

## Variantes cromosómicas en pacientes atendidos por infertilidad en el Occidente de Cuba, 2016-2018

Chromosomal variants in patients treated for infertility in Western Cuba, 2016-2018

Anavíes Delsy Peña Hernández <sup>1</sup>



Elayne Esther Santana Hernández <sup>1\*</sup>



<sup>1</sup> Centro Provincial de Genética Médica de Holguín. Holguín, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [elsantana@infomed.sld.cu](mailto:elsantana@infomed.sld.cu)

Recibido: 25/01/2022.

Aprobado: 09/06/2022.

### RESUMEN

**Introducción:** Las variantes cromosómicas en el estudio citogenético son consideradas como cariotipo normal y las personas infértiles tienen una mayor frecuencia de estos heteromorfismos.

**Objetivo:** Describir variantes cromosómicas en pacientes estudiados en consulta de infertilidad de la región occidental de Cuba entre mayo de 2016 a mayo de 2018.

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, de casos y controles. En un universo de 821 pacientes infértiles, la muestra quedó conformada con 130 pacientes (casos), con variantes cromosómicas y los controles con los estudios cromosómicos realizados en líquido amniótico de pacientes fértiles con edad materna avanzada, solicitando previamente, consentimiento informado en el Hospital Ginecobstétrico González Coro de la Habana, Cuba.

**Resultados:** Presentaron variantes cromosómicas 130 pacientes (15,83%), mayor que en la población en general. Los motivos de indicación con mayor porcentaje de variantes cromosómicas fueron abortos recurrentes, infertilidad y alteraciones en el seminograma. En el sexo femenino hubo mayor frecuencia de las variantes cromosómicas. Los grupos con variantes cromosómicas más frecuentes resultaron los heteromorfismos de la heterocromatina de los

### ABSTRACT

**Introduction:** The chromosomal variants in the cytogenetic study are considered as normal karyotype and infertile people have a higher frequency of these heteromorphisms. Objective: To describe chromosomal variants in patients studied in an infertility consultation in the western region of Cuba between May 2016 and May 2018.

**Methods:** A retrospective, case-control study was carried out. In a universe of 821 infertile patients, the sample was constituted by 130 patients (cases), with chromosomal variants and the controls with the chromosomal studies that were performed in amniotic fluid of fertile patients with advanced maternal age, previously requesting informed consent at Gonzalez Coro Gynecobstetric Hospital from Havana, Cuba.

**Results:** One hundred thirty patients presented chromosomal variants (15.83%), higher than in the general population. The reasons for the indication with the highest percentage of chromosomal variants were recurrent abortions, infertility, and alterations in the seminogram. There was a higher frequency of chromosomal variants in the female sex. The most frequent groups with chromosomal variants were the heteromorphisms of the heterochromatin in the long arms of the non-acrocentric chromosomes (1qh +, 9qh +, 16qh +, Yqh +), the heterochromatic variants of the D/G group (p +, ps +, pstlk)

brazos largos de los cromosomas no acrocéntricos (1qh+, 9qh+,16qh+, Yqh+), las variantes heterocromáticas del grupo D/G (p+, ps+, pstlk) y las variantes mixtas. Los polimorfismos cromosómicos del cromosoma 9 (9qh+, inv (9)) estaban entre las más frecuentes, pero el 9qh+ fue el más habitual relacionado con los fenotipos de la infertilidad en ambos sexos.

**Conclusiones:** Las variaciones cromosómicas pueden estar asociadas a falla reproductiva. El estudio cromosómico convencional constituye una herramienta importante en el examen de los individuos con trastornos reproductivos de causa genética.

**Palabras clave:** Heteromorfismos cromosómicos, variantes cromosómicas, infertilidad.

and the mixed variants. Chromosomal polymorphisms on chromosome 9 (9qh +, inv (9)) were among the most frequent ones, but 9qh + was the most common related to infertility phenotypes in both sexes.

**Conclusions:** Chromosomal variations may be associated with reproductive failure. The conventional chromosome study constitutes an important tool in the examination of individuals with reproductive disorders of genetic origin.

**Keywords:** Chromosomal heteromorphisms, chromosomal variants, infertility.

## Introducción

En las investigaciones de trastornos de la fertilidad es preciso realizar estudios citogenéticos, una vez excluidas las causas no genéticas. De las genéticas, las anomalías cromosómicas son las más frecuentes y tienen una incidencia de 1 en 500 en la población general.<sup>(1)</sup>

Se ha demostrado en diferentes estudios que no solo las aberraciones cromosómicas desempeñan un papel en la infertilidad. Cada vez más, estudios señalan que los polimorfismos de los cromosomas pueden causar ciertos efectos clínicos, como infertilidad.<sup>(2)</sup>

Las variantes cromosómicas en regiones específicas de los cromosomas, aparecen en el estudio citogenético de rutina y son consideradas como cariotipo normal, al no tener efecto o traducción fenotípica. Estas variaciones son conocidas como heteromorfismos, presentes en regiones cromosómicas microscópicamente visibles, donde tamaño, morfología y propiedades en la coloración difieren entre cromosomas homólogos.<sup>(3)</sup>

Las posiciones raras en heterocromatina son las regiones subteloméricas, las pericentroméricas de los cromosomas y la distal del brazo largo del cromosoma y. Las variaciones cromosómicas de polimorfismo son consideradas cariotipos normales.<sup>(2,4)</sup>

Algunos de los heteromorfismos que suelen aparecer con frecuencia en las regiones heterocromáticas de los cromosomas 1, 9,16 y y, al igual que en los satélites y los tallos de los cromosomas acrocéntricos, grupos D y G, donde es especialmente abundante.<sup>(4)</sup> Los

heteromorfismos tienden a ser conservados entre individuos de las mismas especies. La mayoría de las variantes polimórficas son familiares y siguen la herencia mendeliana de una generación a otra, con una baja tasa de mutación. Las variaciones de las regiones heterocromáticas son individualmente estables y frecuentes en la población normal.<sup>(5)</sup>

Estudios citogenéticos poblacionales han revelado que el 2-5% de los individuos poseen variaciones morfológicas en los cromosomas 1, 9, 16 y en los cromosomas acrocéntricos.<sup>(6)</sup> Su incidencia se estima en 3,12% de la población general. Las inversiones pericéntricas del cromosoma 9, inv (9) y del cromosoma 1, inv (1), son también clasificadas en categorías, como variantes cromosómicas.<sup>(7)</sup>

La edición del año 2005 de International System for Human Cytogenetic Nomenclature describe la nomenclatura para reportar las variaciones en los segmentos de heterocromatina, tallos satelitales y satélites, para de este modo diferenciarlas de alteraciones estructurales de otra naturaleza. El aumento de las regiones de la heterocromatina en los brazos largos de los cromosomas no acrocéntricos son denominadas como 1qh+, 9qh+, 16qh+ y Yqh+. Algunas veces, la heterocromatina se acorta en estos cromosomas: 1qh-, 9qh- y 16qh-, Yqh-. El aumento de la heterocromatina en los brazos cortos, en satélites y tallos de los cromosomas de los grupos D/G (13, 14, 15, 21 y 22) son llamados, (p. ej., 14ps+ y 13pstk+), mientras el de los brazos cortos de ellos mismos son denominadas como p+ (por ejemplo 15p+).<sup>(8,9)</sup>

La pregunta de si las variantes cromosómicas verdaderamente no tienen ningún significado clínico está siendo progresivamente evaluada, en particular en relación con la infertilidad y los abortos espontáneos recurrentes. Sin embargo, el mecanismo por lo que se produce aún no está claramente definido. Cada vez más estudios señalan que los polimorfismos cromosómicos pueden estar relacionados con las causas de estas dos entidades. Las valoraciones de la incidencia de las variantes cromosómicas en diferentes poblaciones infértiles y en parejas con abortos espontáneos recurrentes han sido publicadas por múltiples autores.<sup>(2,9,10)</sup>

Este artículo presenta un estudio retrospectivo analizando la frecuencia de variantes de la heterocromatina en individuos que se le realizó estudio citogenético por antecedentes de fallos en su reproducción.

## **Método**

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles en pacientes atendidos en las consultas de infertilidad de la región occidental de Cuba, que se efectúa en el Hospital Ginecobstétrico González Coro (pacientes procedentes de Pinar del Río, Artemisa, La Habana, Mayabeque, Matanzas y el municipio especial Isla de la Juventud), para describir la contribución de las variantes cromosómicas a los fenotipos de infertilidad, en el período comprendido de mayo de 2016 a mayo de 2018. Entre los trastornos reproductivos se tuvo en cuenta la infertilidad, los abortos recurrentes, las terminaciones voluntarias de embarazos (TVC) por defectos congénitos (DC), las muertes fetales, las fertilizaciones in-vitro (FIV) fallidas, los hijos con defectos congénitos y las alteraciones en espermograma.

De un universo de 821 sujetos infértiles, quedó conformada la muestra de 130 pacientes que tuvieron variantes cromosómicas en el estudio de cariotipo en sangre (75 fueron del sexo femenino y 55 masculino). Los controles escogidos fueron las pacientes fértiles que se le realizaron estudios cromosómicos en líquido amniótico por edad materna avanzada, el resultado de un muestreo no probabilístico por criterios de experto, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Criterios de inclusión: todos los pacientes cuyo resultado del cariotipo mostró alguna variante cromosómica. Se excluyeron los pacientes con aberraciones cromosómicas en el cariotipo.

Los resultados de los cariotipos postnatales realizado al universo de pacientes infértiles, se compararon con la frecuencia de las variantes normales en la población y para esto se utilizaron muestras provenientes de población fértil, obtenida del estudio del líquido amniótico de embarazos fisiológicos cuyo motivo de indicación fue la edad materna avanzada; ninguno de estos fueron embarazos producto del uso de técnicas de reproducción asistida (grupo control), muestras de líquido amniótico 1573.

El grupo de casos lo integraron los 130 pacientes atendidos en las consultas de genética clínica por infertilidad de la región occidental del país, con variantes cromosómicas identificadas en el estudio citogenético convencional.

El grupo control considerado ser un ejemplo de la población fértil, consistió en 1 573 fetos, productos de embarazos espontáneos cuyo motivo de indicación fue por edad materna avanzada, para el diagnóstico prenatal; los mismos no constituyen embarazos obtenidos

mediante el uso de técnicas de reproducción asistida. Este grupo fue investigado realizando el estudio del líquido amniótico obtenido por amniocentesis en el mismo período.

## Resultados

La edad promedio de las mujeres a las que se les realiza estudio citogenético prenatal es de 38,62 con una desviación estándar (SD) de  $\pm 2,38$  años.

Las variantes cromosómicas fueron encontradas en 130/821 (15,83%) de los pacientes infértiles y en el grupo control de los fetos 107/1573 (6,80%).

Las variantes cromosómicas fueron más frecuentes en el grupo de los pacientes con falla reproductiva que en los del grupo de los fetos. Hay diferencias significativas, según análisis estadístico (nivel de significación de 0,05), aunque el cálculo del OR=2,57; intervalo de confianza de 95% = 1,96-3,38.

En la tabla I se presentan las frecuencias en que identificaron las variantes cromosómicas en los pacientes infértiles (grupo de casos) y el grupo control.

**Tabla I.** Frecuencia de las variantes cromosómicas en los grupos estudiados

Variantes cromosómicas	Cada tipo de variante Cromosómica	Frecuencia del grupo control (%)	n	Frecuencia del grupo de casos (%)	N
Heteromorfismos cromosomas no acrocéntricos qh+	1qh+	1,14	18	1,33	11
	9qh+	0,38	6	3,65	30
	16qh+	0,69	11	2,07	17
	Y qh+	0,38	6	0,97	8
qh-	Y qh-	0	0	0,12	1
Inversiones	inv (9)(p11;q13)	1,27	20	1,94	16
Heteromorfismos cromosomas acrocéntricos P+	14p+	0,06	1	0	0
	15p+	0,12	2	0,73	6
Satélites	13ps+	0,06	1	0,48	4
	14ps+	0,25	4	0,60	5
	15ps+	0,25	4	0,12	1
	21ps+	0,37	5	0,73	6

## Variantes cromosómicas en pacientes atendidos por infertilidad en el Occidente de Cuba, 2016-2018

	22ps+	0,76	12	1,09	9
Tallos	14pstk+	0,06	1	0,24	2
	15pstk+	0,19	3	0	0
	21pstk+	0,19	3	0	0
	22pstk+	0,12	2	0	0
Múltiples variantes	1qh+,9qh+	0	0	0,12	1
	1qh+,16qh+	0	0	0,12	1
	9qh+,16qh+	0	0	0,12	1
	21s+,13s+	0	0	0,12	3
	14s+,15s+	0	0	0,12	1
	21ps+,22ps+	0	0	0,36	1
	15s+,22s+	0,06	1	0	0
	14pstk,15pstk	0,06	1	0	0
	1qh+,14stk	0,06	1	0	0
	14stk;16qh+	0,06	1	0	0
	16qh+,13stk	0,06	1	0	0
	1qh+, 14ps+	0,06	1	0	0
	1qh+;15stk	0,06	1	0	0
	1qh+,9qh+,1qh+	0,06	1	0	0
	Inv (9)(p11;q13),16qh+	0	0	0,12	1
	inv (9)(p11;q13),9qh+	0	0	0,12	1
	14ps+,15ps+,21ps+,9qh+	0	0	0,24	2
14ps+,21ps+,22ps+	0	0	0,12	1	
Sin variantes			1466		691
Total			1573		821

La variante más común observada en el grupo de los pacientes con infertilidad es el 9qh+ (3,65%), seguido del 16qh+ (2,07%), la inv (9) (p11; q13) (1,94%), 1qh+ (1,33%), entre la variante de satélite el identificado en 22ps+ (1,09%) y de la variante de tallo el que identifica en 21s+, 13s+ (0,36%). Mientras que los 1573 cariotipos realizados a los fetos mediante el estudio del líquido amniótico, muestran 107 resultados de variantes cromosómicas. Los heteromorfismos más frecuentes en este grupo es inv (9) (p11; q13) (1,27%), seguido de 1qh+ (1,14%) 22ps+ (0,76%).

Entre las características clínicas de estos pacientes, el rango de edades fue entre 21-46 años de edad. La edad media de este grupo de individuos es de 33,31 con una desviación estándar SD  $\pm$  5,71. En las mujeres, la edad media es de 33,16 años, con una desviación estándar (SD) de  $\pm$  5,7. En los hombres la edad media es de 33,7, con desviación estándar (SD) de  $\pm$  5,9.

De los 130 individuos con trastornos en la reproducción y estudio citogenético con variantes cromosómicas el 57,7% (75/130) fueron del sexo femenino y 42,3% (55/130) del masculino, como se aprecia en la tabla II.

**Tabla II.** Distribución y frecuencias de portadores de variantes cromosómicas según trastorno reproductivo y sexo

Trastorno reproductivo	Femenino % (n=75)	Masculino % (n=55)	Total % (n=130)
Infertilidad	26,15	9,23	35,38
Aborto recurrente	22,31	15,38	37,69
TVE por feto con DC	6,16	1,54	7,7
Muerte fetal	1,54	0	1,54
FIV fallida	0,77	1,54	2,31
Hijos con DC	0,77	0	0,77
Alteraciones en espermograma		14,61	14,61
Total %	57,7	42,3	100
Leyenda TVE: terminación voluntaria de embarazo; DC: defectos congénitos; FIV: fertilización in-vitro			

En la presente investigación, la distribución de los individuos portadores de variantes cromosómicas, según el tipo de trastorno reproductivo que presentan, muestra al aborto recurrente como causa más frecuente de indicación del estudio citogenético: 37,69% (49/130), seguido la infertilidad 35,38% (46/130). Como se observa, la diferencia es muy pequeña entre ellas. Alteraciones en espermograma es la tercera causa de indicación 14,61% (19/130), como se observa en la tabla anterior.

En relación con la frecuencia de las variantes cromosómicas y la historia obstétrica las no gestaciones presentan la mayor frecuencia (89,92%), seguida de los abortos (45,4%), muerte fetal (1,54%) y nacidos vivos con defecto congénito (DC) (0,77%), como se muestra en la tabla III.

**Tabla III.** Frecuencia de las variantes cromosómicas en relación con la historia obstétrica de mujeres y hombres

Variantes cromosómicas	Tipos	No gestaciones %		Abortos %		Muerte fetal%		Nacidos vivos con DC%		Total % (n=130)	
		M	H	M	H	M	H	M	H		
Cromosomas no acrocéntricos qh+	1qh+	3,07	0,7	1,5	2,31	0	0	0,77	0	8,46	
	9qh+	6,92	7	4	0	0	0	0	0	23,06	
	16qh+	6,15	4,61	7,69	3,07	0,77	0	0	0	13,07	
	Y qh+	0	1,54	3,07	2,31	0	0	0		6,15	
qh-	Y qh-	0	0,7	0	0	0	0	0	0	0,77	
Inv	inv (9)(p11;q13)	3,07	2,31	5,38	1,54	0	0	0	0	12,30	
Total										63,81	
Cromosomas acrocéntricos p+	15p+	0	2,31	0,7	1,54	0	0	0	0	4,62	
	ps+	13ps+	0,77	0,7	0,7	1,5	0	0	0	0	3,07
		14ps+	0	7	1,5	4	0,7	0	0	0	3,85
		15ps+	0,77	1,54	4	0	7	0	0	0	0,77
		21ps+	2,31	0	0	0	0	0	0	0	4,62
		22ps+	2,31	0,7	0,7	0,77	0	0	0	0	6,92
pstk+	14pstk+	0	0	1,54	0	0	0	0	0	1,54	
Total										25,4	
Múltiples variantes	21s+,13s+	0	0,77	1,54	0	0	0	0	0	2,31	
	14ps+,15ps+,21ps+,	0			0,77	0	0	0	0	1,54	
	9qh+	0,77	0	0,77		0	0	0	0	0,77	
	1qh+,9qh+	0	0		0	0	0	0	0	0,77	
	1qh+,16qh+	0	0,77	0	0	0	0	0	0	0,77	
	9qh+,16qh+	0	0	0	0,77	0	0	0	0	0,77	
	1qh+,15s+	0	0	0	0	0	0	0	0	0,77	
	14s+,15s+	0,77	0	0,77	0	0	0	0	0	0,77	
	21ps+,22ps+	0	0	0,77	0	0	0	0	0	0,77	
	+										
Inv (9) (p11;	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,77	

**Variantes cromosómicas en pacientes atendidos por infertilidad en el Occidente de Cuba, 2016-2018**

	q13)16qh+	0	0	0	0	0	0	0	0	0,77
	Inv (9)(p11;q13) 9qh+	0	0,77	0	0	0	0	0	0	0,77
	14ps+,21ps+,22ps+	0	0	0,77	0	0	0	0	0	0,77
Total										10,8
Total final		26,92	25,38	28,5	16,9	1,54	0	0,77	0	100

Como heteromorfismos más frecuentes, el aumento de las regiones heterocromáticas de los cromosomas no acrocéntricos fue el grupo con mayor representación (63,81%) y entre los diferentes tipos de heteromorfismos de este grupo, el de los brazos largos qh+ es el de mayor frecuencia (50,74%) seguido de los heteromorfismos de los grupos D/G, que tuvieron una frecuencia no desestimable (25,4%) y múltiples variantes (10,8%).

El aborto es causa frecuente de asistencia de las parejas a las consultas de infertilidad. En el caso de la especialidad de genética clínica las pacientes atendidas tienen la peculiaridad de abortadoras recurrentes que no presentan causa conocida. Se identificaron variantes cromosómicas en los abortos como se ilustra en la tabla IV.

**Tabla IV.** Frecuencia de las variantes cromosómicas en relación con los abortos

Variantes cromosómicas	Frecuencia RPL %	Frecuencia Abortos 1T por DC %	Frecuencia Abortos 2T por DC %	Total % (n=59)
1qh+	6,77	0	1,7	8,47
9qh+	20,3	1,7	1,7	23,7
16qh+	8,47	1,7	1,7	8,2
Y qh+	1,7	0	0	1,7
inv (9)(p11;q13)	13,5	1,7	0	15,2
15p+	5,08	0	0	5,08
13ps+	3,4	0	0	3,4
14ps+	3,4 1,7 5,08		0 1,7 1,7	

## Variantes cromosómicas en pacientes atendidos por infertilidad en el Occidente de Cuba, 2016-2018

21ps+		0		3,4
22ps+		0		3,4
		0		6,7
14pstk	1,7	1,7	0	3,4
9qh+,16qh+	1,7	0	0	1,7
1qh+,15s+	1,7	0	0	1,7
21s+,13s+	1,7	0	1,7	3,4
14s+,15s+	1,7	0	0	1,6
Inv (9) (p11; q13)16qh+	1,7	0	0	1,6
14ps+,15ps+,21ps+,9qh+	3,4	0	0	3,4
Total	83	6,8	10,2	100%

En los abortos recurrentes se observan con más frecuencia las variantes cromosómicas (83%). Con respecto a los abortos terapéuticos provocados por defectos congénitos del primer y segundo trimestres, hay más frecuencia en el segundo trimestre, con 6 casos (10,2%) y en el primero, 4 casos (6,8%).

Las variantes cromosómicas más frecuentes como se ha visto en todo el desarrollo de la investigación son los heteromorfismos del cromosoma 9 (9qh+, inv 9) (23,7%, 15,2%), respectivamente, seguidas por 1qh+ (8,47%).

En esta investigación se analiza los resultados del estudio citogenético convencional a hombres que presentaban diagnóstico de alteraciones en el seminograma y son estudiados por los antecedentes de infertilidad, con abortos espontáneos de sus parejas y en la terminación voluntaria de embarazo (TVE) por defecto congénito (DC), en su historia reproductiva y siempre se descartan en ellos las causas no genéticas. Se obtuvieron los resultados de las variantes cromosómicas en los seminogramas como representa la tabla V.

**Tabla V.** Frecuencia de las variantes cromosómicas en relación con resultados del seminograma

Seminograma (n=55)	Variantes cromosómicas										Total %
	1qh+	9qh+	16q+	Yqh+	13ps+	14ps+	22ps+	inv (9) (p11;q13)	Mixtas	Otras	
Normospermia	7,2	12,	7,2	5,4	3,64	1,82	3,64	5,45	5,45	10,9	63,61
Azoospermia	7	72	7	5	0	1,82	1,82	0	3,64	0	14,54
Oligozoospermia	0	3,64	1,82	1,82	1,82	0	1,82	1,82	1,82	0	18,19
Astenozoospermia Oligoastenozoospermia	1,82	3,64	0	5,45		0	0	0	0	0	1,82
(OAT)	0	0	0	1,82	0	0	0	1,82	0	0	1,82
Total %	9,09	20	9,09	14,54	5,45	3,64	7,27	9,09	10,9	10,9	100

En el análisis del seminograma en el estudio presente no se observan todas sus alteraciones. Las patologías analizadas son azoospermia, oligozoospermia, astenozoospermia y oligoastenozoospermia (OAT). De ellas, la oligozoospermia tiene la mayor frecuencia (18,19%), con una representación de 10 casos, seguida por la azoospermia (14,54%), 8 casos, la astenozoospermia y oligoastenozoospermia (OAT) se comportaron de igual manera un caso cada una (1,82%). En los estudios revisados la azoospermia ha sido la de mayor frecuencia. Los heteromorfismos de heterocromatina de los brazos largos de los cromosomas no acrocéntricos reportan (20,1%), seguido de las variantes heteromórficas de los grupos D/G (7,27%) y variantes mixtas (5,45%).

En este estudio llama la atención la relación de las variantes cromosómicas mixtas y el resultado del seminograma, se reportan seis individuos portadores de estas variantes, tres de ellos son normospermicos y tres tienen alteraciones en el seminograma. De los tres individuos con espermograma alterado, dos presentan azoospermia y las variantes son (21s+,13s+) y (14ps+,21ps+,22ps+), el otro individuo es oligozoospermico y su variante mixta es (1qh+,16qh+), además de presentar el antecedente de abortos recurrentes.

El heteromorfismo más frecuente es el Yqh+ (9,09%), seguido del 9qh+ (7,28%) y la inv (9) (p11; q13) (3,64%).

## Discusión

Las variantes de la heterocromatina son ancestrales en la mayoría de los casos. La frecuencia de los heteromorfismos en la población general debería ser igual a la frecuencia en individuos con fracaso reproductivo; suponiendo que es cierto que las variantes de la heterocromatina son los únicos polimorfismos cromosómicos sin significado clínico para la reproducción humana.<sup>(4,5,6,7)</sup>

Se ha descrito que las regiones polimórficas heterocromáticas modifican la sinapsis de los cromosomas homólogos durante la meiosis. Estas regiones son las últimas en participar en la sinapsis, que cambian la división celular y conducen al segregacionismo defectuoso del cromosoma, probablemente la causa principal de las alteraciones meiótica en la infertilidad eventualmente. Una investigación reciente describe mayor frecuencia de heteromorfismos en el grupo de pacientes infértiles en relación con el grupo control, que resulta estadísticamente significativo ( $P = 0.006$ , 95% CI 1.12–2.08).<sup>(12)</sup> Otro estudio también reporta una significativa diferencia ( $p < 0.001$ ).<sup>(10,11,12)</sup>

Este estudio ratifica lo encontrado por varios investigadores que indican que es casi 3 veces más frecuente encontrar una variante cromosómica en pacientes que se encuentran en estudio por infertilidad, que en la población general.<sup>(5,8,11)</sup> En este estudio incluimos como abortos también las interrupciones voluntarias de embarazo por defectos congénitos, diagnosticados en las consultas prenatales, clasificadas como abortos, pues ocurren en el primer y segundo trimestre del embarazo.

El cromosoma 9 presenta el más alto grado de variaciones morfológicas entre los cromosomas humanos no acrocéntricos. Se ha demostrado que las variantes de heterocromatina del cromosoma 9 se encuentran y ocurren con mayor frecuencia en pacientes con falla reproductiva y la frecuencia del 9qh+ se observa de manera significativa.<sup>(13,14,15)</sup>

Se reportan al cromosoma 9 como el más involucrado con dos variables: 9qh+ y la inversión pericéntrica del cromosoma 9 (inv (9)) y refieren a la variante cromosómica 9qh+ como la más frecuente (3,9%), así como también lo señala en una frecuente (3,76%).<sup>(12)</sup> Otra investigación

informó la inv (9), antes mencionado y 16qh+ como las variantes cromosómicas que siguen en frecuencia; pero difieren en cuanto a posiciones por el valor de sus frecuencias (1,9%) y (2,5%), respectivamente.<sup>(15,16,17)</sup>

Un trabajo documenta las variantes cromosómicas más frecuentes en el grupo control son 9qh+ (2,1%), 16qh+ (1,7%) y 1qh+ (1%) que no concuerda con este estudio. Solo encontramos semejanzas en relación con la variante cromosómica 1qh+, pero con una frecuencia menor.<sup>(12)</sup> En este grupo se reportan 7 individuos con variantes mixtas.

En la presente investigación, la distribución de los individuos portadores de variantes cromosómicas, según el tipo de trastorno reproductivo que presentan no está acorde con la literatura que indica a la infertilidad como la causa más frecuente de indicación. El autor del estudio cree que estas diferencias se producen porque no todos los estudios utilizan los resultados del espermograma como una variable a analizar solo los fenotipos de la infertilidad. Debe ocurrir como en este estudio que los pacientes portadores de afectaciones en su esperma, la mayoría (17/19) tiene problemas en la concepción del embarazo, por lo que sus indicaciones de estudios se realizan por infertilidad.<sup>(15,14)</sup>

En esta valoración acerca de la distribución por sexos el actual estudio tiene similitud con la literatura consultada,<sup>(17,16)</sup> que tienen las frecuencias más altas de las variantes cromosómicas en las mujeres relacionadas con la infertilidad (18,8%) y alteraciones del espermograma (11,1%). En otro se obtuvo cifras similares (18,02%) en la infertilidad masculina.<sup>(17,18,19)</sup>

Los polimorfismos heterocromáticos no ejercen ningún efecto en el fenotipo; sin embargo, se ha demostrado un efecto significativo en la espermatogénesis.<sup>(20)</sup> En la presente investigación, de los 55 hombres estudiados, también se les analiza el resultado del seminograma, que muestra 36 normospermicos, con el mayor porcentaje de frecuencia (65,5%) y 19 individuos (34,5%), con el diagnóstico de alteraciones en el seminograma, los cuales son el objeto de análisis de este estudio.

Los heteromorfismos del cromosoma Y (Yqh+) tienen una incidencia estimada de 2,6%. En estos últimos años, las investigaciones realizadas han demostrado que los polimorfismos del cromosoma Y podrían contribuir al emparejamiento con el cromosoma homólogo y su segregación. Sin embargo, los polimorfismos del cromosoma Y también podrían provocar alteraciones en el emparejamiento con el cromosoma homólogo y causar desórdenes en la

división celular, alteraciones en el desarrollo embrionario, efectos teratogénicos, muerte fetal y abortos.<sup>(19,20)</sup>

En todos los casos que se identificaron variantes cromosómicas resultaría interesante realizar estudio molecular por FISH, para definir alteraciones como serían las pequeñas deleciones y otras alteraciones imposibles de identificar con un cariotipo convencional esta fue la principal limitación que tuvo esta investigación.

## **Conclusiones**

Algunas variaciones polimórficas cromosómicas parecen estar asociadas con la falla reproductiva. Los heteromorfismos parecen guardar mayor relación con el motivo de indicación de infertilidad, abortos recurrentes y alteraciones del espermograma. El estudio cromosómico convencional constituye una herramienta importante en el examen de los individuos con trastornos reproductivos de causa genética.

## **Referencias bibliográficas**

1. Mackenna A. Reproduccion humana e infertilidad. Chile: Mediterraneo Ltda; 2013; p 172-91.
2. Lepage J, Luton D, Azria E. Abortos espontáneos iterativos. Tratado de medicina interna. España: Elsevier S.L.; 2019.
3. Barrios Martínez A, Méndez Rosado LA. Enfoque de los principales factores causales en los trastornos reproductivos. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2014 [citado 20/01/2018];40(2):246-257. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v40n2/gin11214.pdf>
4. Martín M. Principio del formulario  
Final del formulario  
Principio del formulario  
Final del formulario

Análisis del polimorfismo cromosómico en matrimonios con descendencia normal. [Tesis]. [Madrid, España]: Universidad Complutense de Madrid; 2015.154p. Disponible en:

<https://eprints.ucm.es/id/eprint/53216/1/5309867974.pdf>

5. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. Hum Reprod. 2007 [citado 20/07/2018]22(6):1506-1512. Disponible en:

<https://academic.oup.com/humrep/article/22/6/1506/609340?login=true>

6. Venkatesh T, Suresh P, Tsutsumi R. New insights into the genetic basis of infertility. Appl Clin Genet. 2014 [citado 02/08/2018];7:235-243. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4259396/>

7. Rivas Álpizar E, Otero Pérez IC, Rojas Quintana P, Reyes Pérez A. Polimorfismo del cromosoma 9. Presentación de dos casos. Medisur. 2017 [citado 19/11/2019];15(5). Disponible en:

<http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3769>

8. Wyandt H, Tonk V. Normal population studies. In: Atlas Human Chromosome Heteromorphisms. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 2004 [citado 19/11/2019]:33-46. Disponible en:

[https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-017-0433-5\\_3](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-017-0433-5_3)

9. Mierla D, Stoian V. Chromosomal polymorphisms involved in reproductive failure in the romanian population. Balkan J Med Genet. 2012 [citado 20/06/2018];15(2):23-28. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3776661/>

10. Šípek A, Mihalová R, Panczak A, Hrčková L, Janashia M, Kaspříková N, et al. Heterochromatin variants in human karyotypes: a possible association with reproductive failure. Reprod Biomed Online. 2014 [citado 02/08/2018]; 29(2): 245-450. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472648314002612?via%3Dihub>

11. Saran N, Kumar B, Kumar A. Chromosomal heteromorphisms and karyotype abnormalities in Humans. *Int J Curr Microbiol App Sci*. 2017 [citado 15/05/2019];6(5):2940-2953. Disponible en: <https://www.ijcmas.com/abstractview.php?ID=2579&vol=6-5-2017&SNo=333>
12. Liang J, Zhang Y, Yu Y, Sun W, Jing J, Liu R, et al. Effect of chromosomal polymorphisms of different genders on fertilization rate of fresh IVF–ICSI embryo transfer cycles. *Reprod Biomed Online*. 2014 [citado 10/12/2018];29(4): 436-444. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472648314003605?via%3Dihub>
13. Baghbani F, Mirzaee S, Hassanzadeh Nazarabadi M. Association of heteromorphism of chromosome 9 and recurrent abortion (ultrasound diagnosed blighted ovum): A case report. *Iran J Reprod Med*. 2014 [citado 31/01/2018];12(5):357-360. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4094662/>
14. Akbaş H, İsi H, Oral D, Türkyılmaz A, Kalkanlı-Taş S, Şimşek S, et al. Chromosome heteromorphisms are more frequent in couples with recurrent abortions. *Genet Mol Res*. 2012 [citado 23/01/ 2019];11(4):3847-3851. Disponible en: <https://www.geneticsmr.com/articles/1958>
15. Blanco Pérez I, Mitjans Torres MC, Miñoso Pérez S, Socarrás Gómez A. Alteraciones cromosómicas diagnosticadas en sangre periférica. *Rev Ciencias Médicas*. 2013 [citado 23/01/2019];17(6)130-139. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/693/html>
16. Mafra FA, Christofolini DM, Bianco B, Gava MM, Glina S, Belangero SI, et al. Chromosomal and molecular abnormalities in a group of Brazilian infertile men with severe oligozoospermia or non-obstructive azoospermia attending an infertility service. *Int Braz J Urol*. 2011 [citado 23/01/2019];37(2):244-251. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ibju/a/TqW8PxxNMyf7ZMLmWhd3qyg/?format=pdf&lang=en>

17. Bianco B, Peluso C, Machado Gava M, Ghirelli-Filho M, Nunes Lipay MV, Lipay MA, et al. Polymorphisms of estrogen receptors alpha and beta in idiopathic, infertile Brazilian men: a case-control study. *Mol Reprod Dev.* 2011 [citado 14/11/2019];78(9):665-672. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrd.21365>
  
18. Petrejčíková E, Soták M, Bernasovská J, Bernasovský I, Rębała K, Sovičová A, et al. Allele frequencies and population data for 11 Y-chromosome STRs in samples from Eastern Slovakia. *Forensic Sci Int Genet.* 2011 [citado 02/01/2018];5(3):53-62. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1872497310001201>
  
19. Petrejčíková E, Carnogurská J, Hronská D, Bernasovská J, Boronová I, Gabriková D, et al. Y-SNP analysis versus Y-haplogroup predictor in the Slovak population. *Anthropol Anz.* 2014 [citado 02/07/2019];71(3):275-285. Disponible en: [https://www.schweizerbart.de/papers/anthranz/detail/71/82894/Y\\_SNP\\_analysis\\_versus\\_Y\\_Haplogroup\\_Predictor\\_in\\_the\\_Slovak\\_population](https://www.schweizerbart.de/papers/anthranz/detail/71/82894/Y_SNP_analysis_versus_Y_Haplogroup_Predictor_in_the_Slovak_population)
  
20. Madon P, Athalye A, Parikh F. Polymorphic variants on chromosomes probably play a significant role in infertility. *Reprod Biomed Online.* 2005 [citado 26/03/2019];11(6):726-732. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472648310616914>

#### **Financiamiento**

Centro Nacional de Genética Médica. Habana, Cuba.

#### **Conflicto de intereses**

Los autores no declaran conflicto de intereses.

#### **Contribución de autoría**

Conceptualización: Anavies Delsy Peña Hernández, Elayne Esther Santana Hernández

Redacción borrador original: Anavies Delsy Peña Hernández

Curación de datos: Anavies Delsy Peña Hernández

Análisis formal: Anavies Delsy Peña Hernández

Administración de fondo: no procede

Investigador: Anavies Delsy Peña Hernández

Metodología: Elayne Esther Santana Hernández

Administración del proyecto: Anavies Delsy Peña Hernández, Elayne Esther Santana Hernández

Supervisión: Elayne Esther Santana Hernández

Validación: Elayne Esther Santana Hernández, Anavies Delsy Peña Hernández



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-  
No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)