



**TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN MEDICINA**

**APLICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO
PREIMPLANTACIONAL (DPG) PARA LA PREVENCIÓN DE
ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS HEREDITARIAS**

Presentado por:

Inés Martín Huidobro

Tutelado por:

Ricardo Usategui Martín

Servicio:

Unidad de Reproducción Asistida HCUV, servicio de Ginecología y Obstetricia

Valladolid, mayo del 2025

RESUMEN:

El Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) representa una de las herramientas más avanzadas en el ámbito de la reproducción asistida, permitiendo prevenir la transmisión de enfermedades hereditarias antes de la implantación embrionaria. Este trabajo se centra en la aplicación del DGP para la prevención de enfermedades neurológicas hereditarias de alto impacto clínico, como la enfermedad de Huntington, la ataxia espinocerebelosa, la distrofia muscular de Duchenne y el síndrome de X frágil. Se describen las principales técnicas disponibles, con énfasis en la secuenciación masiva (NGS), y se analizan tanto las implicaciones éticas y sociales como la legislación vigente en España.

Asimismo, se revisa la aplicabilidad del DGP al cribado de aneuploidías como el síndrome de Down, Edwards y Patau. El estudio concluye que el DGP no solo mejora las probabilidades de tener un hijo sano en parejas con riesgo genético, sino que también representa una vía efectiva de prevención frente a enfermedades sin tratamiento curativo, al tiempo que plantea desafíos bioéticos y de equidad en el acceso a estas tecnologías.

PALABRAS CLAVE: Diagnóstico Genético Preimplantacional, Enfermedades Neurológicas Hereditarias, Secuenciación Masiva, Reproducción Asistida.

ABSTRACT:

Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) is one of the most advanced tools in assisted reproduction, allowing the prevention of hereditary diseases before embryo implantation. This thesis focuses on the application of PGD for the prevention of hereditary neurological disorders with significant clinical impact, such as Huntington's disease, spinocerebellar ataxia, Duchenne muscular dystrophy, and Fragile X syndrome. The main available techniques are described, with emphasis on Next Generation Sequencing (NGS), and the ethical, social, and legal considerations within the Spanish context are examined. Additionally, the applicability of PGD in screening for aneuploidies such as Down, Edwards, and Patau syndromes is reviewed. The study concludes that PGD not only enhances the likelihood of achieving a healthy pregnancy in genetically at-risk couples, but also serves as an effective preventive strategy against untreatable diseases, while raising bioethical concerns and issues of equitable access to these technologies.

KEYWORDS: Preimplantation Genetic Diagnosis, Hereditary Neurological Diseases, Next Generation Sequencing, Assisted Reproduction.

ÍNDICE.

I. Introducción al Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) y su evolución.....	3
II. Justificación del uso del DGP en Neurología.....	3
III. Objetivo General.....	4
3.1 Objetivos específicos.....	4
IV. Material y Métodos.....	4
V. Técnicas disponibles en la Unidad de Reproducción.....	5
5.1 Etapas del proceso de Diagnóstico Genético Preimplantacional.....	5
5.2 Técnicas para el diagnóstico de enfermedades monogénicas.....	6
5.3 Técnicas para el diagnóstico de Aneuploidías y reordenamientos cromosómicos.....	7
5.4 Secuenciación masiva (“NGS, Next Generation Sequencing”).....	8
VI. Implicaciones éticas, sociales y legales del Diagnóstico Genético Preimplantacional.....	9
6.1 Aspectos éticos: pruebas de exclusión o de no divulgación.....	9
6.2 Aspectos sociales.....	9
6.3 Aspectos legales.....	10
VII. Enfermedades neurológicas clave para aplicar DGP.....	10
7.1 Enfermedad de Huntington.....	11
7.2 Ataxia Espinocerebelosa.....	11
7.3 Distrofia Muscular de Duchenne.....	13
7.4 Síndrome de X frágil.....	14
VIII. Aneuploidías.....	15
8.1 Síndrome de Down o Trisomía del 21.....	15
8.2 Síndrome de Edwards o Trisomía del 18.....	17
8.3 Síndrome de Patau o Trisomía del 13.....	17
IX. Conclusión.....	18

I. Introducción al Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) y su evolución.

El Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) es una técnica avanzada de reproducción asistida que permite analizar el material genético de embriones obtenidos mediante Fecundación In Vitro (FIV), antes de su implantación en el útero materno. Es un procedimiento diagnóstico que, a diferencia que los métodos de diagnóstico prenatal como la biopsia de vellosidades coriónicas o la amniocentesis, no se realiza durante un embarazo en curso, sino en embriones desarrollados en el laboratorio. De esta manera, permitimos la implantación de embriones sanos y no portadores de la mutación familiar, al haber descartado aquellos afectados y/o portadores de la enfermedad hereditaria en cuestión.

El análisis del DGP ha mejorado significativamente gracias a la transición de tecnologías más antiguas y menos precisas, como la hibridación in situ fluorescente (FISH), hacia métodos moleculares más avanzados como los microarreglos de ADN y la secuenciación de nueva generación. Además, los resultados también han mejorado al reemplazar la biopsia de blastómeros realizada en el día 3 por técnicas menos invasivas, como la biopsia del cuerpo polar o del trofoectodermo en el día 5.

Desde que Handyside y su equipo lograron en 1990 la primera aplicación exitosa del DGP para la determinación del sexo embrionario mediante la técnica de PCR, numerosos investigadores han contribuido al perfeccionamiento de estas técnicas que, actualmente, permiten detectar tanto enfermedades genéticas monogénicas, como la Fibrosis Quística o la Enfermedad de Huntington; así como aneuploidías cromosómicas asociadas a edad materna avanzada o a reordenamientos estructurales cromosómicos (translocaciones, inversiones o duplicaciones/delecciones). Sin embargo, éstas no son las únicas aplicaciones que permite el Diagnóstico Genético Preimplantacional, existen otras utilidades derivadas de estas técnicas como son la selección del HLA del embrión o la selección del sexo, que plantean una serie de dilemas éticos y morales. (1)

II. Justificación del uso del DGP en Neurología.

Hoy día son muchas las enfermedades neurodegenerativas que comienzan en la edad adulta y que acortan la esperanza de vida de aquellos que las padecen (como la enfermedad de Huntington, la degeneración frontotemporal, la esclerosis lateral amiotrófica, el Alzheimer o el Parkinson). Causan, por tanto, un gran impacto emocional, físico y económico, tanto en el propio paciente como en los familiares que lo acompañan. Además, cuando se descubre que tienen un origen genético, se suma una preocupación extra: el miedo de que las siguientes generaciones hereden y continúen transmitiendo la alteración genética responsable. (2)

A todo esto, debe sumarse un último factor limitante en estas patologías, la falta de tratamiento curativo, que nos obliga a optar por otras técnicas terapéuticas destinadas no tanto al tratamiento del paciente adulto, sino, a la prevención, es decir, previamente a la transmisión de la enfermedad. Es aquí donde juegan un factor crucial las técnicas de Diagnóstico Genético Preimplantacional para lograr el nacimiento de un niño sano libre de enfermedad. Y no solo eso, debemos tener en cuenta el impacto positivo que puede tener sobre las familias al proporcionarles una alternativa para reducir la incertidumbre y el sufrimiento que suelen acompañar a estas enfermedades.

Hasta ahora, los métodos de DGP se han aplicado en diversas afecciones neurodegenerativas, con distintos tipos de herencia: (3)

- Herencia Autosómica Recesiva: Atrofia Muscular espinal, Enfermedad de Tay-Sachs.
- Herencia Autosómica Dominante: Distrofia miotónica, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo IA.
- Ligada al cromosoma X: Distrofia muscular de Duchenne, Síndrome del cromosoma X frágil, Síndrome de Lesch-Nyhan.

III. Objetivo General.

Repasar las técnicas de Diagnóstico Genético Preimplantacional que nos permiten el diagnóstico y prevención de las Enfermedades Neurológicas Hereditarias con mayor prevalencia en nuestro medio, y, fundamentalmente con mayor trascendencia clínica. De esta forma, con la aplicación de una serie de técnicas en el laboratorio de FIV, podemos seleccionar aquellos embriones libres de mutación y así, garantizar un embarazo sano en aquellas parejas con riesgo de transmisión de enfermedades graves a su descendencia.

3.1 Objetivos específicos.

- Describir las principales técnicas disponibles en la unidad de reproducción, con especial interés en la secuenciación masiva, por ser lo más utilizado actualmente.
- Analizar las consideraciones éticas y sociales que surgen de los avances en las Técnicas de Reproducción, así como la preferencia de algunas parejas por las pruebas de exclusión. Analizar la accesibilidad a estas tecnologías y los costes asociados en España.
- Identificar las enfermedades neurológicas hereditarias más trascendentales para la aplicación de esta tecnología dada la gravedad de sus síntomas y el acortamiento de la esperanza de vida para estos pacientes.

IV. Material y Métodos.

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica, llevando a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed. Las palabras clave empleadas fueron los términos MeSH: “Preimplantation Genetic Diagnosis, Neurological Diseases, Aneuploidies”. Se han incluido artículos en inglés o español, con su texto completo disponible. Se priorizaron revisiones narrativas, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicadas en los últimos diez años. La selección de artículos se realizó mediante la lectura del título, resumen y texto completo. Se excluyeron artículos duplicados, sin texto completo o en idiomas no comprendidos. En consecuencia, se han incluido un total de 19 publicaciones, de los cuales 16 son artículos científicos y 3 son capítulos de la revista científica española “Anales de Pediatría”.

V. Técnicas disponibles en la Unidad de Reproducción.

5.1 Etapas del proceso de Diagnóstico Genético Preimplantacional.

- **Valoración del caso:** cuando las parejas con deseos reproductivos llegan a la Unidad de Reproducción y solicitan técnicas de DGP para la prevención de una determinada enfermedad hereditaria, es necesario que previamente se hayan sometido a pruebas genéticas para identificar la variante específica del gen que causa la enfermedad en esa familia. (2) Esto es importante porque sin la información exacta de qué genes son los que hay que analizar, la prueba sería poco específica y fiable. Además, correríamos un elevado riesgo tanto de no detectar un embrión afecto (falso negativo) como de descartar un embrión sano (falso positivo).
- **Realización de un ciclo de FIV** para obtener los embriones para su posterior estudio. Se programará para hiperestimulación ovárica, posteriormente se procederá a la recuperación de los ovocitos mediante punción transvaginal guiada por ecografía para finalmente proceder a la inseminación o a la microinyección intracitoplasmática de los espermatozoides en el ovocito.
- **Biopsia embrionaria:** una vez hallamos identificado la mutación familiar y hallamos sometido a la pareja a FIV, el siguiente paso en el laboratorio de la Unidad de Reproducción consiste en la obtención del material genético de los embriones obtenidos por Fecundación In Vitro. Tenemos varias opciones a la hora de elegir el momento de la biopsia: (1)
 - Biopsia del cuerpo polar: permite obtener información genética previa a la fecundación, permitiéndonos elegir los ovocitos sanos para la FIV.
 - Biopsia día 3: se extraen una o dos células (blastómeros), de forma que no se sabe con precisión si refleja el estado genético de todo el embrión (alto grado de mosaicismos).
 - Biopsia día 5: la biopsia del trofotodermo (parte del blastocisto humano que formará la placenta y las membranas fetales), hoy día es la tendencia habitual por permitir la

obtención de un mayor número de células (5 o 6 células), por tanto, mayor cantidad de material genético, mejorando la precisión y la eficiencia en la detección de anomalías cromosómicas.

- **Análisis genético de los embriones** mediante las técnicas que comentamos a continuación en función del tipo de alteración genética que queramos detectar.
- **Selección y transferencia de embriones sanos.**

5.2 Técnicas para el diagnóstico de enfermedades monogénicas.

Hablamos de Técnicas de Diagnóstico Genético Preimplantacional, para referirnos a todos aquellos métodos de laboratorio que empleamos para identificar alteraciones genéticas específicas previo a la implantación. En sus inicios, los procedimientos utilizados para analizar enfermedades monogénicas a partir de una sola célula se basaban en técnicas de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa), que permite la amplificación de regiones específicas del ADN a partir de una cantidad muy pequeña de material genético, como una sola célula del embrión. Sin embargo, aunque se trate de una prueba muy sensible y barata, conlleva una serie de desventajas tales como la amplificación no solo de alelos patológicos, sino también de alelos normales con tamaños muy similares a los anteriores, de forma que una parte del gen afecto que nos interesa no se amplifica, lo que se conoce como pérdida alélica ("Allelic Drop Out"). (4) Es por esto por lo que, con los años, se han propuesto técnicas alternativas, más complejas desde el punto de vista técnico, pero con mejores resultados. Como es el caso de la secuenciación masiva ("NGS, Next Generation Sequencing") o la TP-PCR ("Triplet-Primed PCR").

La TP-PCR ("Triplet-Primed PCR") se plantea como una alternativa eficaz a la PCR convencional en el ámbito del DGP para enfermedades monogénicas causadas por la expansión de tripletes, como la Enfermedad de Huntington, debido a que ha demostrado una mayor sensibilidad y fiabilidad para detectar alelos expandidos. A diferencia de la PCR convencional, que puede amplificar el alelo normal y omitir o subestimar la presencia de la expansión patológica (especialmente cuando hay un elevado número de repeticiones), la TP-PCR permite una detección directa y consistente de la expansión del triplete en el gen implicado, independientemente de su longitud. Esto se debe a su diseño particular, basado en la utilización de un cebador específico que se une aleatoriamente dentro de la región repetitiva, generando un patrón de picos característico que facilita tanto la detección como la estimación precisa del número de repeticiones. (4)

Además, esta técnica puede combinarse con un análisis indirecto mediante marcadores microsatélites altamente polimórficos, lo que permite realizar un estudio de haplotipos en

paralelo, es decir, detección directa de la mutación más tipificación indirecta del haplotipo. Esto resulta muy útil cuando no se tienen familiares disponibles para comparar y saber cuál es el haplotipo mutado, bien porque ya han fallecido, o si se produce el fenómeno de “Allelic Drop Out”, si alguno de los alelos (normal o mutado) no se amplifica durante el análisis, dando lugar a un diagnóstico erróneo. Dicha combinación, por tanto, reduce el riesgo tanto de falsos negativos (decir que un embrión no está afectado cuando sí lo está) como de diagnósticos ambiguos. (4)

5.3 Técnicas para el diagnóstico de Aneuploidías y reordenamientos cromosómicos.

Por otro lado, la detección de aneuploidías y anomalías cromosómicas, también conocido como Cribado Genético Preimplantacional (“PGS, Preimplantation Genetic Screening”) ha sido llevado a cabo hasta ahora por la técnica de Hibridación In Situ Fluorescente (FISH). Esta consiste en utilizar sondas de ADN con marcadores fluorescentes que se adhieren a secuencias concretas de los cromosomas, permitiéndonos observarlos al microscopio. De esta forma podemos comprobar la presencia o ausencia de regiones específicas en los cromosomas (duplicaciones, deleciones, translocaciones) o bien la existencia de un número anormal de cromosomas (trisomías). Esta técnica, sin embargo, detecta solo un número limitado de cromosomas, generalmente nueve (13, 15, 16, 17, 18, 21, 22, X e Y), lo que permite identificar cerca del 83 % de las aneuploidías observadas en abortos anteriores (limitado a 5-12 cromosomas). Su uso se ha reducido por baja eficacia. (5)

Por ello, se ha visto superada por técnicas más novedosas como la Hibridación Genómica Comparativa (CGH/aCGH) o la Secuenciación de Nueva Generación (NGS).

La Hibridación Genómica Comparativa (CGH/aCGH) consiste en una técnica que permite comparar el ADN del embrión con un ADN de referencia preformado para así poder detectar alteraciones en el número de copias de material genético. Cada ADN va marcado con un color distinto (por ejemplo, rojo para el embrión, verde para el ADN de referencia), ambos se mezclan y se colocan en un chip que contiene fragmentos del genoma humano de forma que compiten por hibridarse a esos fragmentos específicos de ADN del chip. Si hay más color rojo en una zona, significa que el embrión tiene exceso de material genético (por ejemplo, una duplicación), en cambio, si hay más verde se traduce en una pérdida de material genético (deleción). Por último, si el color es amarillo, existe un equilibrio entre ambos y podríamos concluir que el ADN del embrión es normal, es decir no existe exceso de material genético y tampoco defecto. Esta Técnica, permite analizar todo el complemento cromosómico, pero no detecta mosaicismos ni mutaciones puntuales. (6)

Es por ello por lo que, actualmente, la técnica más empleada en nuestros laboratorios para el estudio de aneuploidías es la Secuenciación de Nueva Generación. No obstante, todavía se requiere la realización de investigaciones adicionales para comprobar la efectividad de estas técnicas en las distintas situaciones clínicas en las que se aplica el PGS.

5.4 Secuenciación masiva (“NGS, Next Generation Sequencing”).

Dentro de las técnicas más avanzadas aplicadas al Diagnóstico Genético Preimplantacional para aneuploidías, destaca la secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés), considerada actualmente el método de referencia en muchos laboratorios de reproducción asistida. Su principal ventaja frente a métodos previos como FISH, aCGH o arrays de SNP radica en su alta resolución y precisión analítica, lo que se ha traducido en una mejora significativa de los resultados clínicos, especialmente en la selección de embriones euploides con mayor potencial de implantación.

La técnica NGS emplea un enfoque de secuenciación de baja cobertura, en el que el ADN del embrión es fragmentado, etiquetado y posteriormente secuenciado. Los fragmentos generados se alinean con un genoma de referencia y se agrupan en bloques denominados “bins”, a partir de los cuales se genera un perfil cromosómico completo que abarca los 24 cromosomas (22 autosomas y los cromosomas sexuales). (5)

Este procedimiento permite identificar de manera fiable anomalías como monosomías y trisomías, así como cuantificar el número de copias cromosómicas presentes en la muestra: desde nulisomías (0 copias) hasta tetrasomías (4 copias). Valores intermedios, como por ejemplo 2.5 copias, pueden ser indicativos de mosaicismo embrionario, es decir, la coexistencia de células con distinta dotación cromosómica dentro del mismo embrión.

A pesar de sus ventajas, la NGS también presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, no permite detectar translocaciones cromosómicas equilibradas, dado que estas no generan un desequilibrio en la cantidad total de ADN. En segundo lugar, su implementación puede suponer un elevado coste económico si no se optimiza adecuadamente el número de muestras por cada secuenciación, lo que puede restringir su uso rutinario en determinados entornos clínicos. (5)

En resumen, la NGS representa una herramienta poderosa para el cribado cromosómico preimplantacional, especialmente útil en pacientes con edad materna avanzada, fallos de implantación o antecedentes de aborto recurrente, sin embargo, como vemos no hay ninguna prueba perfecta, sino más bien, cada una debe valorarse dentro de un contexto clínico

adecuado, considerando sus capacidades diagnósticas sin olvidarnos de sus limitaciones tanto técnicas como económicas.

VI. Implicaciones éticas, sociales y legales del Diagnóstico Genético Preimplantacional.

6.1 Aspectos éticos: pruebas de exclusión o de no divulgación.

Uno de los aspectos éticos más comentados desde el nacimiento de las técnicas reproductivas de DGP, son las pruebas de exclusión o de no divulgación. Se trata de una estrategia útil para aquellos progenitores con riesgo familiar de heredar una mutación genética determinada pero que no desean conocer su estado de portador.

Si estamos ante una pareja con antecedentes de Enfermedad de Huntington que no quiere saber si alguno de ellos porta la mutación, pero desea evitar transmitir la enfermedad a su descendencia, se puede utilizar un enfoque indirecto. En lugar de analizar directamente si el embrión tiene la expansión de tripletes CAG en el gen de la huntingtina, se construye un árbol genealógico genético usando la información de varios familiares (como padres o hermanos) y se estudian marcadores genéticos cercanos al gen afectado, es decir, segmentos de alto riesgo. De este modo, se identifica si el embrión ha heredado el segmento cromosómico asociado al familiar que sí tiene la mutación y solo se seleccionan para la implantación aquellos embriones que no han heredado dicho segmento, permitiendo evitar la enfermedad sin revelar si alguno de los progenitores es portador. (7) Un ejemplo de esto lo ofrece el estudio *“Singleton births after routine preimplantation genetic diagnosis using exclusion testing (D4S43 and D4S126) for Huntington’s disease”* (8) en el que se estudiaron dos marcadores de riesgo cercanos al gen de la Huntingtina: D4S43 y D4S126, que demostró la posibilidad de tener hijos libres de enfermedad en aquellas parejas que no desean conocer su estado genético respecto a ésta.

6.2 Aspectos sociales.

Una de las principales preocupaciones de las familias portadoras de enfermedades genéticas graves y sin tratamiento curativo es la accesibilidad a las técnicas de Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP), especialmente cuando desean recurrir a ellas para evitar la transmisión de la enfermedad. Los costes del DGP son muy elevados debido a la compleja infraestructura que se necesita para su correcta aplicación. Los hospitales pertenecientes a la Sanidad Pública que ofrecen estas técnicas a sus pacientes deben tener por tanto una serie de indicaciones muy restrictivas para su aplicación. Es por ello, que no en todos los hospitales de la Seguridad Social se ofrece esta opción reproductiva y muchas parejas tienen que acudir a centros privados.

En Castilla y León, el **Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV)** es el centro de referencia para realizar técnicas de DGP. Esto significa que pacientes de provincias como Palencia, Burgos, León, Soria y del área este de Valladolid deben acudir a este hospital para consultas y pruebas relacionadas con la reproducción asistida.

6.3 Aspectos legales.

El uso de las técnicas de DGP y de Reproducción Asistida, plantean una serie de dilemas éticos derivados de la selección del sexo con fines no médicos o la selección de HLA para trasplante entre otros. Por ello se considera fundamental que el uso del DGP se realice bajo un marco tanto bioético como legal. En España, la aplicación de técnicas de DGP está regulado desde un punto de vista legal por: (9)

- Ley 14/2006 sobre técnicas de reproducción humana asistida. Ésta establece que el Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) puede utilizarse para identificar enfermedades graves que se manifiesten tempranamente y que no tengan un tratamiento curativo tras el nacimiento, así como para detectar alteraciones que puedan afectar la viabilidad del preembrión. Si se desea emplear el DGP con otros fines, como la selección de antígenos de histocompatibilidad (HLA), es necesario solicitar una autorización previa a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (CNRHA).
- Real Decreto 42/2010 que regula la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (CNRHA).
- Ley 14/2007 reguladora de los estudios genéticos.

Así, en España, se establecen una serie de indicaciones para la aplicación de estas técnicas que todos centros de Reproducción Humana Asistida deben cumplir a la hora de elegir a las parejas que pueden verse beneficiadas de estas medidas. Además, estos centros deben contar con los recursos materiales y humanos adecuados para su correcta aplicación.

VII. Enfermedades neurológicas clave para aplicar DGP.

Las enfermedades neurodegenerativas son trastornos derivados de la pérdida de función progresiva de las neuronas del SNC y/o SNP que hoy día carecen de tratamientos curativos, es por ello, que en la práctica clínica habitual usamos técnicas de Diagnóstico Genético Preimplantacional, para evitar que, en parejas portadoras de alguna enfermedad hereditaria, ésta sea transmitida a la siguiente generación. (10)

A continuación, se describen algunas de las enfermedades neurológicas más relevantes en el ámbito de la Reproducción Asistida, haciendo hincapié el tipo de herencia, el gen implicado y las manifestaciones clínicas asociadas. Estas patologías, por su gravedad y carácter hereditario,

convierten al Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) en una herramienta esencial, y, en muchos casos, la única alternativa eficaz para su prevención.

7.1 Enfermedad de Huntington.

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo que afecta a 1 de cada 10.000 habitantes en la población caucásica. Se transmite a la descendencia con una herencia de tipo autosómico dominante y se debe a la expansión del triplete CAG por encima de las 36 repeticiones presente en el gen de la Huntingtina (brazo corto del cromosoma 4). Debemos, tener en cuenta que, el mayor número de repeticiones se traducirá clínicamente en un inicio más precoz de los síntomas (alelo normal: 26 o menos repeticiones, alelo intermedio: entre 27 y 35 repeticiones, alelo patológico: más de 36 repeticiones). Esto es lo que se conoce como Fenómeno de Anticipación y se debe fundamentalmente a la inestabilidad del triplete CAG, fundamentalmente cuando procede de herencia paterna. (11)

Los síntomas suelen comenzar entre los 30-50 años (en casos de anticipación, podemos encontrarnos con formas juveniles de inicio antes de los 20 años). El síntoma fundamental es la corea (movimientos involuntarios, bruscos e irregulares). Posteriormente se van afectando otros músculos hasta adquirir una gran limitación en los movimientos, junto con afectación psicomotora, trastornos psiquiátricos y deterioro cognitivo progresivo. (11)

Actualmente, como para el resto de las enfermedades que abordamos, no existe cura para la EH. El tratamiento pasa por un abordaje multidisciplinario entre neurólogos, rehabilitadores, terapeutas ocupacionales junto con otras especialidades médicas, como psiquiatras, para el alivio de los síntomas y el manejo de los cambios conductuales tanto para el paciente como para las familias. Es por ello, que, dado que no es posible retrasar la progresión de esta enfermedad ni lograr una recuperación definitiva, la mejor opción sigue siendo la prevención con las pruebas genéticas preimplantacionales.

7.2 Ataxia Espinocerebelosa

Entendemos por Ataxia Espinocerebelosa a un conjunto de al menos 30 enfermedades distintas que se heredan con un patrón de herencia autosómico dominante, la gran mayoría de inicio en la edad media de la vida (30-40 años) y que se caracterizan por la degeneración de aquellas neuronas que componen el cerebelo, el tronco del encéfalo y/o algunas zonas de la médula espinal. Cada una de ellas se denomina SCA seguida de un número que indica el orden el que se han ido descubriendo. La más común, dentro de lo infrecuentes que son, es la SCA 3 o enfermedad de Machado-Joseph.

Algunas de las formas de SCA, como las que nombramos a continuación, se caracterizan por la expansión de tripletes CAG en distintos genes y en distinto número de repeticiones:

Subtipo	Gen afectado	Rango normal	Rango intermedio	Rango patológico
SCA1	ATXN1	≤35	36–38	≥39
SCA2	ATXN2	≤31	32–33	≥34
SCA3	ATXN3	≤44	45–49	≥50
SCA16	CACNA1A	≤18	18-20	21-33

Además, en algunas formas de SCA (SCA 1, SCA 2, SCA 3, SCA 7, SCA17), se nos presenta también el fenómeno de anticipación, tal y como comentábamos para la enfermedad de Huntington. De forma que, cuantas más repeticiones CAG tiene una persona, más temprano suele comenzar la enfermedad y más severos son los síntomas, además, esto es más probable que ocurra cuando el alelo patológico se hereda por vía paterna. (12)

Desde el punto de vista clínico, cada una de ellas presenta sus peculiaridades, si bien, comparten una serie de signos y síntomas que ayudan a encuadrarlas dentro del mismo grupo de enfermedades: (13)

- Ataxia de la marcha y de las extremidades debido la pérdida progresiva de la coordinación y el equilibrio.
- Disartria (dificultad para articular palabras) y disfagia (dificultad para tragar)
- Nistagmo (movimientos oculares anormales).
- Problemas cognitivos (pensamiento, memoria y concentración)
- Signos cerebelosos (reflejos tendinosos profundos intensos, dismetría, disdiadococinesia e hipotonía)

La ataxia espinocerebelosa (SCA) constituye, por tanto, un grupo de enfermedades neurodegenerativas progresivas, cuya evolución conlleva, de manera inevitable, a un deterioro funcional severo y, en fases avanzadas, a la muerte del paciente, habitualmente como consecuencia de complicaciones secundarias tales como:

- Infecciones respiratorias recurrentes, especialmente neumonías por aspiración, derivadas de la disfunción bulbar y la disfagia.
- Insuficiencia respiratoria, asociada al compromiso de la musculatura respiratoria.
- Complicaciones asociadas a la inmovilidad prolongada, como úlceras por presión, trombosis venosa profunda (TVP) y embolias pulmonares.

Actualmente, el abordaje terapéutico de la SCA es sintomático y paliativo, orientado a preservar la calidad de vida, prevenir complicaciones y optimizar el soporte funcional y respiratorio. No existe un tratamiento curativo o modificador de la enfermedad. En este

contexto, adquiere especial relevancia el diagnóstico genético preimplantacional (DGP), particularmente en individuos con antecedentes familiares de SCA.

7.3 Distrofia Muscular de Duchenne

La Distrofia Muscular de Duchenne es una enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X, que afecta por tanto a los varones (1:3500 varones nacidos). Se debe a distintas mutaciones en el gen de la distrofina (DMD, Xp21): deleciones (60%), duplicaciones, translocaciones o mutaciones puntuales.

La proteína más importante traducida de este gen (que pasa por ser uno de los genes más grandes del genoma humano), corresponde a una proteína clave en el citoesqueleto de las fibras musculares, la distrofina. La ausencia o disfunción de dicha proteína favorece la interiorización de calcio de forma anómala al interior celular, lo cual conlleva una sobrecarga hídrica en las mitocondrias de las células musculares, desencadenando disfunción mitocondrial y daño estructural del tejido muscular. (14)

Este hecho explicaría la degeneración muscular que sufren los pacientes afectados de DMD, concretamente de los músculos proximales. Esto conlleva una debilidad muscular que se presenta ya desde la infancia y que los hace dependientes de sillas de ruedas desde edades tempranas. La fatiga muscular se suele acompañar de problemas para el aprendizaje y cierta discapacidad intelectual. Además, la esperanza de vida de estos pacientes se limita a la segunda/tercera década de la vida, ya que muchos desarrollarán complicaciones derivadas de la insuficiencia respiratoria/cardíaca que acompaña a la degeneración tanto de los músculos respiratorios como del propio músculo cardíaco.

El hecho de que se herede con un patrón de herencia ligado al cromosoma X hace que las mujeres puedan ser portadoras de la mutación en cuestión, esto implica que, aunque dicha niña no presente el fenotipo clínico de la enfermedad, sí puede pasarla a sus hijos. En un primer momento, las técnicas de DGP para la prevención de la DMD se basaban en la determinación del sexo, de forma que, evitaban la implantación de aquellos embriones varones, y se elegían solo embriones femeninos para evitar transmitir la enfermedad. Sin embargo, este enfoque presentaba varias limitaciones, por un lado, no distinguíamos las niñas portadoras de las no portadoras, perpetuando la enfermedad en generaciones futuras. Por otro lado, se descartaban embriones masculinos sanos que no necesariamente tenían por qué heredar la mutación. (14)

Por ello, en cuanto a las técnicas de DGP se refiere, no solo es importante identificar si el embrión está afecto o no, sino también si es portador o no de la mutación. Esto es posible gracias a la incorporación de la secuenciación masiva, que nos permite conocer no solo si el embrión está afecto de DMD, sino también, si es portador de la mutación. Con todo ello podemos tomar decisiones más seguras a la hora de realizar la transferencia embrionaria.

7.4 Síndrome de X frágil

Otra enfermedad neurológica hereditaria de pronóstico grave es el Síndrome de X frágil, que constituye la forma hereditaria más común de discapacidad intelectual. Afecta a 1 de cada 4000 hombres y a 1 de cada 8000 mujeres y se debe a la expansión de tripletes CGG en el gen FMR1 del cromosoma X. Esta condición conlleva a la silenciación del gen y por tanto una deficiencia o ausencia de la producción de la proteína FMRP ("Fragile X Mental Retardation Protein"), esencial para el desarrollo neuronal. Se considera normal la presencia de 5 a 44 repeticiones del triplete CGG y patológico un número de repeticiones por encima de 200. Los casos que presentan repeticiones intermedias (alelo premutado: entre 45 y 200 repeticiones) no presentan un verdadero SXF, pero si constituyen un número inestable de repeticiones que puede llevar al desarrollo de SXF en generaciones futuras y que se relaciona con trastornos similares, aunque más leves, como el síndrome de temblor/ataxia (FXTAS) en hombres e insuficiencia ovárica primaria (POI) en mujeres. (15)

Esto último es importante para realizar técnicas de DGP, ya que diversos estudios como el realizado en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, han demostrado que, si comparamos las tasas de éxito del DGP para el SXF con las de otras enfermedades como las que hemos comentado previamente, estas son menores, es decir, las mujeres portadoras de SXF suelen tener problemas de fertilidad debido al peor funcionamiento de sus ovarios, lo que dificulta el proceso y se traduce en una menor tasa de transferencias exitosas en el laboratorio de FIV para el SXF. (16)

Desde el punto de vista clínico, el hecho de que se herede ligado al cromosoma X hace que la enfermedad tenga un comportamiento distinto en varones que en mujeres:

- Los varones presentan un único cromosoma X, de forma que, si este presenta la mutación completa, no tienen un segundo cromosoma X que lo compense y los síntomas serán más graves: los pacientes varones presentarán una discapacidad intelectual grave, además de rasgos físicos característicos (cara alargada, orejas grandes, mandíbula prominente, articulaciones hiperflexibles y macroorquidismo).
- En cambio, en las mujeres, presentan dos cromosomas X, uno presentará la mutación y otro será sano. Para evitar la sobrecarga genética, durante el desarrollo embrionario

se inactiva aleatoriamente uno de ellos (inactivación del cromosoma X). Por tanto, el fenotipo clínico dependerá de la proporción de células que inactivaron el alelo mutado, de forma que la severidad de los síntomas es variable en las mujeres y puede ir desde una discapacidad intelectual leve/moderada hasta un intelecto normal.

VIII. Aneuploidías

Entendemos por aneuploidía cualquier alteración en el número de cromosomas que puede afectar a todas o a algunas células del organismo. En condiciones normales, las células humanas (exceptuando los óvulos y los espermatozoides) contienen 46 cromosomas organizados en 23 pares. Sin embargo, cuando ocurre una aneuploidía, esta cantidad se ve alterada: hay cromosomas de más o de menos.

Dentro de las alteraciones del cariotipo humano, las aneuploidías más relevantes corresponden a monosomías (como el Síndrome de Turner) y trisomías, ya que representan los cambios numéricos más frecuentes en los cromosomas.

El DGP para el cribado de aneuploidías está indicado para los siguientes casos: (5)

- Mujeres con edad materna avanzada (a partir de los 38 años).
- Pacientes con múltiples fallos de implantación (tres o más intentos fallidos).
- Historial de abortos recurrentes sin una causa identificada (más de dos pérdidas gestacionales).
- Parejas con un factor masculino severo, especialmente cuando se han detectado alteraciones en la meiosis o un aumento de anomalías cromosómicas en los espermatozoides mediante análisis FISH.

A continuación, se describen las aneuploidías más prevalentes y estudiadas en el ámbito de la reproducción asistida

8.1 Síndrome de Down o Trisomía del 21

El síndrome de Down, también conocido como trisomía 21, es la aneuploidía autosómica más prevalente (1:800 recién nacidos vivos) y clínicamente relevante, debido a su alta tasa de supervivencia a largo plazo. Esta mayor viabilidad se debe a que el cromosoma 21 es relativamente pequeño y contiene un número limitado de genes, lo que atenúa el impacto de este desequilibrio genético ocasionado por la presencia de una tercera copia de dicho cromosoma. (5)

En el 95% de los casos, el Síndrome de Down se debe a una trisomía libre o primaria, condición en la que el cariotipo presenta tres copias del cromosoma 21 y estas tres copias

están presentes en todas las células del individuo. La causa más frecuente es una no disyunción meiótica de los cromosomas. Suele ocurrir en la primera división meiótica materna. Es un evento esporádico, no hereditario. Esto explicaría el hecho de que el riesgo de tener un bebé con Síndrome de Down aumenta dependiendo de la edad de la madre en el momento de la concepción. Generalmente es a partir de los 35 años cuando el riesgo de una mujer de tener un hijo con Síndrome de Down comienza a aumentar significativamente. Esto se aplica a todas las trisomías: existe una correlación entre la edad materna y la incidencia de las trisomías en el número total de embarazos clínicamente reconocidos.

Por otro lado, cerca del 4% de los casos se deben a una translocación robertsoniana, en la que el cromosoma 21 está fusionado con otro cromosoma acrocéntrico, habitualmente el 14 o el 22. En ocasiones menos frecuentes, la translocación puede ocurrir entre dos cromosomas 21. Por último, alrededor del 1% de los pacientes presenta un mosaicismo. (17) Esto implica que, a diferencia de la Trisomía del 21 libre o primaria (esporádica), las translocaciones pueden ser heredadas de uno de los progenitores, que puede ser portador equilibrado. Si este es el caso de alguno de ellos, el riesgo de recurrencia en futuros embarazos puede ser elevado, sobre todo si la portadora es la madre. Es aquí donde juega un importante papel el Diagnóstico Genético Preimplantacional, ya que permite seleccionar embriones sin la translocación desbalanceada, evitando así la transmisión de Síndrome de Down a la descendencia.

Otra razón de peso para justificar la aplicación del Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) en el cribado de la trisomía 21 es que se trata de la causa genética más frecuente de discapacidad intelectual a nivel mundial.

Clínicamente, los niños con Síndrome de Down se caracterizan por presentar una notoria hipotonía muscular, asociado a hiperlaxitud de ligamentos. Además, presentan una serie de rasgos físicos característicos entre los que se incluyen: ojos oblicuos con pigmentación moteada en iris (Manchas de Brushfield), pliegue de piel en el ángulo interno del párpado (epicantos), cara ancha y plana, nariz y cuello cortos con acúmulo de grasa a nivel nuchal. (17) Entre las diversas trisomías de autosomas que vemos en los humanos, la trisomía 21 es la más permisiva en términos de esperanza de vida del individuo. Esto se debe a que los individuos con síndrome de Down, si no tienen problemas en los primeros años de vida por eventos cardíacos o leucemia, pueden vivir varios años y llegar a la edad adulta. También son niños muy sociables que, si se les estimula correctamente, tienen una buena esperanza y calidad de vida. En cambio, las otras dos trisomías de 13 y 18 generalmente provocan la muerte dentro del primer año de vida.

8.2 Síndrome de Edwards o Trisomía del 18

La trisomía 18, conocida como Síndrome de Edwards, es la otra de las trisomías que vemos en los nacidos vivos con una frecuencia de 1-6000 a 1-13000. Se debe a la presencia de una copia adicional de todo o gran parte del cromosoma 18. En aproximadamente el 95% de los casos, se trata de una trisomía completa causada por un error de no disyunción meiótica, mientras que el porcentaje restante corresponde a trisomías por translocación.

Las formas parciales o en mosaicismo suelen manifestarse con un fenotipo atenuado, en el que faltan algunas de las anomalías clínicas clásicas del síndrome. Se ha observado que la duplicación conjunta de las regiones 18q12-21 y 18q23 parece ser necesaria para que se exprese el fenotipo característico. En particular, la región 18q12.3–q21.1 parece estar fuertemente implicada en la aparición de discapacidad intelectual. (18)

Clínicamente estos niños presentan un marcado retraso en el crecimiento, microcefalia, cara pequeña, orejas de implantación baja y hay muchos otros signos clínicos como malformaciones congénitas esqueléticas, cardiovasculares, renales y gastrointestinales. Las características que representan sospechas diagnósticas al nacer de esta afección son las manos apretadas en puños y el pie de piolet. En este síndrome existe un retraso psicomotor muy grave, la supervivencia se limita al primer año de vida en el 90% de los casos.

8.3 Síndrome de Patau o Trisomía del 13

La trisomía del cromosoma 13 está clínicamente asociada con el Síndrome de Patau. Es un síndrome muy raro en nacidos vivos, 1/12.000 nacidos vivos presentan esta afección. Hay una alta selección negativa prenatal, muchos se pierden en el útero en forma de aborto espontáneo. En la mayoría de los casos el cariotipo se debe a una trisomía libre primaria, por lo tanto, los individuos tienen 47 cromosomas con trisomía 13. Dado que el 13 es un cromosoma acrocéntrico, el síndrome de Patau también se asocia con translocación, concretamente un 20% de los casos, siendo la más frecuente la translocación t(13q14) y solo un 5% de dichas translocaciones se hereda de los progenitores, el resto son esporádicas. El mosaicismo también está presente en un 5% de los casos y con un fenotipo clínico más leve, sin embargo, al igual que los anteriores la causa más común de trisomía del 13 es la no disyunción meiótica, fundamentalmente del gameto materno. (19)

La situación a nivel fenotípico da: labio y paladar hendido, onfalocele, polidactilia, holoprosencefalia (ausencia de división de los hemisferios cerebrales) y muchos otros signos clínicos como anomalías esqueléticas, malformaciones renales y genitales, retraso del crecimiento pre- y postnatal... Todo ello conduce a un retraso psicomotor grave, un cociente

intelectual muy bajo y una supervivencia limitada al primer año de vida, que varía un poco en función del sexo, si bien los varones fallecen en torno a los 4 meses de vida, las mujeres suelen fallecer a los 20 meses.

IX. Conclusión.

El Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) se ha consolidado como una herramienta esencial en el ámbito de la medicina reproductiva, especialmente en la prevención de enfermedades neurológicas hereditarias que no cuentan con tratamiento curativo y que suponen una carga física, emocional y social significativa para los pacientes y sus familias. A través de la aplicación de técnicas cada vez más precisas, como la secuenciación masiva (NGS), es posible identificar embriones libres de mutaciones patológicas antes de su implantación, aumentando así las probabilidades de un embarazo exitoso y el nacimiento de un niño sano.

Este trabajo ha permitido evidenciar cómo el DGP, más allá de su función diagnóstica, representa una vía de esperanza para muchas familias, facilitando decisiones reproductivas informadas y responsables. Asimismo, se ha puesto de manifiesto la importancia de abordar las implicaciones éticas, sociales y legales que derivan de su aplicación, así como la necesidad de garantizar un acceso equitativo a estas técnicas dentro del sistema sanitario.

En definitiva, el avance del DGP aplicado a enfermedades neurológicas hereditarias constituye un claro ejemplo de la convergencia entre la biotecnología, la ética médica y la justicia social, ofreciendo una vía real de prevención para patologías devastadoras que, hasta ahora, solo podían abordarse de manera paliativa.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Stern HJ. Preimplantation Genetic Diagnosis: Prenatal Testing for Embryos Finally Achieving Its Potential. *J Clin Med*. 17 de marzo de 2014;3(1):280-309.
2. Preimplantation Genetic Testing for Adult-Onset Neurodegenerative Disease: Considerations for Access, Utilization, and Counseling - PubMed [Internet]. [citado 22 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37596038/>
3. Preimplantation genetic diagnosis in clinical practice - PMC [Internet]. [citado 22 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1734958/>
4. Robust Preimplantation Genetic Testing of Huntington Disease by Combined Triplet-Primed PCR Analysis of the HTT CAG Repeat and Multi-Microsatellite Haplotyping - PubMed [Internet]. [citado 22 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31712634/>
5. Advancements and Challenges in Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidies: In the Pathway to Non-Invasive Techniques - PubMed [Internet]. [citado 22 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39766880/>
6. Chen CK, Yu HT, Soong YK, Lee CL. New perspectives on preimplantation genetic diagnosis and preimplantation genetic screening. *Taiwan J Obstet Gynecol*. junio de 2014;53(2):146-50.
7. Blancato JK, Wolfe EM, Sacks PC. Preimplantation genetics and other reproductive options in Huntington disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;144:107-11.
8. Singleton births after routine preimplantation genetic diagnosis using exclusion testing (D4S43 and D4S126) for Huntington's disease - PubMed [Internet]. [citado 22 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16500325/>
9. Bustamante-Aragonés A, Fernández E, Peciña A, Rueda J, Ramos C, Giménez C, et al. Guía de buenas prácticas en diagnóstico genético preimplantacional. *Med Reprod Embriología Clínica*. 1 de agosto de 2016;3(2):104-11.
10. Liao CH, Chang MY, Ma GC, Chang SP, Lin CF, Lin WH, et al. Preimplantation Genetic Diagnosis of Neurodegenerative Diseases: Review of Methodologies and Report of Our Experience as a Regional Reference Laboratory. *Diagn Basel Switz*. 23 de abril de 2019;9(2):44.
11. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol*. enero de 2018;25(1):24-34.
12. Cahn S, Rosen A, Wilmot G. Spinocerebellar Ataxia Patient Perceptions Regarding Reproductive Options. *Mov Disord Clin Pract*. 25 de noviembre de 2019;7(1):37-44.
13. Spinocerebellar Ataxias including Machado-Joseph Disease | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. [citado 22 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/spinocerebellar-ataxias-including-machado-joseph-disease>
14. Preimplantation genetic diagnosis associated to Duchenne muscular dystrophy - PubMed [Internet]. [citado 22 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28954035/>

15. Preimplantation genetic diagnosis versus prenatal diagnosis-decision-making among pregnant FMR1 premutation carriers - PubMed [Internet]. [citado 22 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30136016/>
16. Clinical and Technical Overview of Preimplantation Genetic Diagnosis for Fragile X Syndrome: Experience at the University Hospital Virgen del Rocio in Spain - PubMed [Internet]. [citado 22 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26713318/>
17. López MA. SÍNDROME de DOWN (Trisomia 21).
18. Aytés AP. SÍNDROME de EDWARDS (Trisomia 18).
19. Fuentes FJR. SÍNDROME de PATAU (Trisomia 13).



APLICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL (DGP) PARA LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS HEREDITARIAS

UVa

¿QUÉ ES EL DGP?

Técnica avanzada de reproducción asistida que permite analizar el material genético de embriones obtenidos mediante Fecundación In Vitro (FIV), antes de su implantación en el útero materno.

JUSTIFICACIÓN DE SU USO EN NEUROLOGÍA

- Muchas enfermedades neurodegenerativas aparecen en la edad adulta y acortan la esperanza de vida.
- No existe tratamiento curativo
- Impacto emocional, físico y económico

OBJETIVOS

- Revisión de técnicas actuales en DGP
- Consideraciones éticas y sociales
- Enfermedades neurológicas hereditarias clave para la aplicación del DGP y aneuploidías

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión narrativa de la literatura científica, llevando a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed. Las palabras clave empleadas fueron los términos MeSH: "Preimplantation Genetic Diagnosis", "Neurological Diseases", "Aneuploidies". Se han incluido un total de 19 publicaciones publicados en los últimos 10 años. Se priorizaron revisiones narrativas, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

TÉCNICAS DISPONIBLES EN LA UNIDAD DE REPRODUCCIÓN

Técnica	Aplicación	Ventajas	Limitaciones
PCR convencional	Enfermedades monogénicas	Sencilla económica	Riesgo de "Allelic Drop Out" y amplificación inespecífica
TP-PCR (Triplet-Primed PCR)	Detección indirecta de haplotipos	Mayor sensibilidad y fiabilidad que la PCR Posible combinación con marcadores microsatélites	Técnica compleja y requiere diseño específico de cebadores Requiere más análisis y datos familiares previos
FISH (Hibridación In Situ Fluorescente)	Aneuploidías y reordenamientos cromosómicos	Permite visualizar regiones cromosómicas	Detecta un número limitado de cromosomas
CGH/aCGH (Hibridación Genómica Comparativa)	Aneuploidías y reordenamientos cromosómicos	Permite analizar todo el complemento cromosómico	No detecta mosaicismos ni mutaciones puntuales
NGS (Secuenciación de Nueva Generación)	Enfermedades monogénicas, aneuploidías y reordenamientos cromosómicos	Alta resolución y precisión diagnóstica	Coste elevado y necesidad de validación clínica en distintos escenarios

- 1 VALORACIÓN DEL CASO
- 2 FECUNDACIÓN IN VITRO
- 3 BIOPSIA EMBRIONARIA
- 4 ANÁLISIS GENÉTICO
- 5 TRANSFERENCIA DE EMBRIONES SANOS

ASPECTOS SOCIALES

- Accesibilidad limitada a técnicas de DGP debido a costes elevados y, por tanto, indicaciones restrictivas para su aplicación en la sanidad pública.
- En Castilla y León, el Hospital Clínico Universitario de Valladolid es el centro de referencia.

ASPECTOS ÉTICOS: PRUEBAS DE EXCLUSIÓN O DE NO DIVULGACIÓN

- Estrategia útil para parejas que no quieren conocer su estado de portador, pero sí evitar transmitir la enfermedad.
- Uso de estudios indirectos de haplotipos (ejemplo: estudio de marcadores D4S43 y D4S126 en la Enfermedad de Huntington).

ASPECTOS LEGALES

- Ley 14/2006 sobre técnicas de reproducción humana asistida.
- Real Decreto 42/2010 que regula la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (CNRHA).
- Ley 14/2007 reguladora de los estudios genéticos.

Enfermedad	Herencia	Gen o alteración	Manifestaciones clínicas	Pronóstico
Huntington	AD	Expansión triplete CAG en HTT (cromosoma 4)	Corea, alteraciones cognitivas y psiquiátricas.	Sin tratamiento curativo; síntomas desde 30-50 años.
Ataxia Espinocerebelosa (SCA)	AD	Varias expansiones de CAG (ATXN1, ATXN2, ATXN3, CACNA1A)	Ataxia progresiva, disartria, disfagia, alteraciones cognitivas, disfunción cerebelosa.	Sin cura; progresiva y letal en fases avanzadas.
Distrofia Muscular de Duchenne	Ligada al X	Mutaciones en el gen DMD (Xp21)	Debilidad muscular progresiva, discapacidad intelectual moderada, fallo cardíaco/respiratorio.	Limita la esperanza de vida a 20-30 años.
Síndrome de X Frágil (SXF)	Ligada al X	Expansión triplete CGG en FMR1	Discapacidad intelectual (más grave en varones), rasgos físicos característicos, FXTAS en hombres.	Mujeres portadoras, Fertilidad reducida.

Aneuploidía	Incidencia	Causa	Clínica	Supervivencia
Síndrome de Down (21)	1/800 nacidos vivos	Trisomía libre, translocación o mosaicismo	Hipotonía, rasgos faciales característicos, discapacidad intelectual	Alta, adultos con buena calidad de vida
Síndrome de Edwards (18)	1/6.000-1/13.000	Trisomía completa, translocación, mosaicismo	Retraso crecimiento, microcefalia, malformaciones múltiples	Baja, <1 año en 90% de casos
Síndrome de Patau (13)	1/12.000 nacidos	Trisomía libre, translocación t(13q14), mosaicismo	Labio/paladar hendido, polidactilia, retraso psicomotor grave	Muy baja, varones: 4 meses; mujeres: 20 meses

