

Recomendaciones para la realización de técnicas de PGT en casos de Enfermedad de Huntington

Aprobado por el Pleno el día 30 de abril de 2025

ÍNDICE

REALIZACIÓN DE TÉCNICAS DE PGT EN CASOS DE ENFERMEDAD DE HUNTINGTON	6
1. ENFERMEDAD DE HUNTINGTON	6
1.1. <i>Clínica, manejo y tratamiento, pronóstico</i>	6
1.2. <i>Etiología</i>	7
1.3. <i>Patrón de herencia y opciones reproductivas</i>	7
2. OPCIONES DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL (PGT)	8
2.1. <i>El progenitor conoce su estatus de portador</i>	8
2.1.1. PGT-M convencional	8
2.2. <i>El progenitor no quiere conocer su estatus de portador</i>	8
2.2.1. PGT por exclusión o detección del haplotipo de no riesgo	8
2.2.2. PGT por no revelación	9
3. RECOMENDACIONES	10
3.1. <i>Elección de la técnica</i>	10
3.2. <i>Asesoramiento genético</i>	11
3.3. <i>Formularios de consentimiento informado</i>	11
3.4. <i>Solicitud de informe a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida</i>	12
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

JUSTIFICACIÓN

La Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (en adelante la Comisión), es un órgano colegiado, de carácter permanente y consultivo, regulado por la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida y el Real Decreto 42/2010, de 15 de enero, por el que se regula la Comisión.

Las funciones asignadas a la Comisión inciden en varios ámbitos de la reproducción asistida: asesoría a la Administración en materia de desarrollo y aplicación de la normativa y utilización de las técnicas de reproducción asistida, garantía asistencial para donantes y usuarios, investigación y avances científicos y, calidad y seguridad de los centros y servicios de reproducción asistida. Concretamente, el artículo 3.2 del Real Decreto 42/2010, le asigna la función de *“proponer criterios y normas para la mejor orientación en la utilización de dichas técnicas”*.

El Pleno de la Comisión acordó, en su reunión presencial celebrada el 7 de mayo de 2024, que para consultas del ámbito de la genética y para actualizar recomendaciones y criterios en materia de genética en relación con la utilización de las técnicas de reproducción asistida, la Comisión podía contar con la asesoría de los expertos en genética que colaboran o han colaborado previamente con la Comisión.

En concreto, tras la recepción en la Secretaría de la Comisión de una solicitud de recomendaciones en relación con la realización de técnicas de PGT (y las diferentes metodologías: por exclusión o por no revelación) en casos de Enfermedad de Huntington, se propone a los expertos en genética que colaboran actualmente con la Comisión, como vocales, o en el Grupo de trabajo de asesores externos para la evaluación clínica de las enfermedades susceptibles de PGT (Subgrupo de Genética) o que asesoran al Comité Técnico Permanente en esta materia, la elaboración de un documento a este respecto.

Con fecha 11 de febrero de 2025, se distribuye una propuesta inicial de recomendaciones para su revisión y aportaciones. Tras la revisión de la propuesta por medios electrónicos, acuerdan la revisión final de la propuesta tras la reunión celebrada el 1 de abril de 2025, por video conferencia.

El documento ha sido elaborado por los siguientes expertos en genética:

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Dña. Carmen Ayuso García• D. Ignacio Blanco Guillermo• Dña. Ana Bustamante Aragónés• D. Ramiro de la Cruz Quiroga | <ul style="list-style-type: none">• Dña. Ana Peciña López• Dña. M^a Antonia Ramos Arroyo• Dña. Elena María Ruiz Ballesteros• Dña. Clara Serra Juhé |
|--|---|

La propuesta 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 4 del orden del día “Presentación y aprobación, si procede, de las Recomendaciones para la realización de técnicas de PGT en casos de Enfermedad de Huntington”, aprobándose por unanimidad.

Todos los asesores y vocales han efectuado una declaración de actividades e intereses y de confidencialidad.

ÍNDICE

REALIZACIÓN DE TÉCNICAS DE PGT EN CASOS DE ENFERMEDAD DE HUNTINGTON	6
1. ENFERMEDAD DE HUNTINGTON	6
1.1. <i>Clínica, manejo y tratamiento, pronóstico</i>	6
1.2. <i>Etiología</i>	7
1.3. <i>Patrón de herencia y opciones reproductivas</i>	7
2. OPCIONES DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL (PGT)	8
2.1. <i>El progenitor conoce su estatus de portador</i>	8
2.1.1. PGT-M convencional	8
2.2. <i>El progenitor no quiere conocer su estatus de portador</i>	8
2.2.1. PGT por exclusión o detección del haplotipo de no riesgo	8
2.2.2. PGT por no revelación	9
3. RECOMENDACIONES	10
3.1. <i>Elección de la técnica</i>	10
3.2. <i>Asesoramiento genético</i>	11
3.3. <i>Formularios de consentimiento informado</i>	11
3.4. <i>Solicitud de informe a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida</i>	12
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14



ABREVIATURAS

AD	Autosómico Dominante
EH	Enfermedad de Huntington
EHJ	Enfermedad de Huntington juvenil
PGT	Diagnóstico genético Preimplantacional (por sus siglas en inglés)

REALIZACIÓN DE TÉCNICAS DE PGT EN CASOS DE ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

1. ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

La enfermedad de Huntington (EH; MIM #143100; ORPHA399) es un trastorno neurodegenerativo grave del adulto, caracterizado por movimientos coreicos involuntarios, trastornos emocionales, conductuales y psiquiátricos y deterioro cognitivo (demencia).

1.1. *Clinica, manejo y tratamiento, pronóstico*

La edad media de aparición de los síntomas está entre los 30-50 años. Los síntomas pueden comenzar antes de los 20 años, con trastornos conductuales y dificultades de aprendizaje en el colegio (enfermedad de Huntington juvenil, EHJ). El signo clásico es la corea, que inicialmente se presenta como movimientos involuntarios sutiles que afectan a algunos músculos (cara, dedos...), pero poco a poco se extiende a todos los músculos del cuerpo, aumentando su frecuencia y su amplitud. Además de este síntoma motor, las primeras manifestaciones incluyen cambios sutiles en los movimientos oculares, la coordinación, dificultad en la planificación mental y, a menudo, un estado de ánimo deprimido o irritable. La distonía, la inestabilidad al caminar, la rigidez y la bradiquinesia son manifestaciones motoras muy frecuentes a medida que avanza la enfermedad. Otras características menos conocidas, pero frecuentes y, a menudo, debilitantes son la pérdida de peso involuntaria, las alteraciones del sueño y del ritmo circadiano y la disfunción del sistema nervioso autónomo. La disartria y la disfagia son signos más tardíos, pero de gran repercusión vital. Hablar y tragarse resulta más difícil de forma gradual, lo que puede llevar al atragantamiento con ahogo. Todos los pacientes desarrollan hipocinesia y rigidez, que dan lugar a bradicinesia y acinesia graves. Los procesos psicomotores se ven gravemente afectados y los pacientes experimentan un deterioro cognitivo.

Los síntomas psiquiátricos son muy comunes en la etapa temprana de la enfermedad, a menudo anteriores a la aparición de síntomas motores. El porcentaje de pacientes con signos psiquiátricos, tales como la depresión, ansiedad y apatía, varía entre el 33% y el 76%. El suicidio es dos veces más frecuente en los pacientes con EH que en la población general. El periodo de mayor riesgo de suicidio es alrededor del momento de la realización del test genético, y cuando la independencia empieza a verse afectada.

Hasta la fecha, no hay un tratamiento curativo disponible para la EH. El manejo debe ser multidisciplinario y se basa en el tratamiento de los síntomas con el fin de mejorar la calidad de vida. La corea se trata con bloqueadores de los receptores de dopamina o con agentes depletores de dopamina. Puede ser necesario el uso de medicación y cuidados no médicos para la depresión y el comportamiento agresivo.

La progresión de la enfermedad lleva a una completa dependencia en la vida diaria, lo que da lugar a que los pacientes requieran cuidado a tiempo completo, y finalmente la muerte. La causa más común de fallecimiento es la neumonía, seguida por el suicidio. (1)

1.2. *Etiología*

La EH está causada por una expansión de repeticiones del triplete CAG del exón 1 del gen de la huntingtina, *HTT*, localizado en el brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3). Existe una correlación inversa entre el tamaño de la expansión y la edad de comienzo de los síntomas. Cuanto mayor es la expansión antes aparece la enfermedad. Una secuencia expandida de 40 o más CAG se asocia invariablemente al desarrollo de la enfermedad, en tanto que aquéllas entre 36 y 39 CAGs tienen una penetrancia reducida, suelen presentar un debut tardío y unas manifestaciones clínicas menos graves. La EHJ, por el contrario, se asocia a grandes expansiones, a menudo >55 CAGs. (1) Esta expansión puede aumentar cuando se transmite a la siguiente generación, especialmente cuando el alelo mutado es heredado del padre. Esto da lugar al fenómeno de anticipación genética, fenómeno por el cual una enfermedad hereditaria aparece a una edad más temprana y/o con mayor gravedad en generaciones sucesivas.

1.3. *Patrón de herencia y opciones reproductivas*

La EH presenta un patrón de herencia mendeliano autosómico dominante (AD), con un 50% de riesgo de transmisión a la descendencia/ el alelo expandido. (2)

En la EH, la anticipación se produce más frecuentemente por transmisión del alelo mutado a través de la vía paterna, como consecuencia de inestabilidad y amplificación de la repetición CAG durante la espermatogénesis. (2)

Las opciones reproductivas a valorar serían las siguientes:

- Gestación espontánea asumiendo el 50% de riesgo de heredar el alelo expandido.
- Gestación espontánea con diagnóstico genético prenatal (con técnica invasiva: biopsia corial o amniocentesis). Las técnicas invasivas van asociadas a un riesgo de pérdida del embarazo de aproximadamente el 1%.
- Técnicas de reproducción asistida asociada a las distintas opciones de PGT descritas más adelante para prevenir la enfermedad en su descendencia.
- Técnicas de reproducción asistida con gametos de donante.
- Adopción.
- Gestación espontánea y diagnóstico prenatal con otras técnicas (no invasivas) que en un futuro pudieran desarrollarse.

2. OPCIONES DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL (PGT)

Dependiendo de si el progenitor es portador del alelo expandido asociado a la EH o tiene un 50% de riesgo de serlo, se pueden plantear distintas opciones de PGT para prevenir la enfermedad en su descendencia. En todos los casos, el estudio PGT tiene como objetivo la identificación de embriones transferibles, portadores del haplotipo de bajo riesgo en relación con la enfermedad en la familia.

Se define el haplotipo de bajo riesgo como el haplotipo del progenitor (padre/madre) en riesgo que NO COMPARTE con el familiar portador de la expansión de EH.

2.1. *El progenitor conoce su estatus de portador*

2.1.1. PGT-M convencional

Este procedimiento analiza el genotipo EH en los embriones, clasificándolos inequívocamente como portadores o no portadores de la enfermedad, permitiendo seleccionar y transferir embrones sin la expansión patogénica. Esta opción requiere que el progenitor en riesgo se haya estudiado y conozca su estado de portador del genotipo asociado a la enfermedad (expansión). No plantea ninguna diferencia en cuanto al PGT-M de cualquier otra enfermedad con patrón de herencia AD por expansión de presentación en la edad adulta, en la que el progenitor es conocedor de su estatus de portador.

2.2. *El progenitor no quiere conocer su estatus de portador*

Cuando el progenitor en riesgo es asintomático y no desea conocer su estado de portador/ no portador del genotipo EH (2), se plantean dos posibles escenarios de estudio PGT: análisis de exclusión (o detección del haplotipo de no riesgo) o análisis de no revelación, detallados a continuación (3).

2.2.1. PGT por exclusión o detección del haplotipo de no riesgo

El diagnóstico por exclusión consiste en determinar en el progenitor en riesgo el haplotipo procedente de la rama familiar (materna/ paterna) de la que procede la enfermedad, e identificar posteriormente los embriones que han heredado o no han heredado dicho alelo:

- Los embriones transferibles son aquellos portadores del haplotipo del abuelo/a (del embrión) procedente de la rama no relacionada con la enfermedad (haplotipo de bajo riesgo).
- Los embriones no transferibles son aquellos portadores del haplotipo parental procedente del abuelo/a (del embrión) afecto/portador de la EH, a pesar de que dicho haplotipo solo tiene una probabilidad del 50% de presentar la expansión patogénica. (2)

Este procedimiento plantea las siguientes cuestiones éticas:

- a) No todos los embriones considerados no transferibles son portadores de la EH, dado que a priori, los embriones tienen un 50% de posibilidades de heredar el alelo no expandido del familiar afecto/a.
- b) El número de embriones potencialmente transferibles es menor que si se hace un PGT-M convencional, pudiendo generar circunstancias de gran estrés en la pareja.
- c) Ante una situación de ausencia de embriones transferibles, el progenitor en riesgo podría solicitar un diagnóstico predictivo directo, bajo una situación de presión por el deseo reproductivo.

Por ello, en consulta especializada de asesoramiento genético, se deben exponer estas cuestiones con la mujer/pareja y reflexionar al respecto anticipadamente para evitar una toma de decisiones precipitada y poco reflexiva. Es conveniente reflejar por escrito los diferentes escenarios planteados para su referencia a lo largo del proceso.

2.2.2. PGT por no revelación

El diagnóstico de no revelación consiste en determinar, inicialmente, el genotipo del progenitor en riesgo, sin revelarlo, para planificar y realizar seguidamente un PGT-M convencional del genotipo/haplótipo ligado a la enfermedad en los embriones, solo en el caso de que el progenitor sea portador.

Este procedimiento plantea las siguientes cuestiones éticas:

- a) Podría dejar en conocimiento secreto por parte de los genetistas el diagnóstico genético predictivo del progenitor, trasladándoles una responsabilidad que debería corresponder, en exclusiva, al propio progenitor.
- b) Podrían ponerse en marcha procedimientos clínicos invasivos (FIV) que en algunos casos (progenitor no portador) serían innecesarios.
- c) Podría condicionar que el progenitor presuponga/asuma que es “portador” de la expansión patogénica, ante la ausencia de embriones transferibles o la necesidad de someterse a sucesivos ciclos.

Este procedimiento asegura el diagnóstico genético de los embriones en el caso de que uno de los progenitores porte la expansión patogénica. Asimismo, en los casos en los que el progenitor no es portador, evita la biopsia embrionaria, un proceso invasivo que, en algunos casos, compromete la viabilidad de los embriones.

En cualquier caso, se recomienda, a los laboratorios o servicio de genética y centros de reproducción asistida, la pseudoanonymización de las muestras para reducir los potenciales problemas del mantenimiento del secreto sobre el resultado del diagnóstico del progenitor en riesgo, manteniendo las garantías de calidad y confidencialidad del proceso.

3. RECOMENDACIONES

3.1. Elección de la técnica

Con respecto a las diferentes opciones diagnósticas:

- **El PGT-M convencional** sería el método diagnóstico de elección en el caso de que el progenitor en riesgo se haya estudiado y conozca su estatus de portador del genotipo asociado a la enfermedad (expansión), tal y como lo es para cualquier otra enfermedad por expansión dominante.
- **El PGT por exclusión o detección del haplotipo de no riesgo** sería el método diagnóstico de elección en el caso de que el progenitor no desee conocer su estatus de portador de la expansión patológica, siempre que sea técnicamente posible y con el consentimiento informado expreso de la pareja, en línea con algunas de las recomendaciones nacionales e internacionales (2) (7) (8) (9).

Esta preferencia se fundamenta en 2 beneficios principales:

- Protege la autonomía del progenitor en riesgo, sin generar un estrés añadido a la pareja a causa del método diagnóstico utilizado.
- Elimina el riesgo de revelación accidental o de sospecha y los problemas éticos y psicológicos adicionales tanto para la pareja como para los profesionales, sobrevenidos por el propio procedimiento.

Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que, con esta opción, en determinados casos, la mujer se someterá a técnicas de reproducción asistida, innecesarias en caso de no estar indicadas, que podrían resultar en un daño potencial.

Adicionalmente, ha de contemplarse el supuesto de que, ante la ausencia de embriones transferibles, el progenitor tenga la opción de solicitar un diagnóstico predictivo por PGT-M convencional que, tras nueva consulta de asesoramiento genético y a su elección, o un test de “no revelación” antes de descartar los embriones remanentes posiblemente portadores.

Dada la situación de vulnerabilidad de la mujer/los progenitores ante esta situación, debe extremarse el cuidado en la información y asesoramiento para poder tomar decisiones con responsabilidad.

- **El PGT por no revelación**, aunque posible, debería considerarse como última opción, ya que por sus implicaciones éticas y posibles repercusiones en la toma de decisiones de la mujer/pareja, se considera menos recomendable. Puede contemplarse, sin embargo, en aquellas situaciones en las que, en ausencia de embriones transferibles tras un PGT por exclusión el progenitor se plantee la opción de solicitar un diagnóstico predictivo por PGT-M convencional, antes de descartar los embriones remanentes posiblemente no afectos o en los casos en los que no se disponga de la información de familiares que permita realizar las pruebas de portador.

En cualquier caso, los procedimientos internos del laboratorio o servicio de genética que efectúa el diagnóstico genético deben incluir las opciones de PGT-M (convencional por exclusión o por no revelación) que ofrece.

3.2. Asesoramiento genético

Dada la complejidad en la toma de decisiones en relación a las distintas opciones diagnósticas y las posibles contingencias que pudieran tener lugar durante el proceso, se recomienda realizar un asesoramiento genético antes, durante y después de iniciar el PGT.

El objetivo es asegurar la transmisión clara y precisa de la información, maximizar su comprensión por parte de la pareja, y facilitar el acompañamiento y ayuda a lo largo del proceso, especialmente en relación a la toma de decisiones específicas de cada momento.

Debe incluir la información detallada de las posibles opciones diagnósticas, los riesgos, las limitaciones, el significado de cada posible resultado y las implicaciones éticas de la realización del PGT, en sus tres posibles alternativas.

En el caso de realizarse procedimientos de PGT por exclusión se debe informar con claridad de que no se puede excluir que un embrión no transferible no sea portador de la expansión patológica.

En el caso de que la mujer/pareja opte, en el curso del procedimiento de PGT, por realizar un diagnóstico predictivo por PGT-M convencional del progenitor en riesgo, este procedimiento deberá realizarse manteniendo todas las garantías de calidad, incluyendo el asesoramiento genético pre y postprueba que requiere un correcto diagnóstico predictivo de la enfermedad.

Se debe plantear, discutir y definir, para cada una de las opciones disponibles, las circunstancias en las que se considerará un embrión transferible y no transferible, estimando las probabilidades de obtener embriones transferibles y determinando el destino de los embriones no transferibles.

3.3. Formularios de consentimiento informado

Con respecto a los formularios de consentimiento informado, se recomienda que incluyan la siguiente información:

- Características de cada opción de diagnóstico PGT, sus posibilidades y limitaciones de diagnóstico embrionario, las implicaciones éticas y las posibles variaciones o contingencias a afrontar durante el proceso, en función de la opción diagnóstica elegida.
- Opción de PGT elegida por la mujer/pareja, especificando claramente las circunstancias especiales inherentes a los procedimientos de PGT por exclusión y no revelación.
- Definición de embriones considerados transferibles y no transferibles, en función de la opción elegida.
- Destino de los embriones no transferibles.

Con esta información mínima, se pretende que la mujer/pareja comprenda las implicaciones clínicas, técnicas y éticas del procedimiento que se va a seguir.

3.4. Solicitud de informe a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida

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 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.*

A este respecto, en el documento 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 (3), pendiente de aprobación por el Pleno de la Comisión y publicación, 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 por la aplicación de criterios ACMG/AMP 2015, y consultando las bases de datos habituales (p.e. ClinVar) u otras. En el caso de la EH la presencia de la expansión CAG en el rango patológico.
- 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%).

Teniendo en cuenta estas premisas, se incluye a su vez que la EH 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 del mencionado 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 que 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.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ORPHANET. [Online] <https://www.orpha.net/es/disease/detail/399?name=Huntington&mode=name>.
2. María Antonia Ramos Arroyo, María José Trujillo-Tiebas y Montserrat Mila, Grupo AEGH/CIBERER. *Recomendaciones de buena práctica para el diagnóstico genético de la enfermedad de Huntington.* Medicina clínica, ISSN 0025-7753, Vol. 138, Nº. 13, 2012, págs. 584-588.
3. E Asscher 1, B-J Koops. *The right not to know and preimplantation genetic diagnosis for Huntington's disease.* J Med Ethics. 2010 Jan;36(1):30-3. doi: 10.1136/jme.2009.031047..
4. P R Braude 1, G M De Wert, G Evers-Kiebooms, R A Pettigrew, J P Geraedts. *Non-disclosure preimplantation genetic diagnosis for Huntington's disease: practical and ethical dilemmas.* Prenat Diagn. 1998 Dec;18(13):1422-6. doi: 10.1002/(sici)1097-0223(199812)18:13<1422::aid-pd499>3.0.co;2-r..
5. Karen Sermon 1, Martine De Rijcke, Willy Lissens, Anick De Vos, Peter Platteau, Maryse Bonduelle, Paul Devroey, André Van Steirteghem, Inge Liebaers. *Preimplantation genetic diagnosis for Huntington's disease with exclusion testing.* Eur J Hum Genet. 2002 Oct;10(10):591-8. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200865..
6. Grupo de interés en Genética y Reproducción de ASEBIR. Diagnóstico Genético Preimplantación en pacientes con riesgo de padecer la Enfermedad de Huntington. Vendrell X., Giménez C., Martin J., Fernández, E., Velilla E. [Online] <https://revista.asebir.com/diagnostico-genetico-preimplantacion-en-pacientes-con-riesgo-de-padecer-la-enfermedad-de-huntington/>.
7. F Shenfield, G Pennings, P Devroey, C Sureau, B Tarlitzis, J Cohen and Force, ESHRE Ethics Task. Taskforce 5: *preimplantation genetic diagnosis.* Hum Reprod. 2003 Mar;18(3):649-51. doi: 10.1093/humrep/deg110.
8. Committee, ESHRE PGT Consortium Steering and Filipa Carvalho, Edith Coonen, Veerle Goossens, Georgia Kokkali, Carmen Rubio, Madelon Meijer-Hoogeveen, Céline Moutou, Nathalie Vermeulen, Martine De Rycke. *ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT.* Hum Reprod Open. 2020 May 29;2020(3):hoa021. doi: 10.1093/hropen/hoa021. eCollection 2020..
9. Medicine, Practice Committee and Genetic Counseling Professional Group of the American Society for Reproductive. *Indications and management of preimplantation genetic testing for monogenic conditions: a committee opinion.* Fertil Steril. 2023 Jul;120(1):61-71. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.03.003. Epub 2023 May 10..
10. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.
11. Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. 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. [Online] Pendiente publicación. <https://cnrha.sanidad.gob.es/documentacion/home.htm>.