

Artículo Original/ Original Article

<http://dx.doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2022.020.03.27>

## Evaluación citogenética en parejas con esterilidad e infertilidad que concurren al Departamento de Genética del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Asunción en el periodo septiembre 2021- febrero 2022

\***Andrea González-Caballero**<sup>1,2</sup> , **Silvia Fernández-Martínez**<sup>1</sup> , **Elodia Torres-Fernández**<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Asunción, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Departamento de Genética, Laboratorio de Citogenética. San Lorenzo, Paraguay

<sup>2</sup>Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Químicas. San Lorenzo, Paraguay

**Cómo referenciar este artículo/  
How to reference this article:**

**González-Caballero A, Fernández-Martínez S, Elodia Torres-Fernández E.** Evaluación citogenética en parejas con esterilidad e infertilidad que concurren al Departamento de Genética del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Asunción en el periodo septiembre 2021-febrero 2022. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2022; 20(3): 27-35.

### RESUMEN

La prevalencia de la infertilidad no posee datos muy exactos y varía en cada región, pero se estima que aproximadamente entre un 10 a 20% de las parejas experimentan algún problema de fertilidad durante su vida reproductiva. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre 48 millones de parejas y 186 millones de personas padecen de trastornos reproductivos en todo el mundo. El objetivo de este estudio fue la evaluación citogenética en parejas con esterilidad e infertilidad que concurren al Departamento de Genética del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Asunción (IICS-UNA) en el periodo septiembre 2021 a febrero 2022. Dicha evaluación citogenética fue realizada en muestras de 19 parejas mediante el análisis microscópico de 30 metafases por paciente. Se identificaron anomalías cromosómicas en algunas parejas estudiadas, se encontraron tres anomalías cromosómicas estructurales y varios polimorfismos o variantes cromosómicas. En el 63% de los individuos estudiados se observó un cariotipo normal, en el 8% alteraciones cromosómicas y en el 29% variantes cromosómicas. De las anomalías cromosómicas encontradas, las deleciones y translocaciones observadas se relacionan con una producción de gametos desequilibrados, dando lugar a abortos espontáneos y a la imposibilidad de concebir; en las parejas con cariotipo normal, se identificaron factores de riesgo como la edad, hábitos tóxicos como el consumo de tabaco, y enfermedades de base.

**Palabras clave:** Citogenética, cariotipo, infertilidad, esterilidad, anomalías cromosómicas.

Fecha de recepción: julio 2022. Fecha de aceptación: setiembre 2022

\***Autor correspondiente: Andrea González Caballero.** Universidad Nacional de Asunción, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Departamento de Genética, Laboratorio de Citogenética. San Lorenzo, Paraguay.

Email: [andregonzalezcab@gmail.com](mailto:andregonzalezcab@gmail.com)



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

## **Cytogenetic evaluation in couples with sterility and infertility who attend the Genetics Department of the Health Sciences Research Institute of the National University of Asunción in the period September 2021-February 2022.**

---

### **ABSTRACT**

The prevalence of infertility does not have very exact data and varies in each region, but it is estimated that approximately 10 to 20% of couples experience some fertility problem during their reproductive life. According to the World Health Organization (WHO), between 48 million couples and 186 million people suffer from reproductive disorders worldwide. The objective of this study was the cytogenetic evaluation in couples with sterility and infertility who attended the Genetics Department of the Health Sciences Research Institute of the National University of Asunción (IICS-UNA) from September 2021 to February 2022. The cytogenetic evaluation was carried out in samples from 19 couples, through the microscopic analysis of 30 metaphases per patient. Chromosomal abnormalities were identified in some couples studied, three structural chromosomal abnormalities and several polymorphisms or chromosomal variants were found. A normal karyotype was found in 63% of the couples studied, chromosomal abnormalities in 8%, and chromosomal variants in 29%. Of the chromosomal abnormalities found, the deletions and translocations observed are related to unbalanced gamete production, leading to spontaneous abortions; in couples with a normal karyotype, risk factors such as age, toxic habits such as consumption of tobacco, and underlying diseases were identified.

**Keywords:** Cytogenetic, karyotype, infertility, sterility, chromosomal abnormalities.

### **INTRODUCCIÓN**

Las anomalías de la diferenciación sexual y del desarrollo, como también los síndromes genéticos, afectan a un gran número de personas, cuyos resultados llevan a una disfunción en la reproducción<sup>(1)</sup>. La falta de descendencia puede estar relacionada con problemas de esterilidad o de infertilidad<sup>(2)</sup>, que constituyen un dilema clínico y requieren una investigación extensa antes de encontrar la causa<sup>(3)</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la infertilidad como "Enfermedad del sistema reproductivo masculino o femenino consistente en la imposibilidad de conseguir un embarazo después de 12 meses o más de relaciones sexuales habituales sin protección", refiriéndose a esterilidad e infertilidad como sinónimos<sup>(4)</sup>. Sin embargo, dentro de la ciencia de la reproducción, estos términos no son equivalentes en significado<sup>(5)</sup>. La infertilidad se refiere a la incapacidad de llevar un embarazo a término, incluyendo abortos espontáneos y muerte prenatal; puede clasificarse como primaria o secundaria según haya existido o no un embarazo previo que haya llegado a término exitosamente mientras que la esterilidad se trata de la ausencia de fecundación en una pareja que durante un año no ha utilizado métodos anticonceptivos. También puede ser primaria cuando la pareja no ha logrado ningún embarazo, o secundaria cuando la pareja ha conseguido previamente uno o más embarazos a término<sup>(6)</sup>. En cuanto a las alteraciones cromosómicas, estas constituyen una de las causas relacionadas a los trastornos reproductivos, y pueden ser numéricas o estructurales y encontrarse tanto en la mujer como en el varón o incluso en ambos miembros de la pareja<sup>(7)</sup>. Si bien en la actualidad se cuentan con herramientas diagnósticas moleculares, el cariotipo en sangre periférica sigue siendo la primera línea de estudio para la detección de problemas cromosómicos en personas con trastornos reproductivos<sup>(8)</sup>. El cariotipo se trata del análisis cromosómico de un individuo, permite conocer el número y la estructura de los cromosomas; un total de 46 cromosomas pueden ser observados mediante la utilización de un microscopio, 22 pares de cromosomas

somáticos y un par de cromosomas sexuales X e Y<sup>(9)</sup>. 46,XX y 46,XY constituyen la forma de representar el cariotipo de una mujer y un varón, respectivamente<sup>(10)</sup>. El cariotipo es una herramienta importante para el médico genetista, ya que permite el diagnóstico de síndromes asociados a aberraciones cromosómicas numéricas o estructurales y de esta manera proporcionar un manejo clínico y consejo genético adecuado a los pacientes<sup>(11)</sup>. En parejas con trastornos reproductivos es de gran importancia la realización del cariotipo para detectar anomalías cromosómicas que estén causando ya sea la infertilidad o esterilidad<sup>(12)</sup>.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo constituye un estudio observacional, descriptivo de corte transversal en el que fueron incluidas 19 parejas que acudieron al Departamento de Genética del IICS para someterse al estudio de cariotipo durante los meses de septiembre del 2021 a febrero del 2022. Los criterios de inclusión que se tuvieron en cuenta fueron, parejas en edad reproductiva, con esterilidad o infertilidad, que quieran participar del estudio y se excluyeron aquellas parejas que acudieron por motivos diferentes a esterilidad e infertilidad. Las parejas participantes fueron entrevistadas a través de una ficha clínica para la obtención de datos demográficos y clínicos en los cuales se incluyeron los siguientes datos, edad, sexo, motivo de consulta, antecedentes de enfermedades crónicas, hábitos tóxicos (tabaco, alcohol, drogas), historia ginecológica en la mujer (número de embarazos, abortos, hijos vivos), exposición a agentes químicos o radiación. El cariotipo de cada participante se obtuvo a partir del cultivo de sangre periférica extraída con jeringa estéril heparinizada, las muestras se cultivaron en medio RPMI-1640 (Gibco BRL) suplementado con suero fetal bovino (Gibco BRL) y fitohemaglutinina (Gibco BRL). El procedimiento de extracción de cultivo se llevó a cabo según la técnica de Babu<sup>(13)</sup>, coloración convencional y técnicas de identificación cromosómica con Bandas G y C. El análisis citogenético fue realizado en un total de 38 personas (19 parejas). Se analizaron 30 metafases por persona y el cariograma se realizó utilizando el software "VideoTest-karyo 3.0" para la obtención semiautomática de los cariotipos. Los resultados se elaboraron con las imágenes fotográficas de los cromosomas y para la descripción de los resultados se utilizó la nomenclatura del Sistema Internacional ISCN (*An International System for Human Cytogenetic Nomenclature 2020*)<sup>(10)</sup>. Todas las parejas involucradas en este estudio fueron debidamente informadas sobre la investigación y han consentido su participación. Además, el estudio contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Asunción con Dictamen CEI 806.2021.

## RESULTADOS

Una de las mujeres participantes responde al rango etario menor a 20 años, de 20 a 30 años, 4 mujeres y 2 varones, de 31 a 40 años, 13 mujeres y 14 varones, de 41 a 50 años, una mujer y 2 varones y, un sólo varón afirmó tener más de 50 años (Tabla 1).

**Tabla 1.** Rango etario de todas las parejas estudiadas.

<b>Edad</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Varones</b>
<b>Menor a 20 años</b>	1 (5%)	0 (0%)
<b>De 20 a 30 años</b>	4 (22%)	2 (11%)
<b>De 31 a 40 años</b>	13 (68%)	14 (73%)
<b>De 41 a 50 años</b>	1 (5%)	2 (11%)
<b>Mayor a 50 años</b>	0 (0%)	1 (5%)
<b>Total</b>	<b>19 (100%)</b>	<b>19 (100%)</b>

De las 19 parejas estudiadas, 3 (16%) indicaron la imposibilidad de concebir, el mismo porcentaje de parejas afirmó haber sufrido un aborto espontáneo y 13 parejas (68%) con más de un aborto (Tabla 2).

**Tabla 2.** Motivo de consulta de cada una de las parejas.

Abortos espontáneos	Frecuencia	Porcentaje
<b>Imposibilidad de concebir</b>	3	16
<b>Un aborto</b>	3	16
<b>Dos o más abortos</b>	13	68
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>100</b>

De las 38 personas estudiadas, 24 presentaron un cariotipo normal (63%), ninguna de ellas presentó anomalías cromosómicas numéricas, en tanto que 3 personas (8%) presentaron anomalías cromosómicas estructurales y, 11 personas (29%) presentaron variantes o polimorfismos cromosómicos (Tabla 3).

Dentro de las 24 personas con cariotipo normal, se incluyeron 5 parejas en las que ambos miembros de la pareja presentaron cariotipo normal, las restantes 14 personas han correspondido a parejas en las que 3 presentaron anomalías cromosómicas y 11 con variantes cromosómicas en las que un solo miembro ha presentado la alteración. No se han observado anomalías o variantes en ambos miembros de una pareja.

**Tabla 3.** Tipos de Anomalías cromosómicas: Evaluación citogenética.

Cariotipo	Frecuencia	Porcentaje
<b>Normal</b>	24	63
<b>Anomalías cromosómicas numéricas</b>	0	0
<b>Anomalías cromosómicas estructurales</b>	3	8
<b>Variantes cromosómicas</b>	11	29
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100</b>

Las anomalías cromosómicas observadas durante el estudio incluyen, una mujer con una delección en el brazo corto de uno de los cromosomas del par 5, un varón con una translocación balanceada entre un cromosoma del par 3 y uno del par 18, y una mujer presentó anomalías múltiples, que involucraron una translocación balanceada entre un cromosoma del par 3 y uno del par 8, una delección del brazo corto de un cromosoma 17 y rupturas diversas (Tabla 4).

**Tabla 4.** Cariotipos con anomalías cromosómicas estructurales.

Cariotipo	Femenino	Masculino
<b>Delección</b>	46,XX,del5p (1)	
<b>Translocación</b>		46,XY,t(3;18) (1)
<b>Anomalías múltiples</b>	46,XX,t(3;8),del17p,rupt. div. (1)	
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

La variante cromosómica con mayor frecuencia fue la del cromosoma 9, en todos los casos se vio involucrada la heterocromatina del brazo largo, observándose de mayor tamaño (9qh+). Se observó un caso con la heterocromatina de un cromosoma del par 1 aumentado (1qh+); un caso de un cromosoma Y con heterocromatina del brazo largo aumentado (Yqh+). También se observaron polimorfismos satelitales, del cromosoma 21 y 22, con los satélites de mayor tamaño (21ps+, 22ps+), un caso de cada uno, además pacientes que presentaron más de un polimorfismo cromosómico, presentándose un paciente con 1qh+ y 9qh+; un paciente con 9qh+, 21ps+ y 22ps+; un paciente con 9qh+ y 21ps+ y finalmente un paciente con 22 ps+, poliploidías, cromosomas dicéntricos y un cromosoma del par 18 con delección en el brazo corto (del18p) (Tabla 5).

**Tabla 5.** Variantes cromosómicas (polimorfismos).

<b>Variantes cromosómicas o Polimorfismos</b>	<b>Femenino</b>	<b>Masculino</b>
<b>Heterocromáticos</b>	46,XX,9qh+ (3)	46,XY,1qh+ (1)
	46,XX,1qh+,9qh+ (1)	46,XYqh+ (1)
<b>Satelitales</b>	46,XX,22ps+ (1)	46,XY,21ps+ (1)
<b>Múltiples</b>	46,XX,9qh+,21ps+ (1)	46,XY,9qh+,21ps+,22ps+ (1)
		46,XY,22ps+,2 polip,2 dic,del18p (1)
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>5</b>

En la Tabla 6 se indican los factores de riesgo asociados a esterilidad e infertilidad de las parejas en las que ambos miembros presentaron un cariotipo normal.

**Tabla 6.** Factores de riesgo en parejas con cariotipo normal.

<b>Factores de riesgo</b>	<b>*P1</b>		<b>*P2</b>		<b>*P3</b>		<b>*P4</b>		<b>*P5</b>	
	<b>**1M</b>	<b>**2M</b>								
<b>Edad &gt; a 35 años</b>	X			X		X		X		X
<b>Trombofilia</b>			X							
<b>Celiaquía</b>			X							
<b>Tabaco</b>					X					

**\*P: Pareja**  
**\*\*M: Miembro**

## DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos, se puede mencionar que 3 parejas acudieron a la consulta debido a la imposibilidad de concebir, es decir por esterilidad, y 16 parejas por uno o más abortos espontáneos, por infertilidad. En los resultados de la evaluación citogenética, se observó que 24 de las personas estudiadas (63%) presentaron cariotipo normal, no se observaron anomalías cromosómicas numéricas, mientras que 3 personas (8%) presentaron anomalías cromosómicas estructurales y 11 personas (29%) mostraron variantes o polimorfismos cromosómicos, resultados que concuerdan con publicaciones similares que reportan un mayor porcentaje de personas con cariotipo normal<sup>(2,14-15)</sup>.

Sin embargo, es importante destacar que las parejas con cariotipo normal no están exentas de presentar algún daño genético, debido a que existen defectos simples en los genes que pueden no manifestarse por anomalías cromosómicas, lo

cual significa que existe la posibilidad de que pacientes con abortos recurrentes e inexplicables presenten este tipo de anomalía genética, mencionando además que mediante la determinación del cariotipo no es posible identificar microdeleciones (por ejemplo del cromosoma Y) y anormalidades a nivel meiótico que pueden estar presentes en células espermáticas o en el ovocito y ser la causa de abortos recurrentes o de la imposibilidad de fecundación<sup>(2,16-17)</sup>.

El presente estudio no reporta anomalías cromosómicas numéricas, pero sí anomalías cromosómicas estructurales, que incluyen una deleción en el brazo corto de un cromosoma del par 5 (del 5p), una translocación balanceada entre un cromosoma del par 3 y uno del par 18 (3;18) y en una persona se observaron anomalías múltiples que involucraron tanto una deleción del brazo corto de un cromosoma del par 17 (del 17p), una translocación balanceada entre un cromosoma del par 3 y uno del par 8 (3;8) presentando además rupturas cromosómicas múltiples.

Las deleciones y translocaciones balanceadas pueden generar gametos desequilibrados (con pérdida o ganancia de material genético) y ocasionar defectos en el feto o la pérdida reproductiva ya que los embriones con un desbalance cromosómico grande serán abortados<sup>(18)</sup>. Un caso muy importante y llamativo en este trabajo es el de una mujer con deleción en el brazo corto de uno de los cromosomas del par 5 (del 5p), región 5p14.1 y 5p15.2, el producto de aborto de esta paciente también presentó una deleción 5p15.2 compatible con el síndrome de Cri du chat, que se trata de un trastorno que se presenta en 1 de cada 15.000 a 50.000 nacidos vivos. Se caracteriza por un llanto similar al maullido de gato, frecuentemente se diagnostica dentro del primer año de edad y está asociado a discapacidad intelectual, síntomas psicóticos, malformaciones dentales, cardiopatía congénita, entre otras manifestaciones clínicas. Este síndrome se debe a la deleción parcial o total de material genético en el brazo corto del cromosoma 5 y la severidad de la clínica del individuo que lo padece depende del tamaño y ubicación de la deleción cromosómica<sup>(19)</sup>, motivo por el cual se puede asumir que esta paciente no haya sido previamente diagnosticada como Cri du chat, además el feto producto de aborto en esta paciente presentó otras malformaciones congénitas no especificadas, motivos por los cuales resultó en un aborto espontáneo.

Los estudios citogenéticos en parejas con trastornos reproductivos pueden mostrar resultados variados con respecto a la presencia de anomalías cromosómicas ya que la población estudiada puede ser seleccionada por diferentes criterios e incluso pueden padecer de ciertas enfermedades e infecciones que podrían ser la causa de esterilidad o infertilidad<sup>(20)</sup>. Estudios similares, como el de Picos *et al.*<sup>(21)</sup> quienes estudiaron un total de 34 parejas (68 personas) en México, observaron anomalías cromosómicas en el 10,3% (20,6% de parejas) de las personas estudiadas, con un mayor porcentaje de translocaciones recíprocas, ninguna de las parejas presentó anomalías en ambos miembros, mientras que Niroumanesh *et al.*<sup>(22)</sup> realizaron un estudio en 100 parejas (200 personas) en Irán, y reportaron un 6,5% de alteraciones cromosómicas (incluida una pareja con alteración cromosómica similar en ambos miembros), también informaron un mayor porcentaje de translocaciones recíprocas. Torres *et al.* estudiaron a 87 parejas (174 personas) en Paraguay, e informaron una frecuencia del 5,7% de anomalías cromosómicas tanto numéricas y estructurales, y 6,3% de variantes cromosómicas, ambos porcentajes en base a las 174 personas estudiadas<sup>(23)</sup>.

Nuestros resultados concuerdan con las frecuencias de los trabajos mencionados, reportando un 8% de anomalías cromosómicas del total de personas estudiadas, y, entre las anomalías cromosómicas también fueron observadas un mayor porcentaje de translocaciones recíprocas. La mayoría de los estudios citogenéticos en parejas con trastornos reproductivos no incluyen a las variantes cromosómicas o polimorfismos, mientras que en este trabajo sí se incluyen, además se presentaron en un porcentaje mayor que las anomalías estructurales, Ninguna pareja presentó anomalías cromosómicas en ambos miembros.

En cuanto a los polimorfismos cromosómicos observados, las variantes o polimorfismos no son considerados "alteraciones" propiamente, sino que se

consideran "variantes normales", pero visiblemente merecen ser destacados y estudiados más a fondo sobre su posible repercusión en el proceso de reproducción<sup>(24)</sup>. Los polimorfismos no generan alteraciones fenotípicas, sin embargo, la literatura reporta que las variantes heterocromáticas pueden afectar significativamente la espermatogénesis; incluso, se menciona que la heterocromatina presente en el centrómero tiene funciones que se asocian al movimiento de los cromosomas en la división celular por lo que estaría afectando a la formación del gameto<sup>(25-26)</sup>. En general, el efecto de las variantes cromosómicas aún es muy poco conocido, se ha convertido en un campo de controversia en citogenética clínica reproductiva; su mecanismo de acción en pacientes con trastornos reproductivos está en proceso de dilucidarse<sup>(27)</sup>.

En cuanto a los factores de riesgo como la edad, ciertas enfermedades y medicaciones, consumo de bebidas alcohólicas y tabaco, también pueden relacionarse con los trastornos reproductivos en personas con cariotipo normal. En este estudio se identificaron algunos factores de riesgo en las parejas que presentaron cariotipo normal (sólo en 5 parejas, ambos miembros presentaron cariotipo normal). El factor de riesgo común identificado en estas parejas es la edad avanzada (35 años o más), que se trata de uno de los principales factores en la imposibilidad de las parejas de reproducirse. La edad está directamente relacionada con la disminución de las probabilidades de fecundación como también disminución de la calidad de los gametos<sup>(5,16,28-30)</sup>, en el caso de las mujeres, la edad fértil se extiende desde la primera menstruación o menarquia hasta la menopausia (entre 15 y 55 años de edad), pero desde los 35 años aproximadamente las probabilidades de fecundación disminuyen. En cuanto a los hombres, su edad fértil también inicia con la pubertad y se alarga aproximadamente 20 años respecto a la edad reproductiva femenina, pero la edad paterna avanzada se asocia con la disminución de la calidad del semen, fertilidad disminuida y abortos espontáneos<sup>(5,28,31)</sup>. En una de las parejas con cariotipo normal también se identificó trombofilia y celiaquía a la vez (en la mujer), la trombofilia se trata de una enfermedad que favorece la formación de trombosis y se sabe que está relacionada con varias complicaciones durante el embarazo, entre ellas el aborto recurrente<sup>(32)</sup>. Por otra parte, la celiaquía es una enteropatía autoinmune y dentro de las principales manifestaciones en las pacientes celíacas se encuentran también los abortos recurrentes<sup>(33)</sup>, particularmente, esta pareja tiene como antecedente 3 abortos. En una segunda pareja, además de la edad, otro factor de riesgo identificado en el varón es el consumo de tabaco, que "ocasionalmente" o en "pequeñas cantidades" afectan de forma directa la calidad del semen, generando una alteración morfológica, en la movilidad y cantidad de los espermatozoides<sup>(5)</sup>.

Finalmente, los resultados arrojados por el presente estudio apoyan el concepto de que los trastornos reproductivos pueden tener un origen en las alteraciones cromosómicas y, la alta frecuencia de polimorfismos sugiere un probable factor asociado tanto a esterilidad e infertilidad, es indispensable la realización de más estudios al respecto. Este trabajo destaca la importancia del cariotipo como parte del protocolo diagnóstico en parejas con fallas reproductivas, principalmente en aquellas que serán sometidas a tratamientos de reproducción asistida con el fin de establecer un diagnóstico y consejo genético oportunos.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al plantel del Departamento de Genética del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, especialmente a quienes integran el laboratorio de citogenética que aportaron y apoyaron el desarrollo del presente estudio.

## **Contribución de autores:**

El diseño fue elaborado por la alumna investigadora (Andrea González) en conjunto con la tutora (Elodia Torres). La recolección de datos, evaluación citogenética de pacientes, tabulación de resultados, análisis, discusión de resultados, revisión bibliográfica y preparación de manuscrito fue realizado por la alumna investigadora, estrictamente controlado, revisado y evaluado por la tutora.

La asistencia microscópica, entrenamiento para el reconocimiento de cada cromosoma, observación de láminas con coloración convencional y bandeó G y C, fue realizado con la co-tutora (Silvia Fernández).

**Conflicto de intereses:** Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pimentel Benítez HI, Martín Cuesta N, García Borrego A, Gómez Benítez Z, Angulo Cebada E, Iglesias Carnot H. Trastornos de la fertilidad y aberraciones cromosómicas asociadas. Arch Méd Camagüey. 2011; 15(5):3.
2. Torres E, Ascurra M, Rodríguez S, De Cabral M. Prevalencia de anomalías cromosómicas en parejas con trastornos reproductivos en Paraguay. Revista Iber de Med Fet y Peri. 2007; 1(3):2.
3. Reyes Reyes E, Orive Rodríguez NM, Silva González GK, Romero Portelles L, Díaz Plá I. Aberraciones cromosómicas como causa de infertilidad: diagnóstico y asesoramiento genético en Las Tunas. Rev. electron. Zoilo. 2017; 42(2): 1.
4. World Health Organization (WHO). Infertility definition. [Internet]; 2021 [citado 30 de oct 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/es/health-topics/infertility#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/infertility#tab=tab_1).
5. Trueba Montero P. Esterilidad, infertilidad y técnicas de reproducción asistida [Trabajo de Grado]. Cantabria: Facultad de Enfermería, Universidad de Cantabria; 2019.
6. Martín Muñoz MC, López García EG, Alonso Moralejo R, Cortés Troyano EM. Eran uno, fueron dos: ¿llegarán a ser tres? Un acercamiento al diagnóstico y tratamiento de la esterilidad. MediSur. 2011; 141: 1.
7. Barret K, Barman S, Boitano S, Brooks H. Ganong. Fisiología Médica. Cap 22: Desarrollo y función del aparato reproductor femenino. 24 ed. México: MacGraw Hill Lange; 2013. p. 497-538.
8. Quesada M, Bello AD, González FP, Cabrera RE. Frecuencia de aberraciones cromosómicas en sujetos con gonosomopatías. Experiencia en 19 años de trabajo. Rev cubana Endocrinol. 2004; 15(2): 8-16.
9. Benasayag SJ, Gallino MI. Bases citogenéticas para la práctica hematológica. Hematología. 2010; 14(2): 58-68.
10. McGowan J, Hastings R, Moore S (editores). ISCN. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Karger; 2020.
11. Ortega Torres MJ, Torres Romero JC, Ángel Osorio J. Capítulo 3: Cariotipo Humano. book [Internet]. 6 de mayo de 2019 [citado 13 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/book/article/view/3134>.
12. Galaverna GD. BioGenomic [Internet]. Córdoba, Argentina. [citado 13 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.biogenomic.com.ar/pdf/Reproducci%F3n%20asistida%20y%20riesgo%20gen%20etico07.pdf>.
13. Verma R, Babu A. Human Chromosomes (Manual of basic techniques). Pergamon Press-USA. 1989:1-240.
14. Hens L, Bonduelle M, Liebaers I. Chromosome aberrations in 500 couples referred for in vitro fertilization or related fertility treatment. Hum Reprod 1988; 3:451-57.
15. Peschka B, Leygraff J, Van der Ven H, Schwanitz G. Type and Frequency of Chromosome Aberrations in 781 Couples Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection. Hum Reprod 1999; 14:2257-63.
16. Salamanca F. Citogenética e Infertilidad. En: Salamanca F (ed.). Citogenética Humana (1º edición). México: Editorial Médica Panamericana. 1990: 189-198.
17. Castilla E, López J, Paz J, Orioli L. los defectos congénitos y su prevención. En: Castilla (ed.). Prevención primaria de los defectos Congénitos. Río de Janeiro: Editora Fiocruz. 1996: 15-7.
18. Espín-Villacrés VH. Evaluación y asesoría genética en la pareja infértil. Red Latinoamericana de Reproducción Asistida; 2002. p. 223-32.
19. Galo B, Alvarenga R. Síndrome de Cri du chat, una rara cromosomopatía. Rev Med HONDUR. 2012; 80(1): 17-19.
20. Torres E, Ascurra M, Rodríguez S. Prevalencia de cromosomopatías en parejas con trastornos reproductivos. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud 2001; 1(1).
21. Picos V, Bernal M, Espinoza S, López F, López A, Mijangos D, Morgan F, Trapero I, Meza J. Análisis

- cromosómico en parejas con abortos recurrentes: Un estudio piloto. *Rev. Med. UAS* 2022; 12(2).
22. Niroumanesh S, Mehdipour P, Farajpour A, Darvish S. A cytogenetic study of couples with repeated spontaneous abortions. *Ann Saudi Med* 2011; 31(1):77-9.
  23. Torres E, Ascurra M, Rodríguez S, De Cabral M. Prevalencia de anomalías cromosómicas en parejas con trastornos reproductivos en Paraguay. *Rev. Iber. Med. Fetal y Perin* 2007; 1(3).
  24. Romero Tovar S, Juárez Espinoza B, Galindo García C, Mendoza Romo M, Sánchez Usabiaga R. Prevalencia de alteraciones cromosómicas en pacientes infértiles estudiadas en una clínica de reproducción asistida. *Rev. Mex. Ginecol Obstet.* 2009; 77(3): 128-35.
  25. Gómez F, Gallo M, Vargas F, Monterrosas M, Almanzor O, Camarena S. Azoospermia en varón infértil con polimorfismo heterocromático 46, XY,9qh+. *Rev Mex Urol.* 2017; 77(3):207-12.
  26. Rivas E, Otero I, Rojas P, Reyes A. Polimorfismo del cromosoma 9. Presentación de dos casos. *Medisur.* 2017; 15(5):1-4.
  27. Poveda M, Rubio T, Ochando I, Gil L, Lloret M, López-Gálvez JJ, et al. Las variantes cromosómicas afectan la calidad embrionaria. *ASEBIR.* 2010; 15: 19-23.
  28. Matorras R, Matorras F, Expósito A, Martínez L, Crisol L. Decline in human fertility rates with male age: ¿a consequence of a decrease in male fecundity with aging? *Gynecol Obstet Invest* [Internet]. 2011 [citado 23 feb 2022]; 71(4):229-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160151>.
  29. Sansone A., Di Dato C, Angelis C, Menafra D, Pozza C, Pivonello R. et al. Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility. *Reprod Biol Endocrin* [Internet]. 2018 [citado 23 feb 2022]; 16(3): 1-8. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5769315/pdf/12958\\_2018\\_Article\\_320.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5769315/pdf/12958_2018_Article_320.pdf).
  30. Heredia M, Sanchez M, Ruiz R, López P, Flor A. Fármacos e infertilidad. *Clin Invest Gin Obst.* 2012; 39(2):69-72.
  31. Nazer J, Cifuentes J, Millán F, Vacarisas P, Kobrich S, Aguila A. La edad paterna como factor de riesgo para malformaciones congénitas. *Rev Méd Chile* 2008; 136:201-08.
  32. Leiva J, Pons A, Reconret G, Aguilera S, Quiroz L, Barrera C, Pradenas M, Fernández E, Germain A. Rol de las trombofilias en infertilidad: ¿Juegan un rol? *Rev Med Clin. CONDES.* 2010; 21(3): 424-31.
  33. Camacho R, Rodríguez F, Castro C, Villalobos M, Merenstein Y. Enfermedad celiaca e infertilidad no explicada: papel del tamizaje. Revisión de literatura. *Rev Cienc Y Salud.* 2020; 4(3): 115-22.