

25. Marshall, J.: A field trial of the basal body-temperature method of regulating births. *Lancet* 2: 8-10, 1968.
26. ———: Congenital defects and the age of spermatozoa. *Int J Fertil* 13: 110-120, 1968.
27. Vickers, A. D.: Delayed fertilization and chromosomal anomalies women resident in Belfast. III. Sex ratio with particular reference to nuclear sexing of chorionic villi of abortions. *Ann Hum Genet* 23: 415-420, 1959.
28. Yamamoto, M. e Ingalls, T. H.: Delayed fertilization and chromosome anomalies in the hamster embryo. *Science* 176: 518-521, 1972.
29. Strandkov, H. H. y Bisaccia, H.: The sex ratio of human stillbirths at each month of uterogestation and at conception. *Am J Phys Anthropol* 7: 131-143, 1949.
30. Stevenson, A. C.: Observation on the results of pregnancies in women resident in Belfast, III, Sex ratio with particular reference to nuclear sexing of chorionic villi of abortions. *Ann Hum Genet* 23: 415-420, 1959.

## LA CITOGENETICA EN LA PRACTICA MEDICA

Jairo A. Delacruz S., M. S.\*

### EXTRACTO

Las evaluaciones cromosómicas se constituyen cada vez más como un medio de ayuda en el manejo de alteraciones mentales y orgánicas originadas por daños cromosómicos. En el presente artículo se describe el cariotipo normal y algunos de los trastornos cromosómicos más frecuentes tales como mongolismo en sus dos formas, síndrome de Klinefelter y Turner, etc. Se resumen las indicaciones más frecuentes y útiles de la evaluación cromosómica. Los resultados descritos se basan en la experiencia obtenida en el Hospital Universitario del Valle (HUV).

### INTRODUCCION

Se ha informado que 1 de cada 3 recién nacidos presenta alteraciones cromosómicas menores (rupturas, translocaciones) y 1 de cada 200 defectos mayores<sup>1,2</sup> (trisomías, monosomía) hecho que nos indica que estos problemas son frecuentes. Concretamente, en el campo de la herencia, la citogenética humana a través de la evaluación cromosómica, está encontrando explicación a una serie de hechos que hasta hace poco eran difíciles de manejar como por ejemplo, el mongolismo. Es así como dentro de las alteraciones cromosómicas el consejo que se imparte se da sobre bases más firmes y no sobre simples especulaciones<sup>3,4</sup>.

Los laboratorios de citogenética humana (que hacen evaluaciones cromosómicas) rápidamente se han vuelto parte esencial en la práctica médica y en la investigación.

Hasta 1956 se creyó que en humanos el número de cromosomas por célula era de 48 pero Tjio y Levan<sup>5</sup> en ese año demostraron que eran 46, como se sabe actualmente. Desde la demostración en 1959 del número de cromosomas (47) en el síndrome de Down se ha

adelantado mucho en el estudio de los cromosomas y son muchas las alteraciones numéricas y estructurales que se han informado advirtiéndose que el defecto que producen en un individuo depende de la calidad del cromosoma comprometido y de la intensidad del daño. En la década 1960-1970 más de 25 desórdenes han sido catalogados como de etiología debida a anomalía cromosómica demostrable<sup>6</sup>.

### EL CARIOTIPO

La evaluación cromosómica en humanos se hace por medio del cariotipo o la presentación ordenada de los cromosomas atendiendo a su tamaño y posición del centrómero (constricción)<sup>7</sup>.

El procedimiento utilizado para el análisis es el siguiente:

1. **Muestra de tejido.** Usualmente se utiliza sangre periférica (linfocitos)<sup>8</sup>, fibroblastos<sup>9</sup> y recientemente amnioblastos<sup>10</sup>. Se han hecho buenos montajes cromosómicos a partir de biopsia de úteros seminíferos<sup>11</sup>

Rutinariamente se utilizan linfocitos tomados por micropunción y desarrollados por técnica de micrométodo<sup>12</sup> que reemplaza el método incómodo de la muestra tomada con jeringa.

2. Las células son colocadas en un medio de cultivo especial, TC 199, e incubadas a 37°C durante 72 horas, al término de las cuales se depositan sobre un portaobjetos.
3. **Coloración.** Rutinariamente se usa colorante de Giemsa con el cual se obtiene un buen grado de definición de la forma y tamaño de los cromosomas en metafase.

Con algunas técnicas diferentes, a base de fluorescencia y colorante de Giemsa, se han descrito bandas claras y oscuras de diferentes tamaño a lo largo de los cromosomas que permiten establecer marcadas diferencias entre ellos. Aunque las bases bioquímicas de estas reacciones de coloración son oscuras la mayoría de ellas dan resultados citológicos similares.<sup>13</sup>

Otro método utilizado es la marca con isótopos para de-

1. Profesor Auxiliar, Departamento de Morfología, División de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

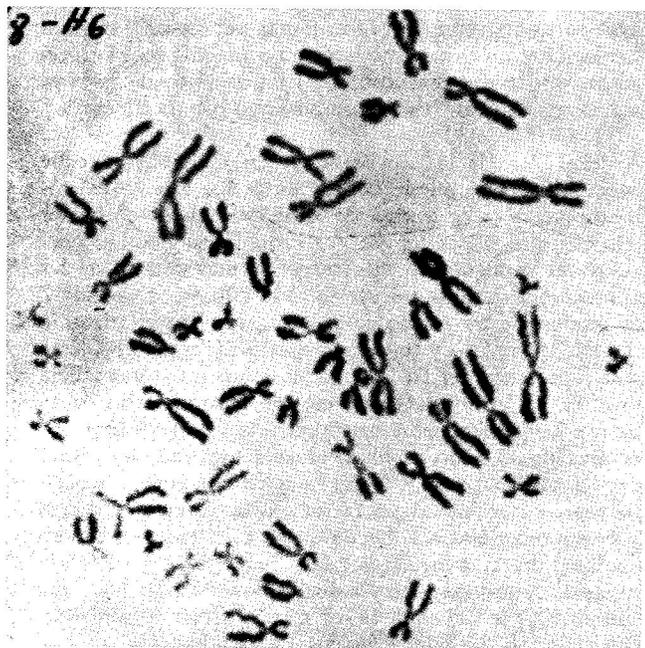


Figura 1. Linfocito en metafase. Los cromosomas se recortan para armar el respectivo cariotipo. Obsérvese que esta metafase pertenece a una mujer por cuanto hay 2 cromosomas X y no hay cromosoma Y. Ver detalle en el texto.

terminar diferencias entre los cromosomas de acuerdo a patrones de replicación temprana o tardía debidos a la incorporación del isótopo<sup>14</sup>. En nuestro caso, como se hace rutinariamente en los diferentes laboratorios de citogenética del mundo el colorante usado es Giemsa.

4. Exploración de metafases. Sobre las placas ya coloreadas se exploran al microscopio (10X-40X) las metafases mitóticas, se cuentan los cromosomas de cada una (100X) y se fotografían algunas como lo ilustra la Figura 1.
5. Montaje del cariotipo. De las metafases fotografiadas se recortan los cromosomas y se arma el cariotipo.

**Cariotipo normal:** En la Figura 2 se ilustran los cariotipos respectivos de una mujer (A) y un hombre (B) normales. Los linfocitos cultivados de sangre periférica se ordenan siguiendo las pautas del Sistema Denver<sup>7</sup> en cuanto a su distribución en grupos por tamaño y posición del centrómero.

Los cromosomas se distribuyen por pares de homólogos en los grupos A, B, D, D, E, F y G. El grupo A contiene los más grandes en tanto que el G contiene los más pequeños. A cada grupo se asignan determinados pares como por ejemplo, al A 3, al B 2 y así sucesivamente. El criterio para identificar cada cromosoma en su respectivo número y grupo está más allá de los fines del presente trabajo.

En la Figura 2 A el complemento cromosómico sexual

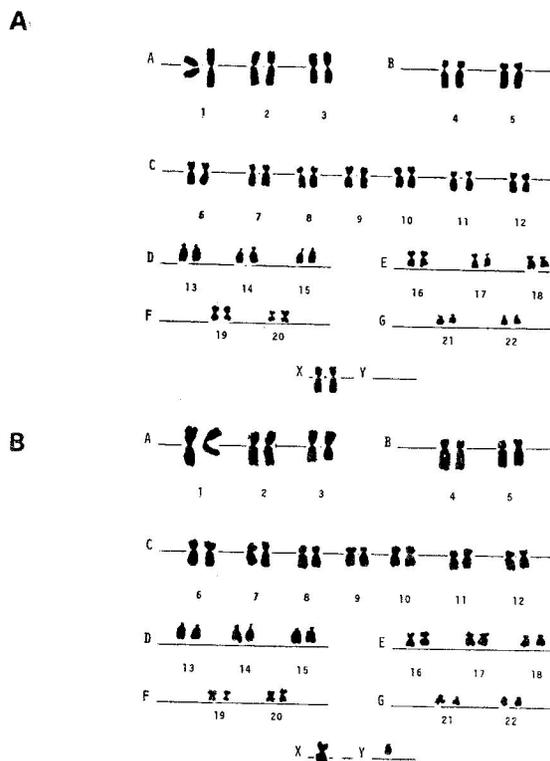


Figura 2. Cariotipos normales de mujer (A) y hombre ordenados de células sanguíneas en mitosis. Los 46 cromosomas se disponen en grupos de acuerdo a su tamaño y a la posición del centrómero. Cada grupo contiene pares de homólogos. Nótese el complemento sexual XX en la mujer y XY en el hombre.

es XX, en B es XY. Se cuentan 46 cromosomas (23 pares) que es el complemento normal en células humanas.

**Ejemplos de alteraciones cromosómicas frecuentes:** Se citan a continuación algunos ejemplos de enfermedades por alteración cromosómica que han sido evaluados con el empleo del cariotipo:

1. **Mongolismo:** En la Figura 3 se ilustra el cariotipo de una niña mongol (A) con un total de 47 cromosomas por haber una duplicación del cromosoma<sup>21,15</sup>; a tal situación se le conoce como trisomía libre y es el tipo de mongolismo más frecuente. Los cariotipos B y C son de hija y madre respectivamente, en otra familia. El cariotipo B aparentemente presenta 46 cromosomas, sin embargo, un cromosoma del grupo D y el 21 extra se han fusionado (translocado) simulando uno solo que parece del grupo C y así la cuenta cromosómica real es de 47. A esta forma de mongolismo se le llama por translocación pero clínicamente no puede distinguirse del mongolismo por trisomía libre. Los cromosomas translocados fueron transmitidos desde la madre (C) con 45 cromosomas pero ya fusionados. La madre es normal (portadora balanceada) porque su cuenta real de cromosomas es de 46, y no tiene ninguno extra aunque 2 se hayan translocado. Por razones de segregación miótica materna el

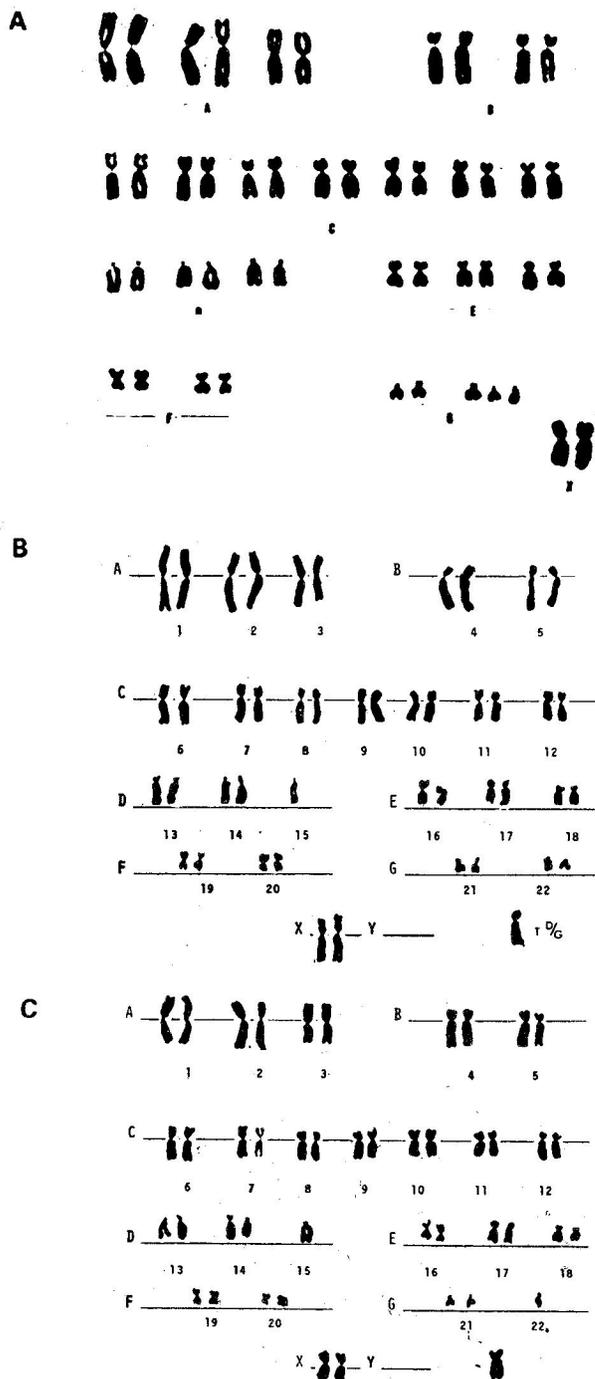


Figura 3. Cariotipos ordenados de células sanguíneas en mitosis. A. Mongolismo por trisomía libre en una niña, hay un total de 47 cromosomas por haber un G extra. B. Otra niña con mongolismo pero el G extra está fusionado a un D; aparecen en el ángulo inferior derecho señalados con T<sup>D</sup>/G (translocación D/G). C. Cariotipo materno con 45 cromosomas en donde los translocados (T<sup>D</sup>/G) forman uno solo.

ovocito quedó con 24 cromosomas por llevar 2 cromosomas 21 y no uno como ocurre normalmente. El espermatozoide trae su cromosoma 21 y por tanto el cigote va a presentar un total de 47 cromosomas por un 21 extra.

A propósito de la translocación en mongolismo cabe hacer notar que puede ocurrir entre los diferentes cromosomas o entre partes de ellos definiendo entidades clínicas que dependen de los cromosomas comprometidos. El mongolismo constituye la más común de las alteraciones cromosómicas; de cada 700 niños nacidos 1 es mongol<sup>16</sup>. Su forma de presentación es por trisomía libre (Figura 3A) y por translocación (Figura 3B). Este mal representa del 10-15% de los niños institucionalizados; el 96% de los casos es por trisomía libre y se presenta más frecuentemente cuando la madre está por encima de 35 años, no habiéndose demostrado lo mismo con la edad paterna<sup>17,18</sup>. La relación con la edad materna sugiere que hay algún factor que actúa en las mujeres predisponiéndolas a fallas de disyunción (segregación en anafase) en la ovogénesis; este factor bien podría ser el gran retardo en la finalización de la meiosis que presentan los ovocitos hasta que no sean fecundados. Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de que el error ocurra en la embriogénesis temprana del cigoto.

Ocho a 9% de mongoles nacidos de madres menores de 30 años de edad presentan la translocación mientras que solamente la presentan el 1-2% de hijos mongoles cuyas madres son mayores de 30 años<sup>18</sup>.

Un problema genético que frecuentemente se consulta es acerca de si el siguiente hijo vendrá también afectado: de acuerdo a lo expuesto en las líneas anteriores el riesgo depende de los cariotipos del hijo afectado, de su esposo y de ella misma y desde luego la historia familiar respectiva del síndrome.

El siguiente cuadro, basado en los datos de Carter y McCarthy<sup>16</sup> con ligeras modificaciones da una idea del riesgo de tener hijos con síndrome de Down para diferentes edades de la madre en cualquier embarazo o después del nacimiento de un mongol.

Cuadro 1.

| Edad materna     | Probabilidad de que el niño sufra de mongolismo |                                     |
|------------------|---|-------------------------------------|
|                  | En cualquier embarazo                           | Después del nacimiento de un mongol |
| -29              | 1 en 3000                                       | 1 en 1000                           |
| 30-34            | 1 en 600  | 1 en 200                            |
| 35-39            | 1 en 280  | 1 en 100                            |
| 40-44            | 1 en 70   | 1 en 25                             |
| 45-49            | 1 en 40   | 1 en 15                             |
| Todas las madres | 1 en 665  | 1 en 200                            |

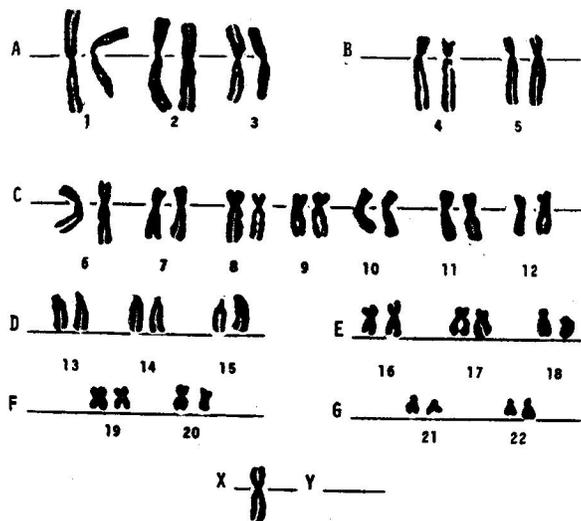


Figura 4. Cariotipo ordenado de un linfocito en mitosis. El cromosoma X faltante responde al cuadro clínico de la paciente con Síndrome de Turner. Los demás grupos cromosómicos son normales.

Se observa con claridad como el aumento de la edad materna incide en la aparición de mongolismo, debido a la asociación entre el mongolismo por trisomía libre, el más frecuente, con la edad materna.

El riesgo de que el mongolismo se presente en otros hijos es elevado si la madre es portadora de una translocación D/G o G/G; corre el peligro de 1 en 3 de tener un hijo afectado en cualquiera de sus embarazos. En cambio si el hijo tiene una trisomía libre y los padres no son portadores de translocación, el riesgo es el descrito en el Cuadro. En este último caso no hay razón para aconsejar el demorar varios años el tener otro hijo, en caso que la pareja así lo deseara.

2. **Síndrome de Turner:** El cariotipo ha revelado que las mujeres afectadas por este síndrome presentan 45 cromosomas siendo el faltante un X. En la Figura 4 se ilustra un cariotipo de una mujer con el síndrome en donde los cromosomas son normales pero el complemento sexual carece de un X. De ahí que se le llame también como 45, XO.
3. **Síndrome de Klinefelter:** El cariotipo de la Figura 5 corresponde a un individuo que presenta 47 cromosomas por haber un X extra que define el síndrome. Este síndrome se reconoce también como 47, XXY.
4. **Mosaicismo:** Por mosaicismo cromosómico se entiende la existencia de 2 o más complementos cromosómicos en las células de una persona. Se habla del fenómeno cuando al estudiar por ejemplo linfocitos en algunos de ellos el cariotipo revela 46 cromosomas y en otros 47 cromosomas. Un turner, un Klinefelter o un mongolismo, entre otros ejemplos, serían difíciles de identificar clínicamente si se presentaron en estado de mosaicos y



Figura 5. Cariotipo ordenado de un linfocito en mitosis. Corresponde a un paciente con Síndrome de Klinefelter con presencia de un cromosoma X extra siendo el complemento cromosómico total de 47, y el sexual XXY.

desde luego, si los complementos cromosómicos alternantes en cada uno son normales el pronóstico será mucho más favorable. El siguiente ejemplo demuestra con toda claridad como el cariotipo pudo revelar un estado de mosaicismo que en una señora produjo esterilidad. La Figura 6 corresponde a 3 cariotipos armados de 3 linfocitos tomados de sangre periférica<sup>12</sup>. En A el número de cromosomas es normal, 46 y el complemento sexual es XX. En B el complemento sexual está afectado por haber 3C (trisomía X) y en C sólo hay un X. En este caso podría esperarse que los complementos XX tuvieran un mayor porcentaje de incidencia frente a los otros 2 pero no fue así.

La razón de esta situación, como en otros tantos, tiene su explicación en fallas de disyunción (separación) de los cromosomas en los primeros estadios embrionarios.

#### INDICACIONES MAS IMPORTANTES PARA EL ESTUDIO CROMOSOMICO

Además de los ejemplos descritos, se resumen a continuación las indicaciones más frecuentes.

##### Anormalidades Congénitas

Mongolismo, trisomía D y trisomía 18 constituyen 3 síndromes claramente determinados por defectos cromosómicos. La forma más precisa de reconocerlos no es exactamente el examen clínico sino la evaluación cromosómica<sup>12,19</sup>. El mongolismo constituye la más común de las 3 alteraciones.

cromosómica bien sea numérica o estructural<sup>20</sup>

### Esterilidad

Aunque las causas que la originan son de diversa naturaleza y por lo mismo es necesario acudir para su estudio a múltiples pruebas, la evaluación cromosómica debe realizarse como parte integral del estudio. Se encuentran alteraciones reproductivas en muchas personas por causas que comprometen directamente a los cromosomas no sólo por su exceso o deficiencia numérica sino también por daños o rupturas minúsculas (deleciones, translocaciones)<sup>1,12</sup>. En muchos casos, la esterilidad puede ser marcada aún en ausencia de estigmas clínicos mínimos.

### Aborto

Es evidente que las aberraciones cromosómicas no sólo numéricas sino estructurales constituyen un factor mucho más importante de lo que se cree en la etiología del aborto. Un 15% o más de las concepciones se pierden y de éstas un 22% se asocian con cariotipos anormales sobre todo en el primer trimestre del desarrollo<sup>21,22</sup>. Tseunghi<sup>23</sup> encontró que en 77 parejas estudiadas por aborto recurrente sin causa aparente un 3.25% presenta translocaciones frente a un 0.4% en la población adulta normal. El mismo autor encontró microanomalías cromosómicas en un 7.79% frente a un 2.6% de la población general.

En un número grande de mujeres que son referidas a nuestro laboratorio por aborto habitual se ha encontrado un componente cromosómico que va desde pequeñas rupturas hasta mosaicismos normal/trisomía E (46,XX/47,XX,E+)<sup>12</sup>. Por otro lado, existe una alta incidencia de cariotipos anormales en abortos recurrentes aunque no siempre la alteración cromosómica es la misma atribuyéndose al fenómeno a una tendencia familiar hacia la no disyunción (repartición no equitativa de cromosomas en meiosis)<sup>23</sup>.

### Intersexualidad

En los diferentes estados intersexuales, después de 5 ó 6 años el niño declarado como niña, aunque sea biológicamente varón ya no cambiará de identidad sexual y las intervenciones practicadas para armonizar la anatomía de sus genitales externos con el sexo gonadal son más peligrosos y traumatizantes que útiles. En recién nacidos la presencia de genitales externos ambiguos ofrece gran dificultad en la determinación del sexo. En estos casos los frotis de mucosa bucal aun cuando útiles no son diagnósticos ya que la prueba (cromatina sexual) demuestra solamente el cromosoma X no el Y. Y precisamente, el sexo normalmente está determinado por la presencia en hombres y la ausencia en mujeres del cromosoma Y. Así las cosas, la forma más precisa de conocer el sexo cromosómico para definir la conducta a seguir consiste en utilizar el cariotipo<sup>12</sup>.

### Radiaciones

La irradiación produce rupturas y cambios en los cromosomas

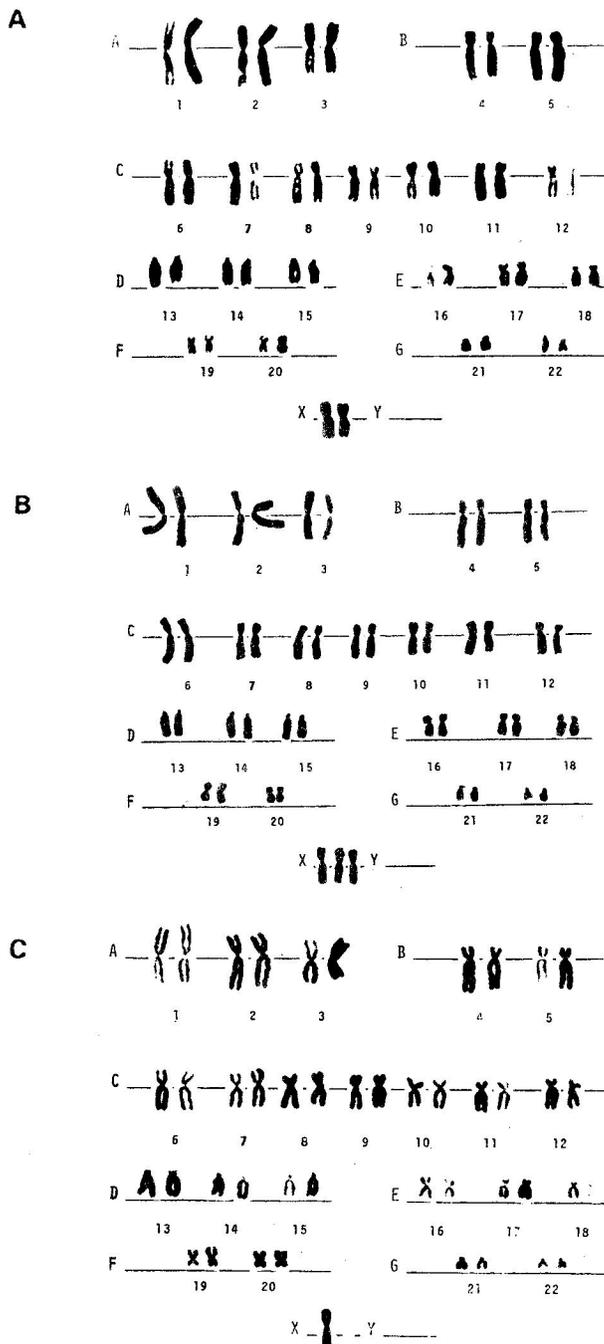


Figura 6. Un ejemplo de mosaicismo cromosómico en una mujer. Los cariotipos se armaron de 3 células sanguíneas en mitosis. En A cariotipo normal con 2 cromosomas X; en B y C cariotipos anormales por presentar trisomía y monosomía X respectivamente. El trastorno más destacado en esta mujer es su esterilidad.

### Amenorrea primaria

En los pacientes que presentan esta alteración es conveniente tan pronto se verifique un análisis cromosómico ya que un 30% de ellos deben su defecto a una alteración

somas<sup>6</sup> y esto es detectable a través del cariotipo.

Convendría investigar qué efecto posible podrían ocasionar, por ejemplo, la desnutrición, las enfermedades crónicas, el uso habitual de alucinógenos, en la aparición de trastornos cromosómicos. Como sea que esto ocurra o no la mejor forma de investigarlo deberá hacer uso del cariotipo.

#### Diagnóstico Intrauterino

Los embriones en los cuales se crea que existe algún trastorno cromosómico pueden ser evaluados a través de las células presentes en el fluido amniótico. Debe incluirse dentro del grupo de madres a evaluar aquellas con más de 35 años de edad, madres portadoras balanceadas de una translocación y que aparentemente son normales y madres con historia de anomalía cromosómica en partos anteriores, o con historia familiar de dichas anomalías<sup>6</sup>.

La técnica permite averiguar el sexo del feto, desde luego no como simple curiosidad de los padres sino cuando se sospecha una alteración ligada al cromosoma X.

#### Aplicación médico-legal

En este caso, como prueba citogenética, el análisis de la sexocromatina puede encontrar aplicación ocasional al intentar determinar el sexo de un individuo de quien se han obtenido fragmentos de tejido. Tales fragmentos pueden ser porciones desmembradas, partículas adheridas a objetos abrasivos y a raspado de uñas de sujetos sospechosos de asalto o de víctimas. Este examen puede ser útil como eslabón en una cadena de pruebas<sup>20</sup>.

#### Leucemia

Algunas anomalías cromosómicas se han encontrado en leucemia y por lo menos en 2 de ellos hay compromiso de un cromosoma del grupo G. En muchos casos de leucemia granulocítica crónica se ha encontrado un cromosoma 21 que ha sufrido pérdida de gran parte de su brazo largo (se le llama cromosoma filadelfia Ph.)<sup>24</sup>. En algunos casos de leucemia linfocítica crónica se ha visto un cromosoma 21 con un brazo corto roto (se le llama cromosoma Christchurch Ch)<sup>25</sup>.

La existencia de estos cromosomas podría constituir una señal específica de las células leucémicas de individuos con estos tipos de leucemia. La diferenciación de estas condiciones, particularmente en pacientes viejos puede constituir un problema; si el cariotipo muestra la anomalía enunciada con seguridad indicará el curso terapéutico a seguir. A la lista anterior de alteraciones se adicionan innumerables situaciones que indistintamente presentan trastornos físicos, orgánicos y mentales pero que no se describen como entidades clínicas definidas.

#### COMENTARIOS GENERALES

En asesoría genética hay dos causas generales de errores cromosómicos que deben tenerse en cuenta: las transloca-

ciones y la no disyunción espontánea pero familiar.

Si al hacer una investigación citológica se encuentra una translocación, hay que advertir a los miembros de la parentela sobre la posibilidad de que algunos de ellos sean portadores de la translocación, con la posibilidad de que se les pueda indicar el riesgo de que sus hijos nazcan con anomalías. Algunos padres en esta situación podrían elegir la esterilización y la adopción de hijos; otros seguramente desconocerán la advertencia y engendrarán más hijos. Si el hombre es el portador, en varios países anglosajones se recurre a inseminación artificial.

En cuanto a las no disyunciones el consejo debe manejarse con más cautela por cuanto es un fenómeno que ocurre al azar pero se puede precisar si se tiene una historia familiar lo más completa posible mediante la cual se descubra el posible factor familiar causante de la no disyunción.

El diagnóstico genético prenatal puede constituir un avance médico mayor solamente si la terapia se puede dar una vez hecho el diagnóstico. Eventualmente y ocasionalmente, esto puede ser terapia prenatal para el feto como se ha sugerido en el síndrome de Hurler, pero la sociedad debe agradecer y aceptar que la terapia es para la familia, aunque a veces esto signifique abortar. Si un desorden inevitablemente causará incapacidad física o mental, la alternativa del aborto terapéutico podría ser legítimamente útil<sup>26</sup>.

Finalmente, cuando en los programas de asistencia social, de salud pública, de control de población, de retardo mental o de defectos congénitos, etc., se incrementa el uso de la evaluación cromosómica oportuna se reconocerá en su empleo un medio a través del cual se eviten o disminuyan muchas de las alteraciones de orden genético que afligen a la comunidad.

#### AGRADECIMIENTOS

Deseo dar mis agradecimientos a la señorita Rose Mary Cuéllar y a la señora Myriam Ulloa de Peña por su asistencia técnica en este trabajo.

#### SUMMARY

Chromosome evaluations have become common practice in the study of mental and organic lesions. This paper describes the normal cariotype and some of the more frequent chromosome alterations like mongolism in its two forms, Klinefelter and Turner syndromes, etc. The more frequent and useful indications are summarized.

## REFERENCIAS

1. Lubs, H. A. y Ruddle, F. H.: Chromosomal abnormalities in the human population: Estimation of rates based on New haven Newborn Study. *Science*, 169: 495-497, 1970.
2. Tsenghi, C.: Chromose studies in couples repeated spontaneous abortions. *Obstet Gynecol* 47: 463-368, 1976.
3. Thompson, H.: Abnormalities of the autosomal chromosomes associated with human disease: selected topics and catalogue. *Amer J Med Sc* 250: 140/717-156/734, 1965, issue 251: 112/706-141/735, 1966.
4. Reisman, L. E. y Matheny, A. P.: Genetics and counseling in medical practice. The C.V. Mosby Co. St. Louis, 1969.
5. Tjio, J. H. y Levan, A.: The chromosome number of man. *Hereditas*, 42: - , 1956.
6. Teplitz, R. L.: Laboratory contributions to human cytogenetics. *JAMA* 236: 376-378, 1976.
7. A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes Internationally agreed Denver system. *Ann Hum Gen* 24: 319-326, 1960.
8. Moorehead, P. S., Nowell, P. C., Mellman, W. J., Battips, D. M. y Hungerford, D. A.: Chromosome preparation of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res*, 20: 613-616, 1960.
9. Yunis, E.: Técnicas de citogenética. Cultivo de fibroblastos obtenidos por biopsia de piel. Método para análisis cromosómico. Universidad Nacional, 1967.
10. Lisgar, F., Gertner, M., Cherry, S., Hsu, L. y Hirschhorn, K.: Prenatal chromosome analysis. *Nature*, 225: 281-282, 1970.
11. Solomon, I. L., Hamn, C. W. y Green, O. C.: Chromosome studies on testicular tissue cultures and blood leukocytes of a male previously reported to have no Y chromosome. *The New Eng J Med* 271: 586-592, 1964.
12. Datos de Laboratorio.
13. Birth Defects. Paris Conference. Standarization in human cytogenetics. VIII, 7, 4-16, 1972.
14. German, J.: The patterns of DNA syntesis in the chromosomes of human blood cells. *J Ceel Biol* 20: 37, 1964.
15. Junis, J. J., Kook, E. B. y Mayer, M.: DNA replications analysis in identifying the cytogenetic defect in Down's (Mongolism). *Lancet* 1: 465- , 1965.
16. Carter, C. y McCarthy, D.: Incidence of mongolism and its diagnosis in the newborn. *Brit J Soc Med* 5: 83-90, 1951.
17. Penrose, L. S.: Mongolism. *Brit Med Bull* 17: 184-189, 1961.
18. Breg, W. R.: Autosomal abnormalities, Mongolism (Down's Syndrome) En Gardner, L. I. (Edit.) Endocrine and genetic diseases in the chilhood (1969 pp. 608-631). W. B. Saunders, Co. Philadelphia and London.
19. Pradilla, F. A.: Consideraciones generales sobre Citogenética, 1969.
20. Eggen, R. R. : Manual para trabajos en Citogenética. Editado por la American Society of Clinical Pathology San Diego, California, 1964.
21. Carr, D. H.: Chromosome studies in spontaneus abortions. *Obstet Gynec* 26: 308-326, 1965.
22. Micamo, K.: Anatomic and chromosomal anomalies in spontaneus abortions. *Amer J Obst and Gyn* 196: 243-254, 1970.
24. Schmidt, R., Nitowsky, H. M. y Dar, H.: Cytogenetic studies in reproductive Loss. *JAMA* 236: 369-375, 1976.
25. Thompson, J. S. y Thrompson, M. V.: *Genética Médica* 10 Ed. Salvat 1968.
26. Neu, R. L. y Kajii, T.: other autosomal abnormalities. En Gardner, L. I. (Edit.) Endocrine and genetic disease in the chilhood (1969, pp. 652-667) W. B. Saunders, Co. Philadelphia and London.
28. Littlefield, J. W.: Prenatal diagnosis and therapeutic abortion. *New Engl J Med* 280: 722-723, 1969.

Asomeva contribuye a la publicación del Acta Médica del Valle como parte de su campaña de Educación continuada de sus afiliados.