



Fundación JL Castaño
SEQC

SEQC^{ML}
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2021-2022

REPRODUCCIÓN Y GENÉTICA

Ed. Cont. Lab. Clin 57: 79 - 96

ESTUDIO CITOGENÉTICO DE MUESTRAS PRENATALES. VELLOSIDAD CORIAL Y LÍQUIDO AMNIÓTICO

Ana Cuesta Peredo

Servicio de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Hospital Universitario de Valencia. Valencia

El diagnóstico prenatal consiste en el conjunto de técnicas diagnósticas dirigidas a confirmar la presencia o la ausencia de cualquier alteración en el feto con el objetivo de informar a las parejas respecto al riesgo de que sus futuros hijos puedan presentar una malformación congénita o un trastorno genético, además de ofrecerles información sobre las distintas posibilidades para reducir dicho riesgo.

Una de las técnicas diagnósticas utilizadas es el diagnóstico citogenético prenatal, que es posible gracias a la posibilidad del cultivo *in vitro* de células y tejidos de origen fetal. Las técnicas diagnósticas más utilizadas son: el análisis de células de líquido amniótico, LA (amniocentesis), con un riesgo de pérdida fetal que se estima alrededor del 0,1 % y el análisis de células de vellosidades coriales, VC (biopsia de corion), con un riesgo de pérdida/aborto del 0,2 %.

INDICACIONES CLÍNICAS

Entre las principales indicaciones clínicas para el diagnóstico citogenético prenatal se encuentran:

- Hijo nacido, feto o mortinato previo con una anomalía cromosómica.
 - Padre o madre portador/a de un reordenamiento cromosómico estructural, mosaicismo cromosómico o aneuploidía de los cromosomas sexuales.
 - Riesgo alto en el cribado combinado de 1er trimestre o en cribado bioquímico 2º trimestre indicando un riesgo incrementado de cromosopatía fetal.
-

- Edad materna avanzada/ ansiedad materna.
- Hallazgos ecográficos anormales.
- Confirmar o descartar un posible mosaicismo fetal detectado en estudio prenatal previo.

TIPOS DE MUESTRAS

Sea cual sea el tipo de muestra para el análisis cromosómico, LA o VC, son necesarias células capaces de crecer y dividirse rápidamente en cultivo. Las células requieren para su crecimiento y división celular suplementos, por lo que los medios de cultivo que se utilizan contienen suero bovino fetal, aminoácidos, glucosa, sales, vitaminas, coenzimas, iones, co-factores, antibióticos, indicadores de pH... que variarán en sus concentraciones dependiendo del tipo de células que se quiere cultivar y del tipo de estudio citogenético requerido.

BIOPSIA DE CORIÓN: VELLOSIDADES CORIALES

Permite la detección de alteraciones citogenéticas en estadios más precoces del embarazo pues está recomendada su realización entre las semanas 11 y 13. La biopsia no debe realizarse antes de la semana 10 de embarazo ya que existen numerosos estudios en los cuales se ha asociado una biopsia temprana a defectos en las extremidades por acortamiento de los miembros.

La calidad y tamaño de la muestra depende de la posición de la placenta (transabdominal o transcervical) y del operador. La mejor área de la placenta para asegurar la calidad de la muestra es el corion frondoso (porción fetal de la placenta) (Fig.1), donde se obtienen las vellosidades de mayor calidad. El resto de regiones generalmente se encuentran contaminadas con decidua materna y con vellosidades degenerativas. Por tanto, será necesario visualizar la muestra en un microscopio invertido/lupa para asegurarse de la calidad de la muestra y limpiar la sangre y separar coágulos y decidua materna antes de proceder al cultivo.

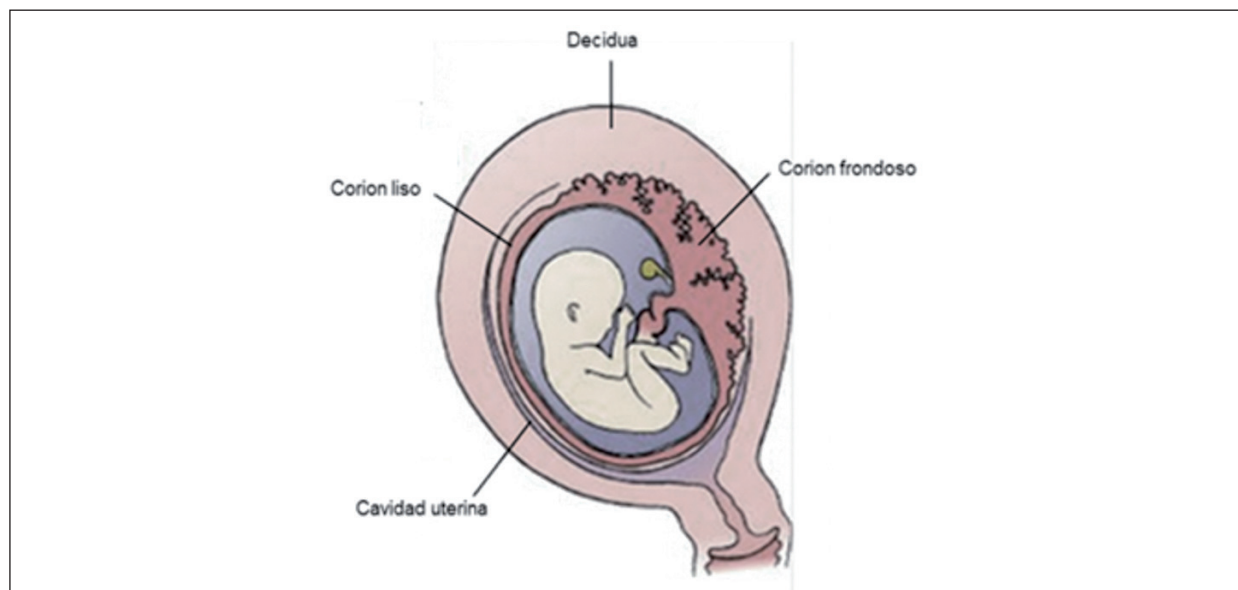


Figura 1. Composición de la placenta. Se compone de una parte fetal, el corion frondoso, y una parte materna, que es la decidua, el corion liso y la cavidad uterina.

Las vellosidades coriales están formadas por 3 tipos celulares (figura 2):

- Sincitiotrofoblastos: capa celular que recubre las vellosidades coriales, que constituye el tejido endocrino de la placenta y es la responsable del intercambio de gases y nutrientes entre la madre y el feto.
- Citotrofoblastos: células mitóticamente activas (con un índice mitótico más elevado en el primer trimestre de gestación) por lo que pueden ser analizadas mediante un cultivo corto.
- Células mesenquimales del interior de la vellosidad con capacidad de proliferación y diferenciación que crecen en cultivo largo.

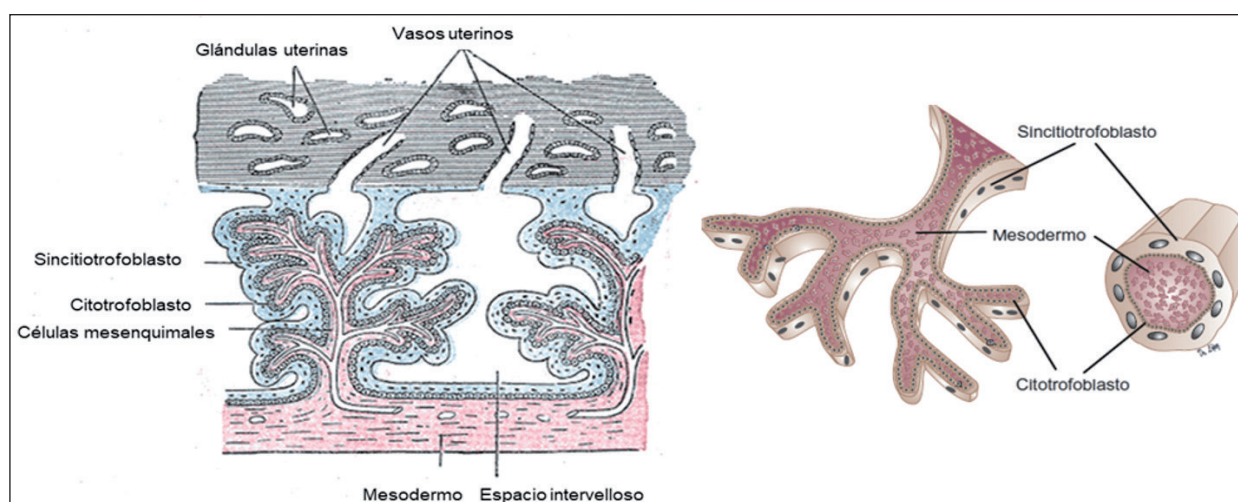


Figura 2. Estructura y tipo de células que constituyen las vellosidades coriales.

Tipos de cultivo:

Cultivo corto: se añade a la muestra de vellosidad (unos 20 mg) medio de cultivo y se incuba a 37°C y 5% de CO₂ durante 24-48 horas. Tras este tiempo se le añade colchicina para detener las células en metafase.

Cultivo largo: en primer lugar se realiza o bien, una disociación enzimática de la muestra con colagenasa o tripsina, obteniéndose una suspensión celular de la misma, o bien se trocea en pequeños explantes que se disponen en un frasco de cultivo al cual se añade medio. En los días siguientes se controla mediante observación al microscopio invertido la adherencia de los explantes al frasco de cultivo, su crecimiento y la ausencia de contaminación. Una vez el cultivo haya crecido se realiza el sacrificio.



Entre las complicaciones que se pueden dar tras una biopsia corial se encuentran incluidas la corioamnionitis (incidencia menor al 1 por 1000), rotura de membranas, desprendimiento de placenta, oligohidramnios (0.3%) y parto prematuro.

AMNIOCENTESIS: LÍQUIDO AMNIÓTICO

El momento óptimo durante la gestación para realizar una amniocentesis es entre la semana 15 y 16 de embarazo, porque es cuando el volumen de líquido amniótico se estima en 200ml, volumen suficiente para que la extracción de aproximadamente 20ml (10%) no tenga una repercusión negativa en el feto.

Durante las primeras semanas del embarazo, el líquido amniótico está compuesto en una mayor proporción por suero materno. Conforme aumenta el tamaño fetal, se incrementa la contribución fetal al volumen y el contenido celular del mismo. Existe una gran heterogeneidad celular, con células derivadas desde el amnio, piel fetal, cordón umbilical, sistema respiratorio y urogenital. En estadios más avanzados del embarazo, la mayoría de las células no son viables, siendo el número de células viables indirectamente proporcional a las semanas de gestación y al número total de células presentes.

Existen tres tipos de células que forman colonias en cultivo:

- Amniocitos (las más predominantes). Las colonias crecen más y son más activas, con crecimiento en cultivo a partir del día 4 al 7.
- Células similares a fibroblastos (*fibroblast like cells*), que son células de crecimiento lento y que forman colonias confluyentes de forma más tardía (Fig. 3) 
- Células epiteliales, en apariencia inactivas y presentan límites en su crecimiento 

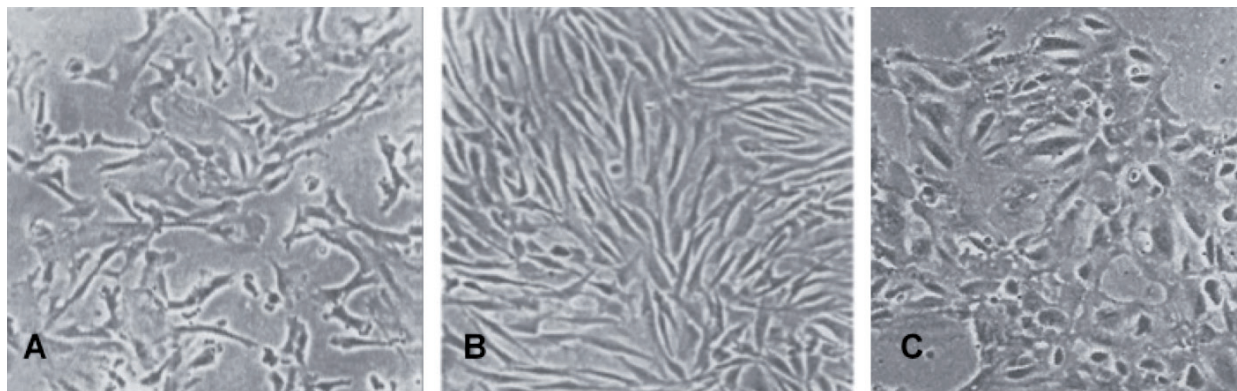


Figura 3. Ejemplos de los distintos tipos de células de líquido amniótico en cultivo. A: Amniocitos, con elevado pleomorfismo. B: células similares a fibroblastos con una elevada homogeneidad. C: células epiteliales, con apariencia inactiva. Imagen en *Genetics disorders and fetus*.

Pueden realizarse dos tipos de cultivo:

In situ y en frasco. La diferencia consiste en que los cultivos en frasco requieren una etapa de disgregación enzimática con tripsina para la obtención de células en suspensión. De este modo, las metafases que se analizan posteriormente procederán de diferentes colonias. En cambio, en los cultivos in situ al analizarse las metafases en las colonias intactas se puede conocer su origen. Cuando sea necesario realizar estudios bioquímicos o moleculares, el método de elección será el frasco, ya que en estos estudios se requiere de un mayor número de células.

TÉCNICAS DE ANÁLISIS

Análisis rápido de aneuploidías: PCR cuantitativa fluorescente (QF-PCR) e Hibridación in situ fluorescente (FISH)

Los dos técnicas citogenético-moleculares más utilizadas para el diagnóstico prenatal rápido de los síndromes cromosómicos más frecuentes, las aneuploidías de los cromosomas 13, 18, 21, X e Y, son la *FISH* y la QF-PCR. Ambas se pueden realizar tanto en vellosidad corial como en líquido amniótico y permiten ofrecer un resultado en 24-48 horas.

- **FISH:** consiste en la hibridación de secuencias específicas de ADN marcadas con fluorocromos (sondas) correspondientes a los cromosomas 13, 18, 21, X e Y en una preparación de células fetales sin cultivar (núcleos en interfase). Dichas sondas hibridan con su ADN complementario y pueden ser visualizadas al microscopio (Figura 4).

El problema que presenta esta técnica es que los cromosomas en interfase están menos condensados que en metafase, y dan lugar a señales difusas, lo que en ocasiones dificulta su interpretación. La *FISH*, con sondas de pequeño tamaño, se observa como dos señales por núcleo para cada cromosoma, en casos diploides, y tres señales en caso de núcleos trisómicos.

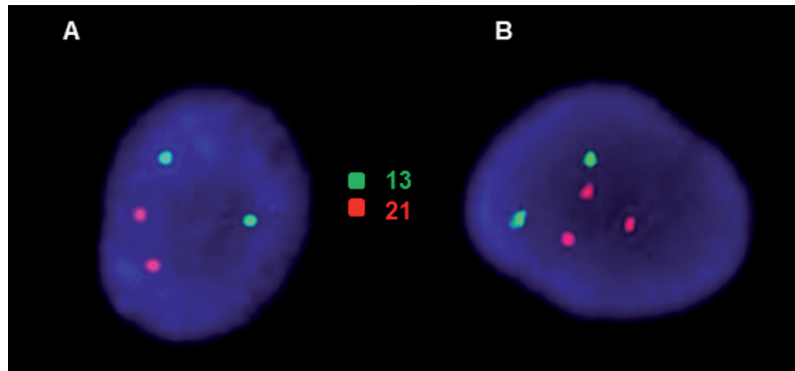


Figura 4. A: Núcleo en interfase con 2 señales para el cromosoma 13 y el cromosoma 21.
B. Célula con 2 señales para el cromosoma 13 y 3 señales para el cromosoma 21.

- QF-PCR: técnica citogenético-molecular que analiza regiones altamente polimórficas de los cromosomas, llamadas *short tandem repeats* (STRs). Consiste en la realización de una PCR múltiple utilizando oligonucleótidos marcados con fluorocromos específicos de STRs localizados en los cromosomas 21, 18, 13, X e Y. Posteriormente, los productos de PCR se separan y cuantifican mediante electroforesis capilar. Finalmente, los resultados obtenidos se analizan mediante un software específico que calcula la relación del área de los picos obtenidos entre cada alelo, considerándose valores entre 0,8 y 1,4 como normales, al menos para tres marcadores. Marcadores con ratios entre 1,4 y 1,8 o un único pico se consideran no informativos. La presencia de tres alelos (ratio 1:1:1) o dos alelos con un ratio $\leq 0,6$ o $\geq 1,8$ (ratio 1:2 o 2:1), se considera como una trisomía para ese marcador (Fig.5). Al menos debe haber dos marcadores informativos con un genotipo anormal para interpretar un resultado de un cromosoma en particular como anormal.

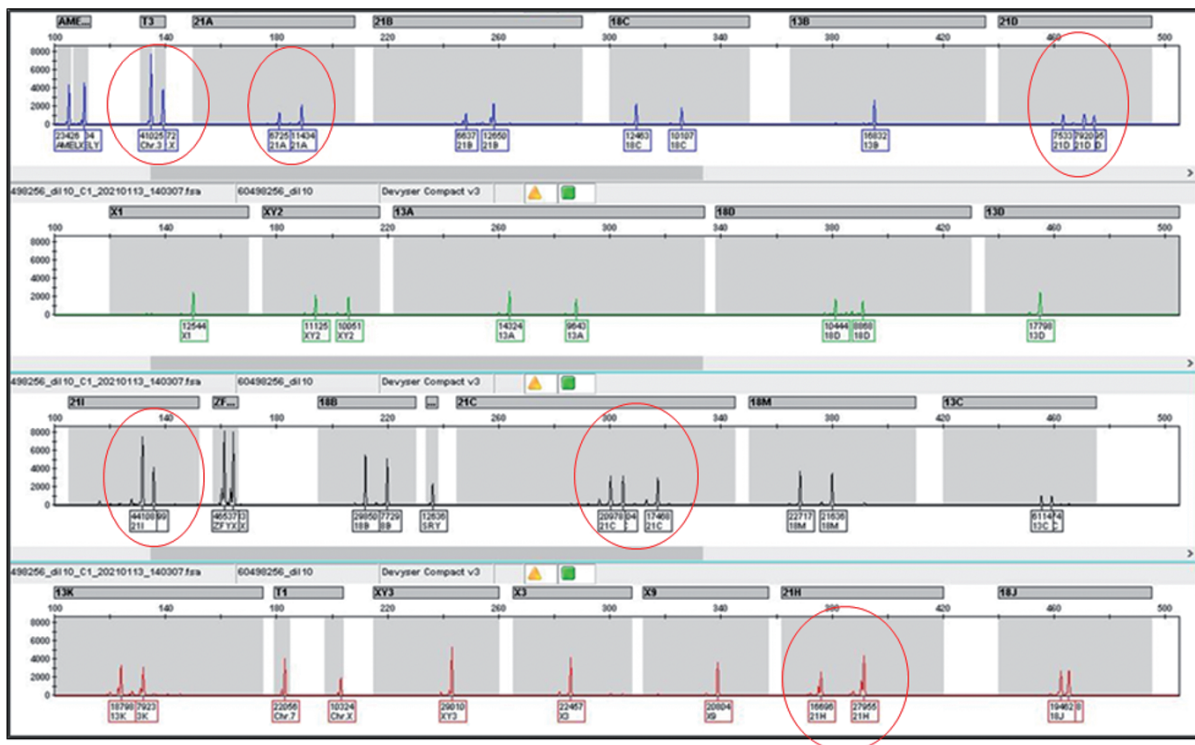


Figura 5. Feto con trisomía 21. Se observa un patrón trialélico para los marcadores 21D (D21S1444) y 21C (D21S1411) y un patrón trisómico dialélico (1:2 o 2:1) para los marcadores 21A (D21S1435), 21B (D21S1430), 21I (D21S1401), 21H (D21S1404).

Frente a la técnica de FISH, la QF-PCR presenta varias ventajas:

- La FISH requiere mayor volumen de muestra y mayor tiempo de análisis que la QF-PCR. Para el análisis mediante FISH es necesario analizar un mínimo de 50 núcleos en interfase para cada cromosoma.
- Mediante la *FISH* no es posible determinar la presencia de contaminación materna, puesto que no distingue entre células maternas y células fetales cuando éstas son de sexo femenino. Sin embargo, mediante QF-PCR se detectan picos extras o ratios sesgados entre alelos. Además, existe la posibilidad de analizar los STRs de muestra materna y, de ese modo, diferenciar entre los picos.

Por su parte, la FISH tiene la ventaja de permitir descartar/confirmar mosaicos analizando un elevado número de células (un mínimo de 100), mientras que la QF-PCR no detecta mosaicos por debajo del 30 %.

Cariotipo fetal

Tras el proceso de cultivo en ambos tipos de muestra, las células en división se detienen en metafase mediante la adición de colchicina, que inhibe la formación del huso mitótico. Posteriormente se trata la muestra con una solución hipotónica de modo que las células se hinchan y es entonces cuando se añade una mezcla 3:1 de metanol/ácido acético (Carnoy),

de modo que el metanol precipita la cromatina y el ácido acético disuelve las estructuras liposolubles de modo que quedan los cromosomas expandidos.

Las guías internacionales recomiendan contar en los cultivos en frasco, 20 células en metafase de al menos 2 cultivos independientes y en los cultivos *in situ* un mínimo de 15 células en metafase de al menos 15 colonias en dos cultivos independientes, analizar 5 y cariotipar 2. En el análisis de la vellosidad corial el cultivo directo debe siempre complementarse con el cultivo largo.

MOSAICISMO VERDADERO Y PSEUDOMOSAICISMO

Cuando una persona tiene una anomalía cromosómica, ésta suele estar presente en todas sus células. Sin embargo, en ocasiones se hallan en un mismo individuo dos o más líneas celulares con dotación cromosómica distinta, denominándose este evento **mosaicismo**. El mosaicismo puede ser numérico (el tipo más común) o estructural.

En cuanto a los efectos fenotípicos del mosaicismo, se suele aceptar la idea de que los individuos con un mosaico para una trisomía, como por ejemplo, el mosaico de síndrome de Down, están menos afectados que los individuos con trisomía total.

En el diagnóstico prenatal se han descrito tres niveles de mosaicismo:

- Tipo III. Dos o más células con la misma anomalía en dos o más cultivos independientes. Se trataría de un mosaicismo verdadero. Dependiendo de la anomalía observada se recomienda estudios adicionales de confirmación: amniocentesis, ecografías, FISH, estudios de disomía uniparental, cariotipo en sangre periférica de los padres, etc.

Los estudios postnatales han confirmado que el mosaicismo verdadero en el cultivo se asocia a un riesgo elevado de que el feto lo presente realmente. No obstante, la probabilidad varía en función del tipo de alteración que se observe ya que, por ejemplo, los mosaicismos de alteraciones cromosómicas estructurales diagnosticados prenatalmente no se suelen confirmar.

- Tipo II. Dos o más células con la misma anomalía cromosómica en un solo cultivo primario. Es casi siempre un pseudomosaicismo (una alteración "in vitro"). Sólo se informará si no se ha podido completar el estudio con otros cultivos y/o se identifica una anomalía fetal. Cuando se trate de aneuploidías clínicamente significativas debe describirse en el informe y recomendar la realización de ecografía detallada para confirmar la existencia de anomalías morfológicas fetales.
- Tipo I. Una sola célula anormal. Se considera una alteración "in vitro" o artefacto de cultivo.

El mosaicismo verdadero producido por la pérdida o ganancia de un cromosoma puede ser debido a dos mecanismos. Por un lado, la aneuploidía puede ser debida a un error meióti-

co con la consiguiente corrección a disomía en células postcigóticas (fenómeno de rescate trisómico). Este mecanismo puede en ocasiones dar lugar a una situación en la cual la línea celular euploide se encuentra representada por las dos copias del cromosoma procedente del mismo progenitor (disomía uniparental o DUP). El segundo mecanismo consiste en una no disyunción mitótica postcigótica que da como resultado un cromosoma extra en una célula y una monosomía en la otra. La DUP puede volver a ocurrir si hay una reduplicación del cromosoma en la célula monosómica o una pérdida del cromosoma en la trisómica. La monosomía de cualquier autossoma no es viable por lo que solo prevalecerán dos líneas celulares, la euploide y la trisómica. Un ejemplo de no disyunción en una división mitótica postcigótica temprana sería el caso de un cigoto con un cromosoma 21 adicional que pierde este cromosoma extra en una división mitótica y continúa desarrollándose como un mosaico 46/47, +21.

En el caso de una DUP se habla de **isodisomía** cuando los dos cromosomas que proceden del mismo progenitor son idénticos, y **heterodisomía** si están presentes los dos homólogos procedentes de uno de los progenitores.

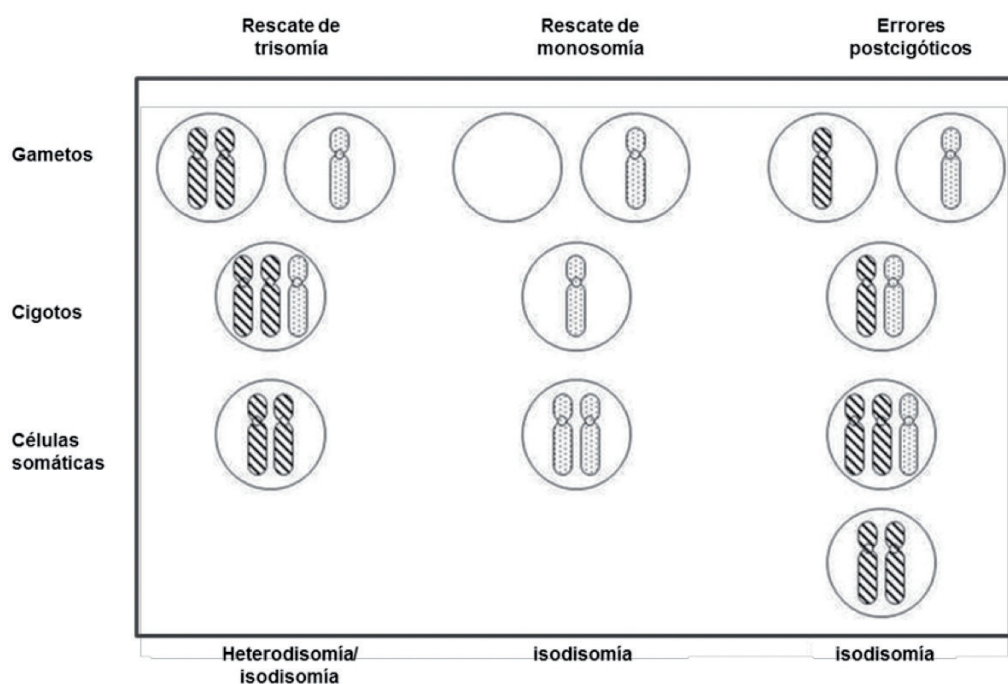


Figura 6. Diagrama donde se muestran los mecanismos de la disomía uniparental. En Soler *et al.*, Diagnóstico Prenatal. Volumen 24, Issue 3 (2013).

Además del porcentaje de mosaicismo, es importante también tener en cuenta el cromosoma involucrado en el mismo. Aunque se han descrito mosaicismos de trisomía para la mayoría de cromosomas, los que tienen una mayor significación clínica son los mosaicismos para los cromosomas 8, 9, 21, 18, 13, 16, X e Y.

El momento en que se produce la segregación anómala es importante ya que si ocurre después de la distribución de las células en compartimentos fetales y extrafetales, puede dar como resultado una dicotomía entre la constitución cromosómica de la placenta y el feto: se originaría un mosaicismo confinado a placenta (MCP).

Mosaicismo confinado a placenta

En ocasiones se observa un mosaicismo en la placenta y no en el feto, una situación que se ha denominado mosaicismo confinado a la placenta. Esta discrepancia entre los cariotipos detectados en el citotrofoblasto, células mesenquimales y el feto se observa en aproximadamente el 2% de los embarazos.

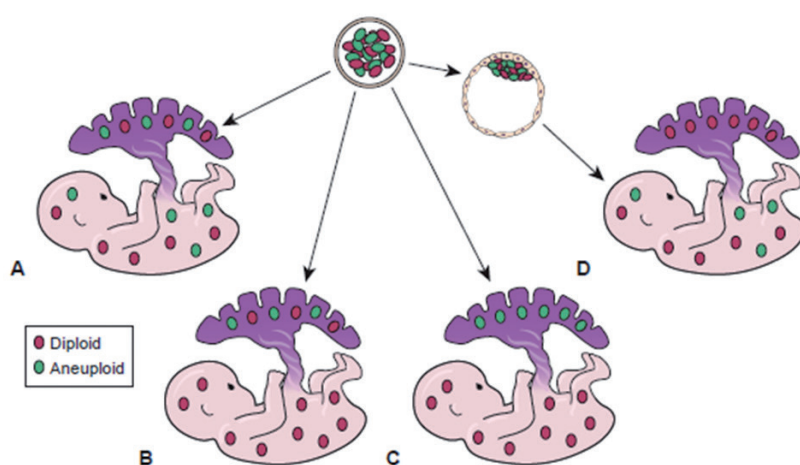


Figura 7. Diferentes tipos de mosaicismos que se pueden presentar en diagnóstico prenatal.

A, Mosaicismo general, tanto de feto como de placenta. B, Mosaicismo confinado a placenta con una línea celular normal y otra anormal. C, Mosaicismo confinado a placenta con sólo una línea anormal.

D, Mosaicismo confinado al embrión. En: Thompson and Thompson. Genetics in Medicine.

Se han descrito mosaicismos placentarios con una línea celular normal, y una línea celular trisómica en recién nacidos vivos o en fetos con trisomía 13 o trisomía 18. Este hallazgo sugiere que cuando el cigoto es trisómico, la línea celular placentaria normal es consecuencia de la pérdida postcigótica del cromosoma adicional en las células de origen placentario, hecho que podría incrementar la probabilidad de supervivencia intrauterina de un feto trisómico.

El mosaicismo confinado a la placenta (MCP) plantea la probabilidad adicional de que una diploidía fetal se pueda haber originado realmente a través de un mecanismo de rescate trisómico (placenta trisómica) con el riesgo de haberse producido una DUP, evento que presumiblemente facilita la viabilidad fetal.

Estudios adicionales de disomía uniparental (DUP)

Cuando en un diagnóstico prenatal de vellosidad corial se detecta una trisomía de alguno de los cromosomas susceptibles de sufrir *imprinting*, fenómeno genético que consiste en la metilación de regiones características del genoma de forma que algunos genes solo se expresan dependiendo si son de origen materno o paterno, y el cariotipo en líquido amniótico es normal, debe realizarse el estudio para descartar una posible DUP del cromosoma implicado en los siguientes casos:

- Aparente mosaicismo para los cromosomas 6, 7, 11, 14 o 15. Especial interés tiene el mosaicismo del cromosoma 16 diagnosticado en vellosidad corial, ya que rara vez se confirma mediante amniocentesis probablemente por un fenómeno de rescate y aunque se excluya la DUP todavía existe un alto riesgo de anomalías congénitas y de retraso del crecimiento intrauterino.
- Translocaciones robertsonianas entre homólogos y no homólogos que incluyan a los cromosomas 14 y 15.
- Cromosomas marcadores originados a partir de los cromosomas 7, 11, 14 y 15.
- Hallazgos ecográficos compatibles con algún síndrome de DUP.

Por otro lado, en el caso de la DUP que se produzca por una duplicación del mismo cromosoma (isodisomía) puede dar lugar a una enfermedad recesiva si el cromosoma duplicado es portador de una mutación.

Entre las técnicas utilizadas a nivel prenatal para descartar la disomía uniparental se encuentran: análisis de microsatélites (análisis de segregación), tests de metilación y arrays de SNPs. El análisis de los progenitores es necesario para la interpretación adecuada de los resultados.

También debe tenerse en cuenta, que la DUP puede coexistir con una línea trisómica residual que puede agravar el fenotipo clínico.

Además, el mosaicismo confinado a placenta puede causar insuficiencia placentaria y por tanto, estar relacionado con retraso del crecimiento intrauterino, muerte fetal u otras complicaciones del embarazo.

La confirmación y la interpretación del mosaicismo son dos de las tareas de mayor dificultad en el consejo genético relativo al diagnóstico prenatal debido a que, en la actualidad, es imposible predecir la evolución clínica del feto.

Contaminación materna de la muestra (CMM)

La posible presencia de células maternas en muestras de VC o LA plantea un riesgo preanalítico significativo para el diagnóstico prenatal, ya que se puede obtener un resultado

erróneo. Aunque el riesgo de contaminación celular materna (CCM) en VC o LA puede no ser totalmente evitable, la magnitud de este riesgo depende de varias variables.

Vellosidad corial

Generalmente se encuentran contaminadas con tejido de origen materno, ya sea sangre o decidua, por lo que es esencial limpiarlas antes de proceder a su cultivo. La CMM va a depender de la separación de las vellosidades de la decidua. Por tanto, es necesario una cuidadosa separación. De esta forma se evitara posibles confusiones como puede ser un diagnóstico de mosaico o un diagnóstico erróneo (cariotipo de la madre).

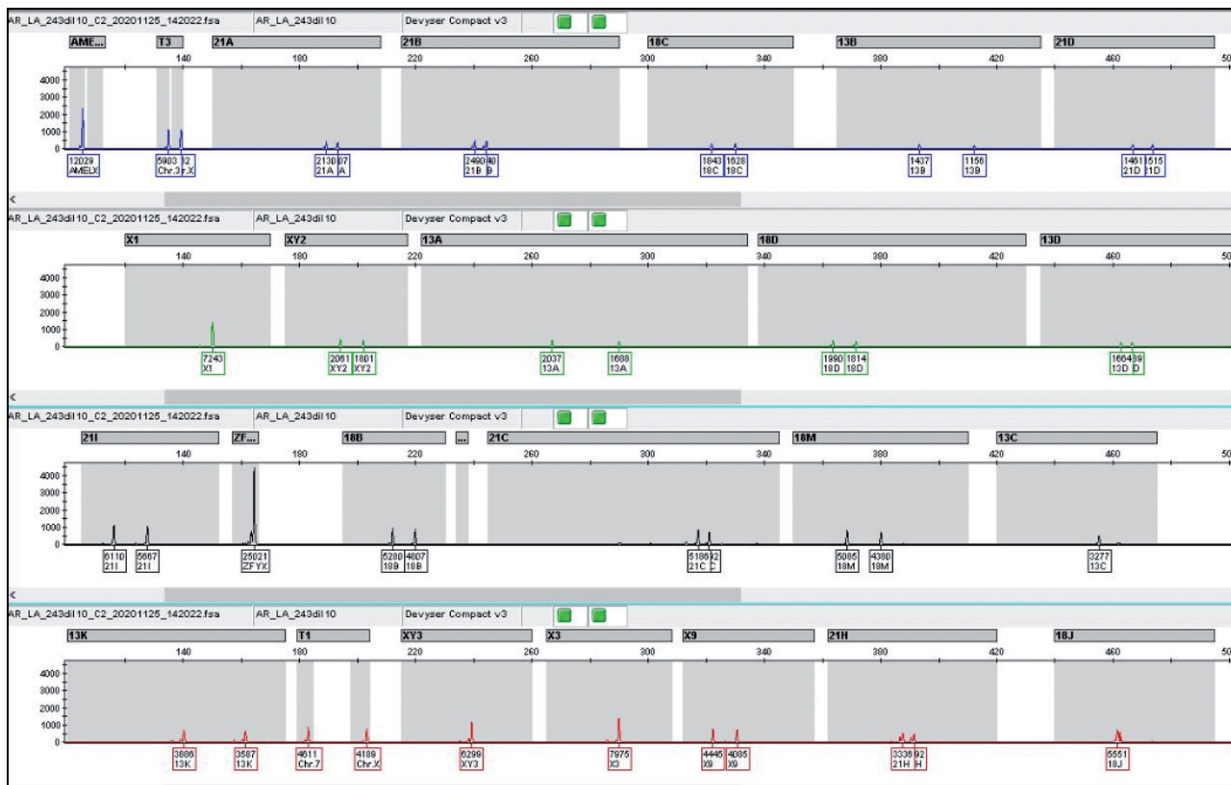
- Obtención de una muestra de calidad y seleccionar tejido fetal. Las muestras pequeñas o con morfología atípica deberán ser interpretadas de formas cautelosa.
- Realizar análisis molecular de marcadores STRs tanto de la madre como fetales para descartarla en los casos que se realicen cultivos largos.
- Analizar al menos dos cultivos independientes.
- Confirmar sexo mediante ecografía.
- En algunos casos es necesario realizar una amniocentesis para confirmar los resultados.

Líquido amniótico

- Dependerá de la experiencia del obstetra.
- A mayor calibre de la aguja mayor probabilidad de contaminación con fluidos corporales de origen materno.
- En el momento de la extracción es importante eliminar los 2-3 ml primeros de la muestra ya que pueden estar contaminados de tejido materno.
- En la mayoría de los casos en los cuales hay un diagnóstico erróneo se analizó únicamente un cultivo o menos de 20 metafases.

La comparación del ADN materno y del ADN fetal mediante QF-PCR nos permitirá detectar una contaminación materna de la muestra fetal.

Vellosidad Corial



Gestante

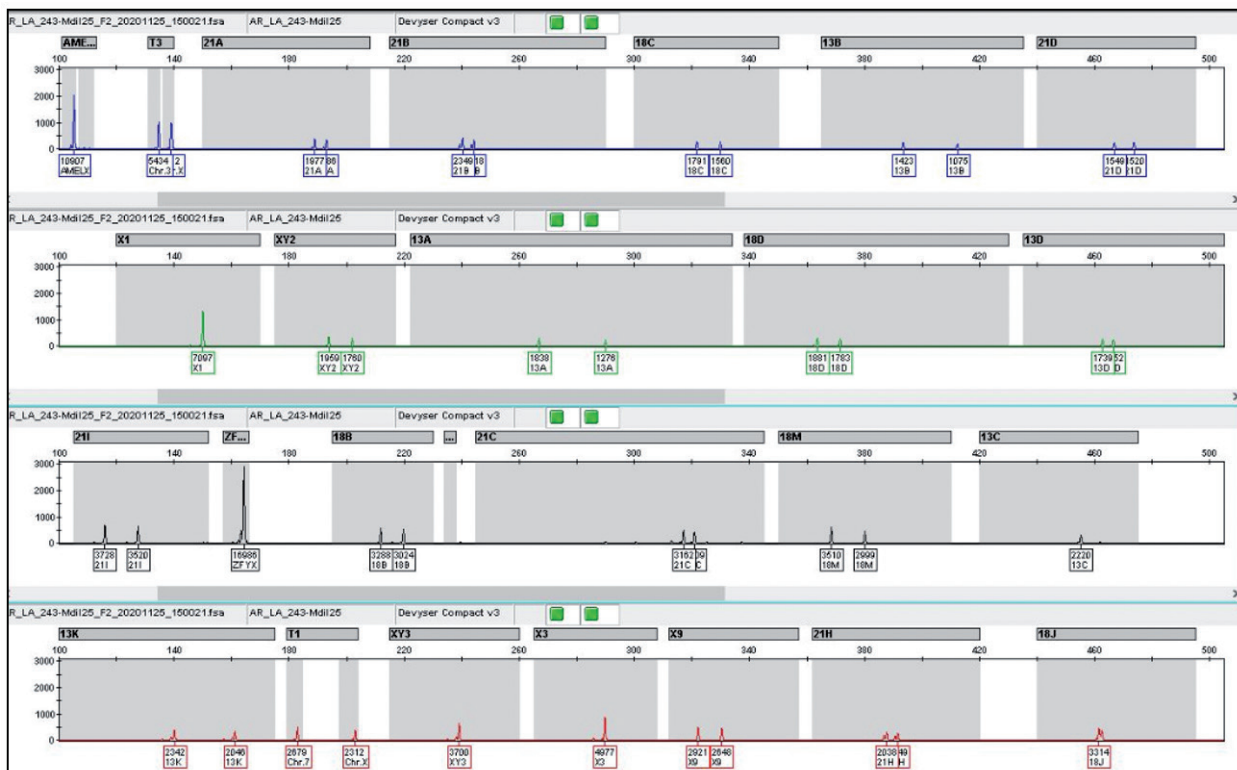


Figura 8. Comparación de los resultados de la QF-PCR del feto y de la madre en una muestra de vellosidad corial. Se observan todos los alelos idénticos para una batería de STRs en ambas muestras, lo que nos confirma que la muestra de la vellosidad es decidua materna.

ANÁLISIS DE PROGENITORES EN DIAGNOSTICO PRENATAL

Los hallazgos ecográficos de anomalías morfológicas fetales deben alertar sobre posibles anomalías cromosómicas en el feto. Por tanto, ante un diagnóstico prenatal citogenético de un feto con una anomalía cromosómica desequilibrada, deleción y/o duplicación, estará indicado el estudio a ambos progenitores para confirmar o descartar si son portadores de una alteración cromosómica equilibrada. Este hecho predispone a la pareja a un elevado riesgo de tener un feto con anomalía cromosómica. El riesgo dependerá del tipo de alteración.

Tipos de alteraciones cromosómicas

Portadores de translocaciones recíprocas: susceptibles de sufrir duplicaciones/deleciones cromosómicas como consecuencia de la "mala" segregación meiótica de dicha alteración.

Portadores de translocaciones robertsonianas: susceptibles de sufrir trisomías o monosomías de los cromosomas implicados. En el caso de estar implicados los cromosomas 13 o 21 serán fetos viables. Cuando estén implicados los cromosomas 14 o 15 se deberá descartar la DUP.

Portadores de inversiones pericéntricas: riesgos de fetos susceptibles de sufrir deleciones o duplicaciones como consecuencia de la anómala segregación meiótica de dicha alteración.

Portadores de inversiones paracéntricas: pueden dar lugar a embriones con cromosomas acéntricos o dicéntricos, que serán letales en el útero.

Portadores de cromosoma marcador: el cromosoma marcador pueden interferir en la meiosis produciéndose una aneuploidía, por lo cual estaría indicado un diagnóstico prenatal incluso cuando no tengan contenido genéticamente relevante.

Progenitor portador de mosaicismo trisómico, o aneuploidía de cromosomas sexuales que no altera la capacidad reproductiva (p.ej. 47,XYY o 47,XXX). El riesgo de tener hijos con un cariotipo anormal aumenta. Se han descrito en la literatura casos que incluyen cromosomas marcadores y trisomía.

Por tanto, es aconsejable el consejo genético en parejas con una historia familiar de alteraciones cromosómicas.

BIBLIOGRAFÍA

Best Practice Guidelines (2009). <<http://acmggen.org/wp-content/uploads/2017/04/Cytogenetics-prenatal-diagnosis-best-practice-guidelines-ACC-2009>> (10 febrero 2021).

Carrasco Salas P, Gómez González C, Prior de Castro C, Cuesta Peredo A, Santamaría González M, Granell Escobar R, Ezquieta Zubicaray B. (2018). Estudios genéticos en diagnóstico prenatal. Recomendación (2018). Revista Del Laboratorio.

Cuatrecasas E, Masip E, Escabias T, Català V, Serés-Santamaría A, Vidal F, Soler A. (2013). Mosaicos cromosómicos en vellosidad corial. Diagnóstico Prenatal, 24(3), 99–107.

Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. Oxford University Press (2018).

Gersen SL, Keagle M B. The Principles of Clinical Cytogenetics-Springer-Verlag New York (2013).

Liehr T. What is uniparental disomy (UPD)? [online] Oxford Gene Technology. <http://www.ogt.co.uk/cytosure_whatisUPD.html> (13 febrero 2021).

Milunsky A, and Milunsky J. ACMG. Genetic Disorders and the Fetus. Diagnosis, Prevention, and Treatment. 7th Edition.

Rooney DE, Human Cytogenetics. Constitutional analysis. 3th edition.

Soler A, Sánchez A, Margarit E, Badenas C, Milà M. Diagnóstico prenatal de disomía uniparental. Diagnóstico Prenatal. Volume 24, Issue 3, July–September 2013, Pages 108-116

Robert L. Nussbaum, Roderick R. McInnes, Huntington F. Willard. Thompson & Thompson Genetics in Medicine, 8th edition. Eighth edition.

COMISIÓN DE GENÉTICA

Cristina Torreira Banzas (*Presidenta*), Pilar Carrasco Salas, Ana María Cuesta Peredo, Orland Díez Gibert, Emiliano González Vioque, Hada Macher Manzano, Josep Oriola Ambrós, Carmen Palma Milla, Carmen Prior de Castro, Raquel Rodríguez López, María Santamaría González, Mónica Viejo Díaz, Robin Wijngaard.

COMISIÓN DE ANDROLOGÍA Y TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Guadalupe Bueno Rodríguez (*Presidenta*), Vanessa Castañón Bernardo, José Antonio Castilla Alcalá, Joan de Montserrat Vallvé, M^a del Pilar Reimundo Díaz Fierros, Sebastián Guardia Alés, Javier M^a Gutiérrez Romero, M^a José Moyano Gallego, M^a Dolores Lozano Arana, Tamara Rodríguez Pérez, Ernesto Veiga Álvarez.

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

Nayra Rico Santana (*Presidenta*), Dolors Balsells Roselló, Fernando Calvo Boyero, Anita Dayaldasani Khialani, Aleix Fabregat Bolufer, Nuria Giménez Gómez, Anna Merino González, Manuel Rodríguez Espinosa, Teresa Rodríguez Nieto, Pastora Rodríguez Vázquez, Maite Serrando Querol, Maria Carme Villà Blasco, Jhonatan Alexander Wong Arteta.

ISBN 978-84-09-29254-7 Marzo 2022 (Recibido para publicación Junio 2021)