

ESTUDIO CROMOSÓMICO EN EL ABORTO ESPONTÁNEO Y SU APLICACIÓN CLÍNICA

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de anomalías cromosómicas en los abortos espontáneos, la influencia de la edad materna y la edad gestacional, y analizar la aplicación clínica de estos datos en la práctica obstétrica y en el manejo de futuras gestaciones de la paciente. **DISEÑO:** Estudio descriptivo transversal. **LUGAR:** Instituto de Medicina Genética, Lima, Perú. **MATERIALES:** Muestras de abortos espontáneos recibidos para estudio, entre los años 1995 y 2007. **INTERVENCIONES:** Se obtuvo los datos de 1088 muestras de abortos espontáneos, analizando el cariotipo, la edad materna y la edad gestacional. **PRINCIPALES MEDIDAS DE RESULTADOS:** Normalidad o anomalía del cariotipo, edad materna. **RESULTADOS:** De las 1088 muestras de abortos espontáneos, 332 (30,5%) tuvieron cariotipos normales y 756 (69,5%) cariotipos anormales. En el grupo de anomalías cromosómicas, las triploidias tuvieron una frecuencia de 60,3%, la poliploidía, 16,4%, y la monosomía de X, 9,5%. A mayor edad materna, la prevalencia de aneuploidias aumentó. **CONCLUSIONES:** El estudio citogenético del aborto espontáneo permite determinar la causa de la pérdida gestacional, establecer un diagnóstico, planificar el manejo de futuras gestaciones e informar a la pareja sobre el pronóstico de estas.

PALABRAS CLAVE: Aborto espontáneo, anomalías cromosómicas, cariotipo, asesoría genética.

María Isabel Quiroga de Michelena,
Alicia Díaz, Denisse Paredes,
Orlando Rodríguez, Edwin Quispe,
Eva Klein de Zigelboim

Rev Per Ginecol Obstet. 2007;53(2):124-129

Recibido para publicación: 2 de mayo de 2007.
Trabajo aceptado para publicación: 10 de mayo de 2007.

Instituto de Medicina Genética.
Lima, Perú.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To describe the frequency of chromosome anomalies in spontaneous abortions, the influence of maternal and gestational age, and the application of this knowledge in obstetrical practice, and in future pregnancies management. **DESIGN:** Descriptive transversal study. **SETTING:** Genetics Medical Institute, Lima, Peru. **MATERIALS:** Spontaneous abortions samples received for study between 1995 and 2007. **INTERVENTIONS:** Data of 1088 spontaneous abortions samples were obtained and karyotype, maternal age and gestational age were analyzed. **MAIN OUTCOME MEASURES:** Karyotype normality or abnormality, maternal age. **RESULTS:** Karyotype was normal in 332 (30,5%) of the 1088 samples and abnormal in 756 (69,5%). Among chromosomal anomalies, aneuploidy showed a frequency of 60,3%, polyploidy, 16,4%, and X monosomy, 9,5%. Prevalence of aneuploidy rose with maternal age. **CONCLUSIONS:** Cytogenetic study of spontaneous abortion is useful to determine gestational loss cause and diagnosis, plan future pregnancies and inform the couple on prognosis.

KEY WORDS: Spontaneous abortion, chromosome anomalies, karyotype, genetic counseling.

INTRODUCCIÓN

El aborto espontáneo, definido como la interrupción no voluntaria del embarazo, es una situación a la que el ginecoobstetra se enfrenta con frecuencia. El aborto se presenta en 10 a 15% de las gestaciones reconocidas clínicamente¹, y más de 50% de estas pérdidas tiene como causa una anomalía cromosómica². Estas cifras contrastan con la frecuencia de defectos cromosómicos en el recién nacido vivo, que es menor de 1%.

El reconocimiento de las anomalías cromosómicas, como primera causa de aborto espontáneo, determina que desde el inicio de los años 90 el estudio citogenético de

la pérdida gestacional forme parte de los exámenes de rutina con los que cuenta el ginecólogo para evaluar, diagnosticar, manejar las siguientes gestaciones y, además, aliviar la ansiedad y sentimiento de culpa que pueden experimentar las parejas con historia de pérdidas gestacionales.

Saber que un aborto espontáneo se debió a una aneuploidía casual del producto, evita el empleo de pruebas y procedimientos adicionales para encontrar otras causas de pérdidas en la gestación. Permite la evaluación y el asesoramiento genético a los padres y establecer un pronóstico para futuros embarazos. En nuestro país, los exámenes cromosómicos en abor-

tos espontáneos estuvieron disponibles desde mediados de los años 90. La demanda se ha incrementado paulatinamente, pero solo en años recientes las cifras son significativas, por la difusión y comprensión de la importancia del estudio que existe entre los especialistas.

Este trabajo reúne y analiza los cariotipos de abortos espontáneos, estudiados entre 1995 y 2007, con el objeto de determinar la influencia de la edad materna y la frecuencia en la que ocurren los diferentes tipos de anomalías cromosómicas.

DEFINICIONES

Se define como aborto la interrupción del embarazo antes de la semana 20 de gestación; después, la pérdida es denominada óbito fetal¹. En la rutina, utilizamos en forma genérica el término aborto para referirnos a la pérdida gestacional, en cualquier etapa, ya que las pérdidas de más de 20 semanas que estudiamos son pocas, 3,5% de la muestra analizada. En algunos casos no se ha indicado la edad gestacional (EG) del producto.

Se denomina aneuploidía a la presencia de un número de cromosomas no múltiplo de 23, resultado de la no disyunción; es decir, de la falla en la separación de un par de cromátides durante la gametogénesis, sea en la meiosis I o en la II. Siendo $n = 23$ el número haploide de cromosomas, las aneuploidías pueden ser: monosomía ($2n-1$), pérdida de un miembro del par de cromosomas; trisomía ($2n+1$), con un cromosoma adicional, o arreglos más complejos, como la doble trisomía.

Las poliploidías ocurren cuando el número de cromosomas es múltiplo del número haploide (n) de cromosomas; por ejemplo, las triploidías ($3n = 69$) y tetraploidías ($4n = 92$). Un mosaico es la presencia de 2 o más líneas celulares en un embrión. Puede una o ambas líneas presentar anomalías cromosómicas de diferente tipo.

Las anomalías estructurales son reordenamientos y/o pérdidas de fragmentos de un cromosoma. Pueden ser balanceadas –la cantidad de material genético es el mismo, pero con una distribución diferente– o no balanceadas, cuando se ha perdido o ganado material genético³.

Otras anomalías son las que no corresponden a alguna de las definiciones anteriores, o corresponde a la combinación de más de una de ellas; por ejemplo, una poliploidía más una trisomía.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se obtuvo los datos de 1 088 muestras de abortos espontáneos recibidos para estudio en el Centro Médico Genética (Instituto de Medicina Genética, desde noviembre 2006), entre los años 1995 y 2007. Los datos reunidos fueron el cariotipo, la edad materna y la edad gestacional. Las muestras de abortos fueron estudiadas en el la-

boratorio de citogenética, por selección de vellosidades coriónicas (VC) de la muestra, usando un microscopio invertido. Estas VC fueron lavadas con medio Ham-F10 con antibiótico/antimicótico (para eliminar restos de sangre y otros contaminantes) y sometidas a cultivo directo (CD) y a cultivo a largo plazo (CLP), de acuerdo a técnicas estándares.

Se usó la nomenclatura ISCN 1995, para codificar las anomalías cromosómicas⁵. Las muestras no fueron seleccionadas. En forma aleatoria, se estudió el total de cariotipos de los especímenes remitidos por especialistas de diferentes centros, por lo que una proporción importante de las muestras corresponde a embarazos de riesgo alto.

Para el procesamiento de los datos, se empleó SPSS 12,5, Excel y Word 2003 Windows XP, en Pentium IV. Para la comparación estadística, se usó el análisis chi cuadrado χ^2 ; $P < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

De las 1088 muestras de abortos espontáneos, 332 (30,5%) tuvieron cariotipos normales y 756 (69,5%), cariotipos anormales. Las pérdidas con anomalías cromosómicas ocurrieron principal-

Tabla 1. Cariotipos normales y anormales en abortos de mujeres menores de 35 y mayores de 36 años.

| Edad materna | Normal | Porcentaje | Anormal | Porcentaje | Total |
|-------------------|--------|------------|---------|------------|-------|
| • 35 años o menos | 241 | 36,3 | 423 | 63,7 | 664 |
| • 36 años o más | 91 | 21,6 | 331 | 78,4 | 422 |
| | 332 | | 754 | | 1086 |

Tabla 2. Cariotipos normales y anormales en abortos, según edad materna

| Edad materna (años) | Normales | Porcentaje | Anormales | Porcentaje | Total |
|---------------------|----------|------------|-----------|------------|-------|
| • Menor de 30 | 112 | 41,9 | 155 | 58,1 | 267 |
| • De 31 a 35 | 129 | 32,5 | 268 | 67,5 | 397 |
| • De 36 a 40 | 76 | 22,6 | 260 | 77,4 | 336 |
| • De 41 a más | 15 | 17,4 | 71 | 82,6 | 86 |
| | 332 | | 754 | | 1 086 |

mente en las semanas 8, 7 y 6 de gestación. De todos los abortos espontáneos, 85,4% ocurrió en el primer trimestre y, de estos, 72% tuvo cariotipo anormal.

El 10,8% de todos los abortos fue en el segundo trimestre; de ellos, 27,3% tuvo anomalías cromosómicas. El 3,5% de las pérdidas ocurrió en el tercer trimestre, con defectos de cromosomas en 26%.

De las muestras recibidas, 664 procedían de gestantes menores de 35 años y, de éstas, 423 (63,7%) fueron cromosómicamente anormales. En cambio, en el grupo de las gestantes mayores de 36 años, se estudió los cariotipos de 422 abortos, de los cuales 78,4% fue anormal (Tabla 1). Se encontró significancia estadística entre mayor edad materna y cariotipos anormales, en pérdidas gestacionales ($p < 0,05$). En dos muestras con cariotipos anormales, no se conoció la edad materna.

El análisis de los cariotipos por edad materna dividida en grupos, de 30 años o menos, 31 a 35 años, 36 a 40 años y 41 años o más, mostró que el porcentaje de anormalidad se incrementa conforme avanza la edad, debido al aumento de las trisomías (Tabla 2).

El grupo de 41 años o más registró el porcentaje mayor de cariotipos anormales: 82,6% de los abortos de este grupo etáreo tuvo anomalías cromosómicas.

Según edad materna, la trisomía y la doble trisomía tuvieron una frecuencia mayor en el grupo de 41 años o más, constituyendo 85,9% de todos los cariotipos anormales del grupo (Tabla 3). En general, las trisomías conformaron el grupo de aneuploidías más común. La más prevalente fue la trisomía 16, seguida de la 22, 13 y 21 (Tabla 4). No se observó trisomía del cromosoma 1.

Tabla 4. Trisomías simples en abortos, según cromosoma involucrado

| Trisomía simple | Número | Porcentaje |
|-----------------|--------|------------|
| • 1 | 0 | 0 |
| • 2 | 8 | 1,9 |
| • 3 | 5 | 1,2 |
| • 4 | 5 | 1,2 |
| • 5 | 5 | 1,2 |
| • 6 | 6 | 1,4 |
| • 7 | 13 | 3,0 |
| • 8 | 12 | 2,8 |
| • 9 | 21 | 4,9 |
| • 10 | 5 | 1,2 |
| • 11 | 2 | 0,5 |
| • 12 | 5 | 1,2 |
| • 13 | 43 | 9,9 |
| • 14 | 13 | 3,0 |
| • 15 | 23 | 5,3 |
| • 16 | 115 | 26,7 |
| • 17 | 8 | 1,9 |
| • 18 | 16 | 3,7 |
| • 19 | 3 | 0,7 |
| • 20 | 20 | 4,6 |
| • 21 | 40 | 9,3 |
| • 22 | 63 | 14,6 |
| • X | 0 | 0 |
| • Y | 0 | 0 |
| | 431 | 100,0 |

En las trisomías dobles, los cromosomas presentes con mayor frecuencia fueron el 21 y 22. El 51,5% (235) de las trisomías simples y dobles tuvo sexo femenino.

La poliploidía y la monosomía del cromosoma X fueron las anomalías cromosómicas que siguieron en frecuencia en los abortos estudia-

Tabla 3. Tipo de anomalía cromosómica en abortos según edad materna

| Edad materna | Trisomía (simple y doble) | | Monosomía X | | Poliploidía | | Mosaico | | Estructural | | Otras | | Total |
|--------------|---------------------------|------|-------------|------|-------------|------|---------|-----|-------------|-----|-------|-----|-------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| • < 30 | 76 | 49,0 | 22 | 14,2 | 33 | 21,3 | 13 | 8,4 | 6 | 3,9 | 5 | 3,2 | 155 |
| • 31 a 35 | 143 | 53,3 | 28 | 10,4 | 60 | 22,4 | 17 | 6,3 | 13 | 4,9 | 7 | 2,6 | 268 |
| • 36 a 40 | 176 | 67,6 | 20 | 7,7 | 28 | 10,8 | 20 | 7,7 | 9 | 3,5 | 7 | 2,7 | 260 |
| • ≥ 41 | 61 | 85,9 | 2 | 2,8 | 3 | 4,2 | 1 | 1,4 | 2 | 2,8 | 2 | 2,8 | 71 |
| | 456 | | 72 | | 124 | | 51 | | 30 | | 21 | | 754 |

Tabla 5. Tipo de anomalía cromosómica en abortos con cariotipo anormal

| Cariotipos anormales | Número | % |
|--------------------------------|--------|------|
| • Trisomías (simples y dobles) | 456 | 60,3 |
| • Monosomía de X | 72 | 9,5 |
| • Poliploidía | 124 | 16,4 |
| • Mosaico | 51 | 6,8 |
| • Estructurales | 32 | 4,2 |
| • Otras anomalías | 21 | 2,8 |
| Total | 756 | 100 |

dos, constituyendo 16,4% y 9,5% de todos los cariotipos anormales, respectivamente (Tabla 5).

En las poliploidías, 95,2% fue triploidía y el resto tetraploidía. El 59,8% (61) de las triploidías tuvo un cariotipo 69,XXY y 40,2%, 69,XXX. De las tetraploidías, 59% fue 92,XXXX y 40,9%, 92,XXYY.

Las anomalías estructurales, como defecto único, tuvieron un porcentaje de 4,2%, pero se debe anotar que en las consignadas como 'otras anomalías' y en los 'mosaicos' (Tablas 3 y 5) hay cariotipos con combinaciones de diferentes defectos, algunos de los cuales son estructurales.

La prevalencia de monosomía de X, una de las causas más frecuentes de aborto, fue proporcionalmente mayor a menor edad materna (Tabla 3).

Los mosaicos y anomalías estructurales tuvieron una distribución homogénea, según edad materna, con excepción de las de 41 años o más, grupo en el que se encontró solamente un caso mosaico.

Otras anomalías conformaron 2,8% de todas las anomalías cromosómicas.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, 69,5% de los abortos analizados tuvo un cariotipo anormal. Las anomalías cromosómicas más frecuentes fueron las trisomías autosómicas (60,3%), las poliploidías (16,4%) y las monosomías de X (9,5%). En revisiones norteamericanas^{6,7}, la anomalía cromosómica más frecuente fue la trisomía autosómica (50%), seguida de la poliploidía (25 a 30%), mientras que la monosomía de X tuvo una prevalencia de 20%. Estas dos últimas anomalías, tuvieron un porcentaje mayor que en nuestra muestra. En cambio, un estudio chileno publicado en 1997, obtuvo resultados semejantes a los nuestros. De 609 casos, 63,7% tuvo cariotipos anormales, 61,6% fueron trisomías autosómicas, 20,4% poliploidías y 10,6% monosomías de X⁸. Además, en nuestra muestra no se encontró monosomía autosómica, la cual es un hallazgo muy raro; se piensa que son cigotos eliminados antes de la implantación⁶. En el estudio, las anomalías estructurales se presentaron como defecto único en 4,2% de los abortos con cariotipo anómalo, lo que concuerda con la literatura, que encuentra anomalías estructurales en 5% o menos del total de pérdidas con alteraciones cromosómicas⁶. Si consideramos en nuestra muestra las anomalías estructurales que se presentaron en combinación con otros defectos (casos de mosaicismo o clasificados como 'otras anomalías'), el porcentaje se acerca aún más al 5%.

En comunicaciones anteriores⁷, la frecuencia de anomalías cromosómicas en pérdidas gestacionales

del segundo trimestre fue 15%. Muchas de ellas son pérdidas reconocidas en el segundo trimestre, pero ocurren en el primero. En el tercer trimestre o entre los nati-muertos, la probabilidad de encontrar una aneuploidía disminuye hasta 5%⁷. En nuestro estudio, se registró frecuencias mayores que en la literatura; las pérdidas gestacionales del segundo y tercer trimestre presentaron anomalías cromosómicas de 27,3% y 26%, respectivamente. Para explicar esta diferencia, es necesario resaltar que la mayor parte de muestras enviadas ocurridas en los dos últimos trimestres de gestación corresponden a fetos con malformaciones, mientras que, en los fetos sin malformaciones, rara vez se solicita el estudio cromosómico.

La edad materna es el único factor significativo relacionado al incremento de la incidencia de cariotipos anormales⁹. Pero, exclusivamente a expensas de las trisomías, no de las demás anomalías. En contraste, de acuerdo a la literatura, la monosomía de X ocurre como resultado de la pérdida del cromosoma X paterno, en la mayoría de casos (un 80%)^{6,7}, y no tiene relación con la edad materna o paterna; por ello, se observa una incidencia relativa mayor en mujeres jóvenes.

La hipótesis de la reserva ovárica limitada, propuesta por Warburton, en 1989, sugiere la asociación directa entre una reserva escasa de folículos antrales y el riesgo de aneuploidía, lo que explicaría la relación entre trisomía y edad materna avanzada. Sin embargo, el concepto de edad biológica, y no edad cronológica, sería el más relacionado con el riesgo de aneu-

ploidía en pérdidas sucesivas¹⁰. Lo anterior explicaría por qué algunas mujeres jóvenes, menores de 35 años, presentan abortos aneuploides recurrentes¹¹, con trisomías diferentes cada vez. Se ha descrito, en muy raras ocasiones, un grupo de mujeres jóvenes que experimentaron pérdidas a repetición de productos con trisomías de un mismo cromosoma; en ellas, se piensa en la posibilidad de un mosaïcismo gonadal^{12, 13}.

Las trisomías dobles ocurren en gestantes de mayor edad que las trisomías simples¹⁴, lo que indica mayor número de errores durante la meiosis en ovocitos de mujeres mayores¹⁴. Se postula que un menor número de recombinaciones de material genético durante la meiosis I se asocia con la no disyunción de cromosomas; en especial en las trisomías 15, 16, 18, 21 y Klinefelter¹⁵.

Aparentemente, en estos casos, las tétradas (cuatro cromátides) en la meiosis I son 'aquiasmáticas'; por tanto, las cromátides homólogas quedan libres durante la metafase y se desplazan independientemente¹⁵.

Diversas publicaciones concuerdan con el aumento del riesgo de aneuploidía en el embarazo de una mujer con historia de un aborto trisómico previo; es decir, a medida que el número de abortos espontáneos aneuploides se incrementa, la probabilidad de error cromosómico aumenta en la concepción siguiente^{11, 12, 16}. Munné y col. proponen que mujeres menores de 35 años con historia de pérdidas trisómicas tienen un riesgo aumentado de concebir otro embrión aneuploide¹¹, lo cual indicaría que algunas mujeres tienen un riesgo de no disyunción mayor que otras mujeres de la misma edad¹².

En otras revisiones, un embarazo previo con trisomía 21 tiene un riesgo de recurrencia incrementado en 0,75%⁶ a 0,85%, 0,54% más de lo esperado por edad materna mayor. En una mujer joven, menor de 35 años, el riesgo de otra aneuploidía en una gestación posterior luego de una trisomía 21 es 1,46%, lo cual es comparable con el riesgo que tienen mujeres de 38 o 39 años sin historia de gestaciones con síndrome Down¹⁷.

En resumen, el análisis cromosómico de la pérdida gestacional puede indicar cuatro situaciones que tienen diferente implicancia en cuanto a pronóstico y manejo:

- Trisomía autosómica, no heredada, relacionada con edad materna y con una tendencia moderada a repetirse, en especial cuando ocurre en mujeres jóvenes.
- Otra anomalía cromosómica de número, como poliploidía o monosomía X, no heredada, sin relación con la edad materna y sin riesgo aumentado de recurrencia.
- Anomalía cromosómica estructural, cuyo riesgo de recurrencia depende de si alguno de los miembros de la pareja porta el rearrreglo cromosómico en forma balanceada. Puede indicar un riesgo alto de abortos y también de descendencia con alteraciones cromosómicas, para la pareja y otros miembros de la familia.
- Aborto con cariotipo normal, que obliga al ginecoobstetra a buscar otras causas de pérdidas gestacionales. Solo en este caso, que representa menos de un tercio de los abortos, sería necesario realizar estudios adicionales, de tipo infeccioso, inmunológico y otros.

En cualquier circunstancia, el resultado del cariotipo debe ser correlacionado con la historia clínica de la pareja, incluyendo la genealogía, y especialmente cuando el cariotipo es normal, con los hallazgos del examen patológico de producto de la concepción.

Por ejemplo, un aborto con cariotipo aparentemente normal, femenino (46,XX), pero en el que el examen patológico muestra una mola hidatidiforme, probablemente tiene dos genomas paternos, originados por la fecundación de un óvulo anucleado por un espermatozoide que duplicó sus cromosomas; este error cromosómico en la fecundación es incompatible con el proceso de desarrollo normal del embrión, para lo cual se requiere el origen biparental del genoma del cigoto.

En aquellos casos en que existe riesgo alto de recurrencia de defectos cromosómicos, el diagnóstico genético preimplantacional (PGD, de las siglas en inglés *pre-implantation genetic diagnosis*) es una opción a considerar.

El PGD consiste en la biopsia de una o más células de cada embrión producido en un ciclo de fertilización *in vitro*, usualmente en el día 3, y el análisis mediante la técnica FISH detecta las anomalías principales relacionadas con abortos espontáneos.

Esta técnica permite la reducción de abortos espontáneos en mujeres que tienen aneuploidías recurrentes o translocaciones y se someten a fertilización *in vitro*, ya que identifica a la mayoría de los productos con anomalías cromosómicas¹⁷ e incrementa las oportunidades de un embarazo exitoso en este grupo de pacientes¹⁸,

implantando solo los blastocistos cromosómicamente normales.

En conclusión, la información obtenida del estudio cromosómico del aborto espontáneo es de mucha utilidad para el ginecoobstetra¹⁹. Permite al especialista determinar la causa de la pérdida gestacional, establecer un diagnóstico, planificar el manejo de futuras gestaciones e informar a la pareja sobre el pronóstico de las mismas.

Reduce los costos de exámenes adicionales, que solo serían necesarios en algunos casos, y evita el uso de ciertas terapias empíricas durante la gestación en aquellas mujeres en las que la pérdida ha sido de origen cromosómico.

Además, la mayoría de las veces conlleva un beneficio emocional a la pareja, que suele tener conflictos y sentimientos de culpa tras una pérdida gestacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hacker N, Moore J, Gambone J. *Essentials of Obstetrics and Gynaecology*. 4^{ta} Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2004:85.
- Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *The Lancet*. 2006;368:601-11.
- Strachan T, Read A. *Genética Humana*. 3ra Ed. New York: Mc Graw Hill-Interamericana. 2006:44-58.
- Paredes D, Rodríguez O, Liviác D, Klein E, Michelena M, Pérez T. Anomalías cromosómicas en las pérdidas gestacionales V Congreso Peruano de Genética, Lima, 2004.
- Mitelman F. *ISCN (1995): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Basilea: Karger. 1995.
- Simpson J, Elias S. *Genetics in Obstetrics and Gynecology*. 2^{da} Ed. Philadelphia: Saunders. 2003:101-32.
- Leigh J. Causes of fetal wastage. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(1):10-30.
- Be C, Velázquez P, Youlton R. Abortos espontáneos: Estudio citogenético de 609 casos. *Rev Med Chil*. 1997;125(3):317-22.
- Howard C, Toder V, Aviram A, Daniely M, Mashiach S, Barkai G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2001;75(4):678-82.
- Warburton D. Biological aging and the etiology of aneuploidy. *Cytogenet Genome Res*. 2005;111:266-72.
- Munné S, Sandalinas M, et al. Increased rate of aneuploid embryos in young women with previous aneuploid conceptions. *Prenat Diagn*. 2004;24:638-43.
- Warbuton D, Dallaire L, Thangavelu M, Ross L, Levin B, Kline J. Trisomy recurrence: a reconsideration based on North American data. *Am J Hum Genet*. 2004;75:376-85.
- Robinson W, McFadden D, Stephenson M. The origin of abnormalities in recurrent aneuploidy/polyploidy. *Am J Hum Genet*. 2001;69(6):1245-54.
- Diego-Alvarez D, y col. Double trisomy in spontaneous miscarriages: cytogenetic and molecular approach. *Hum Reprod*. 2006; 21(4):958-66.
- Lamb NE, Sherman SL, Hassold TJ. Effect of meiotic recombination on the production of aneuploid gametes in humans. *Cytogenet Genome Res*. 2005;111:250-5.
- Bianco K, Caughey A, et al. History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;107(5):1098-102.
- Milunsky A. *Genetic disorders and the fetus: diagnosis, prevention and treatment*. 5ta Ed. Baltimore: The John Hopkins University Press. 2004:215-96.
- Munné S y col. Preimplantation genetic diagnosis significantly reduces pregnancy loss in infertile couples: a multicenter study. *Fertil Steril*. 2006;85(2):326-32.
- Hogge W, Byrnes A, Lanasa M, Surti U. The clinical use of karyotyping spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189:397-400.