

Translocación robertsoniana balanceada en parejas con aborto recurrente*

Drs. Alisandra Morales de Machín, Ana Bracho, Karelis Urdaneta, Enrique Machín, Alexandra Morales.

RESUMEN

Objetivo: Reportar portadores de translocación robertsoniana balanceada con historia reproductiva de aborto espontáneo recurrente y su utilidad en el asesoramiento genético.

Métodos: Se incluyeron cinco parejas quienes tenían al menos dos o más abortos espontáneos quienes fueron referidos para análisis cromosómico. Las preparaciones cromosómicas fueron realizadas y bandeadas utilizando técnicas convencionales.

Resultados: El análisis cromosómico de las parejas con aborto espontáneo recurrente reportó cinco mujeres con translocación robertsoniana balanceada. Tres con cariotipo 45,XX,rob(14;21)(q10;q10) y dos 45,XX,rob(13;14)(q10;q10).

Conclusión: Los reordenamientos cromosómicos balanceados en algún progenitor son causa importante de aborto espontáneo recurrente. Entre las translocaciones balanceadas, las robertsonianas son frecuentes y suponen un riesgo reproductivo que depende de los cromosomas envueltos y del sexo del progenitor portador.

Palabras clave: Translocación robertsoniana balanceada. Aborto espontáneo recurrente. Asesoramiento genético.

SUMMARY

Objective: Report carriers of balanced Robertsonian translocation with reproductive history of recurrent spontaneous abortion and its usefulness in genetic counseling.

Methods: Five couples who had at least two or more spontaneous abortion have been referred for chromosomal analysis. Chromosome preparations were made and banded using standard techniques.

Results: The analysis chromosomal of the couples with recurrent spontaneous abortion detected five female with balanced Robertsonian translocation. Three with karyotype 45,XX,rob(14;21)(q10;q10) and two with 45,XX,rob(13;14)(q10;q10).

Conclusion: Balanced chromosomal rearrangements in either parent are an important cause of recurrent spontaneous abortion. Among the balanced translocations, Robertsonian translocations are the common and found to carry reproductive risks that are dependent on the chromosomes involved and the sex of the carrier.

Keywords: Balanced Robertsonian translocation. Recurrent spontaneous abortion. Genetic counseling.

INTRODUCCIÓN

Los reordenamientos o anomalías estructurales de los cromosomas se producen como consecuencia de roturas cromosómicas seguidas de reconstitución en una combinación anómala. Se pueden producir muchos tipos de reordenamientos que, en conjunto, son menos frecuentes que las aneuploidías que afectan alrededor

de uno en 160 nacidos vivos; en total las anomalías estructurales afectan a uno de cada 375 nacidos vivos (1, 2).

Los reordenamientos estructurales se denominan desequilibrados o desbalanceados si existe pérdida o ganancia de material y equilibrados o balanceados si se mantiene el complemento cromosómico normal aunque organizado de forma diferente (1, 2), no tienen efectos fenotípicos, pero la mayoría en vida adulta determinan infertilidad (3, 4). Los tipos de reordenamientos estructurales balanceados son: inversiones, translocación recíproca y translocación robertsoniana (1, 2). La

* Instituto de Investigaciones Genéticas de la Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia (IIG-LUZ).

infertilidad, se la relaciona con los disturbios de la sinapsis de los cromosomas homólogos que ocasionan diferentes grados de detención en el proceso meiótico, que conduce a azoospermia u oligozoospermia y/o por la segregación anormal del cuadrivalente, trivalente y el bucle meiótico, que pueden originar gametos anormales responsables de abortos, mortinatos y nacidos malformados en los portadores de translocaciones recíprocas, robertsonianas e inversiones cromosómicas, respectivamente (3).

Los individuos que tienen este reordenamiento estructural se les denomina portadores, uno de cada 500 nacidos es portador de un reordenamiento estructural balanceado (1, 2), en parejas infértiles, la frecuencia es del 0,6 %, en las que han fracasado más de 10 intentos de fertilización in vitro (FIV), es del 3,2 % y en varones infértiles representan aproximadamente el 20 % de las anomalías cromosómicas (AC) reportadas (3, 4).

La translocación robertsoniana (TR) es el resultado de una ruptura en dos cromosomas acrocéntricos tales como: grupo D: 13, 14, 15 y grupo G: 21 y 22, cerca de sus centrómeros, con la fusión de sus brazos largos. Este tipo de translocación recibe el nombre de fusión céntrica. Los brazos cortos de cada cromosoma se pierden, pero no tiene repercusiones clínicas, ya que contienen solo genes para el ácido ribonucleico ribosómico, para el cual hay múltiples copias en los otros cromosomas acrocéntricos. El total de cromosomas en un portador de una TR se reduce a 45, con el cromosoma translocado o fusionado también llamado cromosoma derivativo (der) o (rob) (1). La incidencia de este tipo de translocaciones en la población general es de uno por 1000 (5).

Los portadores de una TR tienen el riesgo de producir gametos desbalanceados nulisómicos o disómicos para uno de los cromosomas involucrados en el reordenamiento, que pueden conducir a la formación de cigotos desbalanceados con monosomía o con trisomía y pueden padecer reducción en la fertilidad (1, 2, 6).

Se define como aborto recurrente (AR), el cuadro clínico caracterizado por 2 abortos espontáneos consecutivos o más de 3 no consecutivos antes de la semana 20 (7). La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva define AR como dos o más abortos espontáneos (8). Tiene una incidencia que oscila entre el 0,5 % al 5 % (7).

Las AC están presentes en el 10 % de los espermatozoides y en el 25 % de los óvulos. Entre el 15 % y el 20 % de todos los embarazos reconocidos clínicamente terminan con un aborto espontáneo, y en el 50 % de los casos, se deben a una AC (5). En AR, se han reportado AC en el 29 % al 60 % del material de aborto (9-12); sin embargo la mayoría de estas son alteraciones numéricas, que probablemente ocurrieron de *novo* (11).

Se ha reportado que entre las AC presentes en parejas con AR las más frecuentes son las estructurales, con prevalencia que oscila entre el 3 % y el 10,8 % (3, 13-17). De estas, las translocaciones recíprocas tienen frecuencia del 63,4 % y las robertsonianas 7,3 % (16). Ottolina y col. (18), citan que se ha reportado translocaciones balanceadas en parejas con historia de aborto recurrente con un rango que varía desde 0 % hasta el 31 %. El objetivo de este trabajo fue reportar portadores de translocación robertsoniana balanceada con historia reproductiva de aborto espontáneo recurrente y su utilidad en el asesoramiento genético.

MÉTODOS

Se estudiaron parejas no relacionadas, con antecedente de AR, referidas al Instituto de Investigaciones Genéticas de la Universidad del Zulia (IIG-LUZ). Se consideró AR como dos o más abortos espontáneos. Para las parejas, fue aplicado un consentimiento informado y el trabajo fue aprobado por el comité de bioética del IIG-LUZ. Se realizó historia clínica genética, con su correspondiente genealogía, de dicha historia se obtuvo edad de los padres al momento del primer aborto, del primer hijo malformado y de la toma de la muestra para el cariotipo, número de abortos por el cual fue referido, historia reproductiva anterior y posterior al diagnóstico de portador de translocación balanceada de uno de los integrantes de la pareja y si dicha descendencia fue estudiada y sexo del portador.

Los embarazos que finalizaron en abortos, en cada una de las parejas, fueron previamente confirmados por subunidad β gonadotropina coriónica humana (β hCG) y/o ecograma obstétrico y/o cariotipo.

Para el análisis cromosómico se obtuvo 3 mililitros de sangre periférica para cultivo de linfocitos (19), y para el análisis cromosómico fetal se obtuvo 15 cc de líquido amniótico a las 17 semanas de gestación, o material de aborto para cultivo según técnica convencional (11). En el análisis microscópico se contaron y clasificaron al menos 30 metafases por muestra, y se aplicó la técnica de bandas G (GTG) (20) y un nivel de resolución mínimo de 400 bandas. Los cariotipos fueron interpretados usando la recomendación del Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenética Humana (21). Los datos obtenidos se expresaron como valores absolutos y porcentajes.

RESULTADOS

Se estudiaron cinco parejas, referidas por AR: cuatro por dos abortos del primer trimestre y una por tres. Tres de ellas, además, antecedente de familiar de primer grado con trisomía 21 (Tabla 1).

Se analizaron 24 muestras para cariotipo: 20 de sangre periférica correspondientes a: las cinco mujeres con AR, los cinco cónyuges, y 10 familiares de primer grado (hijos, hermanos); dos de tejido de aborto y dos de líquido amniótico (Tabla 2).

Los hallazgos de los cariotipos se reportan en la Tabla 3. En las 24 muestras, hubo 8 cariotipos normales y 16 anormales.

Las características de las portadoras de TR en relación a edad al momento del primer aborto, al momento de

Tabla 1. Historia reproductiva de las mujeres con aborto recurrente antes del cariotipo.

Antecedente	Pacientes				
	1	2	3	4	5
Gesta	4	6	5	3	2
Aborto	2	2	2	3	2
Hijo con trisomía 21	1	3	2	-	-
Hijo sano	1	1	1	-	-

Tabla 2. Muestras analizadas para cariotipo.

Tipo de muestra	Pacientes				
	1	2	3	4	5
Sangre periférica	3	7	5	2	3
Tejido de embrión	-	-	-	2	-
Líquido amniótico	-	-	-	-	2

la concepción del primer hijo con trisomía 21 y al momento de la realización del cariotipo se reportan en la Tabla 4.

En la Tabla 5 se reporta la historia reproductiva posterior, después de ser diagnosticados portadores de TR.

La Figura 1 representa la genealogía de la familia dos en donde se observa dos portadoras con antecedente de AR y además varios familiares de primer grado con trisomía 21.

La Figura 2 representa el cariotipo de una portadora de translocación 45,XX,rob(14;21)(q10;q10). La Figura 3 representa el cariotipo de una paciente femenina con trisomía 21 por translocación 46,XX,rob(14;21)(q10;q10),+21. La Figura 4 representa el cariotipo de portadora de translocación 45,XX,rob(13;14)(q10;q10).

Tabla 3. Hallazgos cromosómicos.

Cariotipos	Normales	Anormales
	n	n
46, XY	5	
46,XX	3	
46,XY,rob(14;21)(q10;q10),+21		1
46,XX,rob(14;21)(q10;q10),+21		5
46,XY,+13,rob(13;14)(q10;q10)		1
45,XY,rob(14;21)(q10;q10)		1
45,XX,rob(14;21)(q10;q10)		4
45,XY,rob(13;14)(q10;q10)		1
45,XX,rob(13;14)(q10;q10)		2
45,X		1

Tabla 4. Características de los portadores de translocación robertsoniana.

Edad (años)	Pacientes					Promedio
	1	2	3	4	5	
Al momento del primer aborto	19	24	20	25	29	23,4
Al momento de la concepción del primer hijo con trisomía 21	19	22	19	-	-	20
Al momento del cariotipo	21	34	30	28	30	28,6

Tabla 5. Historia reproductiva posterior del portador de la translocación.

Portador	Gesta	Edad gestacional al hacer la amniocentesis	Cariotipo fetal	Nacido vivo
1	1 gemelar	-	No realizado	2
2	-	-	-	-
3	-	-	-	-
4	-	-	-	-
5	2	17	46,XX	2
		17	45,XY,rob(13;14)(q10;q10)	

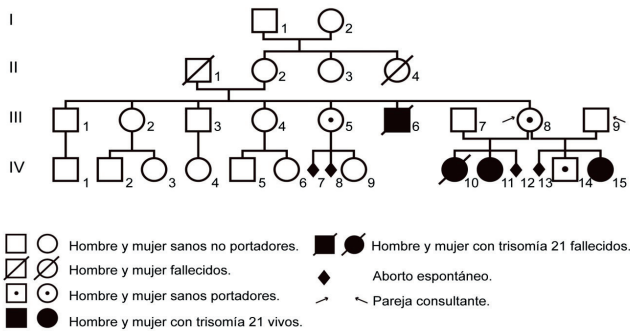


Figura 1. Genealogía de la familia 2

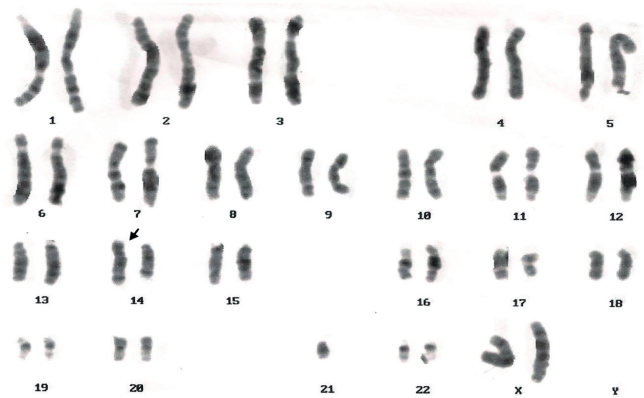


Figura 2. Cariotipo 45,XX,rob(14;21)(q10;q10)

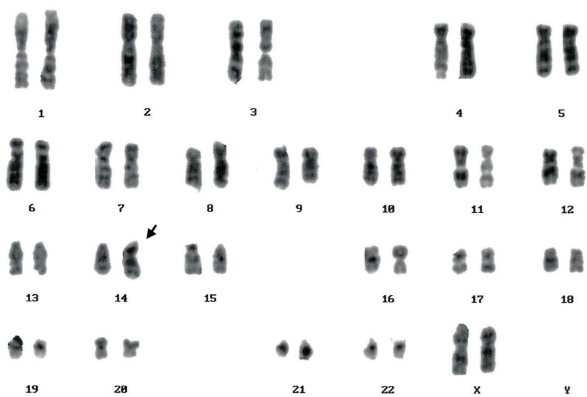


Figura 3. Cariotipo 46,XX,rob(14;21)(q10;q10),+21

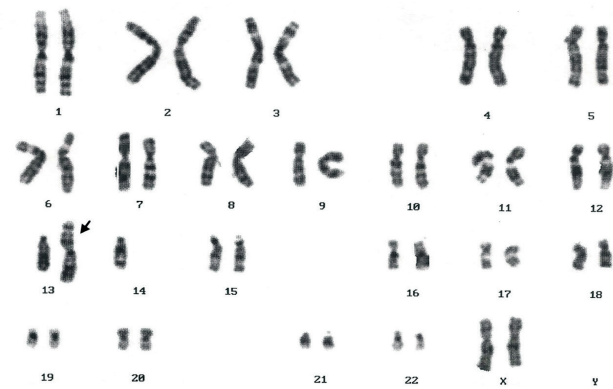


Figura 4. Cariotipo 45,XX,rob(13;14)(q10;q10)

DISCUSIÓN

Los efectos de la translocación robertsoniana balanceada (TRB) dependen de la naturaleza de la translocación y residen en su conducta durante la meiosis. Durante la gametogénesis, en meiosis I, los cromosomas homólogos se aparean, formando bivalentes, produciendo el intercambio de segmentos que es lo que produce la variabilidad en la especie (1, 2).

En estos casos los problemas surgen al inicio de la meiosis, cuando el cromosoma fusionado y los normales no pueden formar bivalentes. En cambio, originan una formación conocida como trivalente paquiténico, pues cada cromosoma tiene que alinearse con su homólogo en el trivalente. Como consecuencia de esta configuración, cuando se produce la primera división meiótica en el ovocito o espermatocito primario, los tres cromosomas se segregan o se distribuyen en las dos células hijas de diferentes modos. Segregación 2:1: alterna, adyacente 1, y adyacente 2; y segregación 3:0 (1, 2, 5).

De las cuatro posibles segregaciones del trivalente, tres son anormales (el 75 %). Se produce una segregación 2:1 cuando dos cromosomas van a una célula y uno a la otra, con la formación de seis tipos de gametos diferentes: en la segregación alterna una célula hija recibe los cromosomas normales o complemento cromosómico normal y la otra el cromosoma fusionado o complemento cromosómico balanceado. La fecundación de estos gametos dará lugar a productos cromosómicamente normales o portadores de la translocación. En la segregación adyacente 1 o 2, donde se obtiene un gameto solo con un cromosoma de los implicados en la translocación (gameto nulisómico para uno de los cromosomas) y el otro gameto con el cromosoma fusionado y el otro implicado (gameto con disomía para uno de los cromosomas involucrados), dando lugar si se fusionara con un gameto normal a un cigoto con monosomía en la primera opción y a una trisomía en la segunda (3, 6, 22).

En la segregación 3:0, cuando los tres cromosomas van a la misma célula (doble disomía) y en la otra célula ninguno (doble nulisomía); este tipo de segregación no es frecuente (4, 22).

Ogur y col. (23), citan que la TR más común es entre los cromosomas 13 y 14 en 0,97 por mil nacidos, le sigue en frecuencia la translocación entre los cromosomas

14 y 21 en 0,20 por mil nacidos. El recién nacido cromosómicamente desbalanceado de la translocación entre los cromosomas 13 y 14 es la trisomía 13 o síndrome de Patau y el recién nacido cromosómicamente desbalanceado de la translocación entre los cromosomas 14 y 21 es la trisomía 21 o síndrome de Down (1, 2, 6).

Aproximadamente, el 20 % de los pacientes con trisomía 13 presenta 46 cromosomas, uno de los cuales es una TR entre el brazo largo del cromosoma 13 y el brazo largo de uno de los otros cromosomas acrocéntricos (en general el cromosoma 14). El cromosoma fusionado sustituye uno de los acrocéntricos normales, y el cariotipo del paciente con trisomía 13 con TR entre los cromosomas 13 y 14 es 46,XX o XY,+13,rob(13;14)(q10;q10) (1, 2).

Cerca del 4 % de los pacientes con trisomía 21 presenta 46 cromosomas, uno de los cuales es TR entre el brazo largo del cromosoma 21 y el brazo largo de uno de los otros cromosomas acrocéntricos (en general el cromosoma 14). El cromosoma translocado sustituye uno de los acrocéntricos normales, y el cariotipo del paciente con trisomía 21 con TR entre los cromosomas 14 y 21 es 46,XX o XY,rob(14;21)(q10;q10),+21 (1, 2).

Las consecuencias clínicas son exactamente las mismas que las observadas en la trisomía 13 libre y en la trisomía 21 libre, pero estas trisomías por translocación no muestran relación con la edad materna avanzada y los padres de un niño con trisomía 13 o con trisomía 21 por translocación tienen un riesgo relativamente elevado de tener más niños afectados si uno de ellos es portador del reordenamiento en forma balanceada. En consecuencia, la importancia de realizar el cariotipo en un niño con trisomía 13 o con trisomía 21 se basa no solo en la confirmación del diagnóstico, sino también en la identificación de los niños con una translocación y en estos casos es necesario realizar cariotipo a los progenitores (1, 2, 5).

En el 55 % de los casos de translocación (Dq21q), es decir entre los cromosomas 13, 14, 15 y el cromosoma 21, es de novo y en el 45 % es heredada (24).

En este trabajo, el cariotipo de las cinco mujeres con AR reportó TRB: tres con cariotipo 45,XX,rob(14;21)(q10;q10) y dos con cariotipo 45,XX,rob(13;14)(q10;q10). El cariotipo de sus respectivos conyugues

fue 46,XY y el motivo de referencia fue, en los cinco casos, AR y, en tres de ellos, además antecedente de primer grado de trisomía 21, cuatro de ellas tuvieron hijos sanos. La edad promedio de la madre portadora en el momento de la concepción del primer niño con trisomía 21 fue 20 años (rango: 19-22) y la edad promedio del momento del primer aborto fue 23,4 años (rango: 19-29).

De los 11 abortos espontáneos, se realizó cariotipo a dos abortos de la portadora cuatro, y fueron reportados: 45,X (monosomía X); y 46,XY,+13,rob(13;14)(q10;q10) (trisomía 13) respectivamente y no ha tenido otro embarazo.

Las pacientes dos y tres fueron esterilizadas quirúrgicamente en el sexto y quinto parto respectivamente.

En relación a la historia reproductiva posterior al conocimiento del estado de portador fue la siguiente: la portadora uno tuvo un embarazo gemelar (dos niñas con fenotipo normal), los padres no autorizaron realizar cariotipo. La portadora cinco, tuvo dos embarazos, se realizó en ambos diagnóstico prenatal, los cuales reportaron dos fetos sanos; de ellos, uno resultó portador de translocación 45,XY,rob(13;14)(q10;q10) y el otro 46,XX.

En la prevención de las alteraciones congénitas y de los síndromes hereditarios, el asesoramiento genético (AG) juega un papel importante. Para asesorar a un portador de una TRB es necesario tener en cuenta su reordenamiento particular, sexo del portador, edad materna, y edad gestacional.

En relación a su reordenamiento particular, se debe tener en cuenta si la fusión céntrica es entre dos cromosomas acrocéntricos correspondientes al grupo D o al grupo G, además si la fusión es entre cromosomas homólogos o heterólogos, debido a que las posibilidades de originar gametos normales y anormales son diferentes. El sexo del portador de la translocación también influye en el riesgo de recurrencia de abortos y de niños con AC (1, 2).

En cuanto a la edad materna, las TRB no guardan relación con la edad materna avanzada pero existe una fuerte asociación entre AC y edad materna mayor de

35 años, sobre todo de trisomías 13, 18, 21, 22 libres y monosomía del X. En relación a la edad gestacional, a mayor edad gestacional, disminuye el número de AC reportadas. Los gametos fecundados anormales tienen alta letalidad, perdiéndose la mayoría de ellos en la etapa preimplantatoria y embrionaria (1, 2).

Algunas de las trisomías por translocación serán viables, a diferencia de las monosomías que son letales, y probablemente están asociadas con abortos subclínicos. Solo aquellos productos desequilibrados que sean trisómicos para los cromosomas 13 o 21 pueden llegar al final de la gestación, incluso sobrevivir, en cambio las trisomías de los cromosomas 14, 15 y 22 no suelen sobrepasar el primer trimestre de la gestación (22).

El AG, consiste en proporcionar a la pareja adecuada información sobre el diagnóstico, evolución, pronóstico, la ocurrencia e importancia de identificar dicho reordenamiento balanceado en otros miembros de la familia. Así como en establecer, el riesgo de recurrencia (RR) en su futura descendencia, el RR teórico de la trisomía 13 y de la trisomía 21 por TR, siendo uno de los padres portadores de la translocación balanceada, es de 1/3. Sin embargo, en estudios poblacionales el RR empírico en la trisomía 13 es inferior al 2 % y en la trisomía 21, cuando el portador de la translocación 14q21q es femenino, tiene un riesgo entre el 10 % y el 15 % de tener un niño con trisomía 21, mientras que para los portadores masculinos el riesgo es del 1 % al 3 % (1, 2, 5).

Los estudios de los patrones de segregación en espermatozoides de varones portadores de reordenamientos cromosómicos, tanto con la técnica clásica del test del hámster como con técnicas de hibridación fluorescente *in situ* (FISH), han permitido saber que el riesgo concreto en las TR es mucho menor al riesgo teórico, donde rara vez es superior al 20 %. Los estudios de los patrones de segregación en ovocitos de mujeres portadoras realizados en mujeres que accedieron al diagnóstico genético preimplantacional (DGP), aportaron resultados similares al de los varones, tanto en biopsia de cuerpos polares como de blastómeras (25).

Ogur y col. (23), estudiaron los espermatozoides de portadores de TR por FISH para los cromosomas envueltos, con el propósito de estudiar el comportamiento

de segregación meiótica; demostraron que la mayoría de los espermatozoides resultan de segregación alterna en un rango del 76 % al 89,47 %, espermatozoides desbalanceados resultando de segregación adyacente en un rango del 10,24 % al 23,41 % y nulisomías y disomías de cromosomas 13, 18, 21, X e Y en el 35,71 %. Sugirieron un efecto intercromosómico, es decir el posible efecto sobre la segregación de otros cromosomas no involucrados en la translocación.

En estudios de blastocistos, a través de biopsia de trofoblasto en día 5 o 6 y cariotipo molecular por hibridación genómica comparada, se observó que el 64,3 % tuvo cariotipos normales; el 7,14 % cariotipo anormal por segregación anormal del trivalente y el 28,57 % anomalías de cromosomas no involucrados en la TR (4).

Existe reporte en donde la AC fue heredada por el embrión en forma balanceada en el 25,64 % y desbalanceada en el 10,26 % de los casos, y sugieren que el resto de los abortos pueden ser debidos a otras causas. Se ha reportado que, en estas parejas, un subsecuente nacido vivo depende también de otros factores, tales como, edad materna, número de abortos previos, y cariotipos de abortos previos (26).

Además, durante el AG debe proporcionarse la información de la implementación de medidas preventivas, porque el defecto es diagnosticable tempranamente in útero. También se les debe informar acerca de las técnicas de reproducción asistida y del DGP, el cual ofrece la posibilidad de diagnosticar estas AC en los embriones, seleccionando los que no tengan dicha anomalía para transferirlos al útero (27).

AGRADECIMIENTO:

A Enrique Alejandro Machín Morales, por su gran aporte

REFERENCIAS

1. Nussbaum R, McInnes R, Williard H. Principios de citogenética clínica. En: Thompson y Thompson.

- Genética en Medicina. 7a edición. España: Editorial Elsevier Masson; 2008. p.59-83.
2. Nussbaum R, McInnes R, Williard H. Citogenética clínica: trastornos de los autosomas y de los cromosomas sexuales. En: Thompson y Thompson. Genética en Medicina. 7a edición. España: Editorial Elsevier Masson; 2008. p.89-113.
3. Coco R, Coco Ludueña F, Urquiza M, Minzman J, Gallo A, Gismondi F, et al. Riesgo genético reproductivo en portadores de rearrreglos cromosómicos. Reproducción. 2005; 20 (1): 25-36.
4. Ducatelli M, Coco F, Irigoyen B, Neuspiller S, Gismondi F, Neuspiller N, et al. Diagnóstico genético preimplantatorio por hibridación genómica comparada en array en biopsia de trofoblasto en portadores de reordenamientos equilibrados. Rev SAEGRE. 2014; 21(2): 5-11.
5. Turnpenny P, Ellard S, Emery. Elementos de Genética Médica. 13a edición. España: Editorial Elsevier, S. L.; 2009.
6. Scriven P, Flinter F, Braude P, Ogilvie CM. Robertsonian translocations reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis. Hum Reprod. 2001; 16(11): 2267-2273.
7. Parrilla J. Aborto recurrente, definiciones, incidencia y factores epidemiológicos. Cuad Med Reprod. 1997; 2 (2): 13-23.
8. Pokale Y, Khadke P. Cytogenetic Studies of recurrent miscarriage. A review. ISRR. 2016; 4 (1): 1-18.
9. Stern J, Dorfman A, Gutierrez-Najar A, Cerrillo M, Coulam C. Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. Fertil Steril. 1996; 65 (2): 250-253.
10. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. Fertil Steril. 2000; 73 (2): 300-304.
11. Carp H, Toder V, Aviram A, Daniely M, Marshiach S, Barkai G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. Fertil Steril. 2001; 75 (4): 678-682.
12. Stephenson M, Awartani K, Robinson W. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. Hum Reprod. 2002; 17 (2): 446-451.
13. De Braekeleer M, Dao T. Cytogenetic Studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. Hum Reprod. 1990; 5 (5): 519-528.
14. Portnoi M, Joye N, Van den Akker J, Morlier G, Taillemite J. Karyotypes of 1142 couples with recurrent

- abortion. *Obstet Gynecol.* 1988; 72 (1): 31-34.
15. Fortuny A, Carrió A, Soler A, Cararach J, Fuster J, Salami C. Detection of balanced chromosome rearrangements in 445 couples with repeated abortion and cytogenetic prenatal testing in Carriers. *Fertil Steril.* 1988; 49 (5): 774-779.
 16. Goddijn M, Joosten J, Knecht A, Van der Veen F, Franssen M, Bonsel G, et al. Clinical relevance of diagnosing structural chromosome abnormalities in couples with repeated miscarriage. *Hum Reprod.* 2004; 19 (4): 1013-1017.
 17. Carp H, Feldman B, Oelsner G, Schiff E. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2004; 81 (5): 1296-1301.
 18. Ottolina de Bracamonte N, León M, Hammond F, Quero J, Piña Y, Torres R. Hallazgos cromosómicos en 236 parejas con fallas reproductivas. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1998; 58(4): 231-240.
 19. Moorhead PS, Nowel PC, Mellman NJ, Battips DM, Hungerford DA. Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res.* 1960; 20: 613-616.
 20. Yunis JJ. New chromosome techniques in the study of human neoplasia. *Hum Pathol.* 1981; 12 (6): 540-549.
 21. Shaffer L, Tommerup N. *ISCN 2005: an international system for human cytogenetic nomenclature (2005): recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature.* 4a ed. Basel: Karger; 2005.
 22. Ballesta F, Carrió A, Oliva R. Alteraciones cromosómicas. Consecuencias clínicas. En: Oliva R, Ballesta F, Oriola J, Clària J. *Genética Médica.* 3a. edición. Barcelona: Editorial Universitat de Barcelona; 2004. p129-148.
 23. Ogur G, Van Assche E, Vegetti W, Verheyen G, Tournaye H, Bonduelle M, et al. Chromosomal segregation in spermatozoa of 14 robertsonian translocation carriers. *Mol Hum Reprod.* 2006; 12 (3): 209-215.
 24. Salamanca Gómez Fabio. *Citogenética Humana. Fundamentos y aplicaciones clínicas.* 2da ed. México: Editorial Médica Panamericana; 1993.
 25. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, Suzumori N, Suzumori K. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril.* 2004; 81 (2): 367-373.
 26. Carp H, Guetta E, Dorf H, Soriano D, Barkai G, Schiff E. Embryonic karyotype in recurrent miscarriage with parental karyotypic aberrations. *Fertil Steril.* 2006; 85 (2): 446-450.
 27. Martínez M, Rodrigo I, Rubio C. Diagnóstico genético preimplantacional. *Cuad Med Reprod.* 2000; 6 (2): 191-210.

Recibido: 7 de octubre 2018,

Aprobado: 10 de noviembre de 2018,