

Enfoque de los principales factores causales en los trastornos reproductivos

Approach of the main causal factors in reproductive disorders

MSc. Anduriña Barrios Martínez, Dr. C. Luis Alberto Méndez Rosado

Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

RESUMEN

Los trastornos de la reproducción pueden ser causados por esterilidad, que es la incapacidad de concebir en la mujer y de fecundar en el hombre, o por infertilidad que es la falta de descendencia por el aborto repetido y/o habitualmente la muerte del recién nacido. En esta revisión se abordan las principales causas de los trastornos de la fertilidad y se enfocan los factores genéticos que influyen, dentro de estos los cromosómicos. Los estudios de las parejas con trastornos reproductivos deben ser enfocados por un equipo médico multidisciplinario para conocer origen, realizar pronóstico y brindar la opción reproductiva según corresponda.

Palabras clave: infertilidad, esterilidad, citogenética.

ABSTRACT

Reproductive disorders may be caused by sterility, which is the inability to conceive in women and the inability to fertilize in man, or by infertility which is the lack of children by repeated abortion and / or death usually newborn. This review will address the main causes of fertility disorders and influencing genetic factors within

this chromosomal focus. Studies of sexual couples with reproductive disorders need to be addressed by a multidisciplinary medical team to know causes, conduct, and provide prognostic reproductive choice accordingly.

Keywords: infertility, sterility, cytogenetics.

INTRODUCCIÓN

Dentro del campo de la salud reproductiva, los trastornos de la fertilidad implican una deficiencia que no compromete la integridad física del individuo, ni amenaza su vida, sin embargo, esta deficiencia puede tener un impacto negativo sobre el desarrollo de este, provocando frustración, porque se considera tener hijos como un objetivo de vida.¹

Aproximadamente el 15 % del total de los matrimonios no tienen hijos. Se incluyen en esta tasa tanto a las parejas que desean o no descendencia, además a las parejas que inician las relaciones sexuales tardíamente. Por lo tanto, aproximadamente el 10 % de los matrimonios o parejas que desean tener hijos y están en edad reproductiva no tienen descendencia.^{1,2}

Numerosos estudios se han realizado en parejas o individuos con problemas reproductivos, estos varían según el área geográfica estudiada, de acuerdo a los factores causales, aunque no hay evidencias de estudios poblacionales que sugieran mayor incidencia de parejas infértiles.^{1,3-6}

Desde el punto de vista ginecobstétrico se tiene en cuenta en primer lugar la edad promedio a la cual la mujer desea tener descendencia, en segundo lugar las alteraciones en la calidad del semen por malos hábitos como el tabaquismo y abuso del alcohol; en tercer lugar los cambios en la conducta sexual, como aumento en el número de parejas sexuales, exponiéndolas a una mayor incidencia de enfermedades de transmisión sexual y por último la eliminación de los tabúes sobre fertilidad. Todo esto conlleva a que las parejas acudan más frecuentemente a las consultas especializadas.⁷

Para conocer las causas probables de fracaso de un embarazo se debe realizar un estudio metódico a las parejas que consultan por trastornos reproductivos. Alrededor del 10 % de las parejas tienen problemas en la reproducción, los cuales pueden resultar por causas ginecobstétricas endocrinológicas, inmunológicas y genéticas.⁸

En la mitad de los casos los factores causales se identifican en mujeres, 30 % en varones, en 1 de cada 10 casos existen factores múltiples que afectan ambos sexos y en el 10 % restante de todas las parejas no es posible identificar una causa específica.⁹

Los factores genéticos desempeñan un importante papel en la reproducción humana. Los hallazgos cromosómicos constituyen una de las causas principales de origen genético. Dentro de estas se destacan tanto las anomalías numéricas, estructurales, así como las variantes citogenéticas.¹⁰

Se estima una prevalencia de anomalías cromosómicas de alrededor de uno por cada 500 recién nacidos. Dentro de las anomalías citogenéticas, están las translocaciones balanceadas presentes en los individuos portadores con fenotipo normal, pero estos pueden presentar un riesgo aumentado de producir gametos no balanceados y consecuentemente problemas de esterilidad o infertilidad.¹¹

Por todo lo antes expuesto los autores se propusieron describir las principales factores causales en los trastorno de la fertilidad.

DESARROLLO

La fertilidad es la capacidad de reproducción que tienen los organismos vivos. Los trastornos reproductivos constituyen grupos heterogéneos que incluyen falla en la concepción, pérdida fetal repetida y nacimientos de hijos con malformaciones. Alrededor del 10 % de las parejas tienen trastornos reproductivos, los cuales pueden resultar por causas ginecobstétricas, endocrinológicas, inmunológicas y genéticas.¹²

En la literatura hispana, la definición de la palabra esterilidad es "la dificultad de lograr un embarazo", en cambio, el término infertilidad se define cuando "se desarrolla el embarazo pero es interrumpido involuntariamente en algún momento"; por lo tanto es utilizado como sinónimo de pérdidas recurrentes de embarazo.¹

Por el contrario, en la literatura inglesa el término infértil se refiere a la pareja que no logra alcanzar un embarazo, ya sea por la imposibilidad de que la mujer quede embarazada mediante medios naturales (esterilidad), o cuando existen posibilidades pero el embarazo no ocurre (subfertilidad), o si el embarazo efectivamente se desarrolla, pero no culmina con el nacimiento de un recién nacido vivo.

La población fértil es definida como la de aquellas mujeres que quedan embarazadas después de un tiempo razonable de relaciones sexuales regulares.¹

FACTORES GINECOBSTÉTRICOS

Desde el punto de vista obstétrico, el estudio de la pareja infértil siempre se ha enfocado, considerando diferentes factores: el ovulatorio (presente en alrededor 20 % de las parejas), el útero-tubárico-peritoneal (se observa en aproximadamente 30 % de las parejas), el de migración del semen (10 % de los casos) y el masculino (30 % de las parejas). Cerca del 40 % de todas las parejas presentan una combinación de factores, y aproximadamente el 15 % no evidencia ninguna alteración objetiva que conduzca a diagnóstico definido.^{1,2}

El factor ovulatorio que resume el desarrollo, maduración y la ruptura adecuada del folículo está presente en alrededor del 20 % de las parejas. El factor útero-tubárico-peritoneal incluye el estudio de la integridad tubárica, la cavidad uterina y la presencia de adherencias pélvicas que comprometan la anatomía del aparato genital femenino. Este factor se observa aproximadamente en el 30 % de las parejas.

La endometriosis es una afección que coexiste con infertilidad o sin ella y tiene una alta incidencia en pacientes con trastornos reproductivos (48 %). Si lo hace puede estar afectada la calidad de la ovulación, junto con la estructura y permeabilidad de los oviductos debido a adherencias e implantes.¹³

El factor de migración espermática incluye estudio de la relación entre moco cervical y los espermatozoides. Las alteraciones en estas variables encierran una reducción en el número y la motilidad de los espermatozoides y su desplazamiento dentro del moco cervical, los cuales son prerrequisitos para llegar a las trompas y fertilizar el óvulo. Esta situación ocurre aproximadamente en el 10 % de los casos con semen normal.¹⁴

En el factor masculino también incluye el estudio del semen. Se sabe que varias afecciones provocan alteraciones en la calidad y cantidad en la muestra de espermatozoides; entre estas causas se destacan: varicocele, infecciones genitales, traumatismo, cirugías, disfunciones y sustancias tóxicas, que ocurren en el 30 % de los individuos masculinos.¹⁵

Alrededor del 40 % de las parejas que consultan por problemas reproductivos presentan habitualmente una combinación de factores, es decir, un factor femenino combinado con trastorno masculino.¹

FACTORES INMUNOLÓGICOS Y ENDOCRINOS

Las respuestas inmunes entre algunos tejidos, en los aparatos reproductores de la mujer y el hombre pueden ser otra categoría a tener en cuenta. Está bien establecido que tanto los hombres como las mujeres pueden desarrollar anticuerpos que reaccionan contra los espermatozoides, denominados anticuerpos antiespermáticos que interfieren en la fertilidad.¹⁶

La incidencia de estos anticuerpos es de 9 % en el hombre infértil y del 13 al 15 % en la mujer infértil, se pueden localizar adheridos a los espermatozoides en el plasma seminal y en el moco cervical, fluidos genitales y sangre en el hombre y la mujer, respectivamente. La autoinmunidad femenina y masculina son temas debatidos, en la primera está relacionado con la presencia de anticuerpos contra componentes del tejido ovárico y en la segunda se refiere a los anticuerpos contra los espermatozoides.¹⁶

Entre las afecciones predominantes ocupa el primer lugar el síndrome de los ovarios poliquísticos, que afecta del 5 % al 10 % de las mujeres en edad de procrear. Por la disovulación frecuentemente asociada a este síndrome, la fertilidad se encuentra disminuida. Para remediar esta disovulación pueden aplicarse medidas terapéuticas simples; la primera de ellas es un tratamiento metabólico en caso de sobrepeso. La otra afección frecuentemente causal es la hiperprolactinemia, cuyo tratamiento está bien codificado con los agonistas dopaminérgicos.¹⁷

Las amenorreas hipotalámicas funcionales, en relación con una restricción alimentaria, y los demás casos infrecuentes de hipogonadismo hipogonadotropo pueden tratarse mediante la administración con bomba pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas. En cambio, ante el diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura, que afecta a alrededor del 1 % de las mujeres, el pronóstico sobre la fertilidad es sombrío. La única técnica que aumenta las posibilidades de embarazo es la donación de ovocito, compleja desde los puntos de vista ético, humano y técnico.¹⁷

Descubrimientos recientes de nuevas moléculas han permitido comprender mejor la fisiopatología de la amenorrea hipotalámica funcional y el espaciamiento de las pulsaciones secretoras de la GnRH. Así mismo, la demostración de nuevas mutaciones genéticas ha reducido la proporción de casos de hipogonadismos hipogonadotropos congénitos idiopáticos y ha ayudado a explicar algunas situaciones de insuficiencia ovárica prematura. Por último,¹⁷ la edad de la mujer es uno de los factores importantes al evaluar una pareja con problemas de fertilidad. El deseo de quedar embarazada a los 40 años no solo implica una baja posibilidad de éxito, sino también un aumento del riesgo de padecer dolencias maternas del embarazo como preeclampsia, hipertensión y diabetes, al igual que anomalías cromosómicas fetales y pérdidas de embarazo. La declinación de la fertilidad femenina comienza a los 30 años y se hace más pronunciada a los 40 años.¹⁸

La posibilidad de un embarazo a los 40 años de edad es del 50 % respecto a mujeres más jóvenes, mientras que la incidencia de abortos espontáneos se duplica o triplica. Fundamentalmente el efecto negativo que tiene la edad sobre el óvulo es que lo hace ineficaz para completar la primera división meiótica normal y tal vez comenzar en forma adecuada la segunda meiosis.¹⁹

La alta incidencia de trastornos durante la disyunción cromosómica del óvulo podría ser el resultado de una falla intrínseca en la división celular o de envejecimiento citoplasmático como el que resulta de una disminución de la actividad de síntesis de energía de los mitocondrias.¹⁹

La depleción folicular de la reserva folicular o *pool* establecido en el ovario fetal comienza en el séptimo mes de vida uterina. Por lo tanto, el número de folículos disponibles en la semana 20 de la gestación es de aproximadamente $6-7 \times 10^6$ mientras que en el nacimiento es de aproximadamente $1,2 \times 10^6$. Al llegar a la pubertad esta cifra disminuye a 300 000.

La cantidad de ovocitos que dispone una mujer a una edad en particular, depende del equilibrio entre ovocitos en el 5to. mes de vida intrauterina y la proporción de ovocitos perdidos a lo largo de la vida debido a la apoptosis, o como consecuencia de causas externas que pueden disminuir la reserva ovárica.¹⁷

Esto significa que además de la edad, otros factores afectan la disponibilidad folicular, como problemas genéticos que incluyen anomalías cromosómicas, enfermedades autoinmunes, tabaquismo, cirugías de ovario, endometriomas, quimioterapia, adherencia pélvica, exposición a *Chlamydia* y otros.¹⁶

GENÉTICA Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

Se ha descrito que las causas genéticas son importantes en los trastornos reproductivos, tanto en hombres como en mujeres. Hay algunas causas con un patrón bien definido de alteraciones puramente genéticas y otras con participación de genes múltiples.¹

Diferentes alteraciones de los genes podrían incidir en la reproducción femenina, entre las que se destacan, mutaciones génicas en el cromosoma X, mutaciones de los genes en las hormonas esteroideas sexuales, en los esteroides suprarrenales y en los receptores hormonales nucleares.

Entre los factores génicos en el cromosoma X se encuentra la delección del gen ZFX asociado con un acortamiento de la vida reproductiva porque simula una insuficiencia ovárica temprana. Mutaciones del gen *Kal*, del síndrome de *Kallman*

repercute en la funcionalidad normal del hipotálamo, el cual no produce la hormona peptídica GnRH, que estimula la secreción de las hormonas FSH y LH estimuladoras de las gonadotropinas.

Las mutaciones en los genes que codifican varios factores involucrados en la síntesis de las hormonas esteroideas sexuales pueden provocar infertilidad. Por ejemplo: StAR que proporciona la proteína responsable del transporte de colesterol en la membrana interna mitocondrial.²⁰

Las mutaciones genéticas que codifican para la síntesis de los esteroides suprarrenales influyen en la fertilidad. Estos incluyen citocromos P450 C21 (gen CYP 21) y P450 C11 (genes CYP 11 B1).²¹

Las siguientes mutaciones génicas son efectivas en los receptores hormonales nucleares: Sf1 que está involucrado en el desarrollo y la diferenciación del aparato reproductor, DAX-1, que es la causa de hipoplasia adrenal congénita y genes de los receptores de estrógenos y de receptores de andrógenos.

Los defectos de un único gen que generan esterilidad masculina son debidos a mutaciones en un alelo o en dos alelos en el mismo locus. La herencia del defecto puede ser recesiva o dominante. La falla del gen puede afectar la espermatogénesis o el transporte de los espermatozoides o a los espermatozoides y estos se corresponden a factores testiculares, posttesticulares y espermáticos respectivamente.²¹

Las mutaciones del gen regulador transmembranal de la fibrosis quística (CFTR) ubicado en el brazo largo del cromosoma 7(q31.2), que regula la conductancia a través de la membrana epitelial, provoca la agenesia bilateral de los conductos deferentes en los pacientes fibroquísticos y, por tanto, puede causar infertilidad, entre otros síntomas.^{10,22}

Otras mutaciones por ejemplo en el brazo corto del cromosoma 1 y en el brazo largo del cromosoma 19 producen atrofia testicular y espermatozoides inmóviles, lo cual provoca trastorno severo en la reproducción masculina.¹⁰

El síndrome de insensibilidad a los andrógenos produce amenorrea o infertilidad, es una alteración que obstaculiza la acción de los andrógenos circulantes y constituye un trastorno recesivo ligado al cromosoma X.

Algunos pacientes con síndrome de *Usher*, enfermedad autosómica recesiva que causa sordera y ceguera hereditaria, pueden presentar degeneración del axonema espermático que produce inmovilidad total de los espermatozoides.

Causas cromosómicas

En los estudios de trastornos de la fertilidad es preciso realizar estudios citogenéticos. Las anomalías cromosómicas tienen una incidencia de uno en 500 en la población general. Los estudios llevados a cabo en individuos con infertilidad o esterilidad han revelado notables variaciones en la frecuencia de aberraciones cromosómicas. Esto puede deberse a diferentes criterios de selección para el estudio citogenético, y al mayor o menor grado del control sobre las variables ambientales, tales como infecciones, y el momento en que se realiza el estudio en estos individuos.²³

Los resultados de 46, XX y 46, XY constituyen la forma de representar los individuos femenino y masculino, respectivamente, que no presentan alteración citogenética. Sin embargo, en estos cariotipos normales ocasionalmente es posible detectar variaciones en la morfología o en la tinción de los cromosomas, denominadas polimorfismos cromosómicos o variantes cromosómicas.²⁴

Estos polimorfismos citogenéticos fueron definidos en 1985 por *Therman* como variantes estructurales en determinadas zonas del ADN que están descritas en la población y no tienen efecto o traducción fenotípica y aparecen con una frecuencia de al menos 1%.^{19,25}

Los polimorfismos más frecuentes incluyen las regiones heterocromáticas del brazo largo del cromosoma Y y las regiones pericéntricas de los cromosomas 1, 9 y 16.²⁶

Los defectos citogenéticos pueden ser del tipo de aberraciones numéricas, en las cuales el componente cromosómico normal de 46 está alterado por defecto o por exceso, o estructurales, que implican cambios en la secuencia lineal de los genes sobre los cromosomas.²⁷

Entre las anomalías numéricas más frecuentes, asociadas a infertilidad se encuentran las de los cromosomas sexuales, tanto en hombres como en mujeres.

Las anomalías del cromosoma X en mujeres se manifiestan desde la aneuploidias de un cromosoma X (45, X) hasta deleciones parciales de uno de los brazos, así como isocromosomas brazos largos y mosaicos con combinaciones de estas anomalías. Esto puede producir diferentes manifestaciones clínicas, en las cuales se incluyen infertilidad o esterilidad.²⁸

De las aberraciones numéricas sexuales en los hombres, se destaca la anomalía del Síndrome de Klinefelter 47, XXY, la cual fue la primera descrita en la literatura y puede ser pura o en mosaico. Tiene una incidencia de uno en 1 000 nacidos vivos y uno en 300 fetos de abortos espontáneos.¹⁰

La frecuencia del Síndrome de Klinefelter en los hombres estériles es aproximadamente de 1 % a 2 %, pero en la población azoospermica es de 7 % a 13 %. Los individuos que padecen de este síndrome manifiestan un fenotipo normal hasta la pubertad, una vez alcanzada esta etapa del desarrollo manifiestan atrofia testicular bilateral con consistencia firme. Por lo tanto, estos individuos son estériles con azoospermia severa u oligospermia.¹⁰

Dentro de las anomalías estructurales asociadas a trastornos reproductivos se destacan las translocaciones balanceadas, las cuales se describen como intercambio de segmentos de ADN entre dos cromosomas, generalmente no homólogos. Estas se clasifican en: translocaciones robertsonianas y recíprocas.²⁷

Las primeras, conocidas como de fusión centroméricas, ocurren entre cromosomas acrocéntricos y consisten en ruptura a nivel del centrómero con reparación fusionando centrómeros o compartiendo, uno y las del tipo recíproca que involucran a cualquier cromosoma.²⁷

Un individuo portador de este defecto presenta teóricamente todos sus genes. Sus manifestaciones no pueden ser detectadas por el simple examen físico, a menos que en los puntos de ruptura se pierda algún segmento, o incluso algunas bases importantes en la estructura de algunos genes que puedan expresarse en el fenotipo del individuo portador. Sin embargo, cuando el individuo portador de este

tipo de rearreglo llega a su edad reproductora puede presentar fallas reproductivas.²¹

Esto se debe a que en el fenómeno de apareamiento de los cromosomas homólogos en la profase de la meiosis I, los cromosomas involucrados forman tétradas en las cuales contactan los segmentos homólogos pero que en la metafase I se separan de diferentes formas, de modo tal que generan con alta frecuencia gametos con aberraciones cromosómicas no balanceadas.²¹

Las formas diferentes de separación de la tétrada en anafase I pueden dar lugar a segregaciones diferentes, del tipo 2:2; 3:1 y 4:0, es decir, viajan a los 2 polos de la célula 2 y 2; 3 y 1 o 4 y ninguno de los 4 cromosomas involucrados en las tétradas formadas por el producto de la translocación entre 2 cromosomas.²¹⁻²³

El tipo de segregación más frecuente es la 2:2, dentro de estas se encuentran las segregaciones alternas, adyacente 1 y adyacente 2. En la Alternativa los dos cromosomas no homólogos normales migran hacia un polo celular formando un gameto normal, mientras que los dos cromosomas no homólogos con segmentos translocados lo hacen hacia el otro polo celular formando un gameto portador de translocación balanceado. En este caso, la translocación balanceada puede transmitirse de generación en generación.²⁴

Las segregaciones adyacentes 1 y 2 originan gametos con genoma haploide no balanceado, dando lugar a duplicaciones o deleciones parciales de los cromosomas involucrados. Cuando se produce la fecundación con un gameto no afectado, el genoma del cigoto resultante puede presentar trisomías parciales o totales o monosomías.²⁴

Esto explica que los individuos afectados tengan historia de infertilidad, abortos espontáneos, o hijos con múltiples malformaciones. Los individuos con este tipo de aberraciones cromosómicas balanceadas pueden tener gametos normales o portadores balanceados de la translocación y por eso un defecto de este tipo tiene un carácter hereditario.²⁵

Se han reportado numerosos estudios sobre trastornos reproductivos donde las translocaciones balanceadas constituyen las anomalías cromosómicas estructurales más comunes.²⁶⁻²⁸

Además de las translocaciones, existen otras anomalías estructurales como las inversiones, las cuales consisten en rupturas y reparaciones invertidas del segmento cromosómico involucrado. Se clasifican en dos grupos: paracéntricas (si no incluyen al centrómero) y pericéntricas (si lo incluyen). Los individuos portadores de estos defectos no presentan pérdida "aparente" de material genético, pero su gametogénesis será anormal pues en el apareamiento de los cromosomas homólogos el contacto entre las secuencias de bases requiere acomodar el segmento invertido dando lugar a lo que se le denomina bucle de inversión.^{29,30}

Los gametos resultantes producto de la inversión al ser fecundados pueden tener alteraciones cromosómicas o no llegar a ser viables, por tanto los individuos portadores tienen historia de trastornos reproductivos.²⁸

El individuo con alguna aberración no balanceada como la deleción o duplicación expresa en su fenotipo alguna anormalidad y la severidad de este depende del cromosoma involucrado y la magnitud del defecto. Estas anomalías no solo afectan la reproducción sino también causan deficiencia mental y anormalidades anatómicas.^{27,30-32}

Se plantea que las deleciones del cromosoma Y pueden estar asociadas con infertilidad masculina. Aproximadamente el 10 % de los hombres con oligozoospermia y el 15 % de los pacientes con azoospermia genética presentan una deleción del factor de azoospermia (AZF), localizado en el brazo largo del cromosoma Y.^{10,33-35}

Numerosos estudios sobre problemas reproductivos señalan la presencia de anomalías cromosómicas. Al menos el 15 % de los embarazos reconocidos culminan con un aborto espontáneo y en el 50 % de los casos se debe a una anomalía cromosómica.^{4,8,36-41}

CONCLUSIONES

El diagnóstico de infertilidad, ya sea ginecológico, endocrino, inmunológico y genético, no exime de efectuar una valoración completa en el estudio a la pareja infértil. Por todo lo antes expuesto se puede plantear que los estudios de las parejas con trastornos reproductivos deben ser enfocados por un equipo médico multidisciplinario para conocer origen, realizar pronóstico y brindar la opción reproductiva según corresponda.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brugo OS, Chillik C, Kopelman S. Definición y causas de la infertilidad. Revista colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2003;54(4):228-48.
2. Salamanca F. Genética Humana. En: Citogenética e Infertilidad. 1ra. ed. México: Editorial Médica Panamericana; 1990. p. 198-189.
3. Torres E, Ecurra M, Rodríguez S. Prevalencia de cromosomopatías en parejas con trastornos reproductivos. Respyn. 2005;5.
4. Noceda G, Onofre A, Baéz R. Presentación de dos parejas con translocación recíproca balanceada y aborto recurrente que involucra al cromosoma 4. Respyn. 2005;5:10-8.
5. Nodar F, Brugo OS, Papier S. Birth of twin males with normal Karyotype after intracytoplasmic sperm injection with use of testicular spermatozooids from a non mosaic patient with Klinefelter's. Fertil Steril. 1999;71:1149-52.
6. Lacadena JR. Genética. 4ta. ed. Madrid: A.G.E.S.A; 1988. p. 1374.
7. Metzger D, Olive D, Stols G. Association of endometriosis and spontaneous abortion effect of control group selection. Fertil Steril. 1986;45:18-20.
8. Cohen B. The postcoital test. Infertility and reproductive medicine. Clini North Am. Philadelphia: Saunders; 1991. p. 317.
9. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mellows HJ. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1993.

10. Franks S. Diagnosis and treatment of anovulation. In: Hillier SG (ed). Ovarian endocrinology. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications; 1991. p. 227-38.
11. Robin G, Ferte-Delbende C, Prouts- Richard C, Karouz W, Dewaily D, Catteau-Jonard S. Infertilidad femenina de origen endocrino. EMC. Ginecología-Obstetricia. 2012; 48(4): 1-28.
12. Sauer M, Paulson R, Lobo R. A preliminary report on oocyte donation extending reproductive potential to women over 40. New Engl J Med. 1990; 323: 1157.
13. Cruz JR, Gindoff PR. Age and reproduction Reproductive Medicine Review. 1999; 7: 61-9.
14. Hardelin J. Xp22.3 deletions in isolated familial Kallman.s syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1993; 76: 27-91.
15. Mueller RF, Young ID. Emery´s Genética Médica. 10ma. edición en Español de Emery´s. Elements of medical Genetics. Marban; 2001.
16. Mickle JE, Macek M Jr, Fulmer-Smentec SB, Egan MM, Schwiebert E, Guggino W, et al. A mutation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene associated with elevated sweat chloride concentrations in the absence of cystic fibrosis. Hum Mol Genet. 1998; 7(4): 729-35.
17. Rowe PJ. WHO´s approach to the management of the infertile couple. In: Negro Vilar A, Isidori A, Paulson J, et al (eds). Andrology and Human Reproduction. MPP Serono Symposia Publications. New York: Raven Press; 1988. p. 219-309.
18. Thompson JS, Thompson MW. Genética Médica. 3ra ed. Barcelona: Masson; 1985. p. 90-91.
19. Therman E. Human Chromosome. Structure, Behavior, Effects. New York: Springer-Verlag; 1996. p. 34-47.
20. Thompson JS, Thompson MW. Genética Médica. 4ta. edición. Barcelona: Salvat; 1996. p. 90-100.
21. Lantigua A. Introducción a la Genética Médica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004. p. 20-24.
22. Gardner RJM, Sutherland GR. Variant Chromosomes and Abnormalities of No Phenotypic Consequence. In: Gardner RJM, Sutherland GR, editors. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 3rd. ed. USA: Oxford University Press; 2004. p. 233-48.
23. Verma RS. Heterochromatin: molecular and structural aspects. New York: Cambridge University Press; 1988. p. 276-99.
24. Mitelman F (editor). ISCN. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Karger: Basel; 1995.
25. Mozdarani H, Meybodi AM, Zari-Moradi S. A Cytogenetics study of couples with recurrent spontaneous abortions and infertile patients with recurrent IVF/ICSI failure. Indian Journal of Human Genetics. 2008; 14(1): 1-6.

26. Kumar M, Thatai A, Chapadgaonkar SS. Homozygosity and heterozygosity of the pericentric inversion of chromosome 9 and its clinical impact. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2012;6(5):816-20.
27. Kalantari H, Madani T, Zari Moradi S, Mansouri Z, Almadani N, Gourabi, et al. A Cytogenetic analysis of 179 Iranian women with premature ovarian failure. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(6):588-91.
28. Luzzo KM, Wang Q, Purcell SH, Chi M, Jimenez PT, Grindler N, et al. High fat diet induced developmental defects in the mouse: oocyte meioticaneuploidy and fetal growth retardation/brain defects. *PLoS One*. 2012;7(11).
29. Krausz C, Giachini C, Lo Giacco D, Daguin F, Chianese C, Ars E, et al. High resolution X chromosome-specific array-CGH detects new CNVs in infertile males. *PLoS One*. 2012;7(10).
30. Choi J, Song SH, Bak CW, Sung SR, Yoon TK, Lee DR, et al. Impaired spermatogenesis and gr/gr deletions related to Y chromosome haplogroups in Korean men. *PLoS One*. 2012;7(8).
31. Incani BJ, Mascagni BR, Pinto RD, Guaragna-Filho G, Castro CC, Sewaybricker LE, et al. Klinefelter syndrome: an unusual diagnosis in pediatric patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2012 Jul;88(4):323-7.
32. Yumura Y, Murase M, Katayama K, Segino M, Aizawa Y, Kuroda SN, et al. Y-autosome translocation associated with male infertility: a case report. *Hinyokika Kyo*. 2012 Jun;58(6):307-10.
33. Eisenberg ML, Murthy L, Hwang K, Lamb DJ, Lipshultz LI. Sperm counts and sperm sex ratio in male infertility patients. *Asian J Androl*. 2012 Sep;14(5):683-6.
34. Lehmann KJ, Kovac JR, Xu J, Fischer MA. Isodicentric Yq mosaicism presenting as infertility and maturation arrest without altered SRY and AZF regions. *J Assist Reprod Genet*. 2012 Sep;29(9):939-42.
35. Mozdarani H, Ghoraieian P. Efficient combined FISH and PRINS technique for detection of DAZ microdeletion in human sperm. *J Assist Reprod Genet*. 2012 Sep;29(9):979-84.
36. Coutton C, Satre V, Arnoult C, Ray P. Genetics of male infertility: the newplayers. *Med Sci (Paris)*. 2012 May;28(5):497-502.
37. Güney AI, Javadova D, Kýrac D, Ulucan K, Koc G, Ergec D, et al. Detection of Y chromosome microdeletions and mitochondrial DNA mutations in male infertility patients. *Genet Mol Res*. 2012 Apr 27;11(2):1039-48.
38. Li D, Zhang H, Wang R, Zhu H, Li L, Liu R. Chromosomal abnormalities in men with pregestational and gestational infertility in northeast China. *J Assist Reprod Genet*. 2012 Aug;29(8):829-36.
39. Almeida C, Dória S, Moreira M, Pinto J, Barros A. Normal sperm in a 2;2 homologous male translocation carrier. *J Assist Reprod Genet*. 2012 Jul;29(7):665-8.

40. Bronet F, Martínez E, Gaytán M, Liñán A, Cernuda D, Ariza M, et al. Sperm DNA fragmentation index does not correlate with the sperm or embryo aneuploidy rate in recurrent miscarriage or implantation failure patients. Hum Reprod. 2012 Jul; 27(7): 1922-9.

41. Yu Y, Yan J, Li M, Yan L, Zhao Y, Lian Y, et al. Effects of combined epidermal growth factor, brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor-1 on human oocyte maturation and early fertilized and cloned embryo development. Hum Reprod. 2012 Jul; 27(7): 2146-59.

Recibido: 4 de diciembre de 2013.

Aprobado: 10 de enero de 2014.

Anduriña Barrios Martínez. Centro Nacional de Genética Médica. Ave 31 Esq. a 146 No. 3102. Reparto Cubanacán, municipio Playa. La Habana. Cuba. Correo electrónico: abarrios@cngen.sld.cu, albermen@cngen.sld.cu Teléfono: (537) 271 9763.