los pacientes portadores de la alteración genética.

Afecta a la calidad de vida debido a los diagnósticos de tumores malignos, así como a los tratamientos asociados.

En el caso del cáncer de colon localizado el único tratamiento curativo es la cirugía, si bien suele precisar de quimioterapia adyuvante. La cirugía es el tratamiento del cáncer de endometrio y puede requerirse radioterapia complementaria, pero con importantes secuelas. El tratamiento del cáncer de ovario en estadios iniciales es la cirugía y puede requerirse quimioterapia adyuvante.

La penetrancia es elevada (80%), pero incompleta y puede variar en función del gen alterado. Los riesgos asociados en los casos de Síndrome de Lynch asociado a *PMS2*, según la evidencia actual, son menores y la penetrancia también es menor. (13)

3.1.2. Cáncer de mama y/u ovario hereditario, asociado a genes de alto riesgo BRCA1 y BRCA2

La aparición es precoz. Se considera que tanto el cáncer de mama como el cáncer de ovario aparecen unos 10-15 años antes que en la población general. No se han descrito manifestaciones durante la infancia. No está asociado a un aumento de riesgo en la infancia salvo en variantes bialélicas de *BRCA2*.

Se trata de una enfermedad grave en la que pueden aparecer diferentes tumores malignos, principalmente cáncer de mama y de ovario. Existe un riesgo asociado de otros tumores como de cáncer de mama en el varón, tumor peritoneal primario, cáncer de páncreas, melanoma y cáncer de próstata asociado sobre todo a *BRCA2*. El cáncer de próstata asociado a *BRCA2* suele aparecer a edades más tempranas, son tumores de alto grado y con menor supervivencia si se compara con cáncer de próstata esporádicos.

El Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario disminuye de forma significativa la esperanza y calidad de vida de los pacientes portadores de una alteración genética en los genes responsables. La esperanza y calidad de vida se ve afectada por los diferentes tumores malignos que se asocian a la enfermedad.

En la actualidad no existe un tratamiento curativo como tal.

La penetrancia es elevada, aunque incompleta (variable en función de la variante, el gen relacionado y el tipo de cáncer), y la expresividad variable. Debe tenerse en cuenta que el riesgo de desarrollar cáncer es diferente en varones que en mujeres. En el caso de varones portadores de variantes en los genes *BRCA1/BRCA2*, el riesgo de transmitir la variante a su descendencia es del 50% pero el riesgo de desarrollar cáncer, aunque superior al riesgo poblacional, es inferior al riesgo que tienen las mujeres portadoras.

3.1.3. Síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario y de mama lobulillar asociado a CDH1

Es una enfermedad de aparición precoz en comparación con el cáncer gástrico difuso esporádico (edad mediana de presentación en los casos esporádicos: 55 años. No aparece en la infancia, pero si hay casos descritos en la adolescencia).

El subtipo de cáncer gástrico difuso es una enfermedad grave en base al comportamiento agresivo y a las secuelas físicas, nutricionales y psicológicas relacionadas con su manejo. Solo un 10% de casos son diagnosticados en estadio precoz, con supervivencia global a 5 años del 70-95%. Además, el riesgo acumulado de cáncer de mama en mujeres aumenta hasta un 42% a lo largo de la vida.

En estos momentos no existe un tratamiento, médico o quirúrgico, curativo del cáncer gástrico difuso hereditario como tal. Se lleva a cabo un tratamiento, curativo o paliativo, de sus manifestaciones clínicas.

3.1.4. Síndrome de feocromocitoma/paraganglioma hereditario

Aunque la edad media de aparición de la enfermedad suele ser entre la segunda y la tercera década de la vida, se han descrito casos a partir de los 6 años de vida, por lo que se recomienda iniciar el cribado

de los tumores a partir de los 5-10 años o 10 años antes del caso más joven descrito en la familia. La edad media al diagnóstico es a los 34 años (rango 10-62). La enfermedad se considera de aparición precoz dado que los paragangliomas y otros tumores asociados aparecen unos 10 años antes que en la población general.

Se trata de una enfermedad grave en la que pueden aparecer diferentes tumores malignos. Puede ser mortal, pero algunos pacientes han vivido con paraganglioma-feocromocitomas (PGL/PCCs) maligno durante 20 años o más. La esperanza de vida de los pacientes portadores de la alteración genética disminuye de forma significativa. Los tumores en pacientes con variantes *SDHB* son más propensos a convertirse en malignos que en los pacientes con otras variantes *SDHx*.

El tratamiento es la resección quirúrgica cuando sea factible por su localización.

La transmisión es autosómica dominante, pero asociada a la impronta genómica materna para *SDHD* y *SDHAF2*, y expresada cuando la variante se hereda del padre. La penetrancia depende del gen, la edad y la localización del tumor. Los tumores en pacientes con variantes *SDHB* son más propensos a convertirse en malignos (34 % a 97 %) que en los pacientes con otras variantes *SDHx*. Los síndromes hereditarios de PGL/PCC se heredan de manera autosómica dominante. La mayoría de las personas diagnosticadas con un síndrome hereditario de PGL/PCC han heredado una variante patogénica relacionada con PGL/PCC de uno de sus padres; en raras ocasiones, un paciente con un síndrome hereditario de PGL/PCC presenta el trastorno como resultado de una variante patogénica de novo. Cada hijo de una persona con una variante patogénica causante de un síndrome hereditario de PGL/PCC tiene un 50% de probabilidad de heredar la variante patogénica.

Las variantes patogénicas en *SDHD*, *SDHAF2* y, posiblemente, *MAX* demuestran efectos relacionados con el origen parental y causan enfermedad casi exclusivamente cuando se heredan por vía paterna. Una persona que hereda una variante patogénica en *SDHD* o *SDHAF2* de su padre tiene un alto riesgo de manifestar PGL y PCC. Por otro lado, una persona que hereda una variante patogénica en *SDHD* o *SDHAF2* de su madre generalmente no está en riesgo de desarrollar la enfermedad; sin embargo, existen excepciones.

Una vez que se ha identificado la variante patogénica relacionada con el síndrome de PGL/PCC en un miembro afectado de la familia, es posible realizar pruebas genéticas moleculares predictivas para los familiares en riesgo, así como pruebas genéticas prenatales y de diagnóstico genético preimplantacional.

Las estimaciones de penetrancia varían. Inicialmente, se creía que la penetrancia era bastante alta, pero estudios más amplios con menos sesgo por parte de los casos índice sugieren una penetrancia mucho más baja. Actualmente, no hay datos confiables de penetrancia disponibles para las variantes patogénicas de *MAX*, *SDHAF2* o *TMEM127*.

3.1.5. Poliposis Adenomatosa Familiar asociado a APC

La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) debe considerarse una enfermedad de aparición precoz.

Estos pacientes presentan un riesgo muy elevado, cercano al 100%, de degeneración de los adenomas de colon hacia carcinomas. La edad media de desarrollo de neoplasia colorrectal es de 40 años, siendo la principal causa de muerte de estos pacientes (incluso 20 años antes de la edad media de fallecimiento en los pacientes con cáncer colorrectal esporádico). Esta patología afecta de forma significativa a la calidad y la esperanza de vida de estos pacientes.

No existe un tratamiento curativo específico de la PAF.

La penetrancia es completa.

3.2. Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas (Capítulo 4)

Este tipo de patologías presentan dudas en cuanto a penetrancia y expresividad que suelen ser incompletas y variables respectivamente. En algunos casos también la edad de aparición (en un amplio rango) crea incertidumbre. Finalmente, la eficacia de los tratamientos también presenta dudas en cuanto a si la enfermedad es curable.

3.2.1. Amiloidosis familiar asociada a TTR

La aparición de los síntomas en la polineuropatía amiloide familiar (FAP) suele ser en la edad adulta, tercera – cuarta década de la vida, aunque la edad de presentación es muy variable. Se ha descrito la aparición de síntomas entre los 20 y los 70 años. En los lugares de foco como en Portugal los síntomas se inician entre los 30-40 años y llevan a la muerte alrededor de 10 años después. España tiene 2 lugares de foco que son Mallorca y Valverde del Camino (Huelva). Fuera de foco, la enfermedad suele comenzar más tarde.

La FAP se considera una enfermedad grave e incapacitante. Tiene un carácter degenerativo que evoluciona de forma rápida hasta el fallecimiento del paciente. Se han identificado más de 140 variantes de *TTR* hasta el momento, asociadas con patrones variados de afectación de órganos, edad de aparición y progresión de la enfermedad.

En la actualidad no existe un tratamiento curativo. Aunque actualmente ya están disponibles diversos tratamientos aún no hay suficientes evidencias de su efectividad a largo plazo como tratamientos curativos, ni preventivos.

La penetrancia parece ser mucho mayor en individuos de focos endémicos que fuera de ellos. En Portugal, el riesgo acumulado de enfermedad en individuos con la variante p.Val50Met se estima en un 80% a los 50 años y en un 91% a los 70 años.

3.2.2. Fibrosis quística

El principal motivo de incertidumbre en este tipo de patologías son las formas atípicas.

Se trata de una enfermedad de aparición precoz en portadores del genotipo de riesgo. La presentación clínica es muy variable: desde la clásica grave con síntomas malabsortivos y respiratorios crónicos desde poco después del nacimiento, a la atípica o monosintomática con esterilidad, síntomas debidos a las pérdidas excesivas de sal por el sudor, o poliposis nasal y sinusitis, que pueden diagnosticarse de forma

más tardía, incluso en la edad adulta. Al nacimiento, o incluso intraútero, la enfermedad se puede presentar con obstrucción intestinal secundaria a íleo meconial o con ictericia.

En los pacientes con variantes que asocian menor función de la proteína, se trata de una enfermedad grave que afecta a la esperanza de vida. Incluso en pacientes con variantes con cierta función, e incluso suficiencia pancreática, las bases de datos (European Cystic Fibrosis Society, ECFS) recogen mayor necesidad de trasplante pulmonar y supervivencias menores que en la población general.

Hoy en día no se dispone de un tratamiento curativo para los pacientes con esta enfermedad. Aunque actualmente ya están disponibles diversos tratamientos para ciertas variantes o combinaciones de ellas (ivacaftor, tezacaftor lumacaftor y lexacaftor) aún no hay suficientes evidencias de su efectividad a largo plazo como tratamientos curativos, ni preventivos.

3.2.3. Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1

La aparición es precoz. La neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1) incluye combinaciones variables de más de 20 tumores endocrinos y no endocrinos. Los tumores paratiroideos son la endocrinopatía más frecuente asociada a MEN1, y en el 90% de los casos aparecen entre los 20 y los 25 años. Los tumores pueden desarrollarse a cualquier edad, con un 95% de los pacientes manifestando síntomas clínicos antes de la quinta década de vida.

La MEN1 es una enfermedad grave en la que pueden aparecer diferentes tumores malignos, endocrinos y no endocrinos.

El tratamiento de cada tumor es el mismo que en pacientes sin el síndrome. La cirugía es la herramienta más utilizada junto con algunos tratamientos aplicables ante la aparición de tumores específicos.

Las neoplasias endocrinas múltiples disminuyen de forma significativa la esperanza de vida de algunos pacientes afectando también su calidad de vida.

La penetrancia es elevada y superior al 95% a partir de la quinta década de vida.

3.2.4. Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2

La aparición es precoz. La neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN2) incluye los siguientes fenotipos: la MEN2A, el carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF, que puede ser una variante de MEN2A) y la MEN2B. Los tres fenotipos implican un alto riesgo de desarrollo de carcinoma medular de tiroides (CMT); MEN2A y MEN2B implican un mayor riesgo de feocromocitoma; MEN2A implica un mayor riesgo de adenoma o hiperplasia paratiroidea. Otras características de MEN2B son neuromas mucosos de labios y lengua, facies distintiva con labios agrandados, ganglioneuromatosis del tracto gastrointestinal y hábito marfanoide. El CMT suele aparecer en la infancia temprana en MEN2B, en la edad adulta temprana en MEN2A y en la mediana edad en CMTF.

En la MEN2, el pronóstico depende de la etapa en la que se diagnostica el CMT y de la eficacia del tratamiento quirúrgico inicial. El diagnóstico precoz y la resección inicial completa de los tumores aumentan la esperanza de vida.

La MEN2 disminuye la esperanza de vida de algunos pacientes, afectando también su calidad de vida.

3.3. Enfermedades del sistema nervioso (Capítulo 6)

El principal motivo de incertidumbre en este tipo de patologías es la edad de aparición.

3.3.1. Distrofia miotónica

Se considera que el Síndrome de Steinert o Distrofia miotónica tipo 1 (DM1) es una enfermedad multisistémica de aparición precoz, si bien la media de edad de aparición depende de la forma ante la que nos encontramos. Las formas leve y clásica aparecen en las primeras décadas de la vida adulta. La forma congénita se presenta al nacimiento, y a veces intra-útero.

El fenotipo leve se caracteriza por catarata y miotonía leve y la duración de vida es normal. El fenotipo clásico se caracteriza por debilidad muscular, atrofia, miotonía, cataratas y frecuentemente alteraciones de la conducción cardíaca, los adultos están discapacitados, la duración de vida puede estar acortada. La forma congénita se caracteriza por hipotonía y debilidad muscular grave al nacimiento, a menudo con insuficiencia respiratoria y muerte precoz; frecuentemente tienen alteración intelectual.

No hay tratamiento específico para la debilidad progresiva. Los tratamientos actuales se basan en el manejo de las arritmias, cataratas, problemas respiratorios y control endocrino.

La penetrancia es variable, y asociada al tamaño de la expansión/variante. La expresión muy variable, también producida por la misma causa, habiéndose descrito rangos de repeticiones asociados a las distintas formas de gravedad, con una cierta correlación genotipo-fenotipo, aunque con un amplio margen de variabilidad.

3.3.2. Distrofia muscular facioescáculocefálica

En general, la enfermedad es de aparición precoz en dos tercios de los casos. Si bien puede aparecer en la infancia (2-5%), por lo general debutá en la tercera década de vida.

Se trata de una enfermedad degenerativa. No es grave en cuanto a la mortalidad, pero un 20% de los pacientes tienen importante discapacidad después de los 50 años, perdiendo la capacidad de la deambulación independiente y requiriendo silla de ruedas de forma continua. Si bien no afecta a la esperanza de vida en general, entre 1-13% de los pacientes requieren asistencia respiratoria invasiva o no invasiva. La calidad de vida está afectada y puede cursar con dolor. No hay discapacidad intelectual.

En la actualidad no hay tratamiento curativo.

La penetrancia es incompleta y presenta variabilidad.

3.3.3. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth/Neuropatía sensitivo-motora hereditaria

En general, la enfermedad es de aparición precoz en portadores del genotipo de riesgo, ya que la forma más frecuente debutá en la infancia. Hay otras formas más raras con herencia autosómico dominante

que son graves y debutan en la infancia pudiendo llevar a la silla de ruedas en la adolescencia o primera década (variantes del gen de la mitofusina 2 - *MFN2*).

En cuanto al pronóstico vital, en la mayoría de los casos no afecta significativamente a la esperanza de vida, solo en algunas formas muy graves, que cursan con insuficiencia respiratoria, la esperanza de vida puede acortarse. La calidad de vida está afectada desde la infancia. Los niños no pueden seguir el ritmo de deporte de sus iguales y esto menoscaba también la integridad psicológica y probablemente, la calidad de vida de sus padres. En la mayoría de los casos implica discapacidad física, sensorial y motora; intelectual no. Los pacientes requieren dispositivos ortopédicos y no infrecuentemente tienen dolor.

En la actualidad no hay tratamiento curativo.

En las formas autosómico-dominantes, incluyendo *CMT1A*, la penetrancia es completa en la mayoría de las variantes.

3.3.4. Enfermedad de Huntington (EH)

La Enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno progresivo de alteraciones motoras (corea y distonía), cognitivas y psiquiátricas. El tiempo medio de supervivencia es de 15 a 18 años después de la aparición.

La edad media de aparición de los síntomas está entre los 30-50 años, pero también puede comenzar antes de los 20 años (10% de los casos), con trastornos conductuales y dificultades de aprendizaje en el colegio (enfermedad de Huntington juvenil –EHJ-) o después de los 60 años (10-20%). La EH se considera una enfermedad de aparición precoz, ya que por lo general el trastorno aparece mucho antes que en población general.

Hasta la fecha, no hay un tratamiento curativo disponible para la EH.

La enfermedad presenta una penetrancia completa cuando el alelo expandido tiene un tamaño de 40 repeticiones CAG o más. Los alelos con 36-39 CAG son patológicos, pero tienen una penetrancia reducida.

El número de tripletes CAG constituye el 60% de la variabilidad de la edad de inicio, mientras que el resto es atribuible a otros factores genéticos y ambientales.

3.4. Enfermedades del ojo y sus anexos (Capítulo 7)

El principal motivo de incertidumbre en este tipo de patologías es la consideración de gravedad, dado que la pérdida de visión no supone una disminución de la esperanza de vida, aunque supone un deterioro de la calidad de vida. Si bien cabe tener en cuenta que existen casos sindrómicos en los que sí pueden estar comprometida la supervivencia.

3.4.1. Enfermedad de Stargardt

La Enfermedad de Stargardt es la distrofia macular más frecuente en jóvenes y la segunda causa de Retinopatías Hereditaria tras la Retinosis Pigmentaria.

Aparece en las primeras décadas de la edad adulta, suele afectar a adolescentes y adultos jóvenes.

La Enfermedad de Stargardt afecta a la calidad de vida dada la pérdida de uno de los cinco sentidos, la visión con afectación bilateral y limitación muy importante de la visión central, con agudezas visuales en el rango de ceguera legal y en algunos casos con ceguera completa.

Aunque existen en desarrollo algunos tratamientos experimentales (ensayos clínicos), actualmente aún no existen tratamiento curativo como tal, ni tratamientos médicos o quirúrgicos efectivos.

No todas las variantes en *ABCA4* producen E. Stargardt, ya que la combinación de distintos genotipos según el tipo de variante (missense/truncante) puede producir fenotipos más agresivos, con inicio más precoz y evolución a la afectación de bastones, causando discapacidad más grave. Hay descritas más de 1.200 variantes alélicas de este gen, de los tipos missense, o truncantes (nonsense, pequeñas indels, CNVs y variantes de alteración del splicing, incluyendo variantes intrónicas profundas). Se han descrito algunas variantes hipomorfas que solo producen el fenotipo cuando están en cis con una variante patogénica.

3.4.2. Retinosis Pigmentaria

No puede establecerse una media de edad de ceguera legal, aunque ésta suele encontrarse entre los 10-15 años para las formas más precoces (*LCA*, *LCA-like* y formas *XL*) y los 40 años, si bien la aparición es muy frecuente en la infancia y adolescencia.

Se considera una enfermedad grave que produce una discapacidad grave (ceguera). En el caso de ser sindrómica se acompañarán otras formas de discapacidad sensorial u otras discapacidades. Los síntomas como la ceguera nocturna o la disminución del campo visual, sin afectar a la visión central, son muy limitantes en periodos de vida de aprendizaje, de actividad y de productividad.

No existe tratamiento curativo que permita recuperar la visión o evitar su pérdida, excepto en el caso específico de variantes bialélicas del gen *RPE65*, forma genética que solo se presenta en torno al 1% de los casos caracterizados genéticamente.

Existen muchos tipos de formas clínicas y patrones hereditarios, con más de 353 genes/loci identificados, (14) sin poder establecerse qué formas hereditarias se asocian a un tipo concreto de presentación y evolución clínica.

3.5. Enfermedades del aparato circulatorio (Capítulo 9)

Engloba un grupo de patologías heterogéneo que mayoritariamente presentan dudas en cuanto a la expresividad y gravedad de la sintomatología asociada, ya que pueden mostrar un amplio rango sintomatológico, desde prácticamente ausencia de síntomas hasta la muerte súbita.

3.5.1. Cardiomiopatía arritmogénica ventricular

La edad media al diagnóstico es 31 años. Es causa frecuente de arritmias ventriculares en jóvenes (población donde son excepcionales este tipo de arritmias) y de muerte súbita en deportistas. La muerte

súbita puede ser la primera manifestación de la enfermedad. No suele dar síntomas en la infancia. Se considera, por tanto, de aparición precoz.

Se trata de una enfermedad grave, con riesgo de muerte súbita y de insuficiencia cardíaca en los estadios avanzados, pudiendo incluso requerir trasplante cardiaco. Afecta claramente a la esperanza de vida.

Hoy en día, no existe tratamiento curativo.

Es una enfermedad con penetrancia y expresividad variable.

3.5.2. *Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva familiar*

El diagnóstico se realiza en la mayor parte de los casos entre los 30-60 años. Normalmente la hipertrofia del ventrículo izquierdo aparece durante la adolescencia y es lentamente progresiva, aunque puede desarrollarse en edades tardías o incluso en la infancia. Debe considerarse como de aparición precoz.

La muerte súbita es la consecuencia más visible e impredecible de la miocardiopatía hipertrófica y aunque es relativamente infrecuente (5%), puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Suele ocurrir más frecuentemente en adolescentes y adultos jóvenes. Aun y así la cardiomiopatía hipertrófica obstructiva es la causa más común de muerte súbita en gente joven (<30 años), por lo que su esperanza de vida está muy afectada. El diagnóstico obliga a cambios en el estilo de vida (restricción actividad física/deportiva) que pueden afectar la calidad de vida de los sujetos jóvenes. El riesgo de muerte súbita es menor en pacientes de 60 años o más.

Ninguno de los tratamientos farmacológicos ha demostrado reducir el riesgo de muerte súbita. Por eso, el DAI (desfibrilador automático implantable) se ha establecido como el tratamiento más efectivo, y la única manera de prolongar la esperanza de vida.

La penetrancia es alta y edad-dependiente y la expresividad variable inter e intrafamiliar, abarcando todo el espectro clínico desde la total ausencia de síntomas hasta la insuficiencia cardíaca avanzada (necesidad de trasplante) y la muerte súbita. Independientemente del gen afectado, la presentación más precoz se asocia a mayor gravedad. La existencia de más de una variante (5% del total de casos) se asocia a peor pronóstico.

3.5.3. *Miocardiopatía dilatada familiar*

En la mayor parte de los casos la presentación clínica tiene lugar en la edad adulta (4^a-5^a década de la vida), aunque puede presentarse a edades más tempranas, incluso prenatalmente. En general, como causa de insuficiencia cardíaca se manifiesta de forma más precoz que las formas adquiridas (que son las más frecuentes). Un momento de especial riesgo de presentación en la mujer es el embarazo/puerperio, entidad que se conoce como miocardiopatía periparto.

La esperanza de vida está acortada. En los pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular grave la supervivencia media es de 5 años. El riesgo de muerte súbita está presente desde los estadios iniciales de la enfermedad, incluso antes de que exista una disfunción ventricular muy marcada o que

existen síntomas de insuficiencia cardíaca franca. La calidad de vida se ve afectada por el carácter progresivo de los síntomas que conllevan frecuentes ingresos y tratamiento farmacológico de por vida.

No existen tratamientos médicos o quirúrgicos curativos.

La penetrancia es edad-dependiente y la expresividad es variable. Si bien, no existen métodos que permitan predecir qué portadores del genotipo de riesgo desarrollarán el fenotipo, algunas formas de miocardiopatía dilatada familiar parecen tener un curso especialmente agresivo y mayor riesgo de muerte súbita como son las asociadas a variantes patogénicas en *LMNA*, *DES*, *FLNC* (truncamientos) o *SCN5A*.

3.5.4. Síndrome ACADISL (CADASIL)

Sobre los 20-25 años inician cuadros de migraña y es a partir de la 4^a década de la vida cuando se manifiesta con la aparición de eventos cerebrovasculares recurrentes (ictus o accidentes isquémicos transitorios de diversa localización), de alteraciones psiquiátricas y de demencia de perfil subcortical.

La edad de aparición de los ictus es precoz en CADASIL, ya que debutá varias décadas antes de su aparición habitual en población general, comparativamente con los casos multifactoriales.

Se trata de una enfermedad grave. La penetrancia de la enfermedad es del 100% y la expresividad, variable inter e intrafamiliar. Afecta claramente a la esperanza de vida, que está disminuida cuando se compara con la población general, principalmente debido a problemas pulmonares o cardíacos que son muy graves.

No existe ningún tratamiento específico de esta enfermedad.

3.5.5. Síndrome de Brugada

Los eventos clínicos (incluida la muerte súbita) suelen producirse en el adulto joven. La edad media de aparición en las series es 40 años. El Síndrome de Brugada es causa de muerte súbita familiar precoz (antes de las observadas en población general). Se han descrito casos incluso de diagnóstico en edad pediátrica y se considera una de las posibles causas del Síndrome de Muerte Súbita del Lactante.

Se considera enfermedad grave por el riesgo que conlleva de muerte súbita. Este evento puede ser la primera manifestación de la enfermedad y es difícil de predecir. El diagnóstico de la enfermedad afecta de forma negativa a la calidad de vida.

No existen tratamientos curativos.

3.5.6. Síndrome de QT largo

Si bien los eventos arrítmicos pueden ocurrir a cualquier edad, son más comunes desde los años preadolescentes hasta los 20 años, y el riesgo generalmente disminuye a lo largo de la vida. El rango de edad habitual de los eventos difiere tanto para cada genotipo. Las formas más graves pueden diagnosticarse en vida fetal y se han relacionado con pérdidas fetales anteparto. Los desencadenantes

o precipitantes de los eventos arrítmicos también son diferentes en función del genotipo. Debe considerarse como de aparición precoz.

Se trata de una enfermedad grave, que sin tratamiento puede resultar mortal. La agresividad no es igual en todos los genotipos (mortalidad antes de los 18 años, 2% para *SQTL1*, 3% para *SQTL2* y 7% para *SQTL3*). La muerte súbita puede ser la primera manifestación de la enfermedad.

No existen tratamientos curativos.

3.5.7. *Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica*

La edad de debut es entre los 7-12 años independientemente del sexo del individuo. En el 10-20 % de los individuos el primer síntoma es la muerte súbita. Existen casos de debut tardío (incluso por encima de los 40 años), si bien el 60% de los pacientes tienen al menos un síncope antes de los 40 años.

En ausencia de diagnóstico y tratamiento, es una enfermedad grave. La muerte súbita puede ser la primera manifestación de la enfermedad (hasta en un 10-20% de los sujetos afectos). La calidad de vida puede verse condicionada por el diagnóstico, seguimiento, tratamiento farmacológico de por vida, y cambios en el estilo de vida.

En la actualidad no existe un tratamiento curativo, sólo se podrá intentar prevenir las manifestaciones primarias y las complicaciones secundarias.

3.5.8. *Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT)*

Se trata de una enfermedad que aparece mayoritariamente en la infancia, durante los primeros años de vida.

Las lesiones de la piel (telangiectasias en la piel y mucosas) y hemorragias nasales tienden a desarrollarse durante la infancia. Suelen aumentar en frecuencia e intensidad con la edad, y se relacionan también con la pubertad y el embarazo. Las malformaciones arteriovenosas (MAV) están probablemente presentes desde el nacimiento, pero no necesariamente causan ningún síntoma. Las hemorragias nasales frecuentes son el síntoma más común y puede afectar significativamente la calidad de vida. La mayoría de las personas con HHT tienen una esperanza de vida normal.

No existe tratamiento curativo. El manejo del paciente persigue atenuar los síntomas y mejorar la calidad de vida, enfocándose sobre todo a tratar la anemia ferropénica, los episodios de epistaxis y la prevención de complicaciones.

La penetrancia es casi completa (95%) en el adulto, y tiene considerable variabilidad intrafamiliar.

3.6. Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (Capítulo 17)

Este grupo de enfermedades pueden presentar dudas en relación con la gravedad de la sintomatología, así como en cuanto a su expresividad variable, como también en la penetrancia.

3.6.1. *Cavernomatosis familiar*

La cavernomatosis familiar se suele manifestar entre los 20 y los 30 años, pero las manifestaciones clínicas se pueden producir a cualquier edad. Si bien las malformaciones cavernosas cerebrales son relativamente frecuentes en la población general, en las formas familiares la edad de aparición es más precoz.

Son malformaciones venosas capilares poco frecuentes caracterizadas por densos racimos de capilares dilatados de forma irregular, que pueden ser asintomáticas (un 40-50 % de pacientes portadores) o pueden causar manifestaciones neurológicas variables tales como crisis epilépticas, cefaleas inespecíficas, déficits neurológicos focales transitorios o progresivos y hemorragias cerebrales. El resultado funcional está condicionado principalmente por la ubicación de las lesiones; el peor pronóstico corresponde a las lesiones del tronco encefálico y los ganglios basales, que afectan la calidad de vida.

No existe un tratamiento curativo de la enfermedad. Ocasionalmente, en lesiones fácilmente accesibles, el tratamiento quirúrgico puede eliminar dichas lesiones.

La FCCM tiene penetrancia incompleta y expresividad variable inter e intrafamiliar. Existe una cierta correlación genotipo-fenotipo.

3.6.2. *Neurofibromatosis tipo 1*

La neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) es un trastorno multisistémico con manifestaciones cutáneas, neurológicas, conductuales (problemas de aprendizaje) y ortopédicas como principales.

La enfermedad puede presentar múltiples manifestaciones clínicas graves de aparición precoz. El 97% de los pacientes con NF1 cumplen con los criterios diagnósticos revisados (13) a la edad de 8 años, y todos lo hacen a la edad de 20 años.

La NF1 puede presentar manifestaciones diversas, algunas de ellas graves. Tienen una esperanza de vida de 10 a 15 años más corta que la población general, siendo las causas de mortalidad más frecuentes los tumores malignos de la vaina del nervio periférico y vasculopatías. Es por ello por lo que la NF1 puede considerarse como una enfermedad grave, crónica, evolutiva, que disminuye significativamente la calidad de vida y también la esperanza de vida.

En estos momentos no existe un tratamiento específico de la enfermedad.

La penetrancia es completa a partir de la infancia, y la expresividad variable (inter e intrafamiliar).

3.6.3. *Osteogénesis Imperfecta (OI)*

La edad media de aparición de los síntomas es la infancia. La osteogénesis imperfecta (OI) debe considerarse una enfermedad de aparición precoz en los portadores del genotipo de riesgo.

La OI debe ser considerada una enfermedad grave, y se distinguen diferentes tipos en base a la gravedad clínica. Es una entidad clínica caracterizada por extrema fragilidad ósea lo que se traduce en fracturas

óseas ante mínimos traumas, además de otros problemas asociados como hipoacusia, dentinogénesis imperfecta, impresión basilar, alteraciones cardíacas y pulmonares, y dolor crónico.

Las OI tipo 2 afectan significativamente la esperanza y la calidad de vida. El resto de OI también pueden afectar a la esperanza y la calidad de vida en función de las deformidades óseas y las complicaciones añadidas, sobre todo el tipo 3.

No existen tratamientos curativos.

3.6.4. *Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD) asociada a PKD1*

El principal motivo de incertidumbre en este tipo de patologías es que debutan en una edad adulta tardía y presentan una variabilidad clínica muy importante.

La PQRAD es un trastorno multisistémico grave, caracterizado por quistes renales bilaterales, quistes hepáticos y un mayor riesgo de aneurismas intracraneales. La PQRAD se asocia a una significativa morbilidad con una tasa de mortalidad tres veces superior a la población general. Entre las causas de mortalidad destacan la cardiovascular, infecciosa y del sistema nervioso central. Existe un deterioro de la calidad de vida de los pacientes debido a las manifestaciones clínicas derivadas del aumento de tamaño renal o hepático, y a las manifestaciones cardiovasculares o neurológicas, así como también a la presencia de dolor.

Si bien la enfermedad se suele diagnosticar en edad adulta aproximadamente en el 2-5% de los casos se presentan antes de los 15 años de edad, es una enfermedad presente desde el nacimiento. El déficit funcional renal es relativamente tardío, pero la presencia de quistes renales y otros defectos asociados pueden estar presentes incluso en el periodo prenatal.

Hoy en día, no existe ningún tratamiento médico o quirúrgico que cure la enfermedad. La edad media de necesidad de tratamiento renal sustitutivo (TRS) con el peor genotipo (variante truncante en *PKD1*) es de 56 años.

A nivel genético, la PQRAD, se caracteriza por ser una enfermedad autosómica dominante (50% de riesgo de trasmisión a la descendencia), con penetrancia prácticamente completa, dependiendo de la edad y del genotipo, y expresividad variable.

3.6.5. *Síndrome de Alport (SA)*

El síndrome de Alport (SA) puede debutar a cualquier edad entre la infancia y la edad adulta tardía, aunque, por lo general, se manifiesta más temprano (en la infancia o la adolescencia) en las formas ligadas al X y las recesivas.

Se caracteriza por una afectación de la función renal progresiva, asociada a una afectación coclear y ocular, y se presenta siguiendo tres tipos de patrones de herencia distintos:

- La forma ligada al sexo (*SALX*) (50% de los casos aproximadamente), en la que los varones están mucho más afectados que las mujeres.

- La forma autosómica recesiva (SAAR) (10% de los casos aproximadamente), con manifestaciones graves de la enfermedad, tanto en varones y mujeres.
- La forma autosómica dominante (SAAD) (40% de los casos aproximadamente), muy infradiagnosticada hoy en día, con manifestaciones clínicas mayoritariamente leves, tanto en varones como a mujeres.

Es una enfermedad grave, con una disfunción renal progresiva, que suele llevar a la necesidad de tratamiento renal substitutivo (TRS) en el niño o adulto joven (SALX-varones, SAAR). El TRS de inicio en edades tempranas tiene un efecto sobre la supervivencia, por el alto riesgo cardiovascular y neoplásico que conllevan los tratamientos largos de immunosupresión. Condiciona, además, una discapacidad sensorial auditiva, en muchos casos de grado moderado. Las mujeres con SALX o mujeres y varones con SAAD no suelen precisar TRS y, frecuentemente, solo presentan hematuria y en ocasiones proteinuria. Cuando precisan TRS suele ser a partir de la 5^º-6^º década de la vida. Presentan con poca frecuencia afectación ocular o auditiva.

No hay tratamiento específico.

Se describe una correlación estrecha fenotipo genotipo, mayoritariamente para la forma autosómica recesiva y en varones con herencia ligada al X. La correlación fenotipo-genotipo para las formas dominantes es más difícil de establecer, si bien estudios recientes sugieren que las variantes patogénicas, en heterocigosis, de *COL4A3* o *COL4A4* se comportan en el mismo sentido que las formas AR, pero con una repercusión clínicamente mucho menos llamativa (riesgo de hematuria y, en ocasiones, de insuficiencia renal).

3.6.6. Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL)

Es un síndrome de predisposición familiar al cáncer asociado a una variedad de neoplasias malignas y benignas, con mayor frecuencia hemangioblastoma retiniano, cerebeloso y espinal, carcinoma de células renales (CCR) y feocromocitoma/ paraganglioma. El carcinoma de células renales se produce en aproximadamente el 70% de los individuos con VHL y es la principal causa de mortalidad.

La edad media al diagnóstico es de 26 años (rango: período neonatal - séptima década de vida).

No existe un tratamiento curativo, y la calidad de vida puede verse afectada por pérdida de visión, de audición, motoras.

Las variantes patogénicas de VHL son muy penetrantes. Casi todos los individuos que tienen una variante patogénica de VHL son sintomáticos a la edad de 65 años.

4. RECOMENDACIONES en relación con las enfermedades genéticas y hereditarias que pudiendo ser objeto de diagnóstico genético preimplantacional, reúnen dudas o incertidumbres acerca de su inclusión en los supuestos recogidos en el artículo 12.1 de la Ley 14/2006

Independientemente de la consideración que se realiza a continuación de las enfermedades, se considera imprescindible para la realización de técnicas de PGT que:

- Exista certeza de la relación fenotipo/genotipo.
- La variante genética detectada en uno de los progenitores (para enfermedades con herencia autosómica dominante o ligada al X) o en los dos progenitores (para enfermedades con herencia autosómica recesiva) esté clasificada como patogénica/probablemente patogénica bien en las bases de datos habituales (p.e. [ClinVar](#)) o bien por la aplicación de criterios [ACMG/AMP 2015](#).
- No haya contraindicaciones para la realización de la técnica, ni riesgo adicional para la madre en el caso de una eventual gestación, bien como consecuencia de una posible afectación del curso de la propia enfermedad o por los tratamientos de RHA (posibles complicaciones graves durante la estimulación o la punción ovárica).
- Haya posibilidades razonables de éxito y no supongan riesgo grave para la salud, física o psíquica, de la posible descendencia.
- El diagnóstico genético sea técnicamente factible, seguro y fiable (tasas de error menores al 2%).

4.1. Neoplasias (Capítulo 2)

4.1.1. *Cáncer colorrectal sin poliposis hereditario o Síndrome de Lynch*

Se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

En los casos de Síndrome de Lynch asociado a *PMS2*, se recomienda su valoración individualizada, así como la consideración de la historia familiar. Por tanto, estos casos no pueden ser incluidos entre los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006 de forma genérica/general.

4.1.2. *Cáncer de mama y/u ovario hereditario, asociado a genes de alto riesgo BRCA1 y BRCA2*

El cáncer de mama y/u ovario hereditario asociado a genes de alto riesgo *BRCA1* y *BRCA2* se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no

debería solicitarse informe para la realización del PGT-M. El riesgo de cáncer asociado es diferente en varones y mujeres, si bien el riesgo acumulado de desarrollar cáncer, en concreto de próstata y páncreas, en los varones sigue siendo elevado y justifica la indicación para realizar de estas técnicas.

Existen otros genes implicados en este grupo de enfermedades ya descritos o que podrían describirse en el futuro. Sin embargo, para valorar las características de gravedad, precocidad y tratamiento, habrá que tener en cuenta aspectos tales como la penetrancia de las variantes descritas en el gen en cuestión y su repercusión clínica, entre otros. Por tanto, en estos casos se recomienda su valoración individualizada y se considera que no pueden ser incluidas entre los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006 de forma genérica/general.

4.1.3. Síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario y de mama lobulillar asociado a CDH1

Se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

4.1.4. Síndrome de feocromocitoma/paraganglioma hereditario

El Síndrome de Paraganglioma Hereditario asociado al gen *SDHB* se considera como una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

En los casos de Síndrome de Paraganglioma Hereditario, asociado a genes distintos de *SDHB* se recomienda su valoración individualizada. Por tanto, estos casos no pueden ser incluidos entre los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006 de forma genérica/general.

4.1.5. Poliposis Adenomatosa Familiar asociado a APC

Se considera como una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

4.2. Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas (Capítulo 4)

4.2.1. Amiloidosis familiar asociada a TTR

Se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos

recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

4.2.2. *Fibrosis quística*

En portadores del genotipo de riesgo se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

En los casos de formas atípicas de Fibrosis quística, se recomienda su valoración individualizada. Por tanto, estos casos no pueden ser incluidos entre los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006 de forma genérica/general.

4.2.3. *Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1*

Se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

4.2.4. *Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2*

Se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

4.3. Enfermedades del Sistema Nervioso (Capítulo 6)

4.3.1. *Distrofia Miotónica*

Se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

4.3.2. *Distrofia muscular facioescáculocefálica*

Se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

4.3.3. *Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth/Neuropatía sensitivo-motora hereditaria*

En portadores del genotipo de riesgo se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

4.3.4. *Enfermedad de Huntington*

Se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

El PGT de la EH puede realizarse, sin autorización expresa, tanto en el caso de que el progenitor sea portador de la expansión patogénica, como si tiene un 50% de riesgo de serlo y no desea realizar un estudio predictivo por PGT-M convencional.

En este caso, y con el fin de no revelar el estado del progenitor en relación a la enfermedad, se considera “haplotipo HTT de riesgo” cualquiera de los dos alelos heredados del abuelo/a (del embrión) afecto; es decir, en el 50% de los casos los embriones considerados “haplotipo HTT de riesgo” no serán portadores de la enfermedad.

El asesoramiento genético en los casos en los que el diagnóstico se hace por exclusión, así como en los se realiza estudio por no revelación del estatus del progenitor en riesgo, entraña una complejidad adicional a aquellos en los que uno de los progenitores es definitivamente portador de la enfermedad, por lo que debe realizarse con las adecuadas garantías de que la mujer/pareja entiende las circunstancias específicas del proceso y las consecuencias derivadas del mismo.

4.4. Enfermedades del ojo y sus anexos (Capítulo 7)

4.4.1. *Enfermedad de Stargardt*

Se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M siempre que cumpla con las condiciones generales establecidas previamente y ambos progenitores sean portadores (herencia AR) de variantes que en combinación produzcan la enfermedad.

4.4.2. *Retinosis Pigmentaria*

Se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

4.5. Enfermedades del aparato circulatorio (Capítulo 9)

4.5.1. *Cardiomiopatía arritmogénica ventricular*

Se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

4.5.2. *Cardiomiopatía hipertrófica obstrutiva familiar*

La Miocardiopatía hipertrófica obstrutiva para variantes genéticas patogénicas o probablemente patogénicas en los genes *MYBPC3*, *MYH7*, *TNNI2*, *TNNI3*, *TPM1*, *ACTC1*, *MYL2*, *MYL3* se considera como una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

4.5.3. *Síndrome ACADISL (CADASIL)*

Se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

4.5.4. *Síndrome de Brugada*

Se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

4.5.5. *Síndrome de QT largo*

Se considera como una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

4.5.6. *Miocardiopatía dilatada familiar*

Se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

4.5.7. *Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica*

Se considera como una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

4.5.8. *Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria*

Se considera como una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

4.6. Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (Capítulo 17)

4.6.1. *Cavernomatosis familiar*

Se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

4.6.2. *Neurofibromatosis tipo 1*

Se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

4.6.3. *Osteogénesis Imperfecta*

Se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

En los casos de OI diagnosticadas como tipo 1, se recomienda su valoración individualizada. Por tanto, estos casos no pueden ser incluidos entre los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006 de forma genérica/general.

4.6.4. Poliquistosis Renal Autosómica Dominante asociada a PKD1

La Poliquistosis Renal Autosómica Dominante asociada a *PKD1* se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

4.6.5. Síndrome de Alport

Se considera como una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.

En los casos con formas autosómicas dominantes y en mujeres con *SALX*, se recomienda su valoración individualizada. Por tanto, estos casos no pueden ser incluidos entre los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006 de forma genérica/general.

4.6.6. Síndrome de Von Hippel-Lindau

Se considera una enfermedad grave, de aparición precoz, y no susceptible de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales. Por tanto, cumple con los supuestos recogidos en el artículo 12.1a de la Ley 14/2006, y encaja en las definiciones del apartado 2 de este documento, y no debería solicitarse informe para la realización del PGT-M.



Estos criterios/recomendaciones pueden estar sujetos a cambios o revisiones según se disponga de nuevas evidencias científicas, cambios normativos, etc.

Estas recomendaciones han sido elaboradas por el subgrupo de trabajo de RHA, revisadas por el subgrupo de genetistas en las reuniones celebradas con fecha 23 de octubre y 11 de noviembre de 2024 y acordadas por el Grupo de trabajo de asesores externos para la evaluación clínica de las enfermedades susceptibles de PGT en su reunión celebrada con fecha 22 de enero de 2025

En la reunión presencial del Pleno de la Comisión celebrada el 30 de abril de 2025 se aprueba el texto y se acuerda su publicación en la Web de la Comisión.

ESTAS RECOMENDACIONES se elaboran en base a las funciones de la Comisión establecidas en el artículo 3.4 del Real Decreto 42/2010, de 15 de enero (2), y NO TIENEN CARÁCTER VINCULANTE, dado que la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, con base en la normativa actualmente vigente, no es competente para llevar a cabo la concreción de las enfermedades hereditarias objeto de realización de técnicas de PGT en los términos del artículo 12.1, mediante su inclusión en una lista de enfermedades concretas.

GLOSARIO

- Diagnóstico Genético Preimplantacional (PGT, por sus siglas en inglés): prueba realizada para analizar el ADN de ovocitos (cuerpos polares) o embriones (estadio de división o blastocisto) que permite realizar el estudio de una enfermedad genética concreta, de anomalías cromosómicas, o la tipificación HLA, con el objeto de prevenir enfermedades u otras alteraciones genéticas que puedan comprometer la viabilidad del embrión. La técnica de PGT es el resultado de la combinación de la fecundación in vitro con o sin con/sin microinyección espermática, la biopsia embrionaria y las técnicas de diagnóstico genético.
- Expresividad: Es el rango de signos y sintomatología que pueden ocurrir en diferentes personas con la misma enfermedad genética.
- Penetrancia: Proporción de individuos que presentan una variante causante de una patología determinada y muestran síntomas clínicos de esa patología.
- Tratamientos accesibles: cualquiera con una base genética demostrada y conocida, factible técnicamente y que cumpla con los requisitos legales establecidos.
- Variante genética: Alteración en la secuencia más común de nucleótidos del ADN. El término variante se usa para describir una alteración que puede ser benigna, patogénica o de repercusión incierta. Este término se usa cada vez más en lugar del término variante, el cual debería utilizarse exclusivamente cuando la variante es patogénica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.
2. Real Decreto 42/2010, de 15 de enero, por el que se regula la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida.
3. Ginoza, M.E.C., & Isasi, R. *Regulating Preimplantation Genetic Testing across the World: A Comparison of International Policy and Ethical Perspectives*. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 10:a036681. 2020. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036681>.
4. Consejo Nacional de Procreación Medicamente Asistida (CNPMA). Actualización de la lista de enfermedades monogénicas para PGT-M. [En línea] 2024. <https://www.cnpma.org.pt/profissionais/Paginas/testes-geneticos.aspx>.
5. Hreinsson, J. *Regulation and practice of preimplantation genetic testing (PGT) in the Nordic countries*. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 99(3), 294-302. . 2020. <https://doi.org/10.1111/aogs.13892>.
6. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Use of preimplantation genetic testing for monogenic defects (PGT-M) for adult-onset conditions: an Ethics Committee opinion*. *Fertil Steril*, 109: 989-992. . 2018. <https://doi.org/10.1016/>.
7. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Indications and management of preimplantation genetic testing for monogenic conditions: a committee opinion*. *Fertil Steril*, 120: 61-71. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.0>.
8. Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology, Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. *Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion*. *Fertil Steril*, 90: S136-S143. 2008. [https://doi.org/10.1.](https://doi.org/10.1.1)
9. Kim, N. *Legislation on genetic diagnosis: Comparison of South Korea and Germany—with focus on the application and communication structure*. *Development & Reproduction*, 19(2), 111-118. . 2015. <https://doi.org/10.12717/DR.2015.19.2.111>.
10. National Health and Medical Research Council (NHMRC). Ethical guidelines on the use of assisted reproductive technology in clinical practice and research. [En línea] <https://www.nhmrc.gov.au>.
11. HFEA (Human Fertilisation and Embryology Authority). (n.d.). Lista de enfermedades autorizadas para PGT-M. [En línea] <https://www.hfea.gov.uk/pgt-m-conditions/>.
12. Real Decreto 304/2004, de 20 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento de planes y fondos de pensiones.
13. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *Lynch Syndrome*. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
14. Summaries of Genes and Loci Causing Retinal Diseases. [En línea] Funded by The Foundation Fighting Blindness ©1996-2024, Lori S. Sullivan, PhD & Stephen P. Daiger, PhD. <https://retnet.org/summaries#b-diseases> .
15. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. 2021; 23(8): 1506–1513. Published online 2021 May 19. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5 PMCID: PMC8354850 PMID: 34012067.