Situación y perspectiva de la Genética Clínica en España: un documento de opinión



FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
Grupo quirónsalud

FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

Situación y perspectiva de la Genética Clínica en España: un documento de opinión

Ayuso C.[a, b, c, d,*]
García-Sagredo J.M.[c, *]
Carracedo A.[d, e, f]
Carrión J.[g]
Guillén-Navarro E[d, h, i, j]
Millán JM.[d, k]
Pérez B.[b, d, l, m]
Pérez de Nanclares G.[n, o]
Bouza E.[p, q, r]

Contribución: el manuscrito fue redactado por los autores. Ninguna persona que no figure como autor contribuyó a la redacción del manuscrito. Todos los autores tuvieron acceso completo a todos los datos del estudio y asumieron la responsabilidad final de la decisión de enviar este informe para su publicación. Todos los autores asumen la responsabilidad de la exactitud y fidelidad de los datos. Todos los autores han leído y aprobado la versión final del manuscrito.

* Ambos primeros autores. El resto de los autores se listan en orden alfabético
[a] IIS - Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid
[b] Universidad Autónoma de Madrid
[c] Real Academia Nacional de Medicina de España (RANME), Madrid
[d] CIBER de Enfermedades Raras-CIBERER (ISCIII)
[e] Fundación Pública Galega de Medicina Xenomica (SERGAS), Santiago de Compostela
[f] Universidad de Santiago de Compostela
[g] Presidente de FEDER y su Fundación, Madrid
[h] Hospital Sant Joan De Déu, Barcelona
[i] Universidad de Murcia, Murcia
[j] Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Pascual Parrilla (IMIB). Murcia
[k] Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia
[l] Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Centro de Biología Molecular UAM-CSIC
[m] IdiPAZ
[n] Hospital Universitario de Cruces, Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia, Cruces-Barakaldo, Bizkaia
[o] Universidad del País Vasco UPV/EHU
[p] Universidad Complutense de Madrid
[q] Fundación Ramón Areces, Madrid
[r] CIBER Enfermedades Respiratorias-CIBERES, ISCIII

© Fundación Ramón Areces

Resumen

La genética clínica se ha consolidado como un pilar esencial de la medicina contemporánea, con un impacto creciente en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades raras, cáncer hereditario y patologías comunes de base genética. En España, sin embargo, su desarrollo como especialización sanitaria ha sido históricamente irregular, con una implantación heterogénea de los servicios de genética, una oferta formativa insuficientemente estructurada y un reconocimiento profesional tardío.

Este documento de opinión ofrece un análisis integral de la situación actual y de las perspectivas futuras de la genética clínica en el Sistema Nacional de Salud, a partir de la reflexión consensuada de un grupo multidisciplinar de expertos convocado por la Fundación Ramón Areces. El trabajo aborda la definición actual de la genética médica y de laboratorio, la composición y funcionamiento de los equipos multidisciplinares, las principales indicaciones asistenciales y la interacción transversal con otras especialidades médicas.

Se revisa asimismo el estado de los servicios de genética en España, la ausencia de un censo oficial y la necesidad de modelos organizativos en red que garanticen equidad, eficiencia y excelencia asistencial. Especial atención se presta al proceso de reconocimiento oficial de las especialidades de genética médica y genética de laboratorio, actualmente en fase avanzada de regulación, así como a la formación pre y posgrado de los profesionales implicados.

Desde la perspectiva de los pacientes, se subraya la relevancia crítica del diagnóstico genético, especialmente en el ámbito de las enfermedades raras, donde el retraso diagnóstico sigue siendo elevado y condiciona el acceso a tratamientos y a ensayos clínicos. Finalmente, se analizan los retos para la próxima década, incluyendo la incorporación de nuevas tecnologías genómicas, la inteligencia artificial, la genómica funcional, las terapias avanzadas y la gestión ética y segura de los datos.

Situacion-Genetica-Clinica.indd 1 7/9/26 14:14

Este análisis pone de manifiesto la necesidad urgente de consolidar la genética clínica como especialización transversal, estratégica y estructural del sistema sanitario español, alineada con los avances científicos y orientada a una medicina personalizada, equitativa y centrada en el paciente.

Palabras clave: Genética Médica, Genética de Laboratorio, especialidades médicas y biomédicas, enfermedades raras, cáncer, Medicina Personalizada de Precisión.

SUMMARY

Clinical genetics has established itself as an essential pillar of contemporary medicine, with a growing impact on the diagnosis, prevention, and treatment of rare diseases, hereditary cancer, and common genetic disorders. In Spain, however, its development as a healthcare specialization has historically been uneven, with a heterogeneous implementation of genetic services, insufficiently structured training, and delayed professional recognition.

This opinion paper provides a comprehensive analysis of the current situation and future prospects for clinical genetics in the National Health System, based on the consensus of a multidisciplinary group of experts convened by the Ramon Areces Foundation. The paper addresses the current definition of clinical and laboratory genetics, the composition and functioning of multidisciplinary teams, the main healthcare indications, and cross-disciplinary interaction with other medical specialties.

It also reviews the state of genetics services in Spain, the absence of an official census, and the need for networked organizational models that guarantee equity, efficiency, and excellence in care. Special attention is given to the process of official recognition of the specialties of Medical Genetics and Laboratory Genetics, currently in an advanced stage of regulation, as well as to the undergraduate and graduate training of the professionals involved.

From the patients' perspective, the critical importance of genetic diagnosis is highlighted, especially in the field of rare diseases, where diagnostic delays remain high and affect access to treatments and clinical trials. Finally, the challenges for the next decade are analyzed, including the incorporation of new genomic technologies, artificial intelligence, functional genomics, advanced therapies, and the ethical and secure management of data.

This analysis highlights the urgent need to consolidate clinical genetics as a cross-cutting, strategic, and structural specialization of the Spanish healthcare system, aligned with scientific advances and oriented toward personalized, equitable, and patient-centered medicine.

Keywords: Medical Genetics, Laboratory Genetics, Medical and Biomedical Specialties, Rare Diseases, Cancer, Personalized and Precision Medicine

INTRODUCCCIÓN

La Genética se ha consolidado como una disciplina clave para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de numerosas enfermedades, desde patologías infrecuentes, como las enfermedades raras (EERR), hasta el cáncer o las enfermedades comunes de base genética. Aunque su desarrollo como especialización sanitaria y profesional en España ha experimentado un avance irregular, en los últimos tiempos el Ministerio de Sanidad ha impulsado su reconocimiento y desarrollo por lo que se hace necesario un espacio de reflexión conjunta.

En esta publicación se conceptualizan las disciplinas sanitarias de la genética clínica, los profesionales que la componen, su ámbito de actuación y el grado de implementación de los servicios de genética, incorporando la perspectiva de las asociaciones de los pacientes, desde sus necesidades y recomendaciones. Estos análisis son imprescindibles para avanzar hacia una atención equitativa y de calidad.

Además, se actualiza el estado de la regulación, los programas formativos de pre y posgrado existentes y los indispensables, las interrelaciones profesionales y multidisciplinares, así como el reconocimiento profesional de la genética, el cual supone un aspecto crucial para garantizar que los equipos multidisciplinares cuenten con especialistas adecuadamente formados y con competencias definidas. La consolidación de esta especialidad impacta directamente en la eficacia del sistema sanitario y en la protección de los pacientes.

Finalmente, se analiza el rápido desarrollo tecnológico –como la secuenciación masiva, la medicina personalizada y la edición genética– así como sus implicaciones éticas, anticipando los desafíos y planteando los necesarios avances para diseñar los Servicios de Genética y Genómica futuros.

Mantener al sistema sanitario alineado con estos avances es clave para mejorar la salud de la población y posicionar a España en un lugar competitivo dentro del ámbito biomédico internacional.

Este artículo dedicado a analizar la situación actual de la Genética como especialidad sanitaria en España

Situacion-Genetica-Clinica.indd 2 7/9/26 14:14

resulta fundamental para comprender los retos, avances y oportunidades a los que se enfrenta este campo en un momento de profunda transformación hacia un modelo sanitario moderno, equitativo y científicamente sólido.

En concordancia con lo anterior, el Consejo Científico de la Fundación Ramón Areces convocó a un grupo multidisciplinar de expertos en esta materia y les formuló una serie de preguntas que fueron asignadas a distintos ponentes y discutidas en conjunto por todo el grupo. Lo que sigue a continuación son las respuestas discutidas y consensuadas en las que se ha buscado la mayor evidencia científica, y cuando esta no ha sido suficiente, la opinión experta de los participantes. Este documento es el resultado de ese proceso.

PREGUNTAS

¿Cuál es la mejor definición de la Genética Clínica en la actualidad?

La genética clínica es una especialización sanitaria dedicada a la identificación, interpretación y manejo de las enfermedades de base genética o genómica mediante la integración sistemática de datos clínicos, familiares, moleculares y bioinformáticos.

Su práctica se articula en torno a dos componentes y especialidades complementarias, designadas preliminarmente por el Ministerio de Sanidad como genética médica y genética de laboratorio (1). La vertiente médica, ejercida por genetistas médicos, de acuerdo con la definición aprobada por la UEMS en 2023, se centra en la identificación, interpretación y comunicación de los factores genéticos que determinan o influyen en el desarrollo de enfermedades, así como el manejo médico y personal basado en la información genética individual. Estos profesionales evalúan de forma exhaustiva el fenotipo mediante la exploración física, el análisis de la historia natural de la enfermedad y la reconstrucción de la historia familiar, además de realizar una selección racional de las pruebas genéticas más adecuadas, interpretarlas clínicamente y contribuir al manejo y tratamiento. Asimismo, participan en la prevención y en la gestión clínica de enfermedades hereditarias, y proporcionan apoyo a los pacientes y sus familias mediante asesoramiento genético y otras intervenciones específicas (2).

En la era genómica, estos especialistas traducen los hallazgos clínicos a vocabularios estandarizados como *Human Phenotype Ontology* (3), lo que facilita una correlación más precisa entre fenotipo y genotipo y mejora la interpretación diagnóstica (4). Su labor abarca asimismo la valoración del riesgo individual y familiar, la comunicación de diagnósticos y pronósticos, y el acompañamiento en la toma de decisiones reproductivas, preventivas y terapéuticas, contribuyendo al manejo integral del paciente y de su núcleo familiar (5-7).

La vertiente de genética de laboratorio ejercida por profesionales de grados sanitarios de biomedicina y medicina incluye la selección de las técnicas más adecuadas a utilizar, la realización, validación e interpretación técnica y científica de pruebas moleculares, de genética bioquímica, de citogenética, de transcriptómica y epigenética, junto con el componente bioinformático, que se ha vuelto indispensable en la práctica moderna. Los genetistas de laboratorio aseguran la calidad analítica, la trazabilidad y la correcta clasificación de variantes siguiendo estándares internacionales, y colaboran estrechamente con el genetista médico en el asesoramiento genético y en la gestión clínica de los casos, ofreciendo apoyo continuado y reforzando la relación con el paciente (8-11).

La bioinformática clínica integrada en el laboratorio es responsable del análisis computacional de datos procedentes de la secuenciación y estudio de DNA (exoma, genoma, epigenética), del RNA (RNAseq), así como de ensayos de variación estructural, garantizando el control de calidad, la reproducibilidad y el reanálisis periódico conforme evoluciona la evidencia científica (12). Esta estructura permite una interpretación dinámica y contextualizada de los hallazgos genómicos, esencial para la medicina personalizada de precisión.

Además, la disciplina incorpora una dimensión preventiva y de salud pública que comprende el cribado neonatal por genética bioquímica y en el futuro mediante genética molecular, el cribado preconcepcional, el diagnóstico y cribado preimplantacional y prenatal, la estratificación del riesgo genético y el uso emergente de puntuaciones poligénicas o PRS por sus siglas en inglés (*Polygenic Risk Score*) en enfermedades comunes, así como la farmacogenética (13-16).

La práctica de la genética clínica descansa asimismo sobre principios éticos y legales (ELSI, del inglés, *Ethical, Legal, and Social Implications*) específicos derivados de la naturaleza sensible y familiarmente compartida de la información genética (17). Aspectos como el consentimiento informado, la comunicación de incertidumbres, la gestión de hallazgos secundarios e incidentales y la protección, acceso y uso de los datos genómicos constituyen elementos centrales del ejercicio profesional (18-21).

Al mismo tiempo, la investigación traslacional contribuye de forma decisiva en la genética clínica mediante

Situacion-Genetica-Clinica.indd 3 7/9/26 14:14

la integración de datos moleculares, celulares, de expresión génica, articulando un puente entre la investigación biomédica y la práctica asistencial. Los rápidos avances en secuenciación masiva, tecnologías de lectura larga, genómica funcional, inteligencia artificial (IA) y métodos multimodales están ampliando de forma sustancial la capacidad de interpretar el genoma humano y sus implicaciones clínicas, mejorando el diagnóstico y la terapia de enfermedades genéticas (22, 23).

Conclusión

La genética clínica constituye un área disciplinar transversal y en continua evolución cuyo eje central es la interpretación integrada de los cambios en el genoma en el contexto clínico. Su plena eficacia se despliega mediante la interacción estrecha entre genetistas médicos, genetistas de laboratorio, bioinformáticos y otros profesionales sanitarios dentro de equipos multidisciplinares, conformando un modelo asistencial que conecta directamente el conocimiento genómico con la práctica médica contemporánea.

¿Cuántos hospitales disponen de estos servicios y cuántos deberían tenerlos? ¿Cuál es la situación del reconocimiento oficial de la especialidad?

No se dispone de un censo oficial de Servicios de Genética como tales en el Sistema Nacional de Salud (SNS) español. Existe un Registro General de Centros, Servicios y Establecimientos Sanitarios (REGCESS) dependiente del Ministerio de Sanidad sobre la "oferta asistencial autorizada de genética" reportada directamente por las comunidades autónomas (24). No se especifica si es una unidad, un servicio, un laboratorio, una consulta médica genética o de asesoramiento. Recientemente se ha publicado información relativa a los centros que realizan el catálogo común de pruebas genéticas y genómicas del SNS, el mapa CGEN, accesible en la web (25).

La falta de criterios a nivel nacional para considerar un servicio de genética, unido a la ausencia de un censo público único y actualizado de los hospitales con servicio de genética, deja como referencia datos fragmentados de distintas fuentes, incluidas sociedades científicas, catálogos de pruebas y páginas de hospitales. Según estos datos se han identificado unos 50 centros que han declarado tener servicio de genética, que pueden estar organizados de forma muy diferente, con prestaciones parciales o completas.

Dado el retraso en el reconocimiento y la regularización de los especialistas de genética y su ordenación sanitaria correspondiente en España, no hay un estándar oficial sobre cuántos hospitales deberían tener servicio de genética o sus prestaciones. Teniendo en cuenta argumentos de equidad sanitaria se estima que se debería disponer de al menos un centro de referencia por cada 1-1,5 millones de habitantes, con capacidad de medicina genómica completa. Estos centros de referencia deberían situarse en hospitales de tercer nivel para atender EERR, cáncer hereditario, diagnóstico prenatal/neonatal y farmacogenética, entre otros. Y se conectarían, en una solución en red, con grandes nodos nacionales especializados y unidades regionales/comarcales con asistencia genética básica y circuitos claros de derivación y colaboración, para asegurar excelencia, eficiencia operativa, cobertura territorial y acceso equitativo de pacientes y familias.

Dado el creciente papel de la genética, su reconocimiento como especialización sanitaria debería consolidarse para facilitar su implantación sistemática, tal y como se viene defendiendo desde la Asociación Española de Genética Humana (AEGH), trabajando con los distintos agentes y órganos de decisión para propiciarlo.

Tras la publicación del Real Decreto 589/2022, de 19 de julio, por el que se regulan, entre otros, la formación transversal de las especialidades en Ciencias de la Salud, el procedimiento y criterios para la propuesta de un nuevo título de especialista en Ciencias de la Salud o diploma de área de capacitación específica, se inició el debate sobre la especialización sanitaria en Genética en el grupo de trabajo de la Comisión de Recursos Humanos del Consejo Interterritorial del SNS. Esta Comisión es el foro donde se toman las decisiones estratégicas sobre quiénes son los profesionales sanitarios, cómo se forman y dónde trabajan dentro del SNS español. La propuesta resultante desde dicho grupo de trabajo fue la de dos especialidades, Genética Médica y Genética de Laboratorio (alineadas con Europa), que fue presentada el 5 de diciembre de 2024 al Pleno de la Comisión de Recursos Humanos del Ministerio de Sanidad, consiguiendo su visto bueno. Tras la recogida de los diferentes informes preceptivos, el 10 de junio de 2025, la Dirección General de Ordenación Profesional del Ministerio de Sanidad estimó las solicitudes de creación de ambos títulos de especialistas en Ciencias de la Salud, con la publicación de sendas resoluciones, y se dispuso el inicio del procedimiento de elaboración de la norma para su

Situacion-Genetica-Clinica.indd 4 7/9/26 14:14

creación. En julio de 2025 tuvo lugar el trámite de Consulta Pública Previa sobre los proyectos de Real Decreto por los que se establecen los títulos de especialista en Genética Médica y Genética de Laboratorio. Posteriormente se inició el proceso de revisión de alegaciones y en estos momentos, (primeros de junio de 2026), se está a la espera de la publicación definitiva de los correspondientes reales decretos.

Conclusión

No se dispone de un censo oficial de Servicios de Genética en el SNS español. Los datos oficiales disponibles actualmente son: REGCESS: Registro General de Centros, Servicios y Establecimientos Sanitarios (Ministerio de Sanidad) con la "oferta asistencial autorizada de genética" reportada por CC. AA., y el Mapa CGEN de centros que realizan el catálogo común de pruebas genéticas y genómicas del SNS sin estándar oficial. Se estima que se debería disponer de 1 centro de referencia/1-1,5 millones de habitantes, con capacidad de medicina genómica completa.

El 10 de junio de 2025, la Dirección General de Ordenación Profesional del Ministerio de Sanidad publicó dos resoluciones para la creación de dos títulos de especialistas en Ciencias de la Salud –Genética Médica y Genética de Laboratorio– y se dispuso el inicio del procedimiento para la elaboración de la norma en junio 2025, a la espera de la publicación definitiva de los correspondientes reales decretos.

¿Cómo se componen los equipos multidisciplinares en el mundo de la genética?

Los avances en genómica, medicina personalizada de precisión y la creciente complejidad en la interpretación de los datos que se generan con las nuevas técnicas ómicas requieren equipos multidisciplinares capaces de integrar experiencia clínica, analítica, bioinformática, genómica funcional, investigación y asesoramiento. Este modelo multidisciplinar ha demostrado mejorar la eficiencia y las tasas diagnósticas (26, 27).

En Europa, los equipos están estructurados en torno a diferentes profesiones reguladas por el Consejo Europeo de Genética Médica EBMG (1) y la Unión Europea de Médicos Especialistas UEMS (2).

Dentro de los Servicios de Genética podemos encontramos los siguientes perfiles profesionales:

1. *Genetista médico*. El genetista médico o clínico es el profesional médico especialista responsable del diagnóstico integral de las enfermedades genéticas. Realiza la evaluación clínica completa mediante la exploración, la historia personal y familiar, la construcción de genealogías y la caracterización del fenotipo, seleccionando e indicando las pruebas genéticas o genómicas más adecuadas en cada caso. Además, interpreta los resultados genéticos/genómicos integrándolos con el contexto clínico para llegar a un diagnóstico, explica sus implicaciones, asesora genéticamente con sensibilidad ética y social, y participa en la toma de decisiones reproductivas y terapéuticas. También coordina el manejo multidisciplinar del paciente, especialmente en patologías multisistémicas, dirige la aplicación de terapias específicas cuando están disponibles e integra la genómica en la medicina de precisión. Su labor exige una actualización constante en genética, genómica, epigenética y terapias avanzadas, así como el adecuado manejo de aspectos éticos, legales y de confidencialidad genética.
2. *Asesor genético*. El asesor genético es un profesional especializado en comunicación clínica, evaluación de riesgo hereditario y apoyo psicosocial, cuya función es fundamental para garantizar que la información genética sea comprendida y utilizada de manera adecuada. Explica los resultados genéticos y sus implicaciones clínicas, personales y familiares de forma accesible, construye genealogías detalladas y realiza evaluaciones de riesgo precisas. Acompaña a los pacientes y sus familias en decisiones reproductivas, preventivas y terapéuticas, proporcionando apoyo emocional en situaciones de alta carga psicológica o diagnósticos complejos. Participa en comités clínicos y equipos multidisciplinares, asegurando que la atención genética se integre en un contexto social, emocional y ético adecuado. Su formación garantiza competencia en comunicación, ética, psicología y genética clínica. Los asesores genéticos suelen proceder de grados en Medicina, Biología, Genética, Biomedicina, Psicología o áreas afines de ciencias de la salud, y posteriormente completan una formación de posgrado específica en asesoramiento genético (28).

Situacion-Genetica-Clinica.indd 5 7/9/26 14:14

3. *Genetista de laboratorio*. Es el profesional especialista encargado de seleccionar, ejecutar, supervisar y validar las pruebas diagnósticas genéticas, incluyendo estudios de genética molecular, citogenética, genética bioquímica, farmacogenética y oncogenética. Interpreta variantes genéticas aplicando criterios estandarizados e internacionalmente aprobados, correlaciona genotipo y fenotipo y elabora informes clínicos precisos que son esenciales para el diagnóstico en el contexto médico. Asimismo, garantiza la calidad, trazabilidad y fiabilidad del proceso analítico siguiendo el código de Buenas Prácticas profesional. Analiza cada caso para determinar la necesidad de estudios funcionales o pruebas ómicas complementarias que garanticen el diagnóstico, trabajando de manera estrecha y coordinada con genetistas médicos, asesores genéticos y bioinformáticos para asegurar una interpretación diagnóstica completa y rigurosa (11). El genetista de laboratorio suele proceder de grados sanitarios como Biología, Biomedicina, Genética, Farmacia, Veterinaria, Bioquímica, Biotecnología o Medicina (29).
4. *Bioinformático clínico*. El bioinformático clínico es responsable del desarrollo, mantenimiento y validación de los *pipelines* de análisis para tecnologías de secuenciación masiva, incluidos paneles de genes dirigidos, exoma, genoma, transcriptómica y estudios de metilación. Realiza la anotación, filtrado y priorización de variantes, integra datos provenientes de diferentes capas ómicas, como transcriptómica, proteómica, metabolómica y epigenómica, y garantiza la calidad, reproducibilidad y trazabilidad del análisis bioinformático. Además, asegura el correcto manejo y seguridad de los datos genómicos, cumpliendo con los estándares de protección de datos. Su trabajo incluye la elaboración de informes preliminares que sirven de base para la interpretación clínica, en estrecha colaboración con genetistas de laboratorio, siendo un pilar esencial para la precisión diagnóstica en genética clínica. El bioinformático clínico puede proceder de grados sanitarios, biosanitarios, informáticos, matemáticos u otros relacionados, siempre complementados con un posgrado en bioinformática (30).

Otros profesionales dentro de los equipos pueden ser Gestores de casos, que incluyen profesionales de Enfermería y/o Trabajo Social, cuya función es coordinar la recogida de muestras, citas, flujo asistencial, educación sanitaria y seguimiento.

En estos equipos pueden y deben coexistir investigadores que apoyen la validación funcional, el despliegue de nuevas tecnologías y estudios genotipo-fenotipo. Los modelos de coordinación y comunicación entre los diferentes perfiles profesionales dentro de los equipos multidisciplinares de genética varían según el sistema de salud y el contexto clínico, pero comparten elementos clave: reuniones periódicas multidisciplinares (*MDT meetings*), protocolos de derivación y discusión de casos, y flujos de información estructurados entre genetistas médicos, asesores genéticos, genetistas de laboratorio, médicos de otras especialidades y bioinformáticos. La toma de decisiones se realiza de forma colaborativa, con papeles definidos para la interpretación de resultados, el asesoramiento y el manejo clínico.

Conclusión

La atención genética moderna depende de equipos multidisciplinares cohesionados, donde cada profesional aporta una perspectiva específica: clínica, molecular, bioquímica, citogenética, bioinformática, psicosocial o de investigación. La integración estructurada de estos papeles, según estándares europeos reconocidos (UEMS y EBMG), asegura un diagnóstico preciso y un manejo clínico alineado con la medicina personalizada de precisión y la rápida evolución de la genómica, desde una perspectiva ética.

¿Cuáles son las consultas más frecuentes a un servicio de genética en la actualidad y cuáles son los servicios hospitalarios con los que más interactúa?

La organización de los Servicios de Genética en los hospitales españoles presenta grandes diferencias según el tamaño del centro, la comunidad autónoma y el grado de desarrollo previo de su infraestructura. Mientras algunos hospitales han logrado integrar servicios plenamente estructurados, combinando genetistas médicos, genetistas de laboratorio y asesores genéticos, otros mantienen aún una separación estructural y/o funcional o dependen de laboratorios externos de referencia, o ni tan siquiera existen como tales. Es por ello por lo que en este apartado se recogen no sólo las demandas de derivación más

Situacion-Genetica-Clinica.indd 6 7/9/26 14:14

frecuentes de un servicio clínico al servicio de Genética, sino también las solicitudes de pruebas de genética realizadas directamente desde los servicios clínicos.

Hemos de ser conscientes de que la integración de la genética y la genómica en la cartera de servicios del SNS ha transformado radicalmente el perfil de la demanda asistencial en la última década. Históricamente, los servicios de Genética eran unidades nicho, centradas casi exclusivamente en la dismorfología pediátrica y el asesoramiento reproductivo. En la actualidad, bajo el paradigma de la medicina personalizada de precisión y estrategias como el programa IMPaCT (Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y la Tecnología) en España, la genética se ha convertido en área de especialización transversal.

El análisis de la demanda actual revela un servicio de Genética que actúa como un nodo central en el hospital moderno, con una demanda actual no homogénea (31-33). Los datos sugieren que el modelo debe adaptarse a dos velocidades:

- Circuitos de alta resolución: para la demanda oncológica, farmacogenética y prenatal, donde se requiere rapidez, estandarización de paneles (NGS dirigido) y automatización de informes.
- Circuitos de alta complejidad: para los casos pediátricos y de enfermedades raras, donde la inversión no debe centrarse tanto en la automatización, sino en el capital humano multidisciplinar (bioinformáticos, genetistas médicos y genetistas de laboratorio, asesores genéticos y otros) capaces de interpretar datos genómicos masivos (exomas/genomas), reevaluar variantes de significado incierto (VUS) y realizar una interpretación de las posibles variantes causales en el entorno clínico.

Oncología médica y oncohematología: uno de los motores de la demanda asistencial

En términos de volumen de pacientes adultos derivados a consultas de asesoramiento genético, la oncología médica es una de las áreas de mayor demanda, después de la pediatría, representando en torno al 20% de la actividad ambulatoria en hospitales de alta complejidad.

Según datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y de la literatura internacional, se estima que entre un 5% y un 10% de todos los tumores tienen una base germinal hereditaria (34). Dado que en España se diagnostican anualmente cerca de 280.000 nuevos casos de cáncer (35), la presión sobre las unidades de genética para identificar a estas familias es constante y creciente. La mayoría de las solicitudes se centran en el estudio de síndromes de cáncer hereditario, como el síndrome de mama-ovario hereditario y el síndrome de Lynch, como los principales motivos de consulta genética en adultos (36).

Aunque los criterios de acceso a las pruebas genéticas de cáncer familiar son restrictivos, para tratar de identificar los casos con más posibilidades de éxito, la actividad de esta área se ha incrementado por los positivos en los genes *BRCA* y otros genes de cáncer familiar, que tras el estudio e identificación de la mutación en muestras somáticas (tejido tumoral), a los y las pacientes, posteriormente, se les debe analizar dicha alteración en línea germinal. También se están empezando a realizar programas de cribado de cáncer familiar, como ocurre en Galicia con el proyecto Xenoma Galicia, que incrementan notablemente la actividad de esta área.

En los pocos centros donde se realizan pruebas de mutación somática desde servicios de genética, a solicitud de Oncología y Oncohematología, estas áreas representan una proporción relevante de la actividad asistencial. En el ámbito de la farmacogenética, el análisis de *DPYD* para tratamientos con 5-fluoracilo o capecitabina, constituye actualmente la prueba más demandada. Por ello, la interacción del servicio de Genética con los servicios de Oncología y Hematología resulta especialmente importante. No obstante, en algunos hospitales, el manejo del cáncer familiar de mama se canaliza a través de Ginecología, mientras que, en otros, el cáncer colorrectal hereditario y el cáncer gástrico familiar se gestionan desde Gastroenterología.

Con respecto a la gestión, este flujo se caracteriza por una alta protocolización ("mainstreaming"), donde el reto no es la complejidad del diagnóstico –ya que los paneles están estandarizados, aunque regularmente aparezcan genes nuevos– sino en la alta especialización exigida, la correlación de los hallazgos con datos anatomo-patológicos y clínicos, así como un volumen elevado de gestión de familias y el manejo de portadores sanos (presintomáticos).

Pediatría y neonatología: el reto de la alta complejidad

La gestión de servicios de genética clínica de la población infantil implica atender un elevado volumen asistencial asociado a una complejidad técnica y un coste significativo por prueba. Esta área representa una proporción muy elevada de la demanda total, y consume, además una parte sustancial de recursos (37, 38).

El perfil del paciente derivado responde a tres categorías clínicas principales:

Situacion-Genetica-Clinica.indd 7 7/9/26 14:14

- *Trastornos del neurodesarrollo*: incluye la discapacidad intelectual de causa desconocida y los trastornos del espectro autista, siendo la demanda más frecuente en pediatría. Las guías clínicas actuales sitúan al estudio genético como prueba de primera línea (39, 40).
- *Malformaciones congénitas y dismorfología*: neonatos o pacientes en edad pediátricas con anomalías estructurales múltiples y/o rasgos particulares (41).
- *Errores innatos del metabolismo*: patologías que pueden detectarse en el cribado neonatal (prueba del talón) o mediante pruebas de genética bioquímica y requieren confirmación molecular (40). Existen, además, proyectos piloto para la introducción del cribado genético neonatal y es posible que, a medio plazo, se introduzca de forma rutinaria, lo que tendrá que estar coordinado o integrado con los servicios de Genética.

En cuanto al diagnóstico genético de problemas del neurodesarrollo, además del aumento espectacular del número de casos, la gestión de esta demanda ha sufrido una revolución tecnológica. Se pasó del cariotipo convencional al array-CGH o arrays de SNPs como primera línea para detectar deleciones o duplicaciones cromosómicas, y ya desde hace algún tiempo es la secuenciación de exoma completo (WES) la prueba recomendada en primera línea (42). Aunque algunos facultativos siguen solicitando arrays, la tendencia actual en hospitales de referencia es la transición hacia el Exoma Clínico o el Completo (CES o WES). De hecho, los estudios con WES ofrecen una tasa de rendimiento diagnóstico superior al 40%-50%. Los datos que se van obteniendo en programas como IMPaCT Genómica apuntan a un importante aumento de la tasa diagnóstica con la secuenciación de genomas completos, pero implican tiempos de respuesta más largos y costes de almacenamiento de datos significativamente mayores (43, 44), por lo que son necesarios estudios de coste-eficacia.

Obstetricia y reproducción: el cribado masivo

Esta es otra área de gran demanda, caracterizándose por tiempos de respuesta extremadamente críticos (urgencia vital o legal por plazos de interrupción del embarazo) (31, 32):

- Diagnóstico prenatal: la demanda se ha diversificado. Por un lado, se mantiene el diagnóstico directo, ante hallazgos ecográficos patológicos, en los que se solicitan procedimientos invasivos (amniocentesis/biopsia corial) para estudios de Array-CGH/SNPs o exoma urgente (45). Por otro lado, existe una demanda masiva y creciente de Test Prenatal No Invasivo (TPNI) en sangre materna para el cribado de aneuploidías (Síndrome de Down, Edwards, Patau), con cierta heterogeneidad en su implementación en las distintas CC. AA. (criterios de indicación, uso como prueba de 1er o 2º nivel, etc.) (45).
- También debe considerarse el cribado de portadores en parejas con antecedentes familiares de enfermedades monogénicas o pertenecientes a grupos de riesgo (46) que consultan generalmente en la etapa preconcepcional. Estas pruebas no están recogidas en la cartera de servicios como cribados poblacionales, sino que se ofrecen, como se dice más arriba, ante antecedentes específicos.
- Diagnóstico genético preimplantacional: es un diagnóstico que combina una alta complejidad técnica con un gran impacto emocional (47). Está amparado por una legislación específica (Ley 14/2006 de reproducción humana asistida en España (48) y Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, CNRHA (49)) y cada CC. AA. ha establecido centros de referencia para los pacientes de su sistema sanitario.
- Reproducción asistida: Las unidades de fertilidad derivan sistemáticamente a parejas con infertilidad idiopática, fallo ovárico precoz o azoospermia en el varón (49). Aquí, las pruebas solicitadas (cariotipo, estudio del gen *FMR1*, microdeleciones del cromosoma Y) son de "baja complejidad" técnica, pero de alto impacto emocional y clínico para la toma de decisiones reproductivas, y otras combinan la complejidad con ese mismo impacto emocional (47).

Áreas emergentes: cardiología, neurología de adultos y otras

Finalmente, es crucial destacar para la planificación estratégica el crecimiento exponencial (con tasas anuales superiores al 15%-20%) de derivaciones desde especialidades de adultos que tenían una interacción más desigual con Genética (50, 51):

- Cardiogenética: se centra en dos grupos, las miocardiopatías familiares (hipertrófica, dilatada) y las canalopatías (síndromes de QT largo, Brugada) responsables de muerte súbita en jóvenes. La demanda aquí no es solo diagnóstica para el paciente, sino preventiva para toda la familia (cascada familiar) (52).

Situacion-Genetica-Clinica.indd 8 7/9/26 14:14

- Neurogenética de adultos: la demanda se focaliza en enfermedades neurodegenerativas de inicio precoz (Alzheimer familiar, Demencia Frontotemporal), ataxias hereditarias, corea de Huntington y patología neuromuscular (distrofias, ELA familiar), donde la combinación de estudios de STR y la secuenciación de exoma clínico y paneles multigénicos han incrementado la capacidad diagnóstica y la solicitud de estudios, aunque persisten diferencias regionales en el acceso y la oferta de pruebas (53, 54).
- En oftalmología, la genética es especialmente relevante en distrofias retinianas, cataratas congénitas, glaucoma juvenil y otras enfermedades hereditarias, donde el diagnóstico molecular puede guiar el manejo y acceso a terapias específicas o ensayos clínicos (55, 56).
- En otorrinolaringología, si se sospecha etiología genética, se recomiendan pruebas específicas (paneles multigénicos, exoma, etc.), ya que hasta el 43% de los casos de hipoacusia pediátrica, a menudo detectada mediante cribado neonatal, pueden tener causa genética, y el diagnóstico molecular es esencial para el acceso a terapias emergentes y para el manejo integral del paciente y su familia (57, 58).
- En nefrología, la literatura reciente muestra que hasta un 10% de adultos con enfermedad renal crónica pueden tener una forma monogénica, y la derivación a genética permite un diagnóstico preciso, optimiza el tratamiento, evita procedimientos invasivos innecesarios y facilita el asesoramiento familiar (59, 60).

Las enfermedades humanas pueden afectar a cualquier órgano o sistema, y en muchas de ellas, suele haber una base genética, por lo que, con mayor o menor frecuencia, desde los Servicios de Genética se interactúa con la práctica totalidad de especialidades médicas.

En algunas CC. AA. y hospitales se están creando Unidades de enfermedades raras, generalmente ligadas a los Servicios de Medicina Interna o Pediatría, para el seguimiento de pacientes con pluripatología y que exigen un abordaje multidisciplinar. La interacción de los genetistas con estas unidades es esencial.

La farmacogenética es otra área transversal que, aunque es de mayor aplicación en Oncología, Cardiología y Psiquiatría, puede exigir la interacción casi con cualquier especialidad y especialmente con Medicina familiar y comunitaria, que también tiene que estar integrada en cualquier estrategia de Medicina Personalizada.

De esta forma, la Genética es la piedra angular de esta nueva medicina, donde la aplicación de biomarcadores genómicos está siendo de progresiva importancia para la estratificación de la enfermedad, el pronóstico y la toma de decisiones terapéuticas.

El conocimiento del componente genético de la enfermedad ligado a la variación común será posiblemente el área de mayor demanda en un futuro próximo y hay que esperar cada vez más una interacción con epidemiología y salud pública y una participación progresiva de los servicios de genética en programas de cribado de enfermedad.

Conclusión

La presión asistencial sobre los servicios de genética en España es una realidad creciente impulsada por la oncología y la pediatría, pero que se extiende de forma transversal a la práctica totalidad de áreas de la medicina, exigiendo una planificación de recursos que contemple no solo las infraestructuras, el coste de reactivos y la calidad, sino también la necesidad de recursos humanos para el análisis clínico y el asesoramiento genético pre y post-test. En definitiva, la interacción de los servicios de Genética con todas las especialidades y especialmente con los servicios de mayor demanda es esencial hoy en día.

Para una moderna medicina Personalizada de Precisión, donde la Genética tiene un papel tan esencial, es importante trabajar en modelos organizativos poniendo al paciente en el centro de todos los procesos, y en los que flujos y criterios de derivación estén claros y el asesoramiento genético esté integrado en la práctica clínica. Solo así se podrá mejorar el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento personalizado de los pacientes.

¿Cómo se estructura la formación de un genetista clínico en la actualidad tanto en el pre- como en el postgrado?

En la mayoría de las Facultades de Medicina, la Genética se imparte en el primer ciclo dentro de asignaturas troncales como Biología –y, en ocasiones, Bioquímica–. Solo en algunas facultades aparece *Genética Humana* como disciplina independiente. Un ejemplo

Situacion-Genetica-Clinica.indd 9 7/9/26 14:14

es la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, que incluye "Bases Celulares de la Genética Humana" (1er curso) y "Genética Molecular Humana" (2º curso) como asignaturas obligatorias.

Las asignaturas específicas de *Genética Clínica* o *Genética Médica* como tales solo están presentes en algunas universidades como Salamanca, Granada y Valladolid. Otras facultades ofrecen asignaturas optativas de Genética Clínica o Medicina Genómica, a menudo situadas en cursos clínicos (4º o 5º).

Esta distribución formativa resulta insuficiente para las necesidades actuales de la medicina. La ausencia generalizada de una asignatura sólida y estructurada de genética clínica dificulta que los futuros médicos adquieran competencias esenciales para interpretar informes genéticos, solicitar pruebas de manera adecuada y comprender la importancia de un fenotipado preciso. Esto se refleja, por ejemplo, en la frecuente falta de información estandarizada –como la codificación mediante términos HPO– en muchas solicitudes de estudio genético que no pasan por un genetista clínico.

Este déficit formativo está estrechamente relacionado con la forma en que se diseñan los planes de estudio en las universidades españolas, habitualmente elaborados por el propio profesorado sin la participación sistemática de expertos externos. Este modelo favorece la continuidad de programas tradicionales y retrasa la incorporación de disciplinas emergentes y estratégicas, como la genética o la IA, que hoy son fundamentales para la medicina del siglo XXI.

En contraste, el ámbito de posgrado presenta una oferta más adaptada a las necesidades reales: existen numerosos másteres en Genética con itinerarios de Genética Clínica en varias universidades del país. En algunos casos, como en Galicia, se ofrecen programas interuniversitarios desarrollados conjuntamente por la Universidad de Vigo y la Universidad de Santiago de Compostela.

La genética de laboratorio atraviesa un proceso decisivo de consolidación y redefinición dentro del ámbito académico y profesional. Aunque no existe un título universitario específico dedicado a la genética de laboratorio, sí se ha configurado un ecosistema formativo que aporta las bases conceptuales, técnicas y competenciales necesarias para su desarrollo. El Grado en Genética disponible en diversas universidades públicas y privadas, junto con otros grados biomédicos y sanitarios (Bioquímica, Biología Sanitaria, Ciencias Biomédicas, Biotecnología, Biología o Farmacia) ofrece una formación sólida en genética humana, ingeniería genética, biología molecular y bioquímica. Estos grados universitarios incluyen asignaturas esenciales como Genética Humana, Ingeniería Genética, Biología Molecular, Bioquímica Clínica, Genómica Funcional, Citogenética o Patología que permiten comprender la genética humana, la estructura, función y variabilidad del genoma y familiarizarse con las metodologías analíticas indispensables en los laboratorios clínicos contemporáneos. Además, la incorporación creciente de contenidos en terapias avanzadas, edición génica y modelos de genómica funcional refuerza la capacidad del estudiantado para participar en investigación traslacional y desarrollo terapéutico. El proceso de adaptación curricular que está llevando a cabo la Universidad incluye la actualización de asignaturas y ampliación formativa y de competencias en programas de posgrado, previsiblemente cada vez más orientados hacia la investigación.

En paralelo, en la actualidad existen programas de posgrado especializados en bioinformática y asesoramiento genético, que permiten profundizar tanto en la interpretación de datos genómicos como en la comunicación clínica y en las aproximaciones multidisciplinares propias de los servicios de genética. Entre ellos destaca la bioinformática, que se ha convertido en un eje estratégico para el análisis y la gestión de datos genómicos y cuyo crecimiento ha impulsado la creación de numerosos másteres interesados en adquirir competencias avanzadas en algoritmia, programación aplicada, análisis de secuencias, minería de datos ómicos y modelización biológica. Estos programas integran de forma creciente herramientas de ciencia de datos e IA, imprescindibles para afrontar el volumen, la complejidad y la velocidad a la que se generan los datos genómicos en la actualidad. Ofertados por diferentes universidades e instituciones estos estudios proporcionan una formación interdisciplinar para graduados sanitarios y no sanitarios que combina biología molecular, genética humana, estadística, computación y genómica, permitiendo que graduados en biotecnología, bioquímica, genética, biología, matemáticas, física, o ingeniería informática adquieran las habilidades necesarias para trabajar en investigación, industria biotecnológica o laboratorios clínicos. Su objetivo principal es capacitar al estudiantado para manejar grandes volúmenes de información genómica, aplicar herramientas computacionales avanzadas, participar en proyectos de innovación biomédica y dar soporte técnico-científico a equipos multidisciplinares.

Situacion-Genetica-Clinica.indd 10 7/9/26 14:14

Conclusión

En conjunto, el sistema universitario español se encuentra en una fase de transformación estructural en la que la futura Formación Sanitaria Especializada, tanto en genética médica como en genética de laboratorio, está llamada a actuar como motor de cambio, impulsando la actualización de competencias, la modernización curricular y la construcción de una formación cada vez más coherente, especializada y alineada con las necesidades reales del entorno sanitario. La implementación de la Medicina Genómica requiere que la academia se adapte con agilidad al ritmo de los cambios de conocimiento y tecnológicos, especialmente ante el crecimiento de las terapias avanzadas y la incorporación de la inteligencia artificial a la genómica, ámbitos que redefinen tanto la práctica clínica como la formación necesaria para sostenerla.

¿En qué consiste básicamente el llamado "Asesoramiento Genético"?

El asesoramiento genético constituye un pilar esencial en la práctica de la medicina contemporánea. Se define como un proceso clínico especializado y comunicativo cuyo objetivo primordial es ayudar a los individuos y a sus familias a comprender y adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas, familiares y sociales de la contribución genética a las enfermedades (61, 62). Lejos de reducirse a un trámite administrativo, se trata de un proceso integral e interdisciplinar centrado en el paciente, que busca promover su bienestar y autonomía, facilitando la toma de decisiones informadas de acuerdo con sus propios valores y creencias. En el marco legal español, la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica respalda este enfoque al establecer que toda persona que se someta a un análisis genético debe recibir el adecuado asesoramiento por parte de personal cualificado, tanto antes como después de la prueba. Este procedimiento debe ser fundamentalmente no directivo, implicando que el profesional actúa como un facilitador que provee la información necesaria sin imponer decisiones, permitiendo así que el paciente elija el curso de acción más acorde a sus circunstancias personales y éticas (63).

El proceso de asesoramiento genético

Aunque el estudio genético (la prueba de laboratorio en sí misma) es una herramienta diagnóstica, el asesoramiento genético es el marco clínico que lo envuelve. Este proceso se estructura habitualmente en dos fases críticas: la consulta pre-test y la consulta post-test.

Fase de asesoramiento pre-test

La consulta inicial es crítica para establecer una relación de confianza y gestionar las expectativas del paciente, se discuten los motivos, expectativas, riesgos, beneficios y limitaciones de las pruebas genéticas. En esta etapa se recopila una historia clínica y familiar exhaustiva, elaborando un árbol genealógico de al menos tres generaciones siguiendo la nomenclatura internacional estandarizada (64), se evalúa la probabilidad de transmisión o recurrencia y se ofrece información sobre las posibles opciones diagnósticas y reproductivas.

Un componente central de esta fase es la gestión de expectativas. Existe la creencia errónea de que acudir a una consulta de genética implica necesariamente la realización de una prueba de DNA. Es responsabilidad del clínico aclarar que el objetivo es evaluar si dichas pruebas son apropiadas. Si el estudio genético está indicado y disponible, se debe explicar detalladamente en qué consiste, sus beneficios potenciales (como la confirmación diagnóstica o el acceso a terapias), sus limitaciones técnicas y los posibles resultados (65).

La culminación de esta fase es la obtención del consentimiento informado que representa un imperativo ético y legal que garantiza que el paciente ha comprendido la naturaleza del estudio. El consentimiento debe ser exhaustivo, abordando explícitamente información sobre el procedimiento, sus limitaciones, resultados posibles, y las implicaciones psicosociales, familiares, legales y de privacidad. En España, la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica (66), la Orden SND/606/2024 sobre la Cartera Común de Servicios en el Área de Genética (67) y el Real Decreto 942/2025, de 21 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios para diagnóstico in vitro (68), exigen que todo paciente reciba este asesoramiento y que el consentimiento sea personal, voluntario, específico y firmado en conformidad a la edad y capacidad legal. Este documento debe garantizar que el paciente comprende el propósito del estudio, las posibles implicaciones para él y sus familiares, y la gestión de la privacidad de los datos (69, 70). Es fundamental discutir la posibilidad de resultados no concluyentes o hallazgos inesperados antes de iniciar el análisis.

Situacion-Genetica-Clinica.indd 11 7/9/26 14:14

Fase de asesoramiento post-test

Tras el análisis, el proceso continúa con la interpretación y comunicación de los resultados, su interpretación en el contexto de los antecedentes personales y familiares del individuo, revisión de las implicaciones para el tratamiento médico, explicación de la importancia para los miembros de la familia, evaluación de la comprensión, prestación de apoyo psicológico, y aclaración de las limitaciones de la prueba. Esta sesión suele requerir un enfoque sensible, centrada no solo en la información médica, sino en ayudar a las familias a gestionar las consecuencias emocionales, psicológicas y sociales derivadas del diagnóstico.

Además, el asesoramiento post-test debe abordar las opciones reproductivas disponibles (como el diagnóstico prenatal o preimplantacional) y coordinar la derivación a los especialistas necesarios para el seguimiento clínico. Finalmente, se entrega un informe escrito claro y accesible, diseñado para ser compartido con otros profesionales y familiares en riesgo.

Implicaciones éticas, legales y sociales

El asesoramiento genético opera en una intersección compleja entre la medicina y el derecho, dado que la información genética es compartida biológicamente y tiene carácter predictivo y permanente. Asimismo, dado que el tema del asesoramiento genético tiene consecuencias cruciales tanto a corto como a largo plazo, sus aspectos éticos son primordiales. En el centro de las cuestiones éticas se encuentra la exhaustividad de la información proporcionada a las parejas o pacientes y el asesoramiento sobre los resultados y la toma de decisiones informadas y fundamentadas. Además, es crucial cómo se trata la información personal sensible y si debe hacerse pública y de qué manera (71).

La protección de la información genética es prioritaria. Normativas como la *Health Insurance Portability and Accountability Act* (HIPAA) en EE. UU. o la regulación europea de protección de datos, establecen estándares estrictos. Sin embargo, éticamente, el profesional puede tener que enfrentarse al dilema de equilibrar la confidencialidad del paciente con el deber de advertir a los familiares en riesgo de una enfermedad prevenible (72, 73). La práctica estándar favorece alentar y apoyar al paciente para que sea él quien comparta la información con sus familiares, preservando la confianza en la relación médico-paciente (72).

El temor a la discriminación laboral o en seguros es una barrera para el acceso a los servicios genéticos. En EE. UU., la ley GINA (*Genetic Information Nondiscrimination Act*) prohíbe el uso de información genética para la discriminación en seguros de salud y empleo, aunque no cubre seguros de vida o discapacidad. En Europa, la situación es heterogénea; aunque el Convenio de Oviedo prohíbe la discriminación por patrimonio genético, existen diferencias significativas en la legislación nacional de los Estados miembros que pueden generar desigualdades en el acceso y protección (74, 75). Es responsabilidad del asesor informar sobre el marco legal vigente en su jurisdicción para mitigar estos temores.

El respeto a la autonomía incluye el derecho del paciente a decidir cuánta información desea recibir. Esto es especialmente relevante ante la posibilidad de hallazgos incidentales o secundarios: variantes patogénicas no relacionadas con el motivo de consulta original pero que tienen implicaciones para la salud (por ejemplo, predisposición al cáncer en un estudio cardiológico). Organismos como el Colegio Americano de Genética Médica (ACMG) recomiendan la búsqueda activa de ciertas variantes accionables (76), sin embargo, no existe un consenso global sobre la revelación obligatoria de hallazgos incidentales, aunque existen documentos de recomendaciones de diversas sociedades científicas internacionales, incluyendo la Sociedad Europea de Genética Humana (ESHG), que guían sobre cómo y qué buscar y reportar (77, 78). Por tanto, durante el asesoramiento pre-test, se debe ofrecer al paciente la opción de conocer o no estos hallazgos, respetando su "derecho a no saber".

Conclusión

El asesoramiento genético es un proceso clínico y comunicativo esencial en la medicina moderna, orientado a acompañar a las personas y sus familias en la comprensión y gestión de las implicaciones médicas, psicológicas, éticas y sociales de la información genética. Su objetivo fundamental es promover decisiones autónomas e informadas, bajo un modelo no directivo que respete los valores del paciente. Integrando las dimensiones científica, legal y humana, este proceso –respaldado por la legislación vigente– se desarrolla en fases pre y post-test que garantizan el consentimiento informado, la confidencialidad y la protección de los derechos del individuo, consolidándose, así como una práctica médica centrada en la persona y guiada por la ética y la evidencia.

Situacion-Genetica-Clinica.indd 12 7/9/26 14:14

¿Cuál es la perspectiva de los pacientes? ¿Cómo debería ser el proceso de diagnóstico genético, en enfermedades raras (EERR) y el papel de la comunidad profesional?

En España, se estima que más de 3 millones de personas conviven con EERR o son familiares de estas, y muchas están en busca de diagnóstico (79). Son personas que se enfrentan a enfermedades que:

- Una a una, afectan a muy poca gente, lo que hace que exista muy poco conocimiento y experiencia en atenderlas, pero que, en conjunto, incluyen a muchas personas.
- En su mayoría, aparecen en la infancia, son genéticas, graves, discapacitantes y pueden poner en riesgo la vida de quienes las padecen (79).
- Apenas se investigan, pueden tardar años en ser diagnosticadas y, con frecuencia, no hay medicamentos eficaces frente a ellas.

Hay que imaginar lo que todo esto supone para una familia que acaba de iniciar uno de los viajes más apasionantes de su vida: ser progenitores, traer una nueva vida al mundo. Pero también para todas aquellas personas que, ya adultas, conocen que aquello que les pasa desde que eran pequeños es una enfermedad de la que casi nadie sabe nada. O para aquellas que, un día, amanecieron con unos síntomas tan nuevos como desconocidos que cambiaron su vida, su trabajo, su pareja y su familia para siempre. O para la comunidad profesional que se enfrenta a una enfermedad desconocida.

Para todas ellas, el momento del diagnóstico fue o será clave. Porque el diagnóstico es una respuesta a la incertidumbre y a unos síntomas, pero también una puerta de entrada a una atención personalizada, a un tratamiento que pueda frenar o curar las consecuencias de la enfermedad.

Sin embargo, el diagnóstico continúa siendo una de las necesidades más urgentes del colectivo de pacientes. Principalmente porque el tiempo medio de consecución de un diagnóstico en España supera los 6 años (80). Un periodo en el que las familias pasan por muchas pruebas, diagnósticos erróneos o falta de respuestas, además de ser un tiempo en el que la enfermedad avanza.

Entre las principales razones se encuentra la falta de información y desconocimiento que rodea a las EERR, que suman más de 6.528 sólo en Europa (81-83). Actualmente, se estima que sólo el 20% de ellas están siendo investigadas y, en consecuencia, no se conoce la causa de muchas de estas patologías, ni tampoco su pronóstico o su abordaje.

Pero a ello también se une un acceso desigual a los recursos existentes. Un ejemplo muy evidente de esto es la conocida comúnmente como "la prueba del talón", esta prueba es el primer paso para diagnosticar precozmente enfermedades graves, antes de que aparezcan sus síntomas. Cada año, 400.000 bebés en España se someten a esta prueba sobre sangre de talón impregnada en papel obtenida entre las 48 y 72 horas después del nacimiento. Dependiendo de la Comunidad Autónoma donde se nazca, este test incluye más o menos pruebas (84), lo que supone distintas oportunidades para el bebé y su familia respecto a la detección precoz y la prevención de complicaciones graves en EERR.

La homogeneización de estas pruebas permitiría mejorar la calidad de vida de muchos pacientes desde los primeros días de vida y por ello es una prioridad para FEDER que, durante la última década, viene trabajando para lograrlo. También con el diagnóstico genético de forma particular, porque si bien el diagnóstico puede llegar por varias vías, lo cierto es que cerca del 80% de las mismas tienen carácter genético, por lo que el acceso temprano a estas pruebas es determinante (85).

Para ello, el Ministerio de Sanidad puso en marcha en 2023 un nuevo catálogo de pruebas genéticas con el fin de también homogeneizar el acceso a las mismas. Este es un primer paso para lograr el acceso en equidad al diagnóstico genético, pero es igualmente importante garantizar la formación especializada para los profesionales con el reconocimiento de la especialidad de genética médica y genética de laboratorio.

Junto a esta necesidad, es fundamental impulsar el desarrollo de la Red Únicas, con el objetivo de compartir datos, establecer rutas de derivación claras, incluyendo los Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) y asegurar que el catálogo. de pruebas para EERR esté actualizado, incorporando de manera ágil el conocimiento científico y nuevos grupos de enfermedades. La importancia del diagnóstico radica, en gran medida, en que es la puerta de entrada a un potencial tratamiento.

Se sabe que se pueden tratar muchas de ellas si se hace el diagnóstico de forma precoz. Un ejemplo muy evidente en un futuro es el cribado genómico neonatal que está dando sus primeros pasos a través de proyectos como GenNatal, CRINGENES (86) y GENEBORN (87). Estas iniciativas permiten evolucionar del cribado neonatal tradicional al cribado genómico, sobre todo, en esta nueva era de la medicina genómica, personalizada y de precisión que permitirá abordar de forma más especializada y efectiva cada caso.

Situacion-Genetica-Clinica.indd 13 7/9/26 14:14

El proceso diagnóstico en sí mismo es un proceso que genera mucho impacto en la vida de las personas y familias con EERR; un proceso cargado de incertidumbre, de peregrinaje entre especialistas y de muchas dudas, en muchos casos, en momentos inesperados que rompen por completo el proyecto de vida de quienes se enfrentan a este proceso. Por ello, lo primero y fundamental es garantizar la humanización a lo largo de todo el proceso.

En esta misma línea, teniendo en cuenta que la mayoría de las familias se ven obligadas a asistir a múltiples especialistas, muchas veces en hospitales fuera de su provincia e incluso de su comunidad, garantizar tanto las derivaciones como contar con rutas claras que faciliten el proceso diagnóstico y eviten duplicidades es crucial. En lo relativo al diagnóstico genético, donde además entra en juego el resto de la familia, es prioritario garantizar un acompañamiento tanto en el proceso como en la información. En estos casos es muy importante contar con un asesoramiento genético que permita a las familias conocer los posibles riesgos y tener apoyo formado para tomar decisiones.

En aquellos casos en los que se han agotado todas las vías de diagnóstico habituales, entran en juego otros proyectos clave como SpainUDP o ENoD que históricamente han acompañado a los pacientes a la consecución de un nombre para su enfermedad (88). Otras iniciativas, como el programa IMPaCT-Genómica, evidencian la importancia de las pruebas genéticas para la consecución de un diagnóstico. Se trata de proyectos especialmente enfocados en la equidad y que han motivado, entre otros, la implantación de un catálogo de pruebas genéticas por parte del Ministerio de Sanidad en 2023 (85, 89).

Iniciativas encaminadas a reducir el tiempo diagnóstico y posibilitar el acceso a un medicamento

El diagnóstico es el primer reto que deben asumir las familias, pero no el único: en términos generales, la escasez de tratamientos es la principal barrera y actualmente, sólo el 6% de las EERR cuentan con tratamiento farmacológico.

La existencia de fármacos activos no siempre es sinónimo de acceso, por lo que se debe garantizar el acceso a los tratamientos que ya existen dentro y fuera de nuestras fronteras. Sólo el 66% de los medicamentos huérfanos autorizados en Europa están comercializados en España (90, 91).

Por último, FEDER anima a todos los expertos a seguir trabajando e investigando, al considerar que la investigación constituye el futuro y una fuente de esperanza para las personas con EERR, especialmente en un contexto en el que el conocimiento en genética avanza de forma constante y se dispone de terapias cada vez más eficaces y rápidas.

Asimismo, FEDER expresa su agradecimiento a la comunidad profesional, clínica e investigadora, que acompaña a este colectivo, en muchos casos con un alto grado de compromiso, lo que permite atender sus necesidades, estén o no reguladas. Gracias a esta implicación, en la actualidad se dispone de mayor investigación, más conocimiento, más posibilidades y, en definitiva, más esperanza.

Conclusión

Unos 3 millones de personas conviven con EERR que suelen debutar en la infancia. Con alta frecuencia son graves y discapacitantes, y ponen en riesgo la vida de los afectados. Se han descrito más de 6.528 EERR de las que solo el 20% están siendo investigadas.

El diagnóstico se retrasa una media en España de 6 años y el estudio genético es su componente principal y la potencial puerta de entrada al tratamiento.

Es necesario y urgente garantizar la equidad en la investigación, diagnóstico y tratamiento de las EERR.

¿En qué proporción de pacientes con alteraciones genéticas es y va a ser posible una intervención curativa?

Es difícil estimar el número de pacientes que podrán beneficiarse de las terapias avanzadas en los próximos años debido al rápido ritmo de los avances.

En España, en el último lustro se han autorizado 4.715 ensayos clínicos, 1.066 para EERR (23%), incrementándose exponencialmente aquellos sobre terapias avanzadas, con un total de 199 en España entre 2020 y 2024 (91).

Existen más de 20 terapias avanzadas, aprobadas por la FDA y la EMA, muchas de ellas terapias génicas basadas en la introducción del gen funcional (transfección génica) dirigidas a una variedad de enfermedades: oncológicas y hematológicas, enfermedades neurológicas (como la atrofia muscular espinal, o la leucodistrofia metacromática), enfermedades oftalmológicas y hemofilias graves entre otras.

Por otra parte, las terapias con células CAR-T (92), consistentes en la modificación genética de linfocitos T para que expresen un receptor de antígeno quimérico

Situacion-Genetica-Clinica.indd 14 7/9/26 14:14

(CAR) que les permita reconocer mejor determinadas células cancerosas, se utilizan fundamentalmente para enfermedades hematológicas.

Se dispone, además, de terapias de reemplazo enzimático que ya han sido aprobadas para varias enfermedades metabólicas y lisosomales (93).

Los oligonucleótidos antisentido (ASO) se han aprobado para la atrofia muscular espinal (AME) (94). Además, existen ensayos clínicos en fase IIb y III basados en ASO para algunas distrofias hereditarias de la retina.

El futuro se presenta muy prometedor con los avances en edición génica mediante tecnologías como CRISPR (95), edición de calidad (*Prime editing*) (96) y ediciones de bases (*base editors*) (97). Estas se han demostrado como buenas aproximaciones para tratar enfermedades como la beta-talasemia, la anemia falciforme (98) y la amiloidosis por déficit de transtirretina (98) entre otras. Sin embargo, para maximizar el impacto de estas terapias, es necesario superar varios desafíos:

1. *Diagnóstico precoz y eficacia terapéutica*: la eficacia de las terapias para enfermedades de curso progresivo disminuye considerablemente tras los primeros estadios. Esto se debe a que el órgano o tejido diana ya no existe o es apenas funcional.
   Esto subraya la necesidad de una detección temprana. Uno de los objetivos del *International Research of Rare Diseases Consortium* (IRDiRC) es lograr un diagnóstico antes del primer año desde la primera consulta asistencial (99).
2. *Desafío del diagnóstico genético*: se estima que el 80% de las enfermedades raras es de origen genético. No obstante, cerca del 40% de los pacientes permanece sin un diagnóstico molecular, incluso tras la secuenciación del exoma o el genoma completo (100).
   Para aplicar una terapia génica es imprescindible conocer el gen responsable e, incluso, la variante genética concreta que la causa. Por ello, es necesario profundizar en las bases moleculares de estas enfermedades para resolver los casos no diagnosticados.
3. *Financiación y sostenibilidad económica*: los tratamientos basados en terapia génica son generalmente muy costosos. La aparición de nuevas terapias obliga a plantear medidas de reembolso alternativas a las clásicas para evitar el colapso de la sanidad pública.
   Se están produciendo avances tanto a nivel administrativo (tipos alternativos de financiación) como en investigación con las terapias agnósticas, en las cuales el tratamiento se dirige a un mecanismo patogénico común o a una vía molecular alterada en múltiples formas de la enfermedad, en lugar de a una variante patogénica.
   Ejemplos: la edición génica con CRISPR basada en transposasas (CAST) (101), que permitiría editar todas las variantes de un gen entero. Otro ejemplo es la herramienta PERT, desarrollada por el grupo de David Liu, que introduce un RNA de transferencia para corregir las variantes patogénicas que generan codones de parada prematuros. Dado que este tipo de mutaciones causa entre el 25% y el 30% de las enfermedades genéticas, PERT podría ser útil para un porcentaje muy alto de pacientes, independientemente de su enfermedad (102).
4. *Sistemas de entrega (vectores)*: otro elemento de mejora son los vectores utilizados para introducir el gen o la maquinaria de edición en las células diana. Tradicionalmente se han usado vectores víricos (principalmente virus adenoasociados, y en ocasiones lentivirus o adenovirus). Recientemente, se están explorando alternativas como la utilización de nanopartículas de distintos tipos para sustituir a los vectores víricos y solventar sus inconvenientes.

Estos enfoques experimentales son muy activos, pero la mayoría de ellos aún no se han trasladado a la práctica clínica. En cualquier caso, el desarrollo exponencial de los distintos tipos de aproximaciones terapéuticas para enfermedades de base genética permite concebir un futuro muy alentador para los pacientes.

Conclusión

El avance exponencial en el campo de las terapias avanzadas, los vectores de entrega y el diagnóstico molecular permiten vislumbrar un futuro prometedor para los pacientes con enfermedades de origen genético, especialmente, las EERR o de baja prevalencia. Sin embargo, todavía hay que esperar a que la mayoría de estas aproximaciones terapéuticas pasen a fases clínica y su eficacia y seguridad se demuestren en ensayos clínicos.

Situacion-Genetica-Clinica.indd 15 7/9/26 14:14

¿Cuáles son los principales retos asistenciales de la Genética clínica para la próxima década?

Durante gran parte de los años 80 y 90, los servicios de genética se centraron en el estudio de EERR mendelianas, mediante técnicas como el análisis de ligamiento en familias amplias, el mapeo de loci y la secuenciación Sanger de genes candidatos.

Eran servicios con una capacidad diagnóstica limitada y con un ritmo de descubrimiento de nuevos genes y mecanismos moleculares lento. El papel clínico se centraba en una evaluación clínica por evidencias fenotípicas, en el asesoramiento genético y en la interpretación causal de unos pocos genes por proceso. Hasta comienzos de los 2000 solo se habían caracterizado alrededor de mil enfermedades monogénicas, y muchas patologías permanecían sin explicación molecular (103).

La llegada del borrador del genoma humano y de las nuevas tecnologías, como los arrays de genotipado y, posteriormente, de la secuenciación masiva del exoma y del genoma, transformaron por completo este escenario (104). Los servicios de genética empezaron a disponer de herramientas capaces de analizar miles de genes simultáneamente, lo que permitió una reducción drástica del tiempo diagnóstico (105). El acceso a bases de datos poblacionales como gnomAD, a repositorios clínicos como ClinVar o LOVD y a plataformas colaborativas como DECIPHER o Matchmaker Exchange posibilitó un salto cualitativo en la interpretación de variantes, lo que hizo que la práctica clínica fuese cada vez más dependiente de la compartición de datos o "*data sharing*" y de la colaboración global (106).

En los últimos años, la irrupción de la secuenciación de lecturas largas (junto con otras ómicas) ha supuesto un nuevo punto de inflexión. Esta tecnología está permitiendo resolver regiones altamente repetitivas, detectar variación estructural compleja, reconstruir haplotipos completos y caracterizar genes muy homólogos que escapan a la secuenciación de lectura corta (107-109). Combinada con el emergente Pangenoma Humano, que reemplaza a una referencia lineal sesgada y de exclusividad poblacional, estas tecnologías están aumentando la tasa diagnóstica (110). Con la incorporación de estos avances, los servicios de genética podrán convertirse en centros capaces de resolver casos históricamente sin diagnóstico, especialmente aquellos con sospecha de variación estructural, mosaicismo o variantes en regiones complejas del genoma (111).

Otro ejemplo del cambio es la adopción de las nuevas tecnologías en los diagnósticos preimplantacionales y prenatales incluyendo las pruebas no invasivas o la detección de portadores en parejas con deseo reproductivo (112). Y más recientemente los proyectos piloto de aplicación de la genómica a la complementación y ampliación del actual cribado neonatal. En la próxima década se podrán analizar genéticamente en todos los recién nacidos cientos de genes, lo que permitirá detectar patologías antes de que aparezcan los síntomas y aplicar el tratamiento precozmente (113).

Finalmente, la genética ha cambiado la forma de tratar a los pacientes, pasando de un concepto de misma terapia para todos los pacientes con la misma enfermedad a terapias personalizadas basadas en los datos genómicos de cada individuo. La importancia de marcadores genéticos relacionados con eficacia o efectos secundarios incluyen la implementación de la farmacogenética, que ya es una realidad en múltiples servicios, para una más eficaz y mejor aplicación farmacológica (114).

El cuello de botella actual en los servicios de genética no es la secuenciación, sino la interpretación de los datos que se generan ya que un número considerable de variantes permanece clasificado como VUS, lo que limita la traslación clínica de los hallazgos y la aplicación terapéutica si existe. Así, las tecnologías de genómica funcional están empezando a cambiar este panorama. Ensayos de edición genómica mediante CRISPR a gran escala, evaluaciones ómicas en estos modelos o en muestras de pacientes (sangre, saliva, fibroblastos, entre otros) o tejidos diferenciados de iPSC (115) permiten medir de forma directa el impacto de una variante sobre la expresión génica, el *splicing*, la accesibilidad de la cromatina o la homeostasis celular (115-119). En la próxima década, muchos Servicios de Genética pasarán de ser centros que "leen" el genoma a convertirse en nodos capaces de validar funcionalmente variantes candidatas en colaboración con plataformas y equipos de investigación (120). Esta transición es clave para reducir el número de VUS, priorizar variantes realmente patogénicas y convertir la interpretación genética en un proceso más objetivo, reproducible y clínicamente útil.

La IA está acelerando aún más esta evolución. Algoritmos como AlphaMissense, popEVE o modelos multimodales capaces de integrar secuencia, datos ómicos, estructura proteica y fenotipo permiten priorizar variantes, predecir su impacto funcional y reducir drásticamente el tiempo de análisis (121). La IA puede además integrar datos clínicos complejos, como HPO o imágenes, para generar diagnósticos diferenciales más

Situacion-Genetica-Clinica.indd 16 7/9/26 14:14

completos y automatizar el reanálisis de genomas conforme avanza la evidencia científica. Esto convertirá a los servicios de genética en entornos donde la interpretación requiere de modelos computacionales potentes y en continua actualización (122).

Las tecnologías emergentes están impactando también en las enfermedades comunes y multifactoriales. Los servicios de genética, tradicionalmente centrados en enfermedades mendelianas, necesitan incorporar análisis de PRS, que agregan millones de variantes para estimar la predisposición individual a patologías como diabetes tipo 2, cardiopatía isquémica o trastornos psiquiátricos (123). Aunque su implementación es todavía desigual y requiere guías clínicas más sólidas, los PRS marcan la transición hacia una genética que abarca desde grandes efectos mendelianos hasta modelos poligénicos continuos, ampliando el alcance de la práctica asistencial (124).

Todo este progreso tecnológico pone de manifiesto la necesidad crítica de un sistema de compartición y gestión de datos ético, seguro y estandarizado. La reciente normativa europea del Reglamento relativo al Espacio Europeo de Datos de Salud (EEDS) (125) permitirá una regulación armonizada del acceso y uso de estos datos.

El intercambio de datos clínicos y genómicos es indispensable para comparar casos, identificar genes nuevos, validar asociaciones y reducir el número de VUS. Además, es la base que permite que la IA sea precisa y eficaz: los modelos requieren grandes volúmenes de datos diversos para evitar sesgos y mejorar su rendimiento (126, 127).

Los servicios de genética del futuro formarán parte de un ecosistema global interconectado en el que los datos se comparten de forma federada y donde los diagnósticos se benefician de la experiencia acumulada a nivel internacional.

En la práctica, las tecnologías emergentes obligarán a reorganizar los Servicios de Genética. La secuenciación de genoma completo y de lecturas largas tenderán a convertirse en pruebas de primera línea para muchas indicaciones, desplazando a paneles más restringidos.

La interpretación dejará de ser un acto puntual para convertirse en un proceso dinámico de reanálisis periódico, apoyado en sistemas de IA que monitorizarán las bases de datos, actualizando la clasificación de variantes y emitiendo alertas, cuando nuevos datos resulten relevantes para un paciente.

Los equipos deberán integrar genetistas médicos, genetistas de laboratorio, bioinformáticos, especialistas en datos, asesores genéticos, y perfiles de enlace con otras especialidades (neurología, oncología, cardiología, psiquiatría). Los servicios de genética pasarán a ser verdaderos servicios centrales, actuando como plataformas transversales que dan soporte a múltiples especialidades, ampliando su actividad más allá de las EERR mendelianas, incluyendo plenamente aspectos diagnósticos y terapéuticos, a través de la farmacogenética y otras terapias basadas en genómica, junto con el abordaje genómico de las enfermedades comunes y su integración en el modelo asistencial.

Principales retos asistenciales de la Genética clínica para la próxima década

A pesar de estos avances, los Servicios de Genética deberán abordar desafíos importantes:

- Desigualdad en el acceso a exomas, genomas y pruebas genómicas avanzadas, especialmente en regiones con menos recursos.
- Falta de guías clínicas actualizadas que integren nuevas tecnologías como PRS, genomas de lectura larga o IA.
- Gestión y protección de datos, incluyendo aspectos éticos (consentimientos), regulatorios y técnicos (sistemas de almacenamiento seguro).
- Necesidad de personal especializado en bioinformática, análisis computacional, genética médica y laboratorio, debido al aumento de complejidad.
- Interpretación y validación de VUS, que seguirá siendo uno de los principales obstáculos clínicos hasta que los ensayos funcionales y la genómica regulatoria estén más escalados.
- Integración de factores no genéticos (ambiente, exposoma, estilo de vida) en modelos predictivos para una medicina realmente personalizada.
- Implementación responsable de terapias génicas y edición genética, que requerirán una estrecha colaboración entre laboratorios de genética, unidades clínicas y comités éticos.

Mirando al futuro, los servicios de genética formarán parte de un ecosistema de medicina de precisión en el que la información genómica será solo una de las capas de datos a integrar. Los modelos predictivos combinarán variantes germinales y somáticas con información transcriptómica, proteómica, metabolómica, datos epigenéticos, imagen médica y variables ambientales o de estilo de vida. La IA y los modelos multimodales serán esenciales para extraer patrones clínicamente útiles de esta complejidad.

En este escenario, la misión de los servicios de genética no se limitará a informar resultados de

Situacion-Genetica-Clinica.indd 17 7/9/26 14:14

secuenciación, sino a coordinar la integración de todas estas capas de información en la toma de decisiones clínicas. Las tecnologías emergentes, por tanto, no solo cambiarán qué pruebas se realizan, sino también cómo entendemos la enfermedad, cómo estratificamos el riesgo y cómo elegimos la intervención más adecuada para cada paciente en cada momento.

Conclusión

Los servicios de genética han pasado de ser unidades centradas en el análisis de unos pocos genes mediante técnicas manuales, a convertirse en servicios centrales, con plataformas altamente tecnológicas donde convergen secuenciación de nueva generación, análisis computacional avanzado, IA, ensayos funcionales y colaboración global a gran escala, como parte sustancial de la atención integral a los pacientes con patologías raras o comunes y de la salud poblacional.

Las tecnologías emergentes no solo aumentarán su capacidad diagnóstica, sino que transformarán la práctica asistencial en un proceso más preciso, integrativo, automatizado y equitativo, con un impacto directo en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de EERR y complejas.

¿Cuál es la producción científica de la Genética española, en comparación con la de otros países de nuestro entorno? ¿Qué nos puede deparar el futuro?

La producción científica española en el ámbito de la genética clínica y la genómica es sólida y relevante a nivel internacional.

A nivel internacional la investigación en genética realizada en España está muy bien considerada, apareciendo en los primeros lugares tanto en producción de artículos científicos como en número de citaciones donde se cita significativamente por encima de la media mundial. Como dato objetivo, cuando se consulta la Web of Science para las publicaciones en el campo de genética clínica a nivel internacional, España se sitúa en décimo lugar tan solo por debajo de países con un presupuesto para la investigación mucho mayor como Estados Unidos, Reino Unido, Alemania, China, Francia, Italia, Países Bajos, Canadá o Australia (128).

Esta investigación se centra en el diagnóstico genético, fundamentalmente de EERR, cáncer hereditario y farmacogenética, aunque también en enfermedades comunes poligénicas y multifactoriales y en el desarrollo de terapias génicas.

Existen varias iniciativas que promueven la investigación en genética y genómica en España y favorecen ese posicionamiento a nivel internacional. Un ejemplo de ellas es el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), que ha propiciado la investigación en EERR, de las que se estima que alrededor del 80% son genéticas (129), y que ha reunido desde su creación en 2006 a los principales grupos de investigación en EERR de nuestro país siendo los ejes de éste los objetivos del IRDiRC tales como la investigación en el diagnóstico genético de estas enfermedades, o en la identificación y accesibilidad a terapias (130, 131). Esta organización en red de CIBERER ha permitido la financiación de 135 proyectos intramurales por un valor de más de 7 millones de euros desde su creación, obteniendo como frutos una alta producción científica con más de 11.000 publicaciones desde su creación acumulando 308.746 citaciones.

Otra iniciativa importante ha sido el proyecto IMPaCT-Genómica (132) liderado por CIBERER y financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). IMPaCT-Genómica en su inicio formó parte del proyecto IMPaCT en el que se encontraban también los proyectos IMPaCT-Cohorte e IMPaCT-Datos. Este proyecto busca crear las bases para la implantación de la medicina de precisión en el SNS mediante una estrategia basada en la ciencia y la innovación. Los objetivos del proyecto IMPaCT Genómica incluyen:

1. El establecimiento de una infraestructura que facilite el diagnóstico de EERR y otras enfermedades genéticas de manera equitativa en todo el territorio español utilizando tecnologías genómicas avanzadas, otras ómicas y genómica funcional en aquellos casos en los que los recursos asistenciales no han podido dar con la causa de la enfermedad dentro del SNS.
2. Fomentar la participación ciudadana y la colaboración científica a nivel nacional e internacional, alineándose con iniciativas europeas como Beyond 1+Million Genomes (B1+MG) (133). Este proyecto es una iniciativa emblemática de la Unión Europea que tiene por objeto permitir un acceso seguro a la genómica y a los datos clínicos correspondientes en toda Europa para apoyar la

Situacion-Genetica-Clinica.indd 18 7/9/26 14:14

investigación innovadora y la elaboración de políticas sanitarias e incentivar tratamientos sanitarios personalizados con el potencial de mejorar la prevención de enfermedades.

3. Avanzar en la prevención, diagnóstico e investigación terapéutica, contribuyendo a un ecosistema de datos en salud más eficiente y compartido con la participación de todas las Comunidades Autónomas y más de 100 hospitales.

Por supuesto, existen muchos más grupos a nivel nacional que investigan en el campo de la genética clínica y genómica que no pertenecen al CIBERER. La mayoría de los investigadores de esos grupos son miembros de la AEGH (134) que, además de albergar grupos de investigación enfocados en distintas temáticas de investigación y distintas enfermedades, publica guías y documentos de consenso para la buena práctica clínica relacionada con la genética y la genómica (135-137).

Otra área de investigación activa en genética clínica es la encaminada a la obtención de PRS para enfermedades comunes, que se refleja en publicaciones de alto impacto y en la participación en grandes consorcios internacionales (138-140). Para el cálculo de las puntuaciones de riesgo poligénico es fundamental tener una base de datos de la población diana. En este sentido, el Servidor Colaborativo de Variabilidad Española (CSVS) (141, 142) es el primer repositorio local de variabilidad producido enteramente por un esfuerzo de *crowdsourcing* y que constituye un ejemplo para futuras iniciativas en otros países para caracterizar la variabilidad local en todo el mundo (143).

Otros proyectos de interés son CRINGENES, GenNatal, y Genborn, de financiación pública el primero (ISCIII) y privada los dos últimos (Fundación Ramon Areces), orientados a explorar la futura implementación del cribado neonatal genómico.

Por otra parte, las principales iniciativas y entidades promotoras de la investigación en terapia génica en España incluyen:

La Red Española de Terapias Avanzadas [RED TERAV (144)]. Esta es una red de excelencia del ISCIII iniciada en 2022 al amparo de la primera convocatoria RICORs que agrupa a 32 grupos de investigación pertenecientes a 11 Comunidades Autónomas distintas. Su objetivo es desarrollar ATMPs (terapia génica, inmunoterapia celular, y terapia celular somática) y transferirlos a la sociedad una vez validados científicamente. Es una red muy activa en estudios preclínicos y ensayos clínicos, a menudo en colaboración con programas europeos como Horizon Europe.

Otra iniciativa importante es el Consorcio Estatal en Red de Terapias Avanzadas (CERTERA) creado bajo el PERTE para la Salud de Vanguardia y financiado con fondos NextGenerationEU. Este consorcio ha sido creado para el desarrollo de medicamentos de terapias avanzadas. Agrupa a 43 entidades en 14 Comunidades Autónomas, impulsando la investigación traslacional en este campo.

De la misma forma que la AEGH, la Sociedad Española de Terapia Génica y Celular (SETGYC) (145) reúne a los principales grupos de investigación que trabajan en terapia génica y celular y actúa como interlocutor clave entre la investigación y las empresas farmacéuticas, promoviendo la generación de patentes y la implementación de la terapia génica en el sistema de salud.

Conclusión

La producción científica en genética clínica y genómica es de alto nivel, equiparable a países de nuestro entorno con una mejor financiación de la investigación científica y enfocada a su traslación a la medicina asistencial y a la sociedad.

¿Qué aspectos éticos y legales son de particular relevancia en el mundo de la genética clínica actual y cuáles se vislumbran en el futuro?

El primer problema es la desigualdad de acceso a pruebas genéticas que, si a escala global es enorme, a nivel nacional también la hay y la equidad en salud es un derecho fundamental.

La medicina genómica, base de la medicina personalizada, es una aproximación del primer mundo y que incluso en este no está cubierta por un sistema público de salud en muchos países desarrollados. Afortunadamente, no es el caso de España, país en el que además se está publicando una cartera de servicios de pruebas genómicas por parte del Ministerio de Sanidad a través del consejo interterritorial que está contribuyendo de forma notable a la equidad. Persisten, no obstante, desigualdades en el acceso a las pruebas genéticas, a las terapias y en el diagnóstico prenatal y el cribado neonatal de enfermedades genéticas.

Además, de un modo general, la genética clínica plantea importantes desafíos éticos, entre ellos la protección de la privacidad y confidencialidad de la información genética, que afecta no solo al paciente sino a sus familiares.

Situacion-Genetica-Clinica.indd 19 7/9/26 14:14

El consentimiento informado es fundamental debido a la complejidad e implicaciones de los resultados, que pueden generar impacto psicológico y emocional, y que a veces son muy difíciles de comunicar. Un correcto asesoramiento genético pre y post test con personal entrenado es esencial para afrontar estos desafíos.

También existe riesgo de discriminación genética en ámbitos como los seguros de vida privados y el empleo, afortunadamente minimizados en países que gozan de una cobertura universal de la salud para su ciudadanía. Además, surgen numerosos debates éticos en pruebas prenatales, selección embrionaria y terapias.

Muy preocupante es la aparición de pruebas dirigidas al consumidor, en ocasiones sin un asesoramiento genético adecuado, y algunas veces sin los estándares científicos y éticos necesarios.

En el futuro próximo la genética será cada vez más predictiva y se aplicará a la estima de riesgo genético de la enfermedad común. Aquí hay que entender que entre la validez clínica y la utilidad clínica hay una distancia importante y que aspectos como el impacto psicológico, el estigma o la posible discriminación de personas a riesgo son aspectos que hay que valorar de forma cuidadosa antes de su introducción.

Conclusión

La genética clínica avanza rápidamente, pero su integración responsable exige que el progreso científico vaya acompañado de reflexión ética, garantías legales y equidad social, situando siempre a la persona –y no solo a su genoma– en el centro del sistema.

¿Cómo podrían solventarse las dificultades que existen para integrar la información genética en la práctica clínica de otras especialidades?

La integración de la información genética y genómica en la práctica clínica de especialidades distintas a la Genética Médica y Genética de Laboratorio enfrenta múltiples desafíos que limitan su adopción y utilidad clínica. Estos retos incluyen la falta de formación adaptada para estos clínicos, dificultades técnicas y organizativas para la integración y conservación de información genómica en la historia clínica, y la necesidad de valoración de los pacientes por equipos multidisciplinares.

Falta de formación adaptada para los clínicos

La mayoría de los especialistas médicos y personal de enfermería que trabajan tanto en atención primaria como hospitalaria carecen de conocimientos y habilidades suficientes para incorporar la genética y la genómica en su práctica habitual. Esto se traduce en baja confianza para iniciar discusiones con pacientes y familiares sobre genética, dificultades para encontrar recursos y guías clínicas accesibles a sus conocimientos y necesidades, y preocupación por las implicaciones éticas y psicológicas de la información genética y cómo transmitirla (146, 147). La literatura destaca que esta brecha de conocimiento limita el acceso de los pacientes y sus familiares a información genética relevante y puede llevar a evitar hablar de temas genéticos en la consulta (146, 148).

Para abordar este problema, se recomienda el desarrollo de programas educativos inmersivos, interdisciplinarios y basados en herramientas digitales, así como la integración de la formación genética en todos los niveles de la educación médica, incluyendo a personas que están cursando una formación reglada y a otras que completaron dicha formación hace mucho tiempo (148-150). Además, la capacitación continua y la colaboración con personas formadas en asesoramiento genético y profesionales del ámbito de Genética Médica y Genética de Laboratorio son estrategias efectivas para mejorar la competencia en genética de clínicos de distintas especialidades (150, 151). Asimismo, es fundamental abordar las preocupaciones éticas mediante procesos robustos de consentimiento informado y políticas de protección de datos (29, 152).

Dificultades de integración y conservación de información genómica en la historia clínica

La complejidad de los datos genómicos (en cuanto a su interpretación, el tamaño en bytes de los datos crudos,...), la falta de estándares de interoperabilidad, la escasa funcionalidad de los sistemas de historia clínica electrónica (HCE) y los repositorios (tipo y tamaño) donde se almacena la información clínica, dificultan la integración efectiva de la información genética en el flujo de trabajo clínico (153). Los sistemas actuales suelen ser insuficientes para soportar el almacenamiento, visualización y uso de datos genómicos, lo que genera barreras para la comunicación y el aprovechamiento de los resultados de pruebas genéticas (153). La integración de la genómica en la HCE requiere el desarrollo de infraestructuras informáticas robustas, la adopción de estándares de datos y la implementación de algoritmos de soporte a la deci-

Situacion-Genetica-Clinica.indd 20 7/9/26 14:14

sión clínica que permitan a los médicos acceder a información relevante en el momento adecuado (153-155). Se necesita definir marcos de gobernanza y evaluar la capacidad organizativa para la implementación sostenible de la medicina genómica, adaptando los modelos de atención a las necesidades y recursos locales (150).

Experiencias como la red IGNITE han demostrado que el uso de técnicas de almacenamiento de datos y la colaboración entre informáticos, clínicos y laboratorios son fundamentales para superar estos retos (155).

Por otra parte, no debe perderse de vista la necesidad del reanálisis de los datos genómicos o la reclasificación de las variantes identificadas, procedimientos necesarios debido a la evolución clínica del paciente o a la propia naturaleza dinámica del conocimiento genético y la continua actualización de la evidencia sobre variantes y asociaciones genotipo-fenotipo, así como por la posibilidad de acceso a nuevos tratamientos. Esta revisión continua de los datos genómicos puede aumentar el rendimiento diagnóstico, permitiendo identificar nuevas variantes patogénicas o reclasificar variantes previamente reportadas como de significado incierto, lo que puede impactar directamente en el manejo clínico y el pronóstico del paciente (156). Sin embargo, la mencionada falta de infraestructura informática adecuada con repositorios adecuados para el almacenamiento de los datos genómicos y su necesidad de continuo acceso, la heterogeneidad en los sistemas de registro electrónico, y la ausencia de procedimientos estandarizados para el reanálisis o revisión de los datos y la reinterpretación de variantes suponen un obstáculo para esta integración de la información genómica en la historia clínica o para la automatización de los reanálisis (157). Si a eso le sumamos que no están claramente definidas a nivel internacional la periodicidad y responsabilidad del reanálisis, se genera mayor incertidumbre ética y legal sobre quién debe iniciar el proceso y cómo comunicar los resultados relevantes a los pacientes o registrarlos en su historia clínica (158).

Algunos modelos proponen un enfoque de responsabilidad compartida, donde los laboratorios monitorizan la evidencia y actualizan las interpretaciones, mientras que los clínicos gestionan el recontacto y la integración de nueva información en la atención del paciente (158, 159). Existen algunas herramientas como *Genome Alert* (160) que permiten la automatización de procesos y el uso de herramientas para facilitar el reanálisis sistemático y reducir la carga de trabajo manual, sin embargo, aún no han sido implementados en la mayoría de nuestros centros sanitarios.

Necesidad de valoración de los pacientes por equipos multidisciplinares

La atención genómica efectiva exige la participación de equipos multidisciplinares que incluyan médicos de distintas especialidades, genetistas médicos, genetistas de laboratorio, asesores genéticos, farmacéuticos, bioinformáticos y otros profesionales de la salud (150, 151, 161). La implementación de servicios centralizados de genética clínica y la colaboración entre especialidades han demostrado mejorar la integración y el manejo de la información genética, facilitando el acceso a expertos y optimizando el uso de recursos institucionales. Modelos de atención que incluyen la incorporación de personas con formación en el ámbito de genética en atención primaria, el uso de telemedicina y la creación de servicios centralizados de genética han demostrado ser efectivos para ampliar el acceso y la calidad de la atención genómica (150).

Conclusión

La integración de la información genética en la práctica clínica requiere de un enfoque coordinado y basado en la evidencia, que combine la formación profesional, la innovación tecnológica y la colaboración multidisciplinar para garantizar una atención efectiva, equitativa y sostenible. En un campo tan exponencialmente cambiante como es la Genómica en los últimos años, la actualización continua de la evidencia y la adaptación de las guías clínicas a la rápida evolución del conocimiento genético son esenciales para una integración efectiva y segura en la práctica clínica.

¿Qué demanda hoy la genética española al estado?

La principal demanda de la genética española, vehiculizada mayoritariamente a través de la voz de la AEGH, es la creación oficial de las especialidades de Genética Médica y Genética de Laboratorio, con la publicación urgente de los correspondientes reales decretos, tras sendas resoluciones del Ministerio de Sanidad en julio 2025. Esto dará lugar a las Comisiones Nacionales de Especialidad, el diseño de los programas formativos y la convocatoria de plazas formativas en el programa de Formación Sanitaria Especializada del SNS. Esto normalizará nuestra situación respecto a Europa y el resto de países desarrollados.

Situacion-Genetica-Clinica.indd 21 7/9/26 14:14

Paralelamente es necesario reconocer y regularizar los restantes perfiles profesionales de los equipos esenciales de la medicina genómica, como asesores genéticos y bioinformáticos, con programas oficiales de capacitación.

¿Qué medidas consideran prioritarias para potenciar el papel de la genética clínica en el sistema sanitario español en los próximos 5-10 años?

1. Diseñar e implantar una Estrategia o Plan Estatal de Medicina Genómica en el SNS que establezca su uso clínico, los criterios de organización, calidad y seguridad, el trabajo en red, la gestión y el almacenamiento de datos genéticos y las consideraciones éticas y legales relacionadas.
2. Asegurar la formación pregrado, especialización sanitaria, capacitación y formación continuada de los profesionales en ciencias de la salud, además de la formación de la ciudadanía, para la implementación efectiva de la genética y la genómica en el SNS.
3. Reducir la desigualdad territorial propiciando la organización en red, con centros de referencia y circuitos eficientes de derivación.
4. Establecer un sistema especializado nacional de evaluación de tecnología sanitaria genética y de calidad, seguridad y eficiencia de los servicios asistenciales e iniciativas de salud pública en el ámbito de la genética y genómica con especial énfasis en la medición de resultados en salud.
5. Converger y estabilizar programas, planes y estrategias nacionales y/o regionales relacionados con la genética y genómica, de alto impacto para pacientes y familias y coste-eficientes, tales como Red UNICAS, IMPaCT GENóMICA o SiGENes, entre otros.

Conclusión

El fortalecimiento de la genética clínica en España exige la creación de las especialidades de genética médica y genética de laboratorio, así como una estrategia estatal coordinada que integre la medicina genómica en el SNS con criterios comunes de calidad, seguridad y ética.

Debe priorizarse la formación transversal de profesionales y ciudadanía para garantizar una implementación real y sostenible.

La organización en red con centros de referencia es clave para reducir desigualdades territoriales y optimizar derivaciones.

Asimismo, se requiere un sistema nacional de evaluación tecnológica que mida resultados en salud y eficiencia.

Finalmente, la convergencia y estabilidad de programas existentes permitirá maximizar el impacto clínico, la equidad y la coste-efectividad para pacientes y familias.

¿Cómo imaginan los genetistas españoles el funcionamiento de sus unidades dentro de 10 a 20 años?

Desde la perspectiva de los genetistas españoles y de la AEGH, se imaginan unidades básicas y servicios de genética o de medicina genómica integrales, consolidados y reconocidos en el SNS, formados por equipos multidisciplinares de especialistas de genética médica, de genética de laboratorio, junto con asesores genéticos y bioinformáticos, con programas formales de formación. Muy integrados, de forma transversal, con el resto de los servicios clínicos, a nivel hospitalario y de primaria, ya que el peso de la información genética en la toma de decisiones clínicas será cada vez mayor. A su vez, estas unidades o servicios estarán interconectadas dentro de una red nacional (e internacional), que incluirá nodos especializados, con interoperabilidad real, y un sistema de compartición federada de datos con plena calidad y seguridad, trabajando con estándares comunes. El uso de las herramientas de IA de interpretación de datos y toma de decisiones, estará totalmente extendido, permitiendo procesos más rápidos y seguros. Estos servicios trabajarán en íntima conexión con el sistema de salud pública, en colaboración con comités de ética y de calidad del dato, a través de programas poblacionales que propiciarán una medicina predictiva y preventiva más eficiente y con mejores resultados en salud. Y de esta forma, vertebrando la medicina personalizada de precisión en el SNS.

Conclusión

En las próximas décadas, la genética clínica en España evolucionará hacia servicios de medicina genómica plenamente integrados y reconocidos en el SNS, con equipos multidisciplinares y redes nacionales interoperables.

Situacion-Genetica-Clinica.indd 22 7/9/26 14:14

La incorporación sistemática de la IA, la compartición segura de datos y la conexión con la salud pública permitirán consolidar una medicina predictiva, preventiva y personalizada de precisión, con mayor impacto en la toma de decisiones clínicas y en los resultados en salud.

CONCLUSIONES Y REFLEXIONES FINALES

1. **La Genética Clínica es ya un pilar estructural de la medicina moderna, con impacto transversal en enfermedades raras, oncología, salud reproductiva, pediatría y, de forma creciente, en enfermedades comunes**. Su integración efectiva es indispensable para una Medicina Personalizada, Predictiva y Preventiva.
2. **El reconocimiento oficial de las especialidades de Genética Médica y Genética de Laboratorio supone un hito histórico**, pero su impacto real dependerá de una implantación ágil, bien planificada y acompañada de dotación presupuestaria, plazas formativas y estructuras asistenciales adecuadas.
3. **La formación constituye un reto estructural** clave para la consolidación de la Genética Clínica. La presencia insuficiente y heterogénea de la genética clínica en el grado limita las competencias para solicitar e interpretar pruebas genéticas, mientras que en el posgrado resulta imprescindible que la futura Formación Sanitaria Especializada en Genética Médica y Genética de Laboratorio actúe como eje vertebrador.
4. **Desde la perspectiva de los pacientes, el diagnóstico genético temprano es la principal necesidad no cubierta**, especialmente en enfermedades raras, donde el retraso diagnóstico genera impacto clínico, psicológico, social y económico evitable.
5. **El avance de las terapias avanzadas y de la edición génica abre una ventana real a intervenciones curativas**, pero estas solo serán efectivas si van acompañadas de diagnóstico precoz, acceso equitativo y sostenibilidad económica.
6. **Las tecnologías emergentes** (secuenciación masiva, lectura larga, genómica funcional e IA) transformarán radicalmente la práctica diaria, desplazando el foco de la generación de datos hacia su interpretación clínica, la validación funcional y el reanálisis dinámico.
7. **El futuro de los Servicios de Genética** pasa por modelos en red, con centros de referencia, nodos regionales y circuitos bien definidos de derivación, apoyados en sistemas seguros de compartición de datos y en estándares éticos, legales y de calidad robustos.

REFERENCIAS

1. EBMG. European Board of Medical Genetics. Available at: https://wwwebmgeu/4130html. 2025. Visitado el 14 de diciembre de 2025.
2. Specialists EUoM. Welcome to the UEMS Section of Medical Genetics. Disponible en: https://uems-geneticsorg/homehtml. 2025. Visitado el 14 de diciembre de 2025.
3. Anónimo. The Human Genbotype Ontology. Disponible en https://hpojaxorg. 2025. Visitado el 14 de diciembre de 2025.
4. Köhler S, Carmody L, Vasilevsky N, Jacobsen JOB, Danis D, Gourdine JP, et al. Expansion of the Human Phenotype Ontology (HPO) knowledge base and resources. Nucleic Acids Res. 2019;47(D1):D1018-d27.
5. Lupski JR, Liu P, Stankiewicz P, Carvalho CMB, Posey JE. Clinical genomics and contextualizing genome variation in the diagnostic laboratory. Expert Rev Mol Diagn. 2020;20(10):995-1002.
6. Cooksey JA, Forte G, Flanagan PA, Benkendorf J, Blitzer MG. The medical genetics workforce: an analysis of clinical geneticist subgroups. Genet Med. 2006;8(10):603-14.
7. Plunkett-Rondeau J, Hyland K, Dasgupta S. Training future physicians in the era of genomic medicine: trends in undergraduate medical genetics education. Genet Med. 2015;17(11):927-34.
8. Pestoff R, Ingvoldstad C, Skirton H. Genetic counsellors in Sweden: their role and added value in the clinical setting. Eur J Hum Genet. 2016;24(3):350-5.
9. Freiman A, Rekab A, Bergner AL, Pereira EM, Lin Y, Ahimaz P. Exploring the evolving roles of clinical geneticists and genetic counselors in the era of genomic medicine. Am J Med Genet A. 2024;194(4):e63502.
10. Liehr T, Carreira IM, Aktas D, Bakker E, Rodríguez de Alba M, Coviello DA, et al. European registration process for Clinical Laboratory Geneticists in genetic healthcare. Eur J Hum Genet. 2017;25(5):515-9.

Situacion-Genetica-Clinica.indd 23 7/9/26 14:14

11. Liehr T, Carreira IM, Balogh Z, Garrido ED, Verdorfer I, Coviello DA, et al. Regarding the rights and duties of Clinical Laboratory Geneticists in genetic healthcare systems; results of a survey in over 50 countries. Eur J Hum Genet. 2019;27(8):1168-74.
12. Franceschini N, Frick A, Kopp JB. Genetic Testing in Clinical Settings. Am J Kidney Dis. 2018;72(4):569-81.
13. Levy HL. Ethical and Psychosocial Implications of Genomic Newborn Screening. Int J Neonatal Screen. 2021;7(1).
14. Bick D, Ahmed A, Deen D, Ferlini A, Garnier N, Kasperaviciute D, et al. Newborn Screening by Genomic Sequencing: Opportunities and Challenges. Int J Neonatal Screen. 2022;8(3).
15. Dive L, Newson AJ. Ethics of Reproductive Genetic Carrier Screening: From the Clinic to the Population. Public Health Ethics. 2021;14(2):202-17.
16. Mütze U, Scharré S, Schnabel-Besson E, Kuseyri Hübschmann O, Höster F, Tuncel AT, et al. Newborn screening for neuro-metabolic disorders: Strategies, clinical benefits, and prerequisites for program expansion. Eur J Paediatr Neurol. 2025;56:84-96.
17. Ascencio-Carbajal T, Saruwatari-Zavala G, Navarro-Garcia F, Frixione E. Genetic/genomic testing: defining the parameters for ethical, legal and social implications (ELSI). BMC Med Ethics. 2021;22(1):156.
18. Ayuso C, Millán JM, Mancheño M, Dal-Ré R. Informed consent for whole-genome sequencing studies in the clinical setting. Proposed recommendations on essential content and process. Eur J Hum Genet. 2013;21(10):1054-9.
19. McEwen JE, Boyer JT, Sun KY, Rothenberg KH, Lockhart NC, Guyer MS. The Ethical, Legal, and Social Implications Program of the National Human Genome Research Institute: reflections on an ongoing experiment. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2014;15:481-505.
20. Pàmpols Ros T, Nicolás Jiménez P, Fenollar-Cortés M, Blanco I, Pérez Aytés A, Quesada Espinosa JF, et al. Acceso a la secuencia del genoma (I). Interés en el acceso a la secuencia cruda y políticas de las instituciones secuenciadoras. Revista de Bioética y Derecho. 2025:136-56.
21. Nicolás Jiménez P, Pàmpols Ros T, Fenollar-Cortés M, Blanco I, Pérez Aytés A, Quesada Espinosa JF, et al. Acceso a la secuencia genómica (II). Consideraciones éticas, legales y sociales. Revista de Bioética y Derecho. 2025;65:55-81.
22. Klee EW, Cousin MA, Pinto EVF, Morales-Rosado JA, Macke EL, Jenkinson WG, et al. Impact of integrated translational research on clinical exome sequencing. Genet Med. 2021;23(3):498-507.
23. Montano C, Cassini T, Ziegler SG, Boehm M, Nicoli ER, Mindell JA, et al. Diagnosis and discovery: Insights from the NIH Undiagnosed Diseases Program. J Inherit Metab Dis. 2022;45(5):907-18.
24. Ministerio de S. Registro General de Centros, Servicios y Establecimientos Sanitarios (REGCESS). 2026.
25. España MdSGd. Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas. Disponible en: https://cgensanidadgobes/cgen_fe/#/mapa-genetico. 2025. Visitado el 12 de diciembre de 2025.
26. Ma A, O'Shea R, Wedd L, Wong C, Jamieson RV, Rankin N. What is the power of a genomic multidisciplinary team approach? A systematic review of implementation and sustainability. Eur J Hum Genet. 2024;32(4):381-91.
27. Ma A, Newing TP, O'Shea R, Gokoolparsadh A, Murdoch E, Hayward J, et al. Genomic multidisciplinary teams: A model for navigating genetic mainstreaming and precision medicine. J Paediatr Child Health. 2024;60(4-5):118-24.
28. Catapano F, El Hachmi M, Ketterer-Heng N, Renieri A, Mari F, Morris M, et al. The role of the Genetic Counsellor in the multidisciplinary team: the perception of geneticists in Europe. Eur J Hum Genet. 2022;30(12):1432-8.
29. Bowdin S, Ray PN, Cohn RD, Meyn MS. The genome clinic: a multidisciplinary approach to assessing the opportunities and challenges of integrating genomic analysis into clinical care. Hum Mutat. 2014;35(5):513-9.
30. Leon A, Castro-Echeverry E, Fussell AM, Jordan D, Kip NS, Roy A, et al. Clinical Bioinformatician Body of Knowledge-Molecular Diagnostics Core: A Report of the Association for Molecular Pathology. J Mol Diagn. 2025;27(7):546-65.
31. Dragojlovic N, Kopac N, Borle K, Tandun R, Salmasi S, Ellis U, et al. Utilization and uptake of clinical genetics services in high-income countries: A scoping review. Health Policy. 2021;125(7):877-87.
32. Unim B, Pitini E, Lagerberg T, Adamo G, De Vito C, Marzuillo C, et al. Current Genetic Service Delivery Models for the Provision of Genetic Testing in Europe: A Systematic Review of the Literature. Front Genet. 2019;10:552.
33. Arteche-López A, Ávila-Fernández A, Riveiro Álvarez R, Almoguera B, Bustamante Aragonés A, Martin-Merida I, et al. Five years' experience of the clinical

Situacion-Genetica-Clinica.indd 24 7/9/26 14:14

exome sequencing in a Spanish single center. Sci Rep. 2022;12(1):19209.

34. Russo A, Zanna I, Tubiolo C, Migliavacca M, Bazan V, Latteri MA, et al. Hereditary common cancers: molecular and clinical genetics. Anticancer Res. 2000;20(6c):4841-51.
35. Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martinez C. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 3:iii30-6.
36. Cuevas-Cuerda D, Salas-Trejo D. Evaluation after five years of the cancer genetic counselling programme of Valencian Community (Eastern Spain). Fam Cancer. 2014;13(2):301-9.
37. Slavotinek A. Genetics in Pediatric Practice: From Baby Steps to Running Fast. Pediatr Clin North Am. 2023;70(5):885-94.
38. Shah M, Selvanathan A, Baynam G, Berman Y, Boughtwood T, Freckmann ML, et al. Paediatric genomic testing: Navigating genomic reports for the general paediatrician. J Paediatr Child Health. 2022;58(1):8-15.
39. Rodan LH, Stoler J, Chen E, Geleske T. Genetic Evaluation of the Child With Intellectual Disability or Global Developmental Delay: Clinical Report. Pediatrics. 2025;156(1).
40. Carter MT, Srour M, Au PB, Buhas D, Dyack S, Eaton A, et al. Genetic and metabolic investigations for neurodevelopmental disorders: position statement of the Canadian College of Medical Geneticists (CCMG). J Med Genet. 2023;60(6):523-32.
41. Adams DR, Eng CM. Next-Generation Sequencing to Diagnose Suspected Genetic Disorders. N Engl J Med. 2018;379(14):1353-62.
42. Arteche-López A, Gómez Rodríguez MJ, Sánchez Calvin MT, Quesada-Espinosa JF, Lezana Rosales JM, Palma Milla C, et al. Towards a Change in the Diagnostic Algorithm of Autism Spectrum Disorders: Evidence Supporting Whole Exome Sequencing as a First-Tier Test. Genes (Basel). 2021;12(4).
43. Wright CF, Campbell P, Eberhardt RY, Aitken S, Perrett D, Brent S, et al. Genomic Diagnosis of Rare Pediatric Disease in the United Kingdom and Ireland. N Engl J Med. 2023;388(17):1559-71.
44. Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, Malinowski J, et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2021;23(11):2029-37.
45. Jenkins M, Seasely AR, Subramaniam A. Prenatal genetic testing 1: screening tests. Curr Opin Pediatr. 2022;34(6):544-52.
46. Guha S, Reddi HV, Aarabi M, DiStefano M, Wakeling E, Dungan JS, et al. Laboratory testing for preconception/prenatal carrier screening: A technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2024;26(7):101137.
47. Volozonoka L, Miskova A, Kornejeva L, Kempa I, Bargatina V, Gailite L. A systematic review and standardized clinical validity assessment of genes involved in female reproductive failure. Reproduction. 2022;163(6):351-63.
48. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, (2006/05/26, 2006).
49. Comisión Nacional de Reproducción Humana A. Memoria de actividades 2025. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2025.
50. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. Jama. 2021;326(1):65-76.
51. Gay EA, Byers PH, Bennett RL, Bird TD, Hisama FM. Trends over 42 years in the Adult Medical Genetics Clinic at the University of Washington. Genet Med. 2019;21(6):1457-61.
52. Musunuru K, Hershberger RE, Day SM, Klinedinst NJ, Landstrom AP, Parikh VN, et al. Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circ Genom Precis Med. 2020;13(4):e000067.
53. Mancuso M, Houlden H, Molnar MJ, Filla A, Breza M, Graessner H, et al. How to approach a neurogenetics diagnosis in different European countries: The European Academy of Neurology Neurogenetics Panel survey. Eur J Neurol. 2022;29(7):1885-91.
54. Peterlin B, Gualandi F, Maver A, Servidei S, van der Maarel SM, Lamy F, et al. Genetic testing offer for inherited neuromuscular diseases within the EURO-NMD reference network: A European survey study. PLoS One. 2020;15(9):e0239329.
55. Parekh B, Beil A, Blevins B, Jacobson A, Williams P, Innis JW, et al. Design and Outcomes of a Novel Multidisciplinary Ophthalmic Genetics Clinic. Genes (Basel). 2023;14(3).
56. Stone EM, Aldave AJ, Drack AV, Maccumber MW, Sheffield VC, Traboulsi E, et al. Recommendations for genetic testing of inherited eye diseases: report of the American Academy of Ophthalmology task force on genetic testing. Ophthalmology. 2012;119(11):2408-10.

Situacion-Genetica-Clinica.indd 25 7/9/26 14:14

57. Li MM, Tayoun AA, DiStefano M, Pandya A, Rehm HL, Robin NH, et al. Clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2022;24(7):1392-406.
58. Shearer AE. Genetic testing for pediatric sensorineural hearing loss in the era of gene therapy. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2024;32(5):352-6.
59. Pode-Shakked B, Ben-Moshe Y, Barel O, Regev LC, Kagan M, Eliyahu A, et al. A multidisciplinary nephrogenetic referral clinic for children and adults-diagnostic achievements and insights. Pediatr Nephrol. 2022;37(7):1623-46.
60. Becherucci F, Landini S, Palazzo V, Cirillo L, Raglianti V, Lugli G, et al. A Clinical Workflow for Cost-Saving High-Rate Diagnosis of Genetic Kidney Diseases. J Am Soc Nephrol. 2023;34(4):706-20.
61. Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, et al. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. J Genet Couns. 2006;15(2):77-83.
62. Patch C, Middleton A. Genetic counselling in the era of genomic medicine. Br Med Bull. 2018;126(1):27-36.
63. Plunkett KS, Simpson JL. A general approach to genetic counseling. Obstet Gynecol Clin North Am. 2002;29(2):265-76.
64. Bennett RL, French KS, Resta RG, Austin J. Practice resource-focused revision: Standardized pedigree nomenclature update centered on sex and gender inclusivity: A practice resource of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns. 2022;31(6):1238-48.
65. Espada-Musitu D, Manero-Azua Á, Vado Y, Perez de Nanclares G. Genetic counselling in the era of next generation sequencing. An Pediatr (Engl Ed). 2025;102(1):503712.
66. Ministerio de Presidencia JyRclC. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Disponibloe en: https://boees/buscar/actphp?id=BOE-A-2007-12945&p=20110602&tn=6. 2007.
67. Ministerio de Presidencia JyRclC. Orden SND/606/2024, de 13 de junio, por la que se crea el Comité Asesor para la Cartera Común de Servicios en el Área de Genética, y por la que se modifican los anexos I, II, III, VI y VII del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Disponible en :https://wwwboees/eli/es/o/2024/06/13/snd606. 2024.
68. Ministerio de Presidencia JyRclC. Real Decreto 942/2025, de 21 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios para diagnóstico in vitro. Disponible en: https://wwwboees/eli/es/rd/2025/10/21/942. 2025.
69. Hallquist MLG, Tricou EP, Ormond KE, Savatt JM, Coughlin CR, 2nd, Faucett WA, et al. Application of a framework to guide genetic testing communication across clinical indications. Genome Med. 2021;13(1):71.
70. Best RG, Khushf G, Rabin-Havt SS, Clayton EW, Grebe TA, Hagenkord J, et al. Stewardship of patient genomic data: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2022;24(3):509-11.
71. Than NG, Papp Z. Ethical issues in genetic counseling. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;43:32-49.
72. Offit K, Groeger E, Turner S, Wadsworth EA, Weiser MA. The "duty to warn" a patient's family members about hereditary disease risks. Jama. 2004;292(12):1469-73.
73. Phillips A, Borry P, Van Hoyweghen I, Vears DF. Disclosure of genetic information to family members: a systematic review of normative documents. Genet Med. 2021;23(11):2038-46.
74. Rantanen E, Hietala M, Kristoffersson U, Nippert I, Schmidtke J, Sequeiros J, et al. Regulations and practices of genetic counselling in 38 European countries: the perspective of national representatives. Eur J Hum Genet. 2008;16(10):1208-16.
75. McCrary JM, Van Valckenborgh E, Poirel HA, de Putter R, van Rooij J, Horgan D, et al. Genetic counselling legislation and practice in cancer in EU Member States. Eur J Public Health. 2024;34(4):666-75.
76. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers K, Chung WK, et al. ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2023;25(8):100866.
77. Hegde M, Bale S, Bayrak-Toydemir P, Gibson J, Jeng LJ, Joseph L, et al. Reporting incidental findings in genomic scale clinical sequencing –a clinical laboratory perspective: a report of the Association for Molecular Pathology. J Mol Diagn. 2015;17(2):107-17.
78. de Wert G, Dondorp W, Clarke A, Dequeker EMC, Cordier C, Deans Z, et al. Opportunistic genomic screening. Recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet. 2021;29(3):365-77.
79. Unión Europea. Recomendación del Consejo de 8 de junio de 2009

Situacion-Genetica-Clinica.indd 26 7/9/26 14:14

relativa a una acción en el ámbito de las enfermedades raras. Disponible en:https://eur-lexeuropaeu/LexUriServ/LexUriServdo?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:es:PDF. 2009.

80. Benito-Lozano J, Arias-Merino G, Gómez-Martínez M, Ancochea-Díaz A, Aparicio-García A, Posada de la Paz M, et al. Diagnostic Process in Rare Diseases: Determinants Associated with Diagnostic Delay. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(11).
81. Orphandata. Access to aggregated data from Orphanet. Reusable predefined datasets and customisable services. Orphadata in numbers. Disponible en: https://wwworphadatacom. Visitado el 14 de diciembre de 2025.
82. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimación de la prevalencia acumulada de puntos de enfermedades raras: análisis de la base de datos Orphanet. European Journal of Human Genetics. 2019;27(6):1018-27.
83. Orphanet. Acto de FEDER por el Día Mundial de las Enfermedades Raras 2019: EFE Salud; 2019 [Available from: https://efesalud.com/reina-letizia-recursos-atencion-afectados-enfermedades-raras/.
84. Couce ML. [Fifty years of neonatal screening for congenital diseases in Spain]. An Pediatr (Engl Ed). 2019;90(4):205-6.
85. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de S. Acuerdo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud sobre el Catálogo de pruebas genéticas de la Cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2023.
86. Sociedad Española de N. CRINGENES: un paso histórico hacia el cribado genómico neonatal en España. Madrid, España: Sociedad Española de Neonatología; 2025 20251024.
87. España. Ministerio de Ciencia IyU. Resolución de 4 de julio de 2025, del Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, por la que se publica el Convenio con la Fundación Ramón Areces, para la promoción y ejecución del «Proyecto Geneborn: Genoma Neonatal en España. Proyecto Piloto de implementación del cribado genómico neonatal en todas las comunidades autónomas en España». Madrid: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado; 2025. p. 94047.
88. López-Martín E, Martínez-Delgado B, Bermejo-Sánchez E, Alonso J, Posada M. SpainUDP: The Spanish Undiagnosed Rare Diseases Program. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(8).
89. Ministerio de S. Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del Sistema Nacional de Salud Madrid: Ministerio de Sanidad; 2023 [Available from: https://cgen.sanidad.gob.es/cgen_fe/#/.
90. Europe EU-RD. Revisions for the better: How Europe should boost the development of rare disease medicines Paris: EURORDIS; 2023 [Available from: https://www.eurordis.org/revisions-for-the-better/.
91. Aelmhu. Informe cuatrimestral de acceso a los medicamentos huérfanos en España 2025. Madrid: Asociación Española de Laboratorios de Medicamentos Huérfanos y Ultrahuérfanos; 2025.
92. Depil S, Duchateau P, Grupp SA, Mufti G, Poirot L. 'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges. Nat Rev Drug Discov. 2020;19(3):185-99.
93. Choi HJ, Sriram A, Sargiotto C, Fajardo-Martinez V. Enzyme Replacement Therapy & Other Therapeutic Frontiers in Infantile Metabolic Disorders. Neoreviews. 2025;26(12):e835-e46.
94. Corey DR. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy. Nat Neurosci. 2017;20(4):497-9.
95. Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. Science. 2014;346(6213):1258096.
96. Anzalone AV, Randolph PB, Davis JR, Sousa AA, Koblan LW, Levy JM, et al. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. Nature. 2019;576(7785):149-57.
97. Koblan LW, Arbab M, Shen MW, Hussmann JA, Anzalone AV, Doman JL, et al. Efficient C•G-to-G•C base editors developed using CRISPRi screens, target-library analysis, and machine learning. Nat Biotechnol. 2021;39(11):1414-25.
98. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β-Thalassemia. N Engl J Med. 2021;384(3):252-60.
99. Anónimo. International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC): IRDiRC; 2025 [Available from: https://irdirc.org/.
100. Marwaha S, Knowles JW, Ashley EA. A guide for the diagnosis of rare and undiagnosed disease: beyond the exome. Genome Med. 2022;14(1):23.
101. Lampe GD, King RT, Halpin-Healy TS, Klompe SE, Hogan MI, Vo PLH, et al. Targeted DNA integration in human cells without double-strand breaks using CRISPR-associated transposases. Nat Biotechnol. 2024;42(1):87-98.
102. Pierce SE, Erwood S, Oye K, An M, Krasnow N, Zhang E, et al. Prime editing-installed suppressor

Situacion-Genetica-Clinica.indd 27 7/9/26 14:14

tRNAs for disease-agnostic genome editing. Nature. 2025;648(8092):191-202.
103. Claussnitzer M, Cho JH, Collins R, Cox NJ, Dermitzakis ET, Hurles ME, et al. A brief history of human disease genetics. Nature. 2020;577(7789):179-89.
104. Mardis ER. The impact of next-generation sequencing technology on genetics. Trends Genet. 2008;24(3):133-41.
105. Koboldt DC, Steinberg KM, Larson DE, Wilson RK, Mardis ER. The next-generation sequencing revolution and its impact on genomics. Cell. 2013;155(1):27-38.
106. Kernohan KD, Boycott KM. The expanding diagnostic toolbox for rare genetic diseases. Nat Rev Genet. 2024;25(6):401-15.
107. Zhao X, Collins RL, Lee WP, Weber AM, Jun Y, Zhu Q, et al. Expectations and blind spots for structural variation detection from long-read assemblies and short-read genome sequencing technologies. Am J Hum Genet. 2021;108(5):919-28.
108. Wojcik MH, Reuter CM, Marwaha S, Mahmoud M, Duyzend MH, Barseghyan H, et al. Beyond the exome: What's next in diagnostic testing for Mendelian conditions. Am J Hum Genet. 2023;110(8):1229-48.
109. Del Gobbo GF, Boycott KM. The additional diagnostic yield of long-read sequencing in undiagnosed rare diseases. Genome Res. 2025;35(4):559-71.
110. Secomandi S, Gallo GR, Rossi R, Rodríguez Fernandes C, Jarvis ED, Bonisoli-Alquati A, et al. Pangenome graphs and their applications in biodiversity genomics. Nat Genet. 2025;57(1):13-26.
111. Logsdon GA, Vollger MR, Eichler EE. Long-read human genome sequencing and its applications. Nat Rev Genet. 2020;21(10):597-614.
112. van der Meij KRM, Sistermans EA, Macville MVE, Stevens SJC, Bax CJ, Bekker MN, et al. TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands. Am J Hum Genet. 2019;105(6):1091-101.
113. Stark Z, Scott RH. Genomic newborn screening for rare diseases. Nat Rev Genet. 2023;24(11):755-66.
114. Mosch R, van der Lee M, Guchelaar HJ, Swen JJ. Pharmacogenetic Panel Testing: A Review of Current Practice and Potential for Clinical Implementation. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2025;65(1):91-109.
115. de Bruijn SE, Fiorentino A, Ottaviani D, Fanucchi S, Melo US, Corral-Serrano JC, et al. Structural Variants Create New Topological-Associated Domains and Ectopic Retinal Enhancer-Gene Contact in Dominant Retinitis Pigmentosa. Am J Hum Genet. 2020;107(5):802-14.
116. Lunke S, Bouffler SE, Patel CV, Sandaradura SA, Wilson M, Pinner J, et al. Integrated multi-omics for rapid rare disease diagnosis on a national scale. Nat Med. 2023;29(7):1681-91.
117. Kim HS, Kweon J, Kim Y. Recent advances in CRISPR-based functional genomics for the study of disease-associated genetic variants. Exp Mol Med. 2024;56(4):861-9.
118. Erwood S, Bily TMI, Lequyer J, Yan J, Gulati N, Brewer RA, et al. Saturation variant interpretation using CRISPR prime editing. Nat Biotechnol. 2022;40(6):885-95.
119. Aref-Eshghi E, Rodenhiser DI, Schenkel LC, Lin H, Skinner C, Ainsworth P, et al. Genomic DNA Methylation Signatures Enable Concurrent Diagnosis and Clinical Genetic Variant Classification in Neurodevelopmental Syndromes. Am J Hum Genet. 2018;102(1):156-74.
120. Woods NT, Baskin R, Golubeva V, Jhuraney A, De-Gregoriis G, Vaclova T, et al. Functional assays provide a robust tool for the clinical annotation of genetic variants of uncertain significance. NPJ Genom Med. 2016;1:16001.
121. Nicora G, Zucca S, Limongelli I, Bellazzi R, Magni P. A machine learning approach based on ACMG/AMP guidelines for genomic variant classification and prioritization. Sci Rep. 2022;12(1):2517.
122. Méndez-Vidal C, Bravo-Gil N, Pérez-Florido J, Marcos-Luque I, Fernández RM, Fernández-Rueda JL, et al. A genomic strategy for precision medicine in rare diseases: integrating customized algorithms into clinical practice. J Transl Med. 2025;23(1):86.
123. Lewis CM, Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. Genome Med. 2020;12(1):44.
124. Andreoli L, Peeters H, Van Steen K, Dierickx K. Polygenic risk scores in the clinic: a systematic review of stakeholders' perspectives, attitudes, and experiences. Eur J Hum Genet. 2025;33(3):266-80.
125. Europea C. Reglamento relativo al Espacio Europeo de Datos de Salud (EEDS). Disponible en: https://healtheceuropaeu/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space-regulation-ehds_es#latest-updates-and-documents. 2025.
126. Laurie S, Steyaert W, de Boer E, Polavarapu K, Schuermans N, Sommer AK, et al. Genomic reanalysis of a pan-European rare-disease resource yields new diagnoses. Nat Med. 2025;31(2):478-89.

Situacion-Genetica-Clinica.indd 28 7/9/26 14:14

127. Lochmüller H, Badowska DM, Thompson R, Knoers NV, Aartsma-Rus A, Gut I, et al. RD-Connect, NeurOmics and EURenOmics: collaborative European initiative for rare diseases. Eur J Hum Genet. 2018;26(6):778-85.
128. Clarivate. Web of Science Core Collection record summary: Clarivate Analytics; 2025 [Available from: https://www.webofscience.com/wos/woscc/summary/fc8ab40a-0b71-4f64-85d4-ec40045bfd50-018e95090b/relevance/1.
129. European C. Rare diseases and European Reference Networks Brussels: European Commission; 2025 [Available from: https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/rare-diseases_en.
130. International Rare Diseases Research C. International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC): IRDiRC; 2025 [Available from: https://irdirc.org/.
131. Luque J, Mendes I, Gómez B, Morte B, López de Heredia M, Herreras E, et al. CIBERER: Spanish national network for research on rare diseases: A highly productive collaborative initiative. Clin Genet. 2022;101(5-6):481-93.
132. Genómica I. Genómica Impact: Plataforma de impacto de la genómica en España: Genómica Impact; 2025 [Available from: https://genomica-impact.es/.
133. Beyond 1 Million Genomes Project C. Beyond 1 Million Genomes (B1MG) Project: B1MG Project; 2025 [Available from: https://b1mg-project.eu/.
134. Asociación Española de Genética H. Asociación Española de Genética Humana (AEGH): AEGH; 2025 [Available from: https://aegh.org/.
135. Fernández Martínez FJ, Gil Mira MM, González González C, Madrigal Bajo I, Oancea Ionescu R, Orellana Alonso C. NIPT of Maternal Plasma-Originated cfDNA: Applications and Guide for the Implementation. Appl Clin Genet. 2025;18:41-53.
136. Vendrell X, Abulí A, Serra C, Guillén JJ, Rueda J, García-Planells J, et al. Population-based genetic carrier screening. A consensus statement from the Spanish societies: AEGH, AEDP, ASEBIR, SEAGEN, SEF and SEGCD. Eur J Hum Genet. 2025;33(4):402-12.
137. Carballal S, Balaguer F, Bujanda L, Capellá G, González Santiago S, Jover R, et al. Use of multi-gene panels in patients at high risk of hereditary digestive cancer: position statement of AEG, SEOM, AEGH and IMPaCT-GENÓMICA consortium. Gastroenterol Hepatol. 2024;47(3):293-318.
138. Bellenguez C, Küçükali F, Jansen IE, Kleineidam L, Moreno-Grau S, Amin N, et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. Nat Genet. 2022;54(4):412-36.
139. Nicolas A, Sherva R, Grenier-Boley B, Kim Y, Kikuchi M, Timsina J, et al. Transferability of European-derived Alzheimer's disease polygenic risk scores across multiancestry populations. Nat Genet. 2025;57(7):1598-610.
140. Strom NI, Gerring ZF, Galimberti M, Yu D, Halvorsen MW, Abdellaoui A, et al. Genome-wide analyses identify 30 loci associated with obsessive-compulsive disorder. Nat Genet. 2025;57(6):1389-401.
141. Peña-Chilet M, Roldán G, Perez-Florido J, Ortuño FM, Carmona R, Aquino V, et al. CSVS, a crowdsourcing database of the Spanish population genetic variability. Nucleic Acids Res. 2021;49(D1):D1130-d7.
142. López-López D, Roldán G, Fernández-Rueda JL, Bostelmann G, Carmona R, Aquino V, et al. A crowdsourcing database for the copy-number variation of the Spanish population. Hum Genomics. 2023;17(1):20.
143. Carmona R, Roldán G, Fernández-Rueda JL, Navarro A, Peña-Chilet M, Dopazo J, et al. The Spanish Polygenic Score reference distribution: a resource for personalized medicine. Eur J Hum Genet. 2025.
144. Red T. Red TERAV: Red Temática de Enfermedades Raras del Aparato Visual. Disponible en: https://www.redterav.es/): : Red TERAV; 2025 [Available from: https://www.redterav.es/.
145. Sociedad Española de Terapia Génica y C. Sociedad Española de Terapia Génica y Celular (SETGyC). Disponible en: (https://www.setgyc.es/) SETGyC; 2025 [Available from: https://www.setgyc.es/.
146. White S, Jacobs C, Phillips J. Mainstreaming genetics and genomics: a systematic review of the barriers and facilitators for nurses and physicians in secondary and tertiary care. Genet Med. 2020;22(7):1149-55.
147. Klitzman R, Chung W, Marder K, Shanmugham A, Chin LJ, Stark M, et al. Attitudes and practices among internists concerning genetic testing. J Genet Couns. 2013;22(1):90-100.
148. Rubanovich CK, Cheung C, Mandel J, Bloss CS. Physician preparedness for big genomic data: a review of genomic medicine education initiatives in the United States. Hum Mol Genet. 2018;27(R2):R250-r8.
149. Korf BR, Berry AB, Limson M, Marian AJ, Murray MF, O'Rourke PP, et al. Framework for development of physician competencies in genomic medicine: report of the Competencies Working Group of the Inter-Society Coordinating Committee for Physician Education in Genomics. Genet Med. 2014;16(11):804-9.

Situacion-Genetica-Clinica.indd 29 7/9/26 14:14

150. Curd H, Gorrie A, Fennell AP. From tradition to transformation: evolving models of care in clinical genetics. Curr Opin Pediatr. 2025;37(6):538-49.
151. Manolio TA, Rowley R, Williams MS, Roden D, Ginsburg GS, Bult C, et al. Opportunities, resources, and techniques for implementing genomics in clinical care. Lancet. 2019;394(10197):511-20.
152. Gammon A, Neklason DW. Confidentiality & the Risk of Genetic Discrimination: What Surgeons Need to Know. Surg Oncol Clin N Am. 2015;24(4):667-81.
153. Carter AB, Abruzzo LV, Hirschhorn JW, Jones D, Jordan DC, Nassiri M, et al. Electronic Health Records and Genomics: Perspectives from the Association for Molecular Pathology Electronic Health Record (EHR) Interoperability for Clinical Genomics Data Working Group. J Mol Diagn. 2022;24(1):1-17.
154. Williams MS, Taylor CO, Walton NA, Goehringer SR, Aronson S, Freimuth RR, et al. Genomic Information for Clinicians in the Electronic Health Record: Lessons Learned From the Clinical Genome Resource Project and the Electronic Medical Records and Genomics Network. Front Genet. 2019;10:1059.
155. Sperber NR, Carpenter JS, Cavallari LH, L JD, Cooper-DeHoff RM, Denny JC, et al. Challenges and strategies for implementing genomic services in diverse settings: experiences from the Implementing GeNomics In pracTicE (IGNITE) network. BMC Med Genomics. 2017;10(1):35.
156. Robertson AJ, Tan NB, Spurdle AB, Metke-Jimenez A, Sullivan C, Waddell N. Re-analysis of genomic data: An overview of the mechanisms and complexities of clinical adoption. Genet Med. 2022;24(4):798-810.
157. Zouk H, Yu W, Oza A, Hawley M, Vijay Kumar PK, Koch C, et al. Reanalysis of eMERGE phase III sequence variants in 10,500 participants and infrastructure to support the automated return of knowledge updates. Genet Med. 2022;24(2):454-62.
158. Sentell ZT, Zawati MH. Ethical, legal, and policy dimensions and contentions for reanalysis and reinterpretation of clinical genetic testing results. Front Genet. 2025;16:1685854.
159. Leung ML, Ji J, Baker S, Buchan JG, Sivakumaran TA, Krock BL, et al. A Framework of Critical Considerations in Clinical Exome Reanalyses by Clinical and Laboratory Standards Institute. J Mol Diagn. 2022;24(2):177-88.
160. Yauy K, Lecoquierre F, Baert-Desurmont S, Trost D, Boughalem A, Luscan A, et al. Genome Alert!: A standardized procedure for genomic variant reinterpretation and automated gene-phenotype reassessment in clinical routine. Genet Med. 2022;24(6):1316-27.
161. Vanneste R, Bauer SA, Borle K, Dreikorn E. Expanding the primary care workforce by integrating genetic counselors in multidisciplinary care teams. Fam Pract. 2025;42(2).

Situacion-Genetica-Clinica.indd 30 7/9/26 14:14