

---

## REVISIÓN DE TEMA

# Citogenética y aborto espontáneo

**JOSÉ L. RAMÍREZ, CARLOS M. MUÑETÓN,  
GONZALO VÁSQUEZ, BERNARDO AGUDELO**

En este artículo se presentan algunos aspectos relacionados con el aborto espontáneo de etiología cromosómica, haciendo énfasis en los diversos tipos de alteraciones, su frecuencia, su expresión fenotípica y las técnicas modernas de diagnóstico citogenético.

**PALABRAS CLAVE**  
ABORTO ESPONTÁNEO  
ALTERACIONES CROMOSÓMICAS  
ANEUPLOIDÍA  
POLIPLOIDÍA  
HALLAZGOS MORFOLÓGICOS

## INTRODUCCIÓN

**L**a pérdida del producto de la concepción en forma natural, no provocada, antes de las 20 semanas de gestación, cuando su peso es igual o menor de 500 g, se denomina aborto espontáneo (1).

Aproximadamente del 15 al 20% de las gestaciones humanas, reconocidas clínicamente, terminan en aborto espontáneo cuya etiología es difícil de determinar en numerosos casos (2). Sin embargo, tales cifras aparentemente son bajas,

puesto que no incluyen pérdidas tempranas de cigotos pre o posimplantación, que ocurren sin que la gestante las detecte o se manifiesten clínicamente. Tales pérdidas, según algunos investigadores, tienen una prevalencia alta (3).

Entre los múltiples factores que intervienen en el aborto espontáneo pueden mencionarse las malformaciones uterinas, los trastornos endocrinos e inmunológicos, las infecciones sistémicas, los factores ambientales y los problemas genéticos, entre los cuales se consideran las alteraciones cromosómicas (4-6).

Varios informes de la literatura han demostrado que las alteraciones cromosómicas juegan un papel importante en la etiología del aborto espontáneo (2,7). Por tal razón, el presente artículo tiene como objetivo revisar los aspectos citogenéticos que se relacionan con dicha enfermedad.

---

**DOCTOR JOSÉ LUIS RAMÍREZ C., MD, MS. CARLOS M. MUÑETÓN P. Biólogo, Msc. DOCTOR GONZALO VÁSQUEZ P. Biólogo, Citogenetista, Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. DOCTOR BERNARDO AGUDELO, MD, Ginecoobstetra, Departamento de Ginecoobstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.**

Financiación: Colciencias COD 1115-04021-95. CT 107-96

## CONCEPTOS GENERALES

En la actualidad se considera que del 14 al 22% de las gestantes experimenta un sangrado genital antes de la semana 28 (8). En el 73 al 90% de éstas, tal signo corresponde a una amenaza de aborto y en cerca de la mitad de las mismas la gestación se interrumpe y se produce el aborto espontáneo (8,9). La mayoría de tales pérdidas (91%) ocurre durante el primer trimestre de la gestación y gran parte de ellas muestra alteraciones morfológicas y citogenéticas (2,7,10).

Desde 1921, Mall y Meyer, de la Institución Carnegie -EE.UU.- (11) iniciaron estudios morfológicos en productos de aborto espontáneo y observaron numerosas alteraciones que afectaban el desarrollo normal del cigoto. Estudios posteriores confirmaron la alta frecuencia de tales alteraciones (12,13).

Penrose y Delhanty, en 1961 (14) realizaron la primera observación de una alteración cromosómica en un embrión abortado. Posteriormente, durante la misma década de los años 60, Carr realizó los primeros estudios cromosómicos en productos de aborto espontáneo (15,16). Desde esa época y con el advenimiento de nuevas técnicas citogenéticas (técnicas de bandas Q, G, R, C, alta resolución, cultivo de vellosidades coriónicas), se han efectuado numerosos estudios en diferentes laboratorios, los cuales señalan las alteraciones cromosómicas como la causa más común del aborto espontáneo (17-31) y que son determinantes de cambios morfológicos (fenotípicos) identificables mediante un estudio cuidadoso de los embriones o fetos expulsados y de las correspondientes estructuras que los recubren (32-35). Los estudios previos (9,10,16,20,33,36) muestran que las alteraciones cromosómicas presentan una variación de frecuencias muy amplia (30-63,7%, Tabla N° 1), que posiblemente está relacionada con los procedimientos utilizados en el estudio del material de aborto y con

el éxito que se obtenga en los cultivos celulares. A este respecto debe tenerse en cuenta que la contaminación y el mayor tiempo transcurrido para iniciar los cultivos, son factores que afectan comúnmente el potencial de proliferación celular, el índice mitótico y la integridad de la estructura cromosómica y, por lo tanto, dificultan un estudio adecuado del cariotipo (29-31).

Según Opitz (37), la frecuencia de alteraciones cromosómicas en humanos puede resumirse en las siguientes cifras: recién nacidos 0,6%, mortinatos 6% y productos de aborto espontáneo 60%. No obstante, esta última cifra podría ser mayor, teniendo en cuenta posibles alteraciones cromosómicas que no se detectan en los cigotos que se eliminan tempranamente. Como dato interesante se anota, además, que las alteraciones cromosómicas se observan en cerca del 20% de los embriones obtenidos por fertilización *in vitro* (38,39).

### TIPOS DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

Las alteraciones cromosómicas presentes en productos abortados tempranamente difieren de las que se identifican en abortos tardíos, mortinatos y neonatos. Lo anterior indica que muchas de las primeras son incompatibles con la vida y, por tal razón, numerosos cigotos ni siquiera logran implantarse.

Cuando los productos de aborto presentan un número normal de cromosomas (46 cromosomas), son euploides, pero si el complemento cromosómico no corresponde a un múltiplo del número haploide (23 cromosomas) se denominan aneuploides. Estas últimas son alteraciones más frecuentes y por lo general están representadas por las trisomías (un cromosoma extra) y las monosomías (la ausencia de un cromosoma).

**Alteraciones numéricas:** Cerca del 95% de las alteraciones cromosómicas en abortos espontáneos informadas en la literatura son de tipo numérico.

En la tabla N° 1, modificada de Dejmek y cols. (40), se recopilan datos de ocho estudios citogenéticos realizados entre 1975 y 1991, en los cuales se informan diferentes tipos de alteraciones cromosómicas. En la tabla N° 2, modificada de Simpson y Bombard (41), se presentan las frecuencias específicas de complementos cromosómicos anormales observados en abortos espontáneos del primer trimestre, reconocidos clínicamente. Como puede observarse en la tabla N° 3, las trisomías autosómicas muestran una mayor frecuencia y se han informado para cada uno de los autosomas (41). La trisomía 16 es la más común; la trisomía 1, por el contrario, sólo se ha informado en un producto de la concepción de 8 días (42). Algunas, pero no todas las trisomías, tienen relación con el aumento de la edad materna; relación que es más notoria en las trisomías dobles. Unas cuantas trisomías exhiben características morfológicas específicas.

**TABLA N° 2**  
**CONSTITUCIÓN CROMOSÓMICA DE ABORTOS**  
**ESPONTÁNEOS RECONOCIDOS**  
**CLÍNICAMENTE EN EL PRIMER**  
**TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN\***

COMPLEMENTOS	%
Normal (46,XX ó 46, XY)	54,1
Triploidias (69,XXX; 69, YXX; 69, XXY; etc.)	7,7
Tetraploidias (92,XXX; 92,XXYY)	2,6
Monosomía X	8,0
Polisomias de cromosomas sexuales (47,XXX; 47, XXY)	0,2
Monosomía autosómica G	0,1
Trisomías autosómicas	22,3
Trisomías dobles	0,7
Trisomías en mosaico	1,3
Alteraciones estructurales	1,5
Otras alteraciones o no especificadas	0,9

\* Modificado de Simpson y Bombard (41)

**TABLA N° 1**  
**PORCENTAJE DE ALTERACIONES**  
**CROMOSÓMICAS REGISTRADAS EN OCHO**  
**ESTUDIOS (10.083 PRODUCTOS DE ABORTO**  
**ESPONTÁNEO) PUBLICADOS EN LA LITERATURA\***

TIPO DE ALTERACIÓN	PORCENTAJE
Numéricas	92,7
Trisomías	54,8
Monosomías	16,9
Triploidia	15,4
Tetraploidia	5,6
Estructurales	4,4
Otras	1,5

\* Modificado de Dejmek y cols (40)

**TABLA N° 3**  
**TRISOMÍAS AUTOSÓMICAS REGISTRADAS**  
**EN ABORTOS ESPONTÁNEOS DEL**  
**PRIMER TRIMESTRE\***

CROMOSOMA N°	%	CROMOSOMA N°	%
1	0	12	0,18
2	1,11	13	1,07
3	0,25	14	0,82
4	0,64	15	1,68
5	0,04	16	7,27
6	0,14	17	0,18
7	0,89	18	1,15
8	0,79	19	0,01
9	0,72	20	0,61
10	0,36	21	2,11
11	0,04	22	2,26

\* Modificado de Simpson y Bombard (41)

Así, por ejemplo, las trisomías 2, 3, 4 y 5 se identifican en sacos gestacionales anembrionados, mientras que las trisomías del grupo C (cromosomas 6 al 12) por lo general muestran algún tejido embrionario o fetal (32). En la trisomía 13 se observan comúnmente ciclopia y otras anomalías craneofaciales. En la trisomía 16 es evidente la alteración morfológica de los vasos coriónicos, con o sin retardo del desarrollo embrionario.

La poliploidía es la repetición del número haploide de cromosomas ( $n=23$ ), 3 o más veces. La triploidía ( $3n$ ) y la tetraploidía ( $4n$ ) ocurren a menudo en abortos espontáneos con frecuencias del 15,4% y 5,6% respectivamente (40). La supervivencia promedio de los embriones triploides corresponde a 5 semanas de gestación y comúnmente muestran defectos del tubo neural y onfalocele (43). Además, las placentas presentan cambios patológicos consistentes en sacos gestacionales de mayor tamaño, degeneración quística de las vellosidades placentarias, hemorragia intracorial y trofoblasto hidrópico (degeneración pseudomolar). Es importante anotar que existe una asociación entre triploidía y mola hidatidiforme. Los abortos triploides por lo general tienen complementos cromosómicos 69, XXY o 69, XXX, que se originan a partir de una dispermia (44). Los productos tetraploides, por el contrario, son muy escasos y rara vez progresan más allá de las 2 ó 3 semanas de gestación. El examen anatomopatológico de los mismos revela una notable frecuencia de vesículas en las vellosidades coriónicas (32).

Con respecto a los cromosomas sexuales, la monosomía X es la alteración más común en abortos espontáneos (20-25%) y con frecuencia los embriones o fetos revelan higromas en la región cervical. La placenta muestra alteraciones características representadas por trombosis subcoriales, vellosidades avasculares o hipovasculares (43). Este tipo de alteración cromosómica usualmente resulta de la pérdida de un cromosoma X paterno

(45). Esta observación concuerda con el efecto inverso de la edad materna característico del complemento 45,X, pero no lo explica (46). Debe anotarse que las monosomías de los autosomas ocurren muy rara vez, tanto en material de aborto como en neonatos. Posiblemente estos cigotos nunca logran implantarse (10,26,41,45).

En relación con las polisomías de los cromosomas sexuales, los complementos 47, XXY; 47, XYY y 47,XXX sólo se observan en 2 de cada 1.000 productos de aborto espontáneo y por lo general no revelan características morfológicas tempranas que permitan identificarlas (28).

La frecuencia de mosaicismos en productos de aborto espontáneo es difícil de establecer, si se tiene en cuenta que el número de células que se analiza por lo general es muy bajo. Es importante mencionar que los mosaicismos son relativamente comunes en cultivos de vellosidades coriales, lo cual puede conducir a interpretaciones erróneas en los estudios citogenéticos con fines de diagnóstico prenatal.

**Alteraciones estructurales:** Estas alteraciones (deleciones, translocaciones, inversiones, isocromosomas y cromosomas en anillo) tienen una frecuencia que varía entre 1,5% (40) y 5,7% (33), la cual es mucho menor que la de las alteraciones numéricas.

Entre las alteraciones estructurales, los reordenamientos cromosómicos no son una causa común de abortos esporádicos; se observan más a menudo en abortos repetidos, como resultado de gametos que provienen de un progenitor que es portador de un reordenamiento balanceado.

**Heteromorfismos cromosómicos:** en la citogenética del aborto es importante analizar su posible asociación con heteromorfismos cromosómicos. Éstos son variantes normales de los cromosomas humanos que con mayor frecuen-

cia se observan en la región yuxtacentromérica de los cromosomas 1,3,4,9,6 y la región distal del brazo largo del cromosoma Y (47). Otras variantes se han localizado en los brazos cortos y regiones conocidas como satélites de los cromosomas acrocéntricos 13, 14, 15, 21 y 22 (47). Los heteromorfismos sirven como marcadores genéticos y en estudios epidemiológicos sobre alteraciones cromosómicas pueden proporcionar una información más precisa sobre el tipo de cromosoma alterado y el progenitor del cual proviene. Gracias a que estos heteromorfismos son muy estables se transmiten de una generación a otra con un patrón mendeliano y se pueden detectar fácilmente mediante diferentes técnicas citogenéticas. La frecuencia de heteromorfismos en la población general varía entre 8 y 10%.

El significado de los heteromorfismos en aborto espontáneo ha sido muy discutido. Varios estudios los asocian con pérdida fetal (48), aborto recurrente y fenotipos anormales (49,50). Otros estudios niegan cualquier posible relación con las enfermedades anteriores (51).

## ETIOLOGÍA DE LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

La mayoría de las alteraciones numéricas de los cromosomas que son responsables de aborto espontáneo, ocurren *de novo* y se presentan con mayor frecuencia por falta de disyunción meiótica durante la formación de los gametos; otras se originan por no disyunción mitótica durante las primeras divisiones del cigoto (29,30). La no disyunción, por lo tanto, es un error que ocurre durante la meiosis o mitosis, consistente en la falta de separación de cromosomas homólogos o de las cromátides de un mismo cromosoma. Las alteraciones estructurales de los cromosomas (reordenamientos) igualmente se originan *de novo* durante la gametogénesis o se heredan de un progenitor portador de una traslocación o inversión balanceada.

## ALGUNAS TÉCNICAS ESPECIALIZADAS DE USO CORRIENTE EN EL ANÁLISIS CITOGENÉTICO DEL ABORTO ESPONTÁNEO

Fuera de la citogenética clásica, en la actualidad se utilizan tres técnicas para el estudio citogenético del aborto espontáneo:

**Técnica del bandeo cromosómico de alta resolución:** permite estudiar los cromosomas antes de la metafase (cromosomas prometáfásicos), los cuales se observan con mayor longitud y número de bandas y se obtiene una precisión notable en la localización de alteraciones cromosómicas submicroscópicas que no es posible identificar por las técnicas citogenéticas convencionales. Esta técnica permite un mejor diagnóstico de alteraciones estructurales tipo microdelecciones, inversiones y reordenamientos cromosómicos (52).

**Hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH):** Es una técnica que combina la citogenética con la genética molecular y permite la identificación de regiones comprometidas en alteraciones cromosómicas que hibridan su región complementaria en el cromosoma, mediante la utilización de sondas específicas marcadas con ciertos fluorocromos (53). La técnica descrita puede ser utilizada en una gran variedad de substratos como tejidos, células completas, núcleos interfásicos y/o cromosomas metafásicos. Esto permite analizar de una manera más rápida algunas alteraciones en los genes o regiones específicas del ADN o de los cromosomas que pueden estar involucradas en diversas enfermedades, entre ellas el aborto espontáneo debido a alteraciones cromosómicas de tipo numérico o estructural. Esta técnica permite además realizar estudios citogenéticos retrospectivos en embriones o fetos que han sido fijados y que muestran alteraciones en el fenotipo (54).

**Citometría de flujo:** Con esta técnica se puede determinar la ploidía o contenido de ADN, así como hacer un análisis del ciclo celular. Es útil en aquellos casos donde fallan los cultivos celulares ya sea por un crecimiento insuficiente o por contaminación. Tiene la ventaja de poder almacenar la muestra por tiempo indefinido luego de obtener una suspensión celular mediante técnicas de disociación enzimática. Tiene la desventaja de no poder determinar alteraciones cromosómicas de tipo estructural (55). En los últimos 3 años se ha venido utilizando esta técnica para detectar alteraciones cromosómicas en productos de aborto espontáneo e identificar pacientes con mola hidatidiforme parcial o completa.

A pesar del desarrollo de estas nuevas técnicas, ellas no reemplazan los procedimientos citogenéticos convencionales puesto que no revelan cierto tipo de alteraciones cromosómicas que son observables con estos últimos.

## SUMMARY:

### CYTOGENETICS AND SPONTANEOUS ABORTION

This article presents some important issues related with spontaneous abortion with chromosomal aberrations. The diverse types of alterations along with their frequency, phenotypical expression and modern diagnostic techniques are discussed.

## BIBLIOGRAFÍA

- JÚBIZ A. Aborto. En: BOTERO J, JÚBIZ A, HENAO G, Eds. Ginecología y Obstetricia: Texto integrado. 4ª ed. Medellín: Susaeta Ediciones; 1994.
- BOUE A, GRAPP A, BOUE J. Cytogenetics of pregnancy wastage. *Adv Human Genet* 1985; 44: 1-57.
- WILCOX AJ, WEINBERG CR, O'CONNOR JF, BAIRD DD, SCHLATTERER JP. Incidence of early pregnancy loss. *N Engl J Med* 1998; 319:189-194.
- GLASS RH, GOLBUS MS. Habitual abortion. *Fertil Steril* 1987; 29: 257-265.
- ROBERT PS, JANSEN B. Spontaneous abortion incidence in the treatment of infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 451-473.
- LIJNSCHOTEN VG, VAN GESIN A, STALS F, EVER J, BRUSSEMAN CA, HANENOTTH MH, GERAEDTS JP. The presence of cytomegalovirus antigens in karyotyped abortions. *Am J Reprod Immunol* 1994; 32: 211-220.
- CARR DH. Chromosomes and abortion. En: HARRIS H, HIRSCHHORN K, Eds. *Advances in human genetics*. New York, Londres: Plenum Press; 1971: 286.
- STROBINO B, PANTEL M, SILVERMAN J. Gestacional vaginal bleeding and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 806-815.
- ZHANG J, OLSHAN A, CAI WW. Birth defects in relation to threatened abortion. *Epidemiology* 1994; 5: 341-344.
- WARBURTON D, STEIN Z, KLINE J, SUSSER M. Chromosome abnormalities in spontaneous abortions. Data from New York City study. En: PORTER IH, HOOK EB, Eds. *Human embryonic and fetal death*. New York: Academic Press; 1980:261-287.
- MALL FP, MEYER AW. Studies on abortions: A survey of pathologic ova in the Carnegie embryological collection. *Carnegie Contrib Embryol* 1921; 56:1-364.
- HERTING AT, SHELDON WH. Minimal criteria required to prove prima facie cases of traumatic abortion and miscarriage: An analysis of 1.000 spontaneous abortions. *Ann Surg* 1943; 117: 596-603.
- JAVERT CT. Spontaneous and habitual abortions. New York: Blakiston; 1957: 20.
- PENROSE LS, DELHANTY JDA. Triploid cell cultures from a macerate foetus. *Lancet* 1961; 1:1.261-1.263.
- CARR DH. Chromosome studies in spontaneous abortions. *Obstet Gynecol* 1965; 26: 308-326.
- CARR DH. Chromosome anomalies as a cause of spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 97: 283-293.
- STENCHEVER MA, JAVIS JA, McINTYRE MN. Cytogenetics of habitual abortion. *Obstet Gynecol* 1968; 32: 548.
- WILSON JH. A prospective cytogenetic study of recurrent abortion. *J Med Genet* 1969; 6: 5-11.
- KAJII T, DHAMA K, HIKAWA N. Banding analysis of abnormal karyotypes in spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1973; 25: 539-547.
- BOUE J, BOUE A, LAZAR P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1.500 karyotyped spontaneous human abortuses. *Teratology* 1975;12:11-26.
- JACOBS P. Epidemiology of chromosome abnormalities in man. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 180-191.
- LAURITZEN JA. Aetiology of spontaneous abortion: A cytogenetic and epidemiological study of 288 abortuses and their parents. *Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl)* 1976; 52: 1-29.
- LAURITSEN JG. Genetic aspects of spontaneous abortions. *Dan Med Bull* 1977; 5:169.
- KAJII T, FERRIER A. Cytogenetics of aborters and abortuses. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 33-38.
- HASSOLD T, MATSUYAMA A, NEWLANDS I. A cytogenetic study of spontaneous abortions in Hawaii. *Ann Hum Genet* 1978; 41: 443-454.
- HASSOLD T, CHEN N, FUNKHOUSER J, JOOS T, MANUEL B, MATSURA J, et al. A cytogenetic study of 1.000 spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1980; 44: 151-178.
- MILLER JF. Fetal loss after implantation. *Lancet* 1980; 11: 544-546.

28. KAJII T, FERRIER A, TAKAHARA H, AHAMA K, AVIRACHEN S. Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Hum Genet* 1980; 55: 87-98.
29. HASMANN I, BARTELS I, SCHUBBE I. Cytogenetic analysis of early human abortuses after preparations of chromosomes directly from chorionic villi. *Hum Genet* 1986; 72:189-194.
30. EIBEN B, BORMANN S, SHUBBE I, HANSMANN I. A cytogenetic study directly from chorionic villi of 140 spontaneous abortions. *Hum Genet* 1987; 77: 137-141.
31. WANG BT, PENG W, CHENG KT. Chorionic villi sampling: Laboratory experience with 4.000 consecutive cases. *Am J Med Genet* 1994; 53: 307-316.
32. BOUE J, PHILIPPE E, GIROUD A, BOUE A. Phenotypic expression of lethal chromosome anomalies in human abortuses. *Teratology* 1976;14: 3-18.
33. KALOUSEK DK, PANTZAR T, TSAI M, PARADICE B. Early spontaneous abortion: morphologic and karyotypic findings in 3.912 cases. *Birth Defects: OAS.* 1993; 29: 53-67.
34. RUSHTON DJ. Placental pathology in spontaneous miscarriage. En: BEARD RW, SHARP F, Eds. Early pregnancy loss, mechanisms and treatment. New York: Peacock Press; 1988: 140-153.
35. BYRNE JM. Fetal pathology : Laboratory manual. March of Dimes. Birth Defects Foundation. New York; 1983: 48 p.
36. BE C, VELÁSQUEZ P, YOULTON R. Spontaneous abortion: cytogenetic study of 609 cases. *Rev Med Ch* 1997; 125: 317-322.
37. OPITZ JM, SHAPIRO SS, VEHLING DT. Genetic causes and workup of male and female infertility. *Posgrad Med* 1979; 65: 247-252.
38. PAPADOPOULOS G, TEMPLETON AA, FISH N. The frequency of chromosome anomalies in human preimplantation embryos after in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1989; 4: 91-98.
39. PLACHOT M. Genetics of human oocytes. In: BOUTALES Y, GZOULI A. Eds. New concepts in reproduction. Marrakesh, Morocco: Proceeding XII International Federation of Fertility Societies; 1990: 31-37.
40. DEJMEK J, VOJTASSAK J, MALOVA J. Cytogenetic analysis of 1.508 spontaneous abortions originating of South Slovakia. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol* 1992; 46: 129-136.
41. SIMPSON JL, BOMBARD AT. Chromosomal abnormalities in spontaneous abortion: frequency, pathology and genetic counseling. In : EDMONDS J, BENNET MJ. Eds. Spontaneous and recurrent abortion. Oxford: Blakwel Scientific; 1987; 51-74.
42. WATT JL, TEMPLETON AA, MESSINIS I. Trisomy 1 in a eight cell human pre-embryo. *J Med Genet* 1987; 24: 60-64.
43. SYMPSON JL, GOLBUS MS. Genetics in obstetrics and gynecology. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992: 350.
44. BEATTY RA. The origin of human triploidy: an integration of qualitative and quantitative evidence. *Ann Hum Genet* 1978; 41: 299-304.
45. CHANDLEY AC. The origin of chromosomal aberrations in man and their potential for survival and reproduction in adult human population. *Ann Genet* 1981; 24: 5-11.
46. WARBURTON D, KLINE J, STEIN Z, SUSSER M. A chromosomal anomaly associated with young maternal age. *Lancet* 1980; 1: 167-169.
47. OLSON SB, MAGENIS RE. Cytogenetic aspects of recurrent pregnancy loss. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 1988; 6: 191-203.
48. KUNZE J, MAU G. Human chromosome polymorphisms and congenital malformations. *Clin Genet* 1975; 10: 113-122.
49. TSENGKI C, METAXOTOV SC, STRATAKY BM. Chromosome studies in couples with repeated spontaneous abortions. *Obstet Gynecol* 1976; 47: 463-468.
50. FORD J. Cytogenetics of infertility and habitual abortions. Record of the Adelaide Children's Hospital 1977; 1: 287-293.
51. HALBRECHT I, SHABTAY F. Human chromosomes polymorphisms and congenital malformations. *Clin Genet* 1974; 10: 113-122.
52. WELBORN JL, WELBORN R. Banding resolution of human chromosomes: a method of accuracy and simplicity. *Am J Med Genet* 1993; 47: 1180-1183.
53. OSORIO G, HERNÁNDEZ MP, BERNAL J. Actualización en pruebas diagnósticas en citogenética. La hibridación *in situ* (HIS). *Universitas Medica* 1995; 36:130-135.
54. ORI C, SHIOTA K. Sexing of human embryos and fetuses by fluorescence in situ hybridization (FISH) to paraffin embedded tissue with chromosome specific DNA probes. *Am J Med Genet* 1994; 50:180-186.
55. DE VITA R, CALUGI A, CAVALLO D, ELEUTERI P, VIZZONE A. Flow cytometric and cytogenetic analysis in human spontaneous abortions. *Hum Genet* 1993; 93: 409-415.