

**Universidad de Ciencias Médicas de La Habana**  
**Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”**



**Título del Proyecto: Causas genéticas de infertilidad femenina y masculina.**

**Curso: 2020- 2021**

Autor: Dra. Katerin Gutierrez González

Especialista en primer grado de Medicina General Integral.

Residente de Primer Año de la especialidad Genética Médica

Tutor: Dra. Haydee Rodríguez Guas

Especialista en Genética Clínica

Profesora Auxiliar

**La Habana**

## Resumen:

En esta revisión bibliográfica se estudió las causas genéticas que provocan infertilidad tanto femenina como masculinas con el propósito de crear un registro de dichas entidades en la provincia de Artemisa para poder implementar acciones de intervención médica desde la atención primaria de salud. Los casos más comunes en hombres son: el Síndrome de Klinefelter, Microdeleciones del cromosoma Y y Mutaciones en el gen de la Fibrosis Quística; en el caso de la mujer las entidades más comunes son: Síndrome de Turner, las Trombofilias Hereditarias y al igual que en el hombre las Mutaciones en el gen de la Fibrosis Quística. El tratamiento de la infertilidad por lo general comienza con la medicación. También se puede recurrir a técnicas de reproducción asistida, como la inseminación artificial o la fecundación in vitro (FIV). Se utilizó un total de 24 referencias bibliográficas.

Palabras clave: Causas genéticas, infertilidad femenina, infertilidad masculina

## INTRODUCCIÓN:

Desde tiempos inmemorables, la humanidad ha enfrentado un problema, que, si bien no constituye un hecho patológico grave o mortal por sus implicaciones, sobre todo de orden psíquico y social, sí es un problema de importancia capital para los encargados de estudiarlo y resolverlo. El estudio de la infertilidad representa para la ciencia médica un reto.

Debemos hablar de infertilidad después de un año de relaciones sexuales regulares y no protegidas sin lograr un embarazo, pues se debe considerar la pareja como una unidad biológica y ambos deben ser investigados.

La historia de la infertilidad es larga. Para muchas parejas, una de cada ocho según los Centros para el Control de Enfermedades, la infertilidad es una experiencia angustiada y difícil. Pocas pruebas en nuestras vidas pueden igualar el desaliento que se siente cuando tratar de comenzar una familia parece imposible. <sup>(1)</sup>

Durante milenios, las tribus y las culturas creían que cualquier dificultad con la concepción era puramente secundaria a la condición femenina. Sin prestarle atención al papel crucial que juegan los hombres en la reproducción, o de las dificultades, de las enfermedades personales, los traumas y las desfiguraciones.

Desde principios del siglo XX, la medicina reproductiva ha recibido mucho más crédito como ciencia legítima. Sin embargo, no fue hasta finales de la década de 1970 que la comprensión fue lo suficientemente buena como para promover y facilitar la primera fertilización in vitro. Desde ese tiempo, hace menos de 40 años, la medicina se ha aferrado a los problemas relacionados con la infertilidad con un vigor renovado. <sup>(1)</sup>

En los últimos 10 años, las múltiples opciones de tratamiento, desde la Fertilización in vitro (FIV) hasta la subrogación gestacional, han ayudado a que las parejas de todo el mundo se conviertan en la familia amorosa con la que siempre han soñado.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la infertilidad como la imposibilidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin protección. La American Society for Reproductive Medicine (ASRM) añade a ese concepto, que también puede considerarse cuando ocurre la misma situación ante la práctica inseminación terapéutica del donante. <sup>(2,3)</sup>

Según estudios realizados por la OMS, entre el 15-20 % de las parejas en edad reproductiva sufren de este problema (80 millones) y por ende necesitan de alguna forma de reproducción asistida para su concepción, por lo cual se considera un problema de salud. <sup>(2,3)</sup>

Según estudios realizados en Cuba, la prevalencia de infertilidad oscila entre 12 y 14 %, destacándose dentro de sus causas la disfunción ovulatoria con el 10 a 25%. <sup>(3)</sup>

En Cuba, desde el 2018 se ha identificado 166 mil 631 parejas infértiles y en el recién concluido 2020 hubo una incidencia de 25 mil 409, aunque lamentablemente 4 mil 832 expresaron que no deseaban recibir tratamiento. <sup>(4)</sup>

Aproximadamente, el 20% de las parejas cubanas en edad reproductiva vivencian dificultades relacionadas con la fertilidad; lo que constituye un problema que incide en el nivel de reemplazo poblacional, siendo inferior a una hija por mujer.

En la actualidad, Cuba atraviesa por una avanzada transición demográfica que se caracteriza por una baja tasa de fecundidad y el aumento de la supervivencia, lo que conlleva al envejecimiento poblacional significativo con el impacto desfavorable en esa población. <sup>(4)</sup>

La infertilidad de causa genética es aquella causada por alguna alteración en la secuencia de ADN del hombre o la mujer que están intentando tener un hijo.

Diferentes estudios demuestran que las alteraciones cromosómicas son más frecuentes en la pareja infértil que en la población general.

Los trastornos reproductivos, las anomalías de la diferenciación sexual y del desarrollo, así como los síndromes genéticos entre otras causas, afectan a un gran número de personas y parejas, lo que provoca sufrimiento personal y disfunción de la dinámica familiar.

Problema Científico:

¿Cómo se estudiarían las causas genéticas de infertilidad femenina y masculina con la finalidad de elaborar un registro de estas entidades y poder implementar acciones de intervención médica desde la atención primaria de salud?

Justificación:

La infertilidad constituye uno de los conceptos más controvertidos en la medicina de la reproducción, es un problema que afecta a hombres y mujeres en todo el mundo. Aun cuando las estimaciones de su incidencia no son muy precisas y varían según la región geográfica, aproximadamente el 10-15 % de las parejas experimentan algún trastorno de la fertilidad durante su vida fértil.

Las alteraciones estructurales y numéricas de los cromosomas sexuales, constituyen la causa principal de infertilidad masculina.

Las alteraciones cromosómicas son más frecuentes en la pareja infértil que en la población general. Como parte del proceso natural de evolución, cuando estas alteraciones cromosómicas coexisten en las células germinales pueden transmitirse a los gametos y a la descendencia, pueden llevar al desarrollo de gametos con alteraciones cromosómicas no balanceadas, definidas estas como toda aberración cromosómica que afecte al genoma por exceso o por defecto del complemento cromosómico característico del genoma humano.

En la actualidad, a pesar de contar con herramientas diagnósticas moleculares, el cariotipo en sangre periférica es la primera línea de estudio para detectar problemas cromosómicos en la pareja y en personas infértiles.

Se pretende estudiar este tema debido a que en nuestra provincia Artemisa no existe el antecedente de trabajos con respecto al mismo. Por esta razón se realiza la presente revisión bibliográfica que se propone describir las causas genéticas que provocan infertilidad femenina y masculina con la finalidad de elaborar un registro de estas entidades y poder implementar acciones de intervención médica desde la atención primaria de salud.

Para la realización de este trabajo se utiliza una metodología donde se realiza un análisis documental de la literatura más reciente publicada acerca del tema empleando buscadores de confianza como Google académico y SciELO. Se utilizaron

24 fuentes para la confección del artículo; el 90 % de ellas de los últimos cinco años, donde el 55 % representa los últimos tres años.

## **DESARROLLO:**

Se hace referencia a la infertilidad como la incapacidad de tener hijos, pero con posibilidad de embarazo, cuando se ha cumplido un año de relaciones sexuales sin protección. Este lapso de tiempo se acorta a seis meses en las mujeres mayores de 35 años. No debe confundirse con la esterilidad, entendida como la incapacidad total de concebir. <sup>(5)</sup>

La infertilidad puede ser primaria si la mujer nunca concibió, a pesar de la cohabitación y exposición al embarazo; secundaria, si la mujer concibió con anterioridad, pero no logra un embarazo posteriormente; y también puede darse la pérdida recurrente del embarazo, si la fémina concibe, pero no logra un nacimiento vivo. <sup>(5,6)</sup>

La infertilidad genética es aquella causada por alguna alteración en la secuencia de ADN del hombre o la mujer que está intentando tener un hijo.

En ocasiones, los futuros padres no son conscientes de que son portadores de alguna alteración genética hasta que empiezan a tener dificultades para conseguir un embarazo. <sup>(6,7)</sup>

### **Infertilidad masculina: causas genéticas más frecuentes. Figura 1**

Los hombres no muestran otros síntomas aparentes que afecten a su salud, los afectados o portadores de alguna patología genética pueden sufrir infertilidad.

Los casos más comunes de esta infertilidad genética en el varón son:

#### ➤ Síndrome de Klinefelter:

Estos hombres presentan un cromosoma X de más (47, XXY). Como consecuencia, la espermatogénesis es defectuosa y no producen espermatozoides, siendo la causa genética más importante de la azoospermia secretora.

No es hereditario, sino que aparece como resultado de un error genético aleatorio después de la concepción.

Esta enfermedad se presenta en 1 de cada 500 a 1000 bebés varones, las mujeres mayores de 35 años tienen más probabilidad de tener un niño con este síndrome.

#### - Aspectos genéticos:

Generalmente ocurre como un evento aleatorio durante la formación de células reproductivas que se conoce como no disyunción y que resulta en un número anormal de cromosomas en las células reproductivas.

El óvulo o el espermatozoide pueden tener una copia extra del cromosoma X y pasar esta alteración a la descendencia, el hijo tendrá el cromosoma X extra en cada una de las células del cuerpo.

La mayor parte de las veces este síndrome es causado por una sola copia extra del cromosoma X, resultando en un total de 47 cromosomas por célula. <sup>(8)</sup> Muchas veces el error de división celular ocurre durante el desarrollo del espermatozoide, mientras que el resto se debe a errores en el desarrollo del óvulo.

Cuando la edad materna sobrepasa los 35 años de edad tienen una posibilidad un poco mayor de tener hijos afectados con este síndrome. <sup>(8,9)</sup>

También aparecen condiciones conocidas como variante del síndrome de Klinefelter donde hay más de un cromosoma sexual adicional en cada célula.

- Manifestaciones clínicas:

La infertilidad es uno de los síntomas más comunes del síndrome.

Dentro de los síntomas están los siguientes: <sup>(8,9)</sup>

- Proporciones corporales anormales (piernas largas, tronco corto, hombro igual al tamaño de la cadera).
- Agrandamiento anormal de las mamas.
- Vello púbico, axilar y facial menor a la cantidad normal.
- Testículos pequeños y firmes.
- Estatura alta.
- Tamaño reducido del pene.
- Discapacidad de aprendizaje
- Retraso del habla
- Problemas sociales, psicológicos y de conducta.

#### ➤ Microdeleciones del cromosoma Y:

Se trata de pequeñas pérdidas de material genético en el cromosoma Y. La consecuencia de esto también es una azoospermia secretora en el hombre.

Las microdeleciones del cromosoma Y es la segunda causa genética más frecuente. En la población general, las microdeleciones en el cromosoma Y ocurren en aproximadamente 1 en 4000 hombres, siendo esta frecuencia significativamente más elevada cuando se estudian grupos de hombres infértiles. La incidencia de microdeleciones es más elevada en individuos azoospermicos que en aquellos individuos oligospermicos. <sup>(10)</sup>

- Aspectos genéticos: <sup>(10)</sup>

Inicialmente, tres regiones asociadas al factor de azoospermia (AZF, por sus siglas en inglés): AZFa, AZFb y AZFc fueron caracterizadas en el brazo largo del cromosoma Y. Mediante estudios de biología molecular, esta caracterización fue ampliada dando lugar a un nuevo modelo de deleciones, en donde las regiones AZFb y AZFc se hallan en parte, superpuestas: AZFa, AZFb, AZFbc y AZFc. El tipo de deleción más frecuente es la AZFc (~80%), seguida por las deleciones AZFa (0.5—4%) y AZFbc (1-3%).

Existe correlación entre el tipo de deleción y el fenotipo observado; la deleción de la región AZFa da como resultado la presencia únicamente de células de Sertoli (Síndrome de Sertoli) con una total ausencia de espermatozoides. Este síndrome es también característico de aquellas deleciones localizadas en las regiones AZFb y AZFbc. Deleciones localizadas en la región AZFc se hallan asociadas a fenotipos clínicos e histopatológicos más variables, siendo en general compatibles con espermatogénesis residual, pudiendo ser halladas en individuos con oligospermia severa.

Mediante el uso de técnicas de biología molecular es posible evaluar a partir de una muestra de sangre, las regiones del cromosoma Y descritas anteriormente. Este estudio está indicado principalmente en pacientes con oligozoospermia o azoospermia, permitiéndoles tomar decisiones sobre su futuro reproductivo.

➤ Mutaciones en el gen de la Fibrosis Quística (CFTR):

La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria que suele afectar al sistema respiratorio, páncreas y glándulas sudoríparas, suele comenzar en la infancia y se caracteriza por la presencia de infecciones respiratorias crónicas, insuficiencia pancreática y afectación de hígado y bazo.

- Aspectos genéticos:

La Fibrosis Quística se debe a mutaciones en el gen CFTR, situado en el cromosoma 7 (locus 7q31.2). Este gen codifica el factor regulador de la Fibrosis Quística, que es una proteína que actúa a nivel de las membranas en el mecanismo de intercambio del ión cloro. Se conocen más de 700 mutaciones en este gen, siendo la DF508 la más frecuente. <sup>(11)</sup>

Se hereda de forma autosómica recesiva. Cada descendiente de dos progenitores portadores tiene una probabilidad del 25% de ser afectado, un 50% de ser portador asintomático, y un 25% de ser sano no portador.

Debido a la alta frecuencia de portadores en la población, es muy recomendable para una pareja con intenciones reproductivas que ambos se realicen un screening de las mutaciones más frecuentes en el gen CFTR.

- Aspectos clínicos:

Se manifiesta casi siempre por la siguiente tríada:

1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
2. Insuficiencia pancreática exocrina.
3. Cifras anormalmente altas de electrolitos en el sudor.

En el período neonatal se puede presentar como un retraso en la expulsión del meconio. Las manifestaciones respiratorias y cardiovasculares aparecen en el 50% de los casos y son fundamentalmente: bronquitis, neumonía, bronquiectasias, abscesos pulmonares, atelectasias, sinusitis, poliposis nasal, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, hemoptisis, neumotórax e insuficiencia respiratoria. <sup>(11,12)</sup>

Las infecciones respiratorias se complican por la presencia de hongos y otros gérmenes oportunistas. También puede haber manifestaciones hepatobiliares, esqueléticas, y del sistema reproductor: más del 99% de los hombres afectados son estériles por defectos de los conductos deferentes, el epidídimo y las vesículas seminales. <sup>(12)</sup>

Estos defectos originan la conocida ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes. Como consecuencia, los espermatozoides no pueden salir por la uretra con la eyaculación y es la principal causa genética de la azoospermia obstructiva.

## **Infertilidad femenina: causas genéticas más frecuentes. Figura 2**

En el caso de las mujeres, la enfermedad cromosómica más relevante que causa infertilidad es el Síndrome de Turner. Este trastorno se debe a la presencia de un único cromosoma sexual (45,X).

### ➤ Síndrome de Turner:

El síndrome de Turner es una alteración genética originada por la ausencia parcial o total de un cromosoma sexual X y es considerado la alteración de los cromosomas sexuales más frecuentes y la única monosomía compatible con la vida. <sup>(13)</sup>

#### - Aspectos genéticos:

En las niñas con síndrome de Turner existe la falta de un cromosoma X, esta falta puede existir de forma completa, parcial o bien estar alterada. Las alteraciones genéticas del síndrome son las siguientes: <sup>(13, 14)</sup>

**Monosomía:** La ausencia completa de un cromosoma X generalmente ocurre debido a un error en el espermatozoide del padre o en el óvulo de la madre. Esto ocasiona que cada célula del cuerpo tenga un solo cromosoma X.

**Mosaicismo:** En algunos casos, se produce un error en la división celular durante las etapas iniciales del desarrollo fetal. Esto provoca que algunas células del cuerpo tengan dos copias completas del cromosoma X. Otras células solo tienen una copia del cromosoma X.

**Anomalías del cromosoma X.** Puede ocurrir que haya partes faltantes o anormales de los cromosomas X. Las células tienen una copia completa y una copia alterada. Este error puede presentarse en el espermatozoide o en el óvulo, y todas las células tendrán una copia completa y una copia alterada. O bien, el error puede ocurrir en la división celular durante las etapas iniciales del desarrollo fetal, de manera que solo algunas células tendrán las partes anormales o faltantes en uno de los cromosomas X (mosaicismo).

**Material del cromosoma Y.** En un pequeño porcentaje de casos de Síndrome de Turner, algunas células tienen una copia del cromosoma X y otras células tienen una copia del cromosoma X y algún material del cromosoma Y. Estos individuos se desarrollan biológicamente con sexo femenino, aunque la presencia del material del cromosoma Y aumenta el riesgo de presentar un tipo de cáncer denominado «gonadoblastoma».

#### - Manifestaciones clínicas:

Las mujeres con Síndrome de Turner tienen características definidas como la baja estatura y el cuello corto, defectos cardíacos y ciertos problemas de aprendizaje, además de otras alteraciones relacionadas con la fertilidad, como la falta de desarrollo sexual, retraso de la pubertad, fallo ovárico y ausencia de menstruación.

### ➤ Trombofilias Hereditarias:

Otros trastornos que pueden causar infertilidad femenina de origen genético son las Trombofilias Hereditarias, como consecuencia de la mutación del gen MTHFR. La trombofilia es una anomalía de la coagulación que aumenta el riesgo de trombosis.



Puede ser hereditaria o adquirida, aunque tanto factores genéticos como ambientales influyen sobre la coagulación y pueden interactuar para provocar episodios trombóticos. <sup>(15, 16, 17)</sup>

- Aspectos genéticos:<sup>(16)</sup>

Está demostrado que factores genéticos tienen influencia decisiva en la aparición de la trombofilia y que en muchos casos se adquiere por vía hereditaria. Los factores hereditarios más influyentes en predisponer a la trombosis venosa son deficiencias genéticas de los anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C y proteína S) y polimorfismos genéticos.

La trombofilia se puede asociar también a otros factores como enfermedades (por ejemplo, el cáncer), exposición a fármacos (como los anticonceptivos orales) o a una condición concreta (como el embarazo y el consiguiente parto).

- Manifestaciones clínicas<sup>(17)</sup>

Normalmente no hay síntomas previos a la trombosis. Ya que la trombofilia implica el riesgo de desarrollar coágulos de sangre, el primer síntoma de tener este trastorno puede ser directamente el desarrollo de un coágulo de sangre anormal. En algunos casos, los coágulos no producen daños y desaparecen por sí solos. Otros, en cambio, son potencialmente fatales. Los síntomas de un coágulo de sangre dependen de la parte del organismo que esté implicada.

Los defectos en la coagulación de la sangre pueden dar lugar a abortos de repetición.

Al igual que en el caso de los espermatozoides, los óvulos también pueden ser portadores de anomalías cromosómicas numéricas o estructurales causadas en el proceso de la meiosis.

➤ Infertilidad femenina y masculina debido a aberraciones de cromosomas autosómicos:

Las alteraciones cromosómicas son más frecuentes en la pareja infértil que en la población general. Cuando estas alteraciones cromosómicas coexisten en las células germinales pueden transmitirse a los gametos y a la descendencia; en otros casos pueden llevar a un arresto en la gametogénesis o al desarrollo de gametos con alteraciones cromosómicas no balanceadas como las translocaciones no recíprocas de los autosomas, inversiones y deleciones, definidas estas como toda aberración cromosómica que afecte al genoma por exceso o por defecto del complemento cromosómico característico del genoma humano.

Un gran número de estudios aconsejan el análisis citogenético con el propósito de identificar alteraciones cromosómicas relacionadas con la infertilidad y padecimientos que pudieran afectar el embarazo o su posible transmisión a la descendencia.

**Tratamiento de la infertilidad:**

La decisión sobre el momento para buscar tratamiento para la infertilidad depende de su edad. Los proveedores de atención médica sugieren que las mujeres menores de 30 años traten de quedar embarazadas por sí solas durante 1 año antes de hacerse exámenes.

El tratamiento de la infertilidad por lo general comienza con la medicación. También se puede recurrir a técnicas de reproducción asistida, como la inseminación artificial o la FIV.

En el caso de la fertilización in vitro, se aplica el tratamiento en diagnósticos donde existe una obstrucción permanente en las trompas de Falopio o se han extirpado, endometriosis, así mismo en casos donde la concepción natural tiene bajas probabilidades. La posibilidad de embarazos exitosos con este tratamiento presenta tasas de éxito del 40% en el caso de mujeres menores de 35 años. <sup>(18, 19, 20)</sup>

Gracias a la reproducción asistida, estos hombres han podido tener hijos al obtener los espermatozoides del testículo con una biopsia y hacer una FIV, pero existe un riesgo de transmitir esta infertilidad genética a la descendencia. Es posible que el hombre no tenga ninguna alteración en su material genético, pero sí sus espermatozoides, lo cual daría lugar a fallos de fecundación, fallos de implantación o abortos recurrentes.

Una de los tratamientos más recientes, todavía en fase de experimentación, es la terapia con células madre (stem cell fertility treatment, SCFT). En reproducción asistida, muchos de los pacientes dependen de la viabilidad o disponibilidad de sus propios gametos para someterse a técnicas como la FIV. <sup>(20)</sup>

## **CONCLUSIONES:**

Existen diversas causas de infertilidad en las parejas, las causas genéticas forman parte de ellas, las causas de infertilidad femenina más frecuentes son el Síndrome de Turner, las Trombofilias Hereditarias y las anomalías cromosómicas, en los hombres las causas genéticas de infertilidad más frecuentes son el Síndrome de Klinefelter, las Microdeleciones del cromosoma Y y la Mutación del gen de la Fibrosis Quística.

Una vez conocidas las causas genéticas más frecuentes de infertilidad tanto en el sexo femenino como masculino posibilitan la creación de un registro de estas entidades en la provincia de artemisa para facilitar las acciones de intervención médica cada vez más precoces desde la atención primaria de salud con las parejas que pudieran estar en la misma situación.

## Referencias bibliográficas:

- 1- La Historia de la Infertilidad: Tratamientos, Explicaciones y Más. Ilaya [Internet]. 2018. Disponible en: <https://ivf.ilaya.com/es/historia-de-la-infertilidad-tratamientos-explicaciones-y/#:~:text=La%20Historia%20de%20la%20Infertilidad%3A%20El%20Peso%20de%20la%20Mujer,reproucci%C3%B3n%20sexual%20se%20entendieron%20completamente.>
- 2- Rubio V. Infertilidad en Cuba: Cuando la cigüeña no llega. CubaSí [Internet]. 2015. Disponible en: <http://cubasi.cu/cubasi-noticias-cuba-mundo-ultima-hora/item/41682-infertilidad-en-cuba-cuando-la-cig%C3%BCena-no-llega.>
- 3- Atención a la Pareja Infértil en Cuba. Directorio cubano [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.directoriocubano.info/atencion-a-la-pareja-infertil-en-cuba/>.
- 4- Torres Pérez M, Ortiz Labrada YM, Pérez Rodríguez M. Principales causas de infertilidad en parejas atendidas en consulta municipal, Policlínico Guillermo Tejas Silva de Las Tunas. REE; 15(1). Disponible en: <https://doi.org/10.37135/ee.04.10.04>
- 5- Cruz Piñeiro Y. Esterilidad e infertilidad. En: Socarras Ibáñez N, Alfonso Arenas N, Borges Rodríguez P, editores. Ginecoobstetricia. Temas para enfermería [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/libros/gineco%20obstetricia\\_temas\\_enfermeria/cap\\_33.pdf](http://www.bvs.sld.cu/libros/gineco%20obstetricia_temas_enfermeria/cap_33.pdf)
- 6- González Sánchez R. Evaluación de la pareja infértil. Obstetricia y ginecología. 3ra ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014.
- 7- Leal Cariñena C. Esterilidad de origen genético: causas, diagnóstico y tratamiento. [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.reproduccionasistida.org/esterilidad-e-infertilidad-de-origen-genetico/>
- 8- Klinefelter syndrome. Genetics Home Reference, January 2015; <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=klinefeltersyndrome.>
- 9- Learning about Klinefelter syndrome. National Human Genome Research Institute. October 2014; <http://www.genome.gov/19519068.>
- 10- Esterilidad masculina: Microdeleciones del Cromosoma Y. HOME, LABORATORIOS BIOQUÍMICOS, 30 de enero, 2019; <http://www.cibic.com.ar/home/esterilidad-masculina-microdeleciones-del-cromosoma/>
- 11- Fibrosis quística. Instituto Marqués. <https://institutomarques.com/glosario/fibrosis-quistica/#:~:text=Aspectos%20gen%C3%A9ticos,de%20intercambio%20del%20i%C3%B3n%20cloro.>
- 12- Collazo mesa T, Fibrosis quística: mutaciones más frecuentes en la población mundial. Rev Cubana Invest Biomédicas v.27 n.2. Ciudad de la Habana, abr-jun, 2008. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002008000200004.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002008000200004.)
- 13- Cabrera I, Luaces P, González F, González A, Rodríguez L, Cruz YC. Análisis de la infertilidad femenina en la población camagüeyana. AMC [Internet]. 2017; 21(6): 705-716. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552017000600004&lng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552017000600004&lng=es.)

- 14-Síndrome de Turner. Mayo Clinic Family Health Book 5.<sup>a</sup> edición, Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/turner-syndrome/symptoms-causes/syc-20360782>
- 15-MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnóstico y tratamiento de las trombofilias hereditarias. 2014; disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=84854>
- 16-¿Qué es la trombofilia? Síntomas, causas y cómo tratar la enfermedad, 2019. Disponible en: <https://www.google.com/amp/s/www.lavanguardia.com/vida/salud/enfermedad-es-sangre/20190814/464067784947/trombofilia-hipercoagulacion-trombosis-coagulacion-evento-tombotico.html%3ffacet=amp>
- 17-Noroña Calvachi CD. Rev Cient Cienc Med 2015; 18(1): 43-49. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1817-74332015000100009#:~:text=Las%20trombofilias%20hereditarias%20supone n%20un,en%20la%20poblaci%C3%B3n%20adulto%20y](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332015000100009#:~:text=Las%20trombofilias%20hereditarias%20supone n%20un,en%20la%20poblaci%C3%B3n%20adulto%20y)
- 18-Reyes Montero A. De la prevención al in vitro. Granma [Internet]. 2018. Disponible en: <http://www.granma.cu/cuba/2018-12-17/de-la-prevencion-al-in-vitro-17-12-2018-22-12-36?page=2>
- 19-Tratamientos de reproducción asistida [Internet]. España: Ingenes; 2018. Disponible en: <http://www.ingen.es.com/tratamientos-de-reproduccion-asistida/>
- 20-Domínguez Cruz AM. Banco de semen en Cuba: un camino para tratar la infertilidad masculina. Juventud Rebelde [Internet]. 2018. Disponible en: <http://www.juventudrebelde.cu/cuba/2018-11-0>
- 21-Bibliomed: Infertilidad. Prevención y Control. Boletín Bibliográfico de la Biblioteca Médica Nacional [Internet]. 2015. Disponible en: <http://www.sld.cu/anuncio/2015/04/18/bibliomed-infertilidad-prevencion-y-control>
- 22-Rodríguez Fernández MC. Modelo vincular en una pareja tratada a causa de infertilidad. MEDISAN [Internet]. 2016; 20(10):2294-2297. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S102930192016001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192016001)
- 23-World Health Organization. Salud sexual y reproductiva. Múltiples definiciones de infertilidad. [Internet]. Washintong: OMS; 2016. Disponible en: <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/multiple-definitions/en/>
- 24-Segal TR, Giudice LC. Before the beginning: environmental exposures and reproductiveand obstetrical outcomes. Fertility and Sterility 2019;112(4):613-21.

**ANEXOS:**

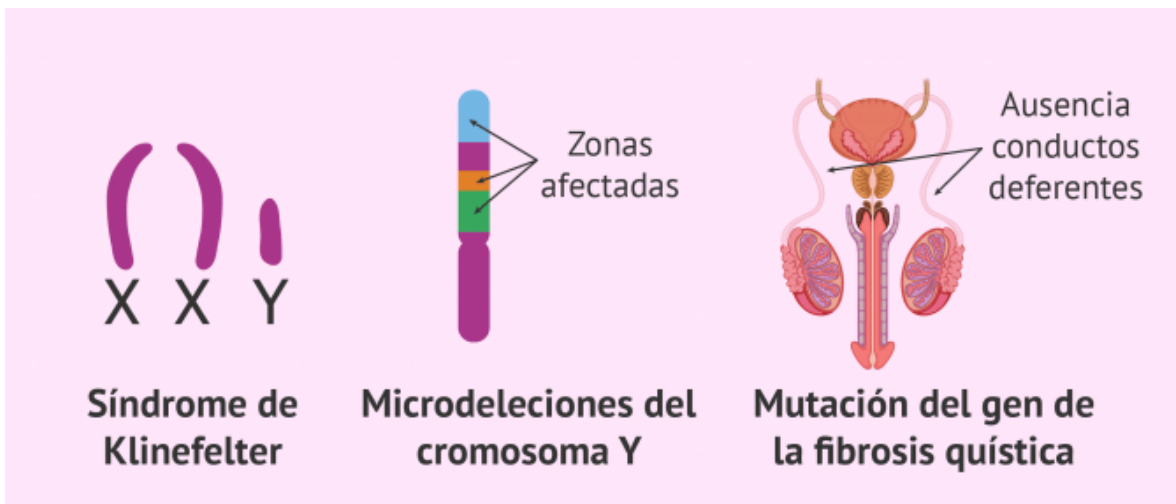


Figura 1: Alteraciones genéticas que causan infertilidad en el sexo masculino



Figura 2: Alteraciones genéticas que causan infertilidad en el sexo femenino