



**UNIVERSIDAD MICHOACANA
DE SAN NICOLAS DE HIDALGO**

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**“CAUSAS CITOGENÉTICAS Y MOLECULARES DE
LA INFERTILIDAD MASCULINA”**

TESINA

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO-FARMACOBIOLOGO**

PRESENTA:

MIGUEL ÁNGEL RAMÍREZ TINOCO

ASESOR:

**QUÍMICO FARMACOBIOLOGO CITOGENETISTA
CARLOS ALONSO MUÑOZ**

MORELIA MICHOACAN, MARZO 2015

Dedicado a las personas que más quiero...

Reconocimientos

Tengo una deuda de gratitud con mi asesor de esta tesina el QFB. Citogenetista Carlos Alonso Muñoz por darme los conocimientos básicos del tema desde su diplomado en diagnóstico genético molecular que curse con él, siendo mí maestro en ese entonces junto con mi otro maestro el DC. Carlos Cortés Penagos quienes me instruyeron durante el diplomado.

Le doy un agradecimiento muy especial a mi asesor Carlos Alonso Muñoz por haberme asignado este tema de tesina, primero porque este fue el tema que él me asigno para que expusiera en el último módulo del diplomado a manera de dinámica y en segundo porque el tema de la infertilidad masculina se asocia con un caso especial que sucede en mi familia y que yo sin estar relacionado con el tema, me fue dando las bases necesarias para poder ver cuáles eran todas esas causas posibles y poder entender de esa forma que es lo que pasa, encontrando una explicación del porqué la infertilidad afecta a los hombres. Mi asesor me brindo siempre apoyo, comprensión y más que nada paciencia durante la preparación de esta redacción que hice. Gracias por el tiempo que me dio para estar atendiendo estas revisiones de tesina durante mi redacción, además de ser un buen especialista en su trabajo, es un muy buen maestro y un excelente amigo.

También quiero dar un agradecimiento muy especial a mis papás que me han apoyado durante todo momento Irene Tinoco Pérez y Andrés Ramírez Martínez porque si no fuera porque siempre me han apoyado no hubiera sido lo que soy ahora. Todos ustedes son mi ejemplo a seguir siempre adelante

Índice

Dedicatoria	ii
Reconocimientos	ii
Índice	iv
1. Resumen y Abstract	1
2. Introducción	1
3. Justificación	4
4. Objetivo general	4
5. Objetivo específico	4
6. Enfermedades que afectan al cromosoma X causando infertilidad masculina	5
6.1. Síndrome de Klinefelter	5
6.2. Síndrome de Turner-Like	8
6.3. Síndrome de Kallmann	9
6.4. Síndrome de Morris	11
6.5. Síndrome de Reifstein	12
7. Enfermedades que afectan al cromosoma Y causando infertilidad masculina	13
7.1. Síndrome de Sertoli	14
7.2. Síndrome de oligo-asteno-teratozoospermia	15
8. Defectos autosómicos que causan infertilidad en el hombre	16
8.1. Fibrosis quística	16
9. Otras causas	17
10. Metodologías diagnosticas	18
11. Diagnóstico diferencial	21
12. Metodologías de diagnóstico prenatales	22
13. Asesoría genética o médica	22
14. Conclusiones	24
15. Glosario	25
16. Referencias bibliográficas	27

1. Resumen

La infertilidad masculina es un trastorno genético el cual engloba a 7 enfermedades principalmente de las cuales afectan a la buena producción de espermatozoides, ocasionando que algunos hombres produzcan un número relativamente bajo o que no produzcan espermatozoides, incluso que algunos produzcan formas anormales de espermatozoides o con poca movilidad. Los cromosomas X y Y son los cromosomas sexuales que están involucrados principalmente si hay alguna alteración en ellos durante la meiosis I o la meiosis II. Las enfermedades que afectan al cromosoma X causando infertilidad masculina son los síndromes de Klinefelter, de Turner-like, de Kallmann, de Morris y de Reifenstein. El cromosoma Y es necesario para la fertilidad masculina pero ciertas microdeleciones son la causa por la cual este hombre pueda ser infértil. Ciertas alteraciones en los cromosomas autosómicos como es el caso del cromosoma 7, en el gen causante de la fibrosis quística, puede ser responsable de que ese paciente padezca azoospermia obstructiva. Todas estas enfermedades hacen que el varón tenga características clínicas relevantes, según sea el caso correspondiente y lo más importante son las metodologías diagnósticas que hay hasta el momento, las cuales nos ayudan a determinar la causa y una de las metodologías que hasta el momento se ha utilizado como estándar en el laboratorio clínico es la espermatobioscopía la cual nos sirve para visualizar tanto la morfología y hacer el conteo correspondiente de espermatozoides, junto con otras metodologías de laboratorio clínico como estudios genéticos son esenciales para el diagnóstico preciso, de esta forma los médicos pueden dar la terapia o tratamiento adecuados al paciente. Así mismo, la asesoría genética es fundamental para ayudar al paciente a comprender su enfermedad.

Palabras clave: infertilidad, síndrome, mutaciones, cromosomas, genes.

Abstract

Male infertility is a genetic disorder which mainly includes a 7 diseases which affect the good sperm production, causing some men produce a relatively low number or do not produce sperm, even some produce abnormally shaped sperm or little mobility. The X and Y chromosomes are sex chromosomes that are involved mainly if there is any alteration in them during meiosis I and meiosis II. Diseases affecting the X chromosome are causing male infertility Klinefelter syndromes, Turner-like, Kallmann, Morris and Reifenstein. The Y chromosome is required for male fertility but certain microdeletions are the reason why this man may be infertile. Certain alterations in the autosomal chromosomes as in the case of chromosome 7, the causative gene of CF, can be responsible for that patient suffers obstructive azoospermia. All these diseases make the man has clinical features relevant, as the corresponding case and most importantly are the diagnostic methodologies there so far, which help us determine the cause and methodologies that so far has was used as a standard in the clinical laboratory is the spermatobioscopy which helps us to visualize both the morphology and make the corresponding sperm count, along with other methods of clinical laboratory and genetic studies are essential for accurate diagnosis, thus physicians may give proper therapy or treatment to the patient. Likewise, genetic counseling is essential to help patients understand their illness.

Keywords: infertility syndrome, mutations, chromosomes, genes.

2. Introducción

La infertilidad es la incapacidad de una pareja sexualmente activa para que pueda llevar a cabo un embarazo después de muchos intentos y sin el uso de anticonceptivos en un máximo de un año [1]. Es algo que afecta a muchos hombres pero todo esto se debe a la calidad de los espermatozoides que estos producen. La infertilidad masculina puede deberse muchas veces a que se producen muy pocos espermatozoides, a esto se le llama oligozoospermia, o no hay producción de espermatozoides (azoospermia). Por otro lado también se encuentran los que si producen una cantidad normal de espermatozoides, pero estos espermatozoides tienen muy poca movilidad, esto lógicamente impide que los espermatozoides se desplacen hasta el óvulo y lo fecunden, a eso se le llama astenozoospermia. Hay hombres que producen formas anormales de espermatozoides, son formas extrañas ya que las alteraciones se pueden producir en cualquier región de los espermatozoides, de forma que encontramos espermatozoides con dos cabezas, cabezas reducidas o muy grandes, con la forma de la cabeza alterada, con el cuello muy largo o desplazado hacia un lado, la cola muy pequeña o excesivamente larga, dos colas o con formas extrañas en la cola, a esto se le da el nombre de teratozoospermia. Y también hay pacientes que padecen estas tres anomalías juntas y son llamadas síndrome de oligo-asteno-teratozoospermia, por presentar la suma del problema de oligozoospermia + astenozoospermia + teratozoospermia [2]. Cabe mencionar que los espermatozoides de hombres infértiles muestran un incremento en aneuploidias [3]. Al haber aneuploidia va haber un cromosoma extra o ausente en su cariotipo y estas son las llamadas anormalidades cromosómicas cuando falta o sobra un cromosoma [4]. Todos los humanos tienen 23 pares de cromosomas (46 cromosomas en total), 22 pares son autosómicos y el par 23 corresponde a los cromosomas sexuales, como se muestra en la Figura 1. Los cromosomas en si son pequeñas estructuras que están presentes, dentro del núcleo de cada célula, cada cromosoma dispone de muchas pequeñas regiones llamadas genes, como se muestra en la Figura 2, ahí en esos genes está contenida la información genética que va hacer heredada a los hijos, de generación en generación [5]. Las mutaciones cromosómicas que afectan al cromosoma sexual X y las mutaciones que afectan al cromosoma Y (especialmente microdeleciones) son las causas principales de infertilidad y con más poca frecuencia las mutaciones autosómicas [6]. A nivel citogenético ocurren las mutaciones cromosómicas y a nivel molecular, que compromete a ciertos genes. Actualmente en todo el mundo se presentan casos de infertilidad; en México, la prevalencia es de uno de cada seis parejas. En México, hay de 3 a 4 millones de parejas de las cuales el varón es el principal afectado [7]. Pero esto puede ser diagnosticado por diversos estudios citogenéticos y moleculares pudiendo ver de esta forma el porqué de la infertilidad, saber la causa para que el médico pueda dar el tratamiento o terapia adecuada así como asesorías por parte de médicos especialistas y consejo genético por parte de genetistas. De esta forma nos adentraremos al campo de la

citogenética y lo molecular para poder explicar los factores y mecanismos que intervienen para que se lleve a cabo la infertilidad masculina.

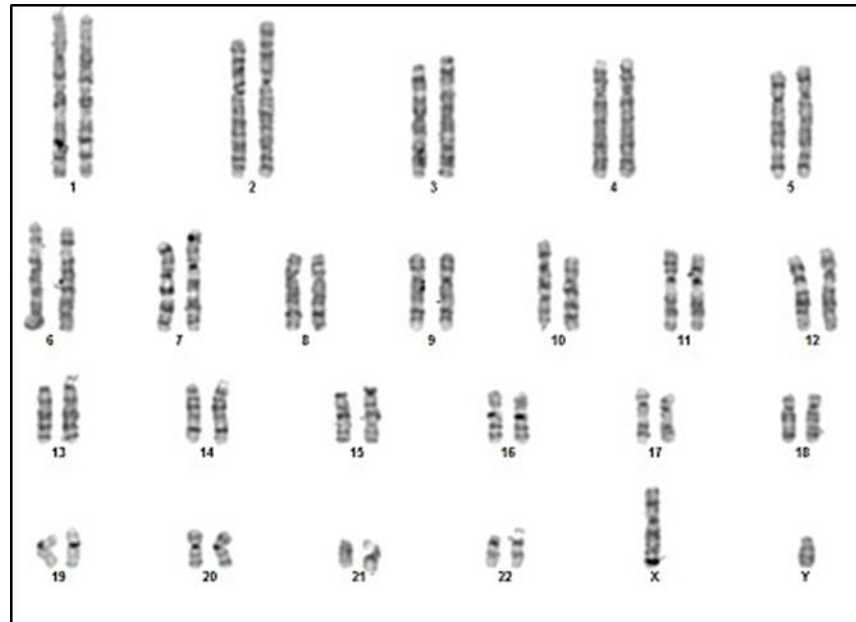


Figura 1. Cariotipo masculino normal. Ordenamiento de los cromosomas, empezando por la pareja de mayor tamaño hasta la de menor tamaño y por último el par 23 que corresponde a los cromosomas sexuales X y Y.

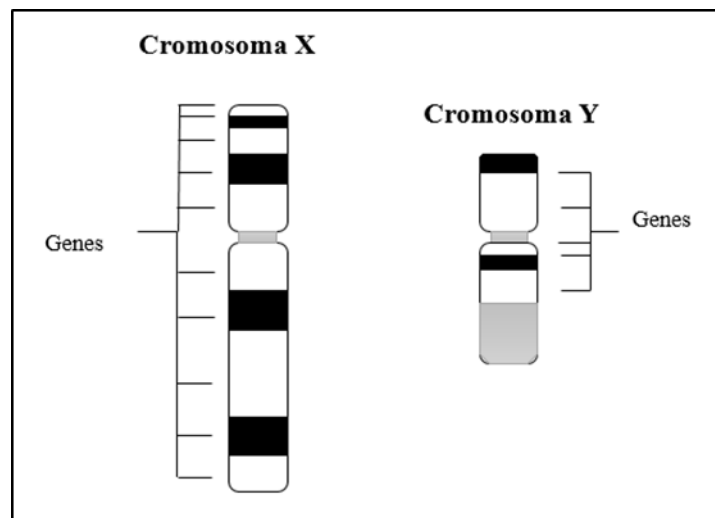


Figura 2. Ideograma de los genes en un cromosoma. Las regiones blancas y negras en un cromosoma corresponden a los genes, en este caso en el cromosoma X de lado izquierdo y en el cromosoma Y del lado derecho.

3. Justificación

Las causas citogenéticas y moleculares de la infertilidad masculina son muy variadas. Y pueden ser resultado de una enfermedad como Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Turner-Like, Síndrome de Kallmann. Síndrome de Morris, Síndrome de Reifenstein, Microdeleciones del cromosoma Y o Fibrosis quística. Cada una de estas enfermedades son muy diferentes y por lo tanto el fenotipo de la persona varía mucho. Esta tesina pretende incrementar los conocimientos acerca del porqué, de cómo afecta cada enfermedad, llevando a muchos hombres a padecer infertilidad y mencionar la importancia que tiene el diagnóstico por laboratorio.

4. Objetivo general

Analizar las causas citogenéticas y moleculares de la infertilidad masculina para determinar los métodos diagnósticos y encontrar una solución al problema.

5. Objetivo específico

Conocer el por qué sucede la infertilidad masculina explicando de una manera clara los mecanismos citogenéticos y moleculares que intervienen así como demostrar que hasta el momento existen muchas metodologías diagnosticas de laboratorio, siendo unas de las más importantes las metodologías citogenéticas y moleculares que nos ayudan a determinar la causa exacta de la enfermedad y es de gran ayuda para saber el riesgo de recurrencia a la descendencia.

6. Enfermedades que afectan al cromosoma X causando infertilidad masculina.

6.1. Síndrome de Klinefelter. Es una anomalía cromosómica ya que consta con dos cromosomas X y solo un cromosoma Y, dando como resultado un cariotipo 47, XXY. Es la causa genética más común de infertilidad masculina y ocasiona, principalmente, hipogonadismo [9]. También hay variantes o mosaicos cromosómicos, esto quiere decir, que puede haber un cariotipo con (48, XXXY) o (49, XXXXY). Estos varones poseen un cuerpo más redondeado, en forma de pera, característico de la mujer. Esto se debe a que desarrollan caracteres femeninos, siendo uno de ellos el poseer caderas más anchas o acumular grasa en zonas características de la mujer, agrandamiento de los pechos, micropene, testículos pequeños, escasez de vello en todo el cuerpo y la producción de esperma es muy poca [10]. Etiología: Error en la separación de los cromosomas durante la división celular, en la meiosis, los cromosomas homólogos (en este caso los cromosomas X y Y) fallan al separarse originando gametos con 24 cromosomas, debido dicho cromosoma de más [11].

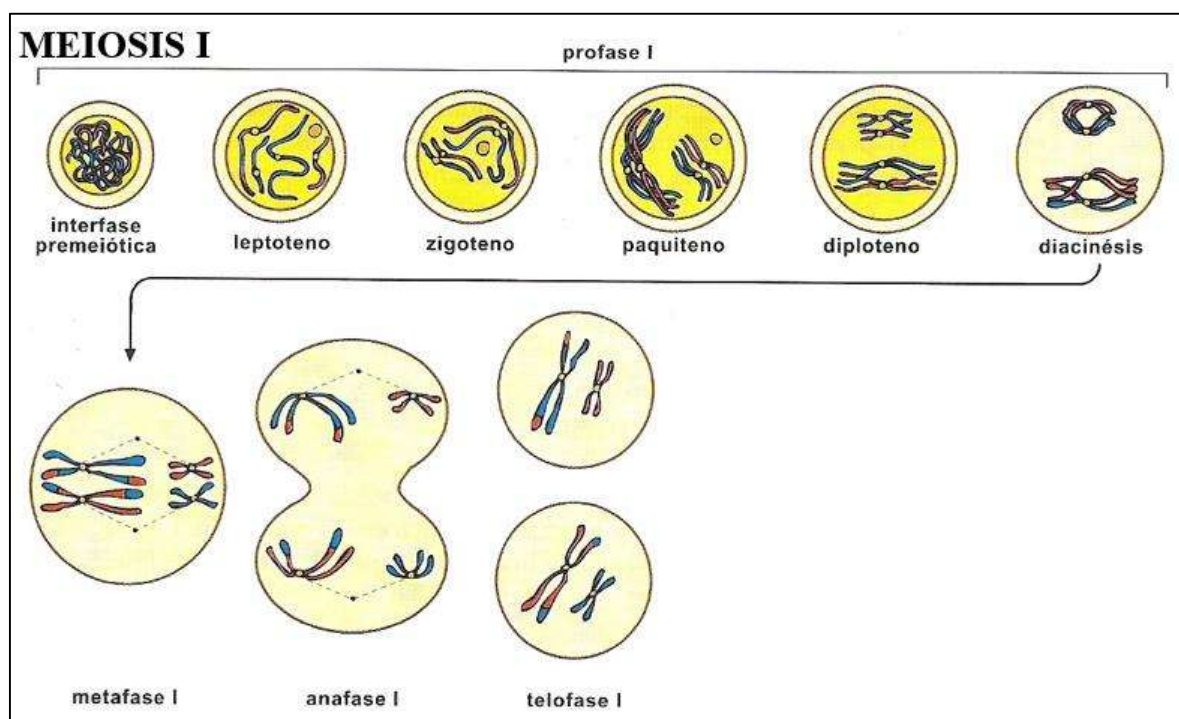


Figura 3. Etapas de la meiosis I. Este proceso inicia en la profase y culmina con la telofase, generando dos células hijas.

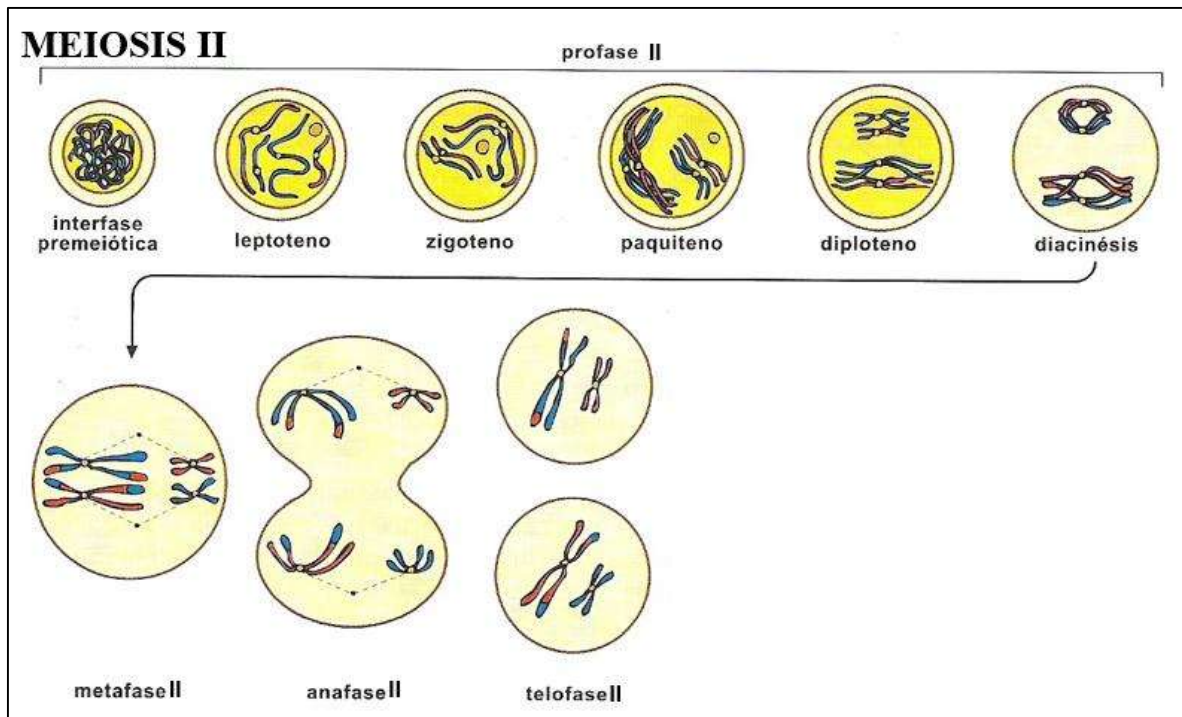


Figura 4. Etapas de la meiosis II. Es el mismo proceso de la meiosis I, solo que cuando finaliza la meiosis II ya se han generado 4 células hijas.

Tanto en la figura 3 como en la figura 4 se muestran las fases de la meiosis I y meiosis II y es a partir del periodo de paquiteno que es una de las etapas que suceden durante la profase que es donde se produce el entrecruzamiento cromosómico, cada uno con su respectiva pareja el cual intercambian fragmentos del ADN [12]. Después en el periodo de diploteno los cromosomas homólogos se separan un poco y se observan los puntos donde se ha producido el entrecruzamiento, a estos entrecruzamientos se les llama chiasmas. En la diacinesis los cromosomas se siguen condensando preparándose para la metafase. Y una vez llegada la metafase los cromosomas se alinean en el centro de la célula. En anafase los cromosomas se han separado y se mueven hacia polos opuestos y es aquí donde tanto en meiosis I como en meiosis II puede pasar que las cromátidas hermanas de ambos cromosomas X no se separan correctamente, originando espermatozoides XY como se muestra en la Figura 5, que al fusionarse con el óvulo de la mujer que porta el cromosoma X da lugar a un embrión XXY [13]. Las variantes o mosaicismos se refieren a una condición en donde una persona tiene dos o más poblaciones de células que difieren en su composición genética. Esta situación puede afectar a cualquier tipo de célula de nuestro cuerpo como células de la piel o células de otros órganos por ejemplo, así que no solo las células de las gónadas pueden ser afectadas [14]. Los mosaicos cromosómicos tienen una línea celular normal (46, XY), más otro porcentaje de línea celular anormal (47, XXY) como se muestra en la Figura 6

El mosaicismo ocurre como resultado de un error en la división celular durante el desarrollo fetal [15].

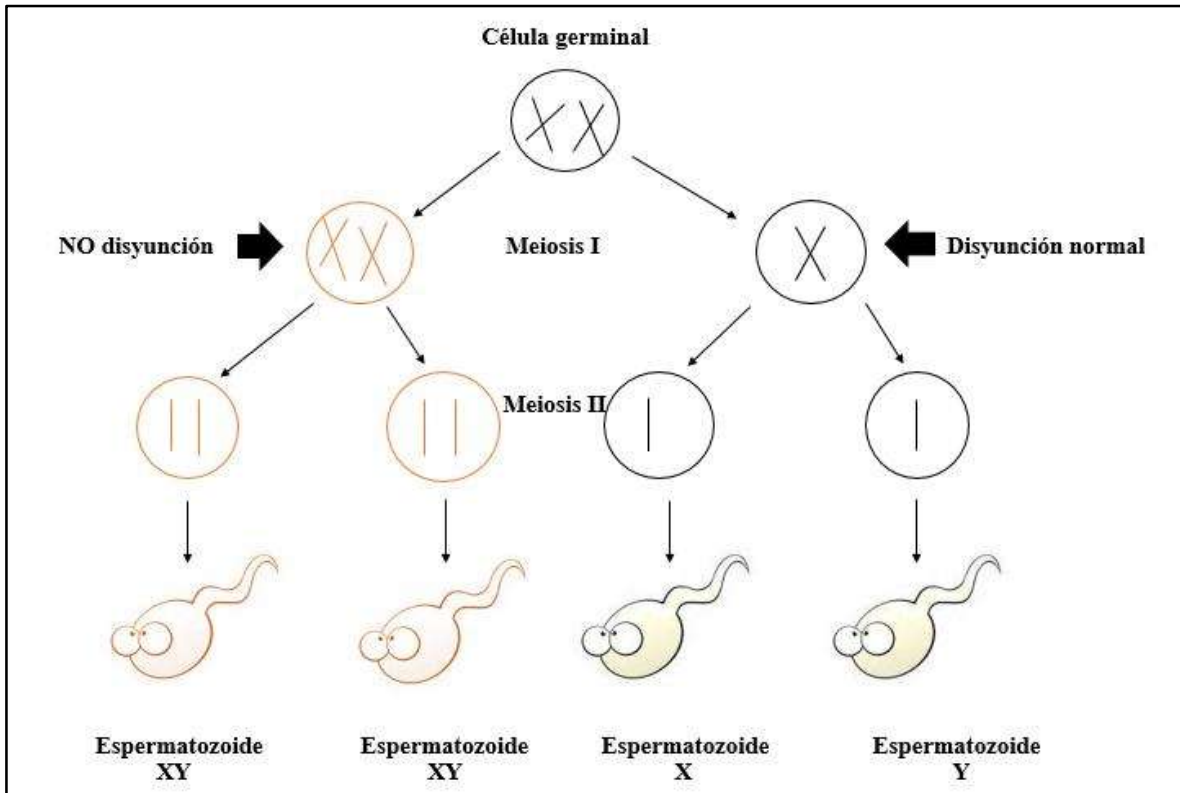


Figura 5. No disyunción durante la meiosis paterna. Así es como se van generando espermatozoides con aneuploidia (de color naranja) y espermatozoides normales (de color blanco).

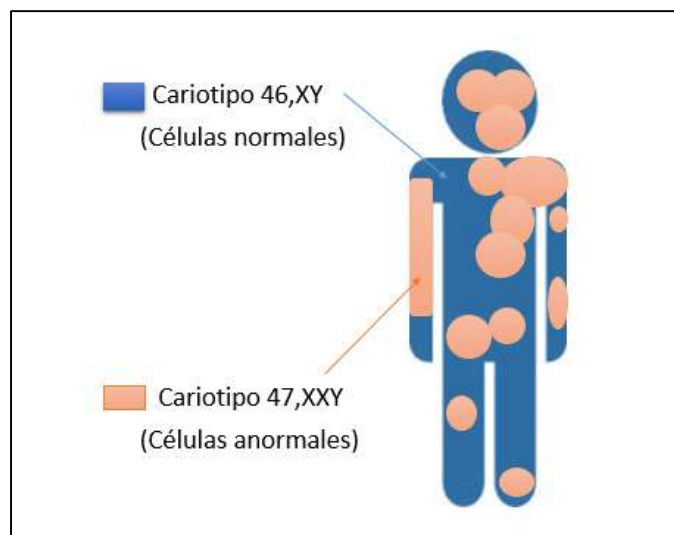


Figura 6. Mosaicismo cromosómico. En un individuo se puede encontrar líneas celulares normales (de color azul) y células anormales (de color rosa).

Tratamiento o terapia. Se utiliza el reemplazo de andrógenos ya que conforme el paciente va envejeciendo los niveles de testosterona van bajando aún más, es por eso que la terapia de reemplazo de andrógenos es conveniente. Un seguimiento posiblemente cada año será necesario para el reemplazo de andrógenos (el endocrinólogo es el especialista que lo estará evaluando y el dirá cada cuando necesita de esta terapia) pero más que nada esta terapia se inicia cuando el nivel de testosterona de estos pacientes se encuentre en el rango de hipoandrogenismo [16]. Además las inyecciones de testosterona les sirven mucho a los pacientes ya que ayuda a mejorar el impulso sexual, a mejorar la apariencia de los músculos, a promover el vello corporal, a mejorar la energía y su fuerza, aumentan su autoestima y una mayor capacidad para concentrarse [17]. Afortunadamente, la mayor parte de estos síntomas se pueden tratar, de modo que el varón XXY pueda evitar los numerosos problemas psicológicos derivados de las características de un Klinefelter. Hoy en día estos pacientes pueden recurrir a cirugías estéticas para reducir el agrandamiento de las mamas y lucir un pecho más varonil [18].

6.2. Síndrome de Turner-Like. Este mosaicismo 45, X/46, XY se asocia con un amplio espectro de fenotipos que van desde el desarrollo de hombres aparentemente normales a individuos con diferenciación sexual incompleta pero una de las características más sobresalientes de estos pacientes es la corta estatura [19].

Etiología: Eliminación del cromosoma Y, mosaicismo 45, X/46, XY. Alrededor del 30% de los pacientes con síndrome de Turner son mosaicos porque tienen una línea celular 45, X y otra línea celular 46, XY. El mecanismo por el cual se lleva a cabo la pérdida del cromosoma Y es probablemente una consecuencia de mayores problemas de sincronización entre el cromosoma X y Y durante la meiosis masculina así como tal vez una mayor tendencia a la pérdida somática de cromosoma Y en comparación con un cromosoma X. Se ha demostrado que es posible obtener un cariotipo de 45, X durante pruebas prenatales aunque el seguimiento posnatal muestra un genotipo mosaico de 45, X/46, XY y ese bebé de sexo masculino no mostrar características fenotípicas anormales después del nacimiento [20]. Algunos varones (con proporción desconocida, ya que estos fueron comprobados con estas características tras el nacimiento) que parecían normales al nacer pueden desarrollar de aparición tardía anomalías por eso se le llama "Síndrome de Turner-like," como rasgos dismórficos, retraso mental leve, infertilidad y estigmas de Ulrich-Turner (caída de párpado superior, "cinta" extra en el cuello). Disgenesia gonadal y la infertilidad. La presentación más común entre las personas con un cariotipo 45, X/46, XY es la ambigüedad sexual, que representa aproximadamente el 60% de los casos, mientras que la categoría menos común de 45, X/46, XY, consisten en aquellos con testículos descendidos bilateralmente [21].

Tratamiento o terapia. Se les administra tratamiento hormonal ya que debe realizarse el seguimiento sistemático por su potencial para responder favorablemente al tratamiento con GH y de anomalías de inicio tardío, como infertilidad y tumores gonadales. En general estos pacientes cursan con azoospermia y en muy raros casos por oligozoospermia por lo que se puede llegar a utilizar la testosterona y en caso de ambigüedad sexual, cirugía [22].

6.3. Síndrome de Kallmann. Es una enfermedad genética caracterizada por la asociación de una deficiencia de GnRH, estos hombres se caracterizan por tener caracteres sexuales incompletos. El hipogonadismo causado por la deficiencia de GnRH y en los varones puede manifestarse con micropene, criptorquidia, ausencia o desarrollo incompleto de caracteres sexuales secundarios, disminución de la libido, disfunción eréctil entre otras características baja masa muscular y baja densidad ósea [23].

Etiología: Microdeleciones pertenecientes a mutaciones puntuales del gen KAL-1 del cromosoma Xp22.3 La forma predominante es un desorden recesivo [24] El gen KAL-1 se encarga de que se produzca la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRh) pero al verse dañado este gen, el hipotálamo no va funcionar bien, porque es ahí donde se produce la GnRh, y al no haber hormona que estimule a la glándula hipófisis a liberar gonadotropinas (hormonas sexuales) como FSH y LH, tal y como se muestra en la Figura 7, esto va causar una deficiencia que conduce a la falta de espermatogénesis (producción de poco espermatozoides o nada) y también se van a producir niveles bajos de testosterona como resultado de la secreción disminuida de FSH y LH [25].

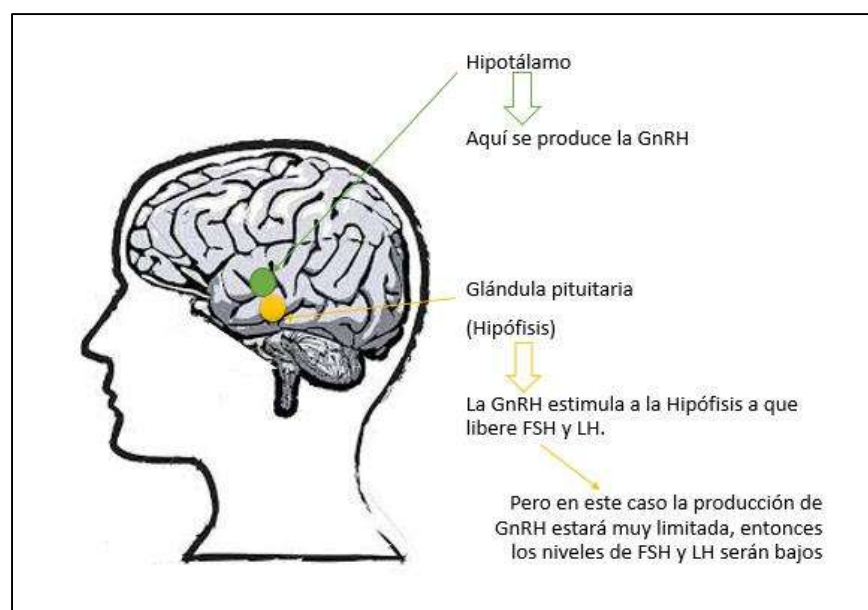


Figura 7. Localización del Hipotálamo y la Hipófisis.

Estas deleciones pequeñas que pertenecen a mutaciones puntuales de este gen son las más frecuentes, las deleciones grandes no son frecuentes, lo que sucede es lo siguiente: un gen está constituido de varios nucleótidos pero al haber esta pequeña deleción va a eliminar a uno o más nucleótidos como se muestra en la Figura 8 [26].

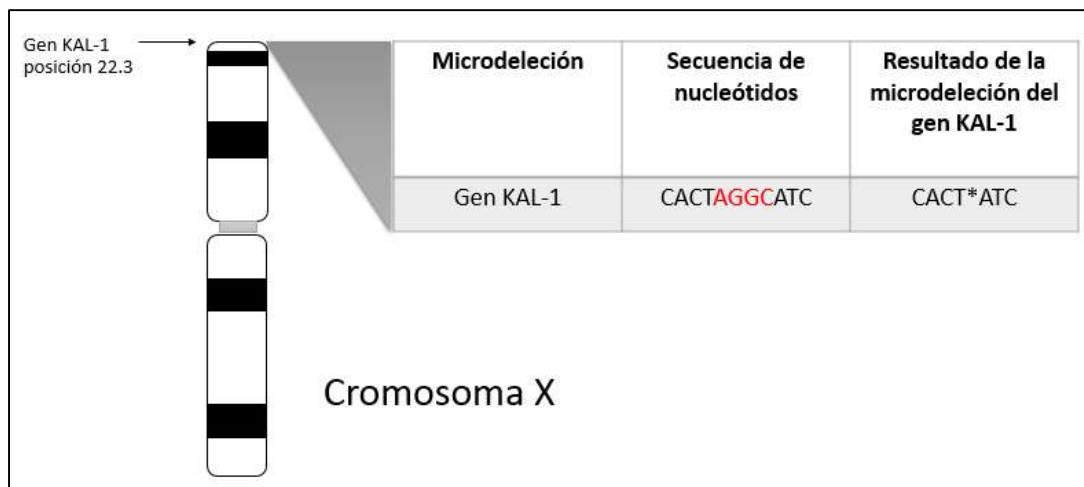


Figura 8. Representación esquemática del gen KAL-1. La secuencia de nucleótidos, tras la microdeleción da como resultado una proteína diferente a la original y por lo tanto, defectuosa.

La eliminación de cierto número de nucleótidos en la secuencia del ADN es lo que hace que es ese gen produzca proteínas anormales o incluso si la microdeleción es muy grande de tal manera que elimine a todo el gen KAL-1 en ese caso ya no se produciría esa proteína u hormona [27].

Tratamiento o terapia. El tratamiento con gonadotropinas puede inducir fácilmente a la espermatogénesis a producir espermatozoides en la mayoría de los casos, incluso en hombres con conteo relativamente bajo de espermatozoides. La terapia con testosterona induce la aparición de los caracteres sexuales secundarios, ayuda a mantener la función y el deseo sexual pero usualmente se requiere el tratamiento con gonadotropinas para alcanzar la fertilidad [28]. La concentración sérica de testosterona aumenta rápidamente en uno o dos días y se mantiene dentro de los límites normales por dos semanas. Las dosis se pueden ir aumentando progresivamente cada 2 a 3 meses hasta que la virilización completa se logre. Una vez que la dosis de adulto se alcance se hacen ajustes con base a los niveles séricos de la testosterona total. La estimulación de la producción de espermatozoides requiere tratamiento con gonadotropina coriónica humana (GCh) combinado con FSH recombinado o gonadotropinas menopaúsicas [29]. Se ha visto que algunos pacientes durante el tratamiento con hCG dependiendo del volumen testicular que tengan pueden llegar a alcanzar la espermatogénesis para la fertilidad [30]. Otra opción más seria la terapia con GnRH pulsátil cada 90 a 120 minutos. Este régimen aumenta de manera adecuada el volumen testicular y estimula la espermatogénesis en el 90 – 95% de los hombres y una vez que el

embarazo se ha establecido los pacientes pueden regresar a la terapia de sustitución de testosterona [31].

6.4. Síndrome de Morris. Es también conocido como Síndrome de Insensibilidad Completa a los Andrógenos ya que estos individuos presentan genitales externos femeninos, por lo general con pequeños pliegues labiales, vagina corta con terminación ciega, ausencia de próstata y presentan ginecomastia, pero ni siquiera en esta forma se da la presencia de útero, ovarios y trompas de Falopio [32].

Etiología: Mutaciones puntuales del gen AR del cromosoma Xq11-12 [33]. La persona en cuestión posee un cariotipo 46, XY lo que le convierte genéticamente en un hombre, pero el gen AR ubicado en el cromosoma X se encarga de producir proteínas receptoras de andrógenos, son proteínas de membrana celular y los andrógenos como la testosterona tienen que hacer contacto con esas proteínas y en este caso el gen AR se encuentra dañado por una mutación puntual y esto lógicamente afecta a la constitución genética del gen [34]. Hay que tener en cuenta que las mutaciones puntuales son muy variadas, tal como se muestra en la tabla I [34].

Tabla I. Representación de las diferentes mutaciones puntuales en una secuencia de nucleótidos.

Tipo de mutación	Secuencia de nucleótidos	Secuencia de nucleótidos tras la mutación
Translocación	<u>AGG</u> TACCAT	AAC <u>CGG</u> TAT
	TCCATCCTA	TTGG <u>CC</u> ATA
Inversión	ATGAT <u>TCG</u> TCA	ATGAT <u>GCT</u> CA
Delección	CACTA <u>GGC</u> ATC	CACT*ATC
Inserción	GCATACCG	GCATTCATACCG
Sustitución	<u>GC</u> ATCCTA	<u>GT</u> TCCTA

Una de estas mutaciones lleva a la alteración de los receptores de andrógenos en las células de la persona, de esa manera los andrógenos están presentes en esa persona, pero el cuerpo no reacciona ante su presencia [35]. Y cuando la alteración de los receptores es muy grave, ningún andrógeno va a reconocer al receptor de las células y los andrógenos pasaran desapercibidos y en consecuencia el cuerpo se desarrolla tal y como el de una mujer, aunque la persona en realidad sea un hombre [36]. Estos hombres tienen sus testículos en la cavidad abdominal, cuando están en etapa de gestación es cuando ocurre esto por lo tanto cuando nace el bebe, se va a ver que no tiene testículos ni pene; los testículos no descendieron por que no hubo ningún estímulo por parte de la testosterona y por lo tanto fue adquiriendo características de niña durante el periodo de gestación y estos niños cuando llegan a edad adulta no tienen vello púbico y se llegan a confundir con mujeres porque todas sus

características físicas son femeninas. Los testículos que nunca descendieron del abdomen con el paso de la edad se deterioran y terminan siendo no funcionales para la espermatogénesis [37].

Tratamiento o terapia. La terapia hormonal está dirigida a manera de que apoye al sexo social del paciente. En este caso se emplea la terapia con estrógenos para reemplazar a los inefectivos andrógenos e iniciar el desarrollo normal de características femeninas [38]. Se usa la gonadectomía que consiste en la extirpación de los testículos intraabdominales para así evitar que en un futuro, estos sean un factor de riesgo para desarrollar cáncer, ya que en los testículos mal descendidos la degeneración de las células germinales es evidente desde el primer año de vida. Los cambios degenerativos varían dependiendo de la posición de los testículos y se asocia con la microcalcificación testicular y la neoplasia intratubular de la célula germinal de un tipo no clasificado [39]. En 5 a 10% de los cánceres testiculares hay antecedentes de criptorquidia. Normalmente se pospone la cirugía hasta cerca de los 20 años para permitir que se produzca de forma espontánea la feminización y la pubertad, lo cual tiene ventajas fisiológicas y psicológicas frente a la pubertad inducida por hormonas administradas desde el exterior [40]. Aunque el riesgo de cáncer antes de la edad adulta es demasiado pequeño para justificarlo, en ocasiones la gonadectomía se practica en la infancia, normalmente con la intención de evitar una crisis psicológica como consecuencia de explicar más adelante la necesidad de tal operación [41]. También se suele recurrir a la cirugía plástica para de algún modo formar y alargar la vagina en el caso de que sea muy pequeña. Estas personas son estériles porque no tienen útero ni ovarios, razón por la cual no se puede tener hijos biológicos. La cirugía se usa por estética [42].

6.5. Síndrome de Reifenstein. Es también conocido como Síndrome de Insensibilidad Parcial a los Andrógenos ya que de esta forma los genitales pueden variar desde femeninos a totalmente masculinos, pasando por grados intermedios de ambigüedad masculino/femenina [43]. Los hombres con fenotipo masculino incluyen micropene, hipospadias perineales y criptorquidia [44]. Otros individuos considerados los más leves presentan un fenotipo masculino normal, incluidos los genitales internos y externos, pero durante la pubertad pueden presentar ginecomastia, escaso vello facial y corporal y micropene, además de tener alterada la producción de espermatozoides (oligozoospermia o azoospermia) [45].

Etiología: Mutaciones puntuales del gen AR del cromosoma Xq11-12 [46]. Ocurre el mismo mecanismo que en el síndrome de Morris pero en el síndrome de Reifenstein sucede de manera parcial o incompleta ya que no todos los receptores están alterados, algunos si van a reaccionar ante la presencia de estas hormonas masculinas dando como resultado genitales ambiguos o en algunos pacientes puede variar la apariencia de los genitales desde un poco más femeninos o un poco más masculinos como se muestra en la Figura 9. [47].

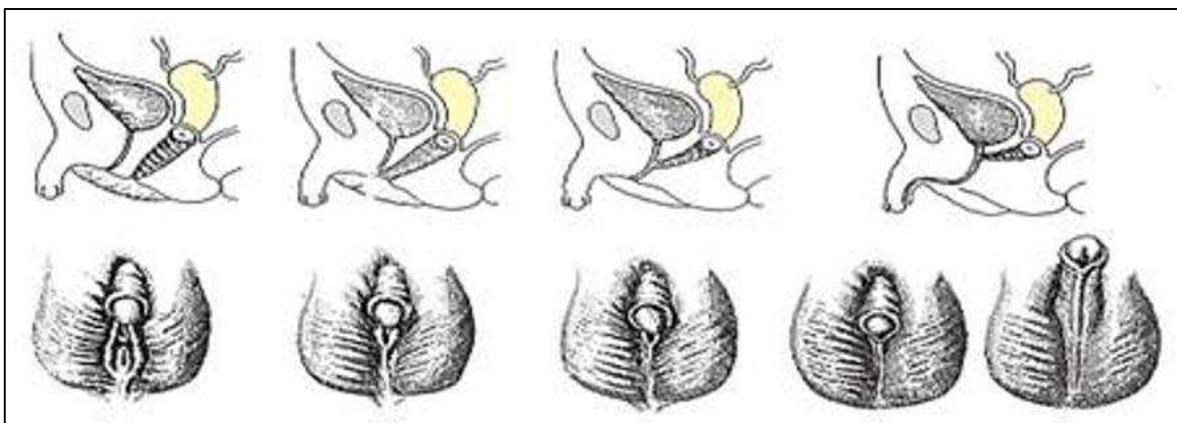


Figura 9. Variaciones del área genital masculina que genera la insensibilidad parcial al andrógeno.

Estas variantes en el fenotipo de estas personas corresponden a las variadas mutaciones puntuales que pueden darse ya que hasta la fecha se han descrito más de 300 mutaciones diferentes, que en el 70% son transmitidas de manera recesiva [48]. Pero hay personas con niveles más leves de insensibilidad a los andrógenos en los cuales el fenotipo es más masculino que femenino, e incluye micropene, escaso vello facial y corporal [49]. El que la persona tenga genitales tanto de hombre y de mujer esto afecta a la espermatogénesis deteriorándola y a largo plazo provocando infertilidad. Tanto el síndrome de Morris como el de Reifenstein es una alteración que se da durante el proceso embriogénico [50].

Tratamiento o terapia. El tratamiento y la asignación de género puede ser un asunto muy complejo y debe estar dirigido a cada persona en forma individualizada [51]. Lo más común es que los pacientes con síndrome de Reifenstein opten por recibir una terapia que apoye a su fenotipo. La mayoría de estos pacientes crecen como hombres y con desarrollo psicológico masculino, aunque podrían educarse como mujeres si se extirpan los testículos y se instaura tratamiento estrogénico [52]. Aquí en este caso la determinación del género se basa en la apariencia de los órganos sexuales. Por lo general la terapia hormonal apoya al sexo masculino con terapia de testosterona, con esto es suficiente para favorecer a la fertilidad [53, 54].

7. Enfermedades que afectan al cromosoma Y causando infertilidad masculina.

El cromosoma Y es sinónimo de masculinidad ya que el cromosoma Y es necesario para la fertilidad masculina [55]. Un cromosoma está formado por un brazo corto llamado brazo p y un brazo largo llamado brazo q, en el brazo q del cromosoma Y contiene un "factor de infertilidad" o "factor azoospermico" también llamado AZF. Esta región consta de tres zonas (a, b y c) que controlan la espermatogénesis, como se muestra en la Figura 10 [56].

Diferentes deleciones o perdidas de estas regiones pueden causar defectos severos que van desde azoospermia no obstructiva hasta oligozoospermia [57].

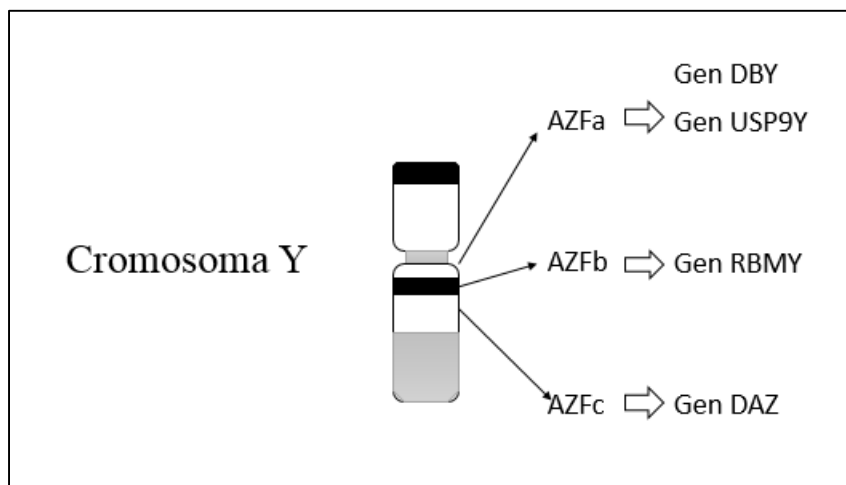


Figura 10. Regiones del cromosoma Y con sus respectivos genes que contribuyen en la espermatogénesis.

7.1. Síndrome de Sertoli. También es conocido como Síndrome de Sertoli sólo, en esta alteración no se encuentra ningún espermatozoide en los túbulos seminíferos, tan sólo existen células de Sertoli [58]. Los varones que presentan esta alteración no pueden tener descendencia propia, ya que sin espermatozoides no se puede utilizar ninguna técnica de reproducción asistida [59].

Etiología: Microdelección del gen DBY del cromosoma Y en la región AZFa [60]. Este gen se encarga de producir proteínas DBY y la función exacta de estas, radica en el desarrollo de las células germinales que están ubicadas en los testículos [61]. Las células germinales son las encargadas de producir los espermatozoides, y a raíz de esta microdelección, al hacer falta esa proteína hay ausencia completa de células germinales y es por eso que estos pacientes cursan por azoospermia o mejor dicho, no producen espermatozoides [62]. Por lo tanto hay que destacar que la extirpación completa de la región AZFa es causa de azoospermia y por lo tanto ocurre el síndrome de la célula de Sertoli [63]. Pero esa no es la única causa por la cual se pueda presentar la azoospermia, sino que también una microdelección del gen RBMY ubicado en el cromosoma Y en la región AZFb puede ser la causa de azoospermia [64]. Las microdeleciones que ocurren en la región AZFb son un poco más comunes que las que ocurren en la región AZFa. La eliminación completa de la región AZFb está asociada con la detención de la espermatogénesis, lo que da lugar a que no se produzcan espermatozoides [65]. Y es que la función real de RBMY en el desarrollo de células germinales masculinas aún no está clara, es una proteína nuclear que se expresa en la línea germinal de los testículos (espermatogonias, espermatoцитos y espermátidas) razón por la cual se cree que las mutaciones que ocurren en la región AZFb provocan una interrupción en la meiosis I [66, 67].

7.2. Síndrome de oligo-asteno-teratozoospermia. Es una alteración de varios factores de la calidad del semen del hombre [68]. En concreto hace referencia a un bajo número de espermatozoides en la eyaculación (oligozoospermia), a una baja movilidad de éstos (astenozoospermia) y a una morfología anómala de más del 85% de los espermatozoides (teratozoospermia) [69, 70].

Etiología: Microdelección del gen USP9Y ubicado en el cromosoma Y en la región AZFa. La expresión de las proteínas USP9Y es también específica en los testículos [71]. Análisis recientes muestran una pequeña cantidad de microdeleciones parciales del gen USP9Y en hombres con oligo-asteno-teratozoospermia, ya que es más común una microdelección del gen DBY que una microdelección en el gen USP9Y, la microdelección surge a raíz de un error durante la meiosis I o meiosis II [72, 73]. Las deleciones ocurren por bloques, es decir, eliminando más de un solo gen, en este caso, las deleciones que quitan un solo gen se han reportado solamente en la región AZFa y estos estudios sugieren que el gen USP9Y no es esencial en la espermatogénesis pero es un afinador de la producción de espermatozoides, ya que si se producen espermatozoides, anormales y con oligozoospermia [74, 75]. Pero hay otra causa de oligozoospermia y es mediante la microdelección del gen DAZ en el cromosoma Y en la región AZFc [76]. Al igual que el gen RBMY el gen DAZ se transcribe y produce solamente en células germinales masculinas [77]. La expresión se da principalmente en las espermatogonias [78]. La detección de proteínas DAZ en espermátidas tardías y colas de los espermatozoides, esto significa que todos los hombres con deleciones en DAZ pueden ser incapaces de producir espermatozoides maduros [79]. Las microdeleciones que ocurren en la región AZFc son más comunes. La eliminación completa de la región AZFc provocan un fenotipo variable desde azoospermia hasta oligozoospermia, esto depende de que tan grande sea la microdelección [80]. Ahora hay un nuevo tipo de microdeleciones conocido como microdeleciones gr/gr en la región AZFc y esta microdelección solo elimina la mitad del contenido genético de la región AZFc por lo tanto estos hombres tienen un riesgo a padecer oligozoospermia, espermatozoides débiles e inmaduros[81].

Tratamiento o terapia. No hay tratamiento para los pacientes que tienen algunas microdeleciones como es el caso del síndrome de la célula de Sertoli o las microdeleciones que ocurren en la región AZFb en el gen RBMY ya que estos pacientes no producen espermatozoides, esto produce esterilidad permanente e irreversible, la única opción es recurrir a la donación de espermatozoides [82]. En los demás casos de microdeleciones se puede utilizar otra opción que sería; una vez realizada una biopsia testicular para extraer espermatozoides, si se encuentran espermatozoides en ese paciente entonces se recomienda utilizarlos para su posterior uso en la ICSI, o para ser utilizados mediante una técnica de reproducción asistida o para un DGP [83]. Cabe señalar que cuando se trata de pacientes jóvenes es recomendado hacerles biopsias testiculares para su posible extracción de espermatozoides, también es recomendado hacer la criopreservación de semen en el caso de haber obtenido espermatozoides [84]. La criopreservación del semen puede ser utilizada para evitar la repetición de procedimientos de recuperación de espermatozoides, como las biopsias testiculares como ante esta situación de azoospermia no obstructiva, se hace entonces el criopreservado de semen y se almacena. El almacenamiento de espermatozoides está

disponible en muchas clínicas hoy en día. Y se indica en cualquier situación donde los espermatozoides han sido obtenidos por medio de recuperación de espermatozoides [85].

8. Defectos autosómicos que causan infertilidad en el hombre.

8.1. Fibrosis quística. Es muy conocida como una enfermedad que provoca la acumulación de moco espeso y pegajoso en los pulmones, el tubo digestivo y otras áreas del cuerpo. Es uno de los tipos de enfermedad pulmonar crónica más común en niños y adultos jóvenes. Es una enfermedad potencialmente mortal [86].

Etiología: Mutación en el cromosoma 7q31 que afecta al gen CF mejor conocido como regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística (CFTR) [87]. El gen CFTR se encarga de que se produzca una proteína de membrana celular que influye en la formación del conducto eyaculador, vesícula seminal, dos tercios distales del epidídimo y los conductos deferentes, que son los conductos que se encargan de transportar a los espermatozoides de los testículos hasta el pene, con la finalidad de que sean expulsados con el semen en una eyaculación. La ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD) se asocia a mutaciones en el gen CFTR [88]. Si no hay conductos por donde salgan los espermatozoides durante una relación sexual entonces no se podría llevar a cabo un embarazo, porque solo saldría el semen pero sin espermatozoides [89].

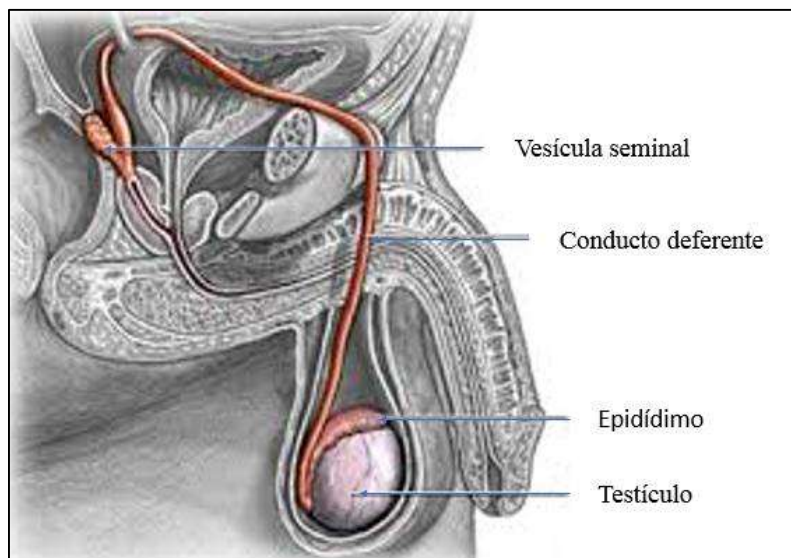


Figura 11. Aparato reproductor masculino. De color naranja el epidídimo, conducto deferente y vesícula seminal. Mediante la mutación del gen CFTR ese paciente no tendrá toda esa región de color naranja que pertenece a los conductos eyaculadores.

Aproximadamente más de 1900 mutaciones pueden afectar al gen CFTR. Son diversos los mecanismos por los cuales estas mutaciones causan problemas en la proteína CFTR [90]. En su forma más común, una mutación de un aminoácido conduce a un fallo del transporte celular y localización en la membrana celular de la proteína CFTR, la mayoría de las mutaciones son microdeleciones, aunque con diferentes efectos, como cambios en el marco

de lectura, cambios de aminoácidos, terminación prematura de la proteína o alteraciones en el sitio de splicing (empalme) [91]. Las mutaciones pueden encontrarse en ambas copias del gen CFTR; sin embargo en la mayoría de los hombres con mutación que causa la CBAVD, las mutaciones se encuentran en una sola copia. La ausencia unilateral del conducto deferente se asocia generalmente con ausencia ipsilateral del riñón y esto probablemente tiene una causalidad genética diferente, además de que los hombres con ausencia unilateral del conducto deferente son en general fértiles [92].

Tratamiento o terapia. Partimos de la base de que la fibrosis quística es, hoy por hoy, una enfermedad incurable. Los tratamientos que actualmente se aplican se destinan a paliar los efectos de esta enfermedad y a lograr una mejora integral de la salud del afectado, esto lo definirá bien el médico tratante de este paciente. Pero en este caso enfocándonos a lo que respecta a un tratamiento para la fertilidad, no hay, pero lo que sí se puede hacer es recurrir a la extracción testicular de espermatozoides para utilizarlos para una técnica de reproducción asistida [93].

9. Otras causas

También hay varias enfermedades hereditarias que se asocian con anomalías en los cromosomas autosómicos, es decir, cualquiera de los cromosomas menos el par de cromosomas sexuales. Estas son las enfermedades hereditarias menos comunes asociadas con infertilidad y otras alteraciones en el fenotipo, pero cabe señalar que estos defectos serán bien reconocidos por médicos, a menudo desde la infancia y otros desde el nacimiento:

- a) Síndrome de Prader-Willi
- b) Síndrome de Bardet-Biedle
- c) Ataxia cerebelosa e hipogonadismo hipogonadotrófico
- d) Síndrome de Noonan
- e) Distrofia miotónica
- f) Enfermedad de riñón poliquístico dominante
- g) Deficiencia de reductasa 5-alfa

10. Metodologías diagnósticas

Tabla II. Aquí se muestran las enfermedades con sus respectivas metodologías diagnósticas.

Enfermedades	Espermatobioscopia	FSH y LH	FAI	Cariotipo	FISH	PCR	Secuenciación de ADN	Ecografía testicular	Biopsia testicular
Síndrome de Klinefelter	oligozoospermia	FSH elevados LH elevados	Niveles bajos	47, XXY	Detecta el cromosoma supernumerario	No es necesario	No es necesario	No es necesario	Suele utilizarse para posteriormente ICSI
Síndrome de Turner-like	Azoospermia (en casos raros oligozoospermia)	FSH Niveles bajos LH Niveles bajos	Niveles bajos	45, X/46, XY	Detecta los mosaicos cromosómicos	No es necesario	No es necesario	Detecta si hay criptorquidia	No es necesario
Síndrome de Kallmann	Oligozoospermia	FSH Niveles bajos LH Niveles bajos	Niveles bajos	46, XY (No detecta la mutación)	Detecta la delección del gen KAL-1	Determina que hay una mutación	Determina el tipo de mutación	Detecta si hay criptorquidia	Suele utilizarse para posteriormente ICSI
Síndrome de Morris	No se utiliza	FSH niveles normales LH niveles altos	Niveles elevados para una mujer (niveles normales para un hombre)	46, XY (No detecta la mutación)	Identifica la mutación del gen AR	Determina que hay una mutación	Determina el tipo de mutación	Detecta la criptorquidia	En la mayoría de los casos no es necesario
Síndrome de Reifenstein	Oligozoospermia	FSH niveles normales LH niveles altos	Niveles elevados	46, XY (No detecta la mutación)	Identifica la mutación del gen AR	Determina que hay una mutación	Determina el tipo de mutación	Determina si hay criptorquidia	Suele utilizarse para posteriormente ICSI
Síndrome de solo células de Sertoli	Azoospermia	FSH niveles normales LH niveles altos	Niveles normales	46, XY (No detecta la mutación)	Identifica la mutación del gen	Determina que hay una mutación	Determina el tipo de mutación	No es necesario	No es necesario
Síndrome de oligo-asteno-terato-zoospermia	Oligozoospermia	FSH niveles normales LH niveles altos	Niveles normales	46, XY (No detecta la mutación)	Identifica la mutación del gen	Determina que hay una mutación	Determina el tipo de mutación	No es necesario	Suele utilizarse para posteriormente ICSI
Fibrosis quística	Azoospermia	FSH niveles normales LH niveles bajos	Niveles normales	46, XY (No detecta la mutación)	Identifica la mutación del gen	Determina que hay una mutación	Determina el tipo de mutación	Determina que no hay conductos deferentes	Suele utilizarse para posteriormente ICSI

Espermatobioscopia. Es el examen inicial en el estudio de la fertilidad masculina y consiste en analizar el semen y evaluar sus características, ya que el semen es una mezcla de espermatozoides suspendidos en otras secreciones. Los parámetros que se analizan en la espermatobioscopia son la viscosidad de la muestra, el color del semen, el pH, su morfología de los espermatozoides, su movilidad y la vitalidad, así como el conteo de los espermatozoides, su conteo de los espermatozoides es de aproximadamente 15 millones por cada mililitro de lo eyaculado. Definimos como oligozoospermia cuando la concentración de espermatozoides es menor 15 millones por mililitro de muestra y oligozoospermia severa cuando la concentración de espermatozoides es menor a 5 millones y en los casos de azoospermia no se llega a encontrar ningún espermatozoide en el semen de estos pacientes. Las recomendaciones para el paciente es tener abstinencia sexual de 3 a 5 días, la muestra debe ser recolectada por masturbación en un envase estéril, por lo general el envase es proporcionado por el laboratorio, se registra la hora de la recolección y no deberán de pasar más de 30 minutos de haber sido recolectada la muestra para entregarla al laboratorio [94].

FSH y LH. Este tipo de examen de sangre es de gran ayuda porque sirve para evaluar el nivel de gonadotropinas (FSH, LH) en suero sanguíneo, en el suero sanguíneo son transportadas este tipo de hormonas sexuales [96]. Los niveles normales de FSH oscilan entre 1.0-12.0 mUI/L y los niveles normales de LH oscila entre 2-12 mUI/L. Una de las indicaciones antes de la toma de muestra para la realización de este examen es que este tipo de estudio es que el paciente debe estar en ayunas [97].

FAI. El índice de andrógenos libres nos sirve para la determinación de los niveles de testosterona en el suero sanguíneo del paciente. La testosterona es una hormona sexual masculina la concentración de testosterona en el plasma sanguíneo en un adulto humano masculino es diez veces mayor que la concentración en el plasma de adultos humanos femeninos. Indicaciones para la realización de este examen es estar en ayunas y evitar el ejercicio físico y vigoroso horas antes de la realización del examen [98].

Cariotipo de alta resolución. Es un examen que se realiza para analizar la estructura de los cromosomas presentes en las células en una muestra de sangre, preferentemente seleccionamos leucocitos, mediante este examen podemos ver si hay mutaciones en los cromosomas. De igual forma podremos detectar mediante cariotipo los mosaicismos cromosómicos. Por lo general se analizan 20 células en este estudio, si cinco de esas 20 células son normales y las 15 restantes tienen una anomalía cromosómica se determina que esta persona tiene mutación cromosómica [99].

FISH. Hibridación fluorescente in situ es una técnica de marcaje de cromosomas el cual son pintados con sondas (fragmentos de ADN) que emiten fluorescencia y permite la visualización y distinción de los cromosomas. Esta técnica puede realizarse a los cromosomas que están tanto en metafase o a los cromosomas que están en interfase. Con cada estudio de FISH se analizan 200 células, esto nos permite identificar el porcentaje de mosaicismo en muchos casos que solo se deben a defectos leves en el desarrollo [100]. Este estudio también se realiza generalmente con células sanguíneas específicamente con leucocitos pero también se pueden examinar otro tipo de células, en este caso en los espermatozoides también se puede usar el FISH. Los cambios genéticos en las microdeleciones a menudo no son detectables por las técnicas actuales de resolución de bandas empleando cariotipos de rutina sino que se requiere de la aplicación de técnicas de citogenética molecular como Hibridación Fluorescente in situ. La ventaja de la prueba radica en la rapidez de la misma (resultados entre 24 y 36 horas). Tras la hibridación de las sondas con núcleos en interfase o en metafase es posible observar la presencia de ganancias, pérdidas o fusiones entre genes [101].

PCR. Es una técnica donde el objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular, partiendo de un mínimo; en teoría basta partir de una única copia de ese fragmento original, o molde. Su utilidad es que tras la amplificación resulta mucho más fácil identificar con una muy alta probabilidad pequeñas regiones mutadas. Cuando se quiere aislar un gen y se conocen al menos algunas partes de él (por ejemplo la secuencia de la proteína para la que codifica), lo cual reduce el número de copias de segmentos de ADN que deben ser amplificados utilizando la reacción en cadena de la polimerasa. Se obtiene la secuencia de ADN y se analiza para las posibles mutaciones [102]. La PCR-Multiplex es una variante de la PCR tradicional en la cual se amplifica más de una secuencia en una misma reacción, empleando dos o más pares de cebadores en un único tubo con el fin de amplificar simultáneamente múltiples segmentos de ADN, lo que resulta bastante ventajoso debido a que se obtiene información de varios locus en una sola reacción, se utiliza una menor cantidad de ADN para el análisis y una menor cantidad de reactivos permitiendo de esta manera una

rápida construcción de base de datos. Esta es la técnica más usada para este tipo de estudios [103].

Secuenciación de ADN. Es un conjunto de métodos y técnicas bioquímicas cuya finalidad es la determinación del orden de los nucleótidos (A, C, G y T) en un oligonucleótido de ADN [104]. La secuencia de ADN constituye la información genética heredable del núcleo de cada célula; determinar la secuencia de ADN es útil en el estudio ya que podemos detectar microdelecciones, el cual se basa en encontrar si hay un cambio de una base en la cadena del ADN así como encontrar ciertas inserciones de un nucleótido por otro, es por eso que este estudio es de gran utilidad. El método más utilizado es el método de Sanger y es el que más se utiliza ya que utiliza pocos reactivos tóxicos y cantidades menores de reactividad, además es más rápido que los otros métodos de secuenciación de ADN [105].

Ecografía testicular. Detecta testículos no descendidos. La ecografía escrotal es útil en la búsqueda de signos de obstrucción por ejemplo el epidídimo agrandado con lesiones quísticas, ausencia de conductos deferentes) y puede mostrar signo de disgenesia testicular (por ejemplo arquitectura testicular no homogénea y microcalcificaciones. La ecografía transrectal puede utilizarse también para aspirar el líquido de la vesícula seminal [106].

Biopsia testicular. Consiste en una intervención quirúrgica que consiste en la extracción de una o varias porciones de tejido testicular para ver si hay espermatozoides y si los hay de esa forma recuperarlos, esto se hace con el objetivo de encontrar espermatozoides en los pacientes que en su estudio de espermatobioscopía tuvieron ausencia de espermatozoides en lo eyaculado. Un diagnóstico invasivo, incluyendo biopsia testicular, la exploración escrotal y evaluación del conducto distal, están indicadas en pacientes con azoospermia obstructiva. En casos seleccionados puede indicarse la biopsia testicular para excluir fallo espermatogénico y es recomendado que la biopsia testicular se debe combinar con la extracción de espermatozoides testiculares (TESE) para la criopreservación [107].

11. Diagnóstico diferencial

Tabla III. Enfermedades con las que se confunde cada síndrome

Nombre	Manifestaciones clínicas	Enfermedades con las que se confunde
Síndrome de Klinefelter	-Tienen brazos y pies más largos -Vello facial y corporal disminuido -Ginecomastia unilateral o bilateral -Testículos y escroto pequeños -La libido, erecciones y eyaculación son disminuidas -Trastornos emocionales, ansiedad, depresión -Lentitud, apatía, retraso mental -Infertilidad	-Anorquia -Testículos mal descendidos -Anomalías cromosómicas numéricas y estructurales -Orquitis
Síndrome de Turner-Like	-Baja estatura -Infertilidad -Testículos mal descendidos	-Anomalías cromosómicas -Síndrome de urlich-noonan
Síndrome de Kallmann	-Incompleto desarrollo de caracteres sexuales secundarios tales como micropene -Testículos mal descendidos -Disminución de la libido, disfunción eréctil -Infertilidad	-Tumores de la hipófisis (craneofaringioma) -Síndrome de la silla turca vacía -Traumatismos Craneoencefálicos
Síndrome de Morris	-El aspecto físico es como el de una mujer -No tienen útero -Presentan desarrollo de mamas -Hay ausencia menstruación	-Hernia inguinal -Amenorrea primaria
Síndrome de Reifenstein	-Presenta características tanto femeninas como masculinas, con cierto predominio -Presentan un cierre parcial de los labios externos de la vagina, corta y clítoris -Su manifestación exterior dependerá del grado de ambigüedad sexual -Testículos mal descendidos -Infertilidad	-Anormalidades cromosómicas -Anorquia -Síndrome de Morris
Síndrome de Sertoli	-Fenotipo normal -Infertilidad	-Orquitis -Anormalidades cromosómicas -Ausencia bilateral de los conductos deferentes
Síndrome de oligo-asteno-teratozoospermia	-Fenotipo normal -Infertilidad	-Varicocele -Procesos inflamatorios y/o infecciosos de los epidídimos, conductos excretores o glándulas accesorias -Varicocele unilateral o bilateral
Fibrosis Quística	-Trastornos respiratorios como congestión nasal, episodios recurrentes de neumonía o aumento de la mucosidad en los pulmones -Inflamación repetitiva del páncreas -Dolor abdominal a causa del estreñimiento grave -Infertilidad	-Varicocele -Infecciones post inflamatorias de los conductos deferentes causada por bacterias -Infecciones sinopulmonares (síndrome de Young) -Orquitis -Ausencia bilateral de los conductos deferentes

12. Metodologías de diagnóstico prenatales

El diagnóstico prenatal suele realizarse en una fase precoz del embarazo, antes del nacimiento, cuando se pueda llevar a cabo la interrupción con seguridad en caso de que el feto este afectado. Hasta el momento hay muchos tipos de pruebas prenatales, unas pruebas son invasivas y otras no. En el caso de los métodos no invasivos estos definen riesgos pero no dan un diagnóstico final, son pruebas de tamizaje; en cambio con las pruebas invasivas estas ofrecen resultados que ayudan al diagnóstico final y estas son:

Amniocentesis. La amniocentesis es una prueba que se realiza entre las semanas decimosexta y decimoctava del embarazo. El médico pincha el abdomen de la mujer con una aguja y extrae una pequeña cantidad de líquido amniótico que rodea al feto. Después este líquido se analiza para detectar posibles problemas genéticos, así como para determinar el sexo del feto. En el líquido amniótico se encuentran unas células que se llaman amniocitos y es de ahí de esas células las cuales se toman para realizarles cariotipos de alta resolución. Además también se puede utilizar la técnica de FISH para el análisis de estas células. Este estudio se hace cuando se sospecha o existe riesgo de aborto o de alguna anomalía cromosómica que el médico sospeche.

Extracción de vellosidades coriónicas. La extracción de vellosidades coriónicas se suele practicar entre las semanas décima y duodécima de embarazo. El médico extrae un fragmento de vellosidades coriónicas para detectar posibles problemas genéticos en el feto. Las vellosidades coriónicas contienen células las cuales se analizan para el estudio de cromosomas fetales o estudios más sofisticados de ADN.

Cordocentesis. Es la obtención de sangre fetal, mediante la punción de un vaso umbilical guiada por ecografía. Se practica a partir de la semana 19-20. Es una técnica con indicaciones mucho más selectivas siendo útil para el estudio rápido de cromosomas fetales [108].

13. Asesoría genética o médica

El propósito del asesoramiento genético es el proveer información y apoyo a aquellas personas en riesgo de tener o que ya tienen algún miembro de la familia con defectos congénitos o enfermedades genéticas. El asesoramiento genético ayuda a la familia e individuos a:

- Comprender los hechos médicos, incluyendo el diagnóstico; la historia natural de la enfermedad y en dado caso el tratamiento.
- Entender la manera por la cual la herencia contribuye a la enfermedad y su riesgo de recurrencia para ellos u otros miembros de la familia.
- Entender las opciones para manejar el riesgo de recurrencia.

- Identificar los valores, creencias, metas y relaciones que se afectan por el riesgo o presencia de una enfermedad hereditaria.
- Escoger la acción que sea la más apropiada para ellos en vista del riesgo, las metas familiares y sus estándares éticos y religiosos.
- Hacer el mejor ajuste posible a la enfermedad y/o riesgo de recurrencia o ambos al proveer asesoramiento a la familia y referir a otros servicios de apoyo.

Básicamente existen dos razones por el cual un paciente acude con el médico genetista. La primera es por interés propio y la segunda razón es porque es referido por un médico a esta consulta. Existen muchas causas por el cual los pacientes son referidos a este tipo de consulta. La asesoría genética es la comunicación de información y asesoría acerca de condiciones hereditarias. Durante dicho proceso se le proveerá al paciente (consultante) información acerca de un desorden específico, su historia natural, complicaciones, posibilidades de tratamiento, modo de herencia y riesgos de recurrencia y dará dicha información de manera clara, en un lenguaje comprensible, para que ellos tomen decisiones independientes [109].

La asesoría genética en casos de infertilidad masculina parecería ser contradictoria, ya que el problema sólo es descubierto cuando precisamente una pareja está activamente tratando de concebir. Pero como se mencionó anteriormente, las causas genéticas de infertilidad masculina son numerosas y de todas ellas, aparentemente sólo aquellas que tienen un patrón de herencia ligado al sexo o autosómica recesiva podrían tener importancia en la práctica para asesoría genética. Solo los portadores de dichas enfermedades podrían tener un hijo afectado. El pronóstico y posibilidades de tratamiento para un hombre con problemas de fertilidad dependerán de que el diagnóstico etiológico obtenido sea exacto. Para alcanzar ese objetivo se hace necesario recabar la mejor información posible y aún hoy en día, a pesar de los impresionantes avances en genética molecular, el punto clave para iniciar los estudios es una buena historia clínica y un árbol genealógico detallado. Se recomienda que en la entrevista inicial se encuentre presente solo el paciente y el genetista en caso de que por duda el mismo paciente sospeche de que él pudiera ser infértil o por otro lado ambos miembros de la pareja si lo que se busca es una respuesta al porque no han podido tener hijos y que el estudio sea simultáneo en este caso. Esta es la forma para explicar los mecanismos reproductivos, cromosómicos y genéticos básicos para crear un ambiente de confianza y contestar todo tipo de preguntas. La reunión debe transcurrir en un clima de cordialidad para conseguir la confianza de los pacientes. Hay que recordar siempre que el paciente con problemas de fertilidad va a tener muchas dudas, y donde el aspecto psicológico entre ellos juega un muy importante papel. Muchas ocasiones la presión social por tener descendencia puede incluso llevar a niveles altos de tensión y estrés. La sesión de evaluación genética deberá extenderse el tiempo que sea necesario, tanto para recoger todos los datos como para explicar los principios y expectativas del problema desde el punto de vista genético. En la historia genética se deberá recabar información acerca de antecedentes familiares, poniendo énfasis sobre todo en problemas relacionados con infertilidad, malformaciones congénitas, retardo mental y abortos a repetición. Se deben buscar datos de consanguinidad e información de enfermedades familiares para realizar un árbol genealógico completo y con

la mayor cantidad de detalles. Los antecedentes patológicos podrían en ocasiones explicar el problema: antecedentes de criptorquidia bilateral, traumatismos o torsión testicular. Se debe interrogar acerca de exposición ambiental, industrial o accidental a sustancias químicas tóxicas (herbicidas, pesticidas, plomo, etc.), radiaciones, fármacos, tabaco y alcohol. El protocolo de estudio incluirá naturalmente una serie de exámenes de laboratorio y exámenes de gabinete por parte de un médico cuya secuencia dependerá del caso y de los hallazgos en la historia clínica y examen físico. El análisis citogenético y molecular en un hombre con infertilidad es parte muy importante del estudio. Si son detectadas causas genéticas del problema se tendrán que analizar los riesgos de recurrencia y las alternativas de tratamiento. La demostración de la causa cromosómica de dicha infertilidad explicará el porque del problema [110].

14. Conclusiones

-En base a estas publicaciones, la infertilidad masculina siempre va estar asociada a una alteración genética ya sea a nivel cromosómico o a nivel molecular el cual cambia así una pequeña parte del ADN de esos cromosomas en especial de los cromosomas sexuales generando de esa forma una alteración, la cual va repercutir en la producción de espermatozoides.

-Las aneuploidias que afectan a los espermatozoides van a tener lugar en los reordenamientos cromosómicos, cuando las células germinales se dividen generando nuevas células hijas en este caso hablamos de la meiosis I y meiosis II.

-Los mosaicismos se generan cuando en ciertas regiones del cuerpo las células somáticas tienen problemas para reproducirse de manera apropiada durante la mitosis, y en estos reordenamientos cromosómicos es también donde se generan las deleciones, microdeleciones, inserciones o translocaciones.

-Estas mutaciones generan una variación en el fenotipo de las personas tal como sucede en el Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Turner-like, Síndrome de Kallmann, Síndrome de Morris y Síndrome de Reifenstein.

-El cromosoma Y es necesario para la fertilidad masculina ya que los genes del cromosoma Y sirven para que se lleve a cabo una buena espermatogénesis y una mutación en este cromosoma con llevan a una alteración de la forma de los espermatozoides o incluso compromete a infertilidad totalmente.

-Las metodologías citogenéticas son herramienta útil para el diagnóstico de mutaciones cromosómicas y las metodologías moleculares para aquellos análisis que permitan estudiar cambios de bases en la cadena de ADN.

-El estudio estándar de inicio para evaluar la fertilidad de un hombre es la espermatobioscopia y el estudio de oro en citogenética es el cariotipo.

-En base al diagnóstico citogenético y molecular los genetistas brindaran apoyo mediante información necesaria para el paciente, familiares o pareja.

15. Glosario

ADN. Es la información que tiene guardada cada gen en un cromosoma y como sabemos un cromosoma está compuesto de muchos genes, pues en el ADN se encuentra la información de nuestra herencia, esa información que nos fue heredada de nuestros papas, de nuestros ancestros. El ADN por sus siglas de Ácido Desoxirribonucleico. El ADN está formado por la unión paralela de dos cadenas, cada cadena se encuentra conformada por 4 diferentes nucleótidos.

ARN. Por sus siglas Ácido ribonucleico es una molécula de hebra sencilla encargada de transferir la información genética del ADN para que se puedan fabricar las proteínas.

Criptorquidia. Se le llama así a los testículos que no descendieron del abdomen hacia la bolsa escrotal, que es donde deberían de estar los testículos.

Cromosomas homólogos. Son cromosomas del mismo tamaño, de la misma forma y con la misma cantidad de genes, es decir, una pareja de cromosomas.

Disgenesia gonadal. La disgenesia gonadal es la falta de células germinales y lo causan diferentes síndromes por trastorno cromosómico o alteración durante el periodo embrionario.

Embrión. Un embrión es un ser vivo en las primeras etapas de su desarrollo, desde la fecundación.

Espermatocito. Célula germinal masculina que deriva de la espermatogonia y que da lugar a las espermátidas, a partir de las cuales se originan los espermatozoides.

Espermátidas. Las espermátidas son las células haploides masculinas que resultan de la división de los espermatocitos secundarios. Como resultado de la meiosis, cada espermátida contiene sólo la mitad del material genético presente en el espermatocito primario original. Las espermátidas sufren un proceso de maduración conocido como espermiogénesis que dará lugar a los espermatozoides.

Espermatogonias. Las espermatogonias son células madre especializadas en diferenciarse para dar lugar a los espermatozoides, a través del proceso de espermatogénesis. A diferencia de los espermatozoides, que son células haploides, móviles y muy diferenciadas; las espermatogonias son células diploides, inmóviles y sin diferenciar. Las espermatogonias se localizan en la base de los túbulos seminíferos del testículo, pegadas a la membrana basal de los mismos y soportadas por las células de Sertoli.

Espermatogénesis. La espermatogénesis es un proceso que se lleva a cabo en los testículos con la finalidad de producir espermatozoides. Este proceso inicia en la pubertad, siendo un

proceso continuo. La espermatogénesis es el aumento, crecimiento y maduración de los espermatozoides.

FSH. La hormona folículo estimulante es una hormona del tipo gonadotropina que se encuentra tanto en mujeres como en hombres. La FSH regula el desarrollo, el crecimiento, la maduración puberal, y los procesos reproductivos del cuerpo (en los hombres induce a la producción de los espermatozoides).

Fenotipo. Son los rasgos y características físicas que son notorias y pueden observarse en una persona.

Genotipo. El genotipo se refiere a la información genética de las personas.

Gónadas. Es un término que hace referencia a los testículos.

Hipogonadismo. El hipogonadismo es cuando los testículos producen muy poca cantidad de hormonas o ninguna hormona.

LH. La hormona luteinizante estimula a los testículos a producir y secretar testosterona por las células de Leydig.

Meiosis I. La meiosis es una de las formas de reproducción celular la cual solo se da para producir espermatozoides en el hombre y ovocitos en la mujer. En meiosis I los cromosomas en una célula diploide (con 46 cromosomas) se dividen, generando dos células hijas.

Meiosis II. Es la continuación de la meiosis I y pasa absolutamente lo mismo, el objetivo es generar otras dos células hijas a partir de las que se formaron en meiosis I. como resultado al término de la meiosis I y meiosis II abra 4 células hijas a partir de una célula germinal en este caso esas cuatro células resultantes son los espermatozoides

Nucleótidos. Los nucleótidos son la base fundamental que forma al ADN y al ARN por medio de cadenas lineales de miles o millones de nucleótidos. Cada nucleótido es un ensamblado de tres componentes: bases nitrogenadas, pentosas y ácido fosfórico.

Rasgos dismórficos. Los rasgos dismórficos son características físicas que no están dentro del rango "normal". Algunas veces son determinadas características sutiles como por ejemplo las orejas implantadas más bajas de lo normal, una cabeza de gran tamaño o unos dedos cortos, y que a priori pueden pasar inadvertidas. También cabe considerar que algunos de estos rasgos dismórficos se observan solo en determinadas edades y también que hay familias con características físicas concretas que se transmiten de padres a hijos y que pueden llamar la atención en un momento dado

Receptor. Un receptor celular es aquella proteína que se encuentra anclada a la membrana de la célula el cual tiene por objetivo hacer contacto con otra proteína de la misma forma para que al momento de unión se produzca ese contacto y por lo tanto surja una señal en la célula.

Testosterona. La testosterona es una hormona producida por los testículos en los hombres. Es la hormona androgénica (masculina) más importante en el cuerpo. A medida que se envejece, los niveles de testosterona disminuyen lentamente. Esto puede llevar a que se

presenten signos y síntomas, como: bajo deseo sexual, problemas para tener una erección, conteos bajos de espermatozoides, problemas para dormir, como el insomnio, disminución del tamaño y la fuerza muscular y de la densidad ósea, aumento de la grasa corporal, depresión y dificultad para concentrarse.

16. Referencias bibliográficas

- [1] Blanquier, J. A. (11/2001). Manual de laboratorio de la OMS para el examen del semen humano y la interacción entre el semen y el moco cervical. 4ª ed. Madrid España: Editorial Médica Panamericana, S.A.
- [2] World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. (2010). WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen. En D. o. World Health Organization, WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen (págs. 32-58). Geneva, Switzerland: Editorial team.
- [3] World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. (2010). WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen. En D. o. World Health Organization, WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen (págs. 32-58). Geneva, Switzerland: Editorial team.
- [4] Johnson, M. D. (1998). Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertility and Sterility*, 397–411.
- [5] E. Martini, J. G. (1996). Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in situ hybridization. *Human Reproduction*, 1638-1643.
- [6] Marie-Claire Vincent, M. D. (2002). Cytogenetic Investigations of Infertile Men With Low Sperm Counts: A 25-Year Experience. *Journal of Andrology*, 18-22.
- [7] Ruiz, A. (4 de Marzo de 2011). La infertilidad en México, es un problema de salud. *Reseña digital la tecnología al servicio de tu comunidad*, pág. 1.
- [8] Finch, D. K. (2005). The genetic and cytogenetic basis of male infertility. *Human Fertility*, 19-26.
- [9] Fabio Lanfranco, M. A. (2004). Klinefelter's syndrome. *The Lancet*, 273–283.
- [10] M., F. G. (2010). Klinefelter's Syndrome: A Clinical and Therapeutical Update. *Sexual Development*, 249-258.
- [11] Chevret E, R. M. (1996). Increased incidence of hyperhaploid 24,XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male. *Hum Genet.*, 171-175.

- [12] Guttenbach M, M. H. (1997). Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47,XXY Klinefelter's karyotype: a FISH analysis. *Hum Genet.*, 474-477.
- [13] Pierce, B. A. (2009). Genética un enfoque conceptual. En B. A. Pierce, *Genética un enfoque conceptual* (págs. 27-35). Madrid España: Editorial Médica Panamericana .
- [14] P. Lenz, C. L. (2004). Mosaic status in lymphocytes of infertile men with or without Klinefelter syndrome. *Human Reproduction*, 1248-1255.
- [15] Cozzi J, C. E. (1994). Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. *Hum Genet.*, 32-34.
- [16] E.Nieschlag, H. P. (2004). Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Human Reproduction Update*, 409-419.
- [17] C Wang, E. N.-J. (2008). Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *European Journal of Endocrinology*, 507-514.
- [18] Ann J Conway, D. J. (2000). The Endocrine Society of Australia consensus guidelines for androgen prescribing. *The Medical Journal of Australia*, 220-224.
- [19] Alexandra Efthymiadou, E. G. (2012). 45,X/46,XY mosaicism: a cause of short stature in males. *Hormones*, 501-504.
- [20] National Institutes of Health Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child and Human Development. (2007). Genetic Features of Turner Syndrome. *Turner Syndrome*, 1.
- [21] Richter-Unruh A, K.-F. S.-K. (2004). Short stature in children with an apparently normal male phenotype can be caused by 45,X/46,XY mosaicism and is susceptible to growth hormone treatment. *Eur J Pediatr.*, 251-256.
- [22] Richter-Unruh A, K.-F. S.-K. (2004). Short stature in children with an apparently normal male phenotype can be caused by 45,X/46,XY mosaicism and is susceptible to growth hormone treatment. *Eur J Pediatr.*, 251-256.
- [23] Rosa Tur Padro, J. H. (2009). Síndrome del ovario poliquístico. En J. H. Rosa Tur Padro, *Amenorrea central* (págs. 41-44). Madrid: Médica Panamericana.
- [24] Brunella Franco, S. G.-M. (1991). A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *nature*, 529 - 536.
- [25] Júnior, E. B. (2002). Testicular sperm results in elevated miscarriage rates compared to epididymal sperm in azoospermic patients . *SCIELO*, 1.
- [26] Hardelin, J.-P. (1992). X chromosome-linked Kallmann syndrome: Stop mutations validate the candidate gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , 8190-8194.
- [27] Hardelin JP, L. J. (1991). The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell Press*, 423-435.

- [31] Dorothee Buchter, H. M. (1998). Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *European Journal of Endocrinology*, 298–303 .
- [28] Yasushi Miyagawa, A. T. (2005). Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. *The Journal of Urology*, 2072–2075.
- [30] E., V. (1992). Therapy with human chorionic gonadotrophin alone induces spermatogenesis in men with isolated hypogonadotrophic hypogonadism--long-term follow-up. *Int J Androl.*, 320-329.
- [29] Kirk JM, s. M. (1994). Gonadal function and response to human chorionic and menopausal gonadotrophin therapy in male patients with idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 57-63.
- [32] Loy CJ, Y. E. (2001). Sex, infertility and the molecular biology of the androgen receptor. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 315-321.
- [34] Sultan C, L. S. (1993). Mutations of androgen receptor gene in androgen insensitivity syndromes. *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 519-530.
- [33] Muro K, M. B. (1995). Human androgen insensitivity due to point mutations encoding amino acid substitutions in the androgen receptor steroid-binding domain. *Hum Mutat.*, 152-162.
- [34] Saunders PT, P. T. (1992). Point mutations detected in the androgen receptor gene of three men with partial androgen insensitivity syndrome. *Clin Endocrinol*, 214-220.
- [35] Brüggewirth HT, B. A.-M. (1996). Molecular basis of androgen insensitivity. *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 569-575.
- [36] Brinkmann A, J. G.-S. (1996). Molecular basis of androgen insensitivity. *Steroids.*, 172-175.
- [37] Wieacker PF, K. I. (1998). Clinical and molecular aspects of androgen receptor defects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 446-453.
- [38] U., D. (2015). Characteristic Features of Reproductive Hormone Profiles in Late Adolescent and Adult Females with Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *Sexual Development*, 1-6.
- [40] Decanos R, C. S. (2012). Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): patient preferences and clinical evidence. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 894-898.
- [39] Parkinson MC, S. A. (1994). Carcinoma in situ in boys with cryptorchidism: when can it be detected? *Br. J Urol.*, 431-135.

- [41] NE., S. (1978). Carcinoma in situ of the testis: frequency and relationship to invasive germ cell tumours in infertile men. *Histopathology*, 157-170.
- [42] S. Arıkan, A. Y. (2003). Irreducible inguinal hernia, bowel obstruction, and torsion of testis in a patient with testicular feminization syndrome. *Hernia*, 153-155.
- [43] Lee, S. W. (2014). Partial Androgen Insensitivity Syndrome Presenting with Gynecomastia. *Endocrinology and Metabolism*, 29-52.
- [44] Eldar-Geva T, M. D. (2004). Androgen receptor and male infertility. *Harefuah*, 432-439.
- [45] Yong EL, L. C. (2003). Androgen receptor gene and male infertility. *Human Reproduction Update*, 1-7.
- [46] AO., B. (2001). Molecular basis of androgen insensitivity. *Molecular and Cell Endocrinology*, 105-109.
- [47] D.G.Tincello, P. a. (1997). Preliminary investigations on androgen receptor gene mutations in infertile men. *Molecular Human Reproduction* , 941-943.
- [48] A., F. (2006). Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations. *Clin Endocrinol (Oxf)*., 606-610.
- [49] C., S. (1993). Mutations of androgen receptor gene in androgen insensitivity syndromes. *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 519-530.
- [50] Singh Rajender, L. S. (2007). Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor. *Asian Journal Andrology*, 147-179.
- [51] CA., Q. (2004). Partial androgen insensitivity with phenotypic variation caused by androgen receptor mutations that disrupt activation function 2 and the NH(2)- and carboxyl-terminal interaction. *Mech. Envejecimiento Dev.*, 683-695.
- [52] Tresguerres, J. F. (2003). Biotecnología aplicada a la medicina. En J. F. Tresguerres, *Biotecnología Aplicada a la Medicina* (pág. 295). Madrid España: Díaz de Santos.
- [53] Amrhein JA, K. G. (1997). Partial androgen insensitivity: the Reifensteinsyndrome revisited. *N. Engl J. Med.*, 350-356.
- [54] RJ., P. (2004). Preserved Fertility in a Patient with Gynecomastia Associated with the p.Pro695Ser Mutation in the Androgen Receptor. *Sexual Development*, 350-355.
- [55] Krausz, C. (2003). The Y chromosome and male fertility and infertility. *International Journal of Andrology*, 70-75.
- [56] Vog., P. H. (1996). Human Y Chromosome Azoospermia Factors (AZF) Mapped to Different Subregions in Yq11. *Human Molecular Genetics*, 933-943.
- [57] AR., T. (2002). False-positive Y-microdeletion result for a fertile male caused by an alteration under a PCR primer. *International Journal of Andrology*, 352-357.

- [58] Suzanne R. Gudeman, B. T. (2014). Etiology of Azoospermia in a Military Population. *The Journal of Urology*, 5314-5347.
- [59] Kumar R, G. G. (2006). Role of testicular fine-needle aspiration cytology in infertile men with clinically obstructive azoospermia. *Natl. Med. J. India.*, 18-20.
- [60] Chris Tyler-Smith, P. y. (2009). The Will-o'-the-Wisp of Genetics—Hunting for the Azoospermia Factor Gene. *N. Engl. J. Med.*, 925–927.
- [61] Shioda, T. (2013). Environmentally Induced Epigenetic Transgenerational Inheritance of Altered Sertoli Cell Transcriptome and Epigenome: Molecular Etiology of Male Infertility. *PLoS One*, 3-8.
- [62] Lardone MC, P. D. (2007). Quantification of DDX3Y, RBMY1, DAZ and TSPY mRNAs in testes of patients with severe impairment of spermatogenesis. *Molecular Human Reproduction*, 705-712.
- [63] Vincent, M.-C. (2013). Cytogenetic Investigations of Infertile Men With Low Sperm Counts: A 25-Year Experience. *Journal of Andrology*, 18-22.
- [64] Hopps, C. (2003). Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Human Reproduction*, 1660-1665.
- [65] RA., B. (1998). AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Human Reproduction*, 2812-2815.
- [66] JP., V. (2000). RBMY, a probable human spermatogenesis factor, and other hnRNP G proteins interact with Tra2beta and affect splicing. *Human Molecular Genetics*, 685-694.
- [67] Y, L. (2009). The germ cell nuclear proteins hnRNP G-T and RBMY activate a testis-specific exon. *PLoS Genet*, 5-11.
- [68] Casado, L. G. (2014). Oligoastenoteratozoospermia. *reproduccionasistida.org*, 1-3.
- [69] Rosario Tapia Serrano, J. R. (2003). Semiología del análisis de semen. *Colegio Mexicano de Urología*, 48-52.
- 70] Portella, L. N. (2002). Tag Archives: Necrozoospermia. *Ipn*, 1-2.
- [71] Salón NM, M. G. (2003). Usp9y (ubiquitin-specific protease 9 gene on the Y) is associated with a functional promoter and encodes an intact open reading frame homologous to Usp9x that is under selective constraint. *Mamm Genoma*, 437-47.
- [72] Tyler-Smith, C. (2009). The Will-o'-the-Wisp of Genetics—Hunting for the Azoospermia Factor Gene. *N. Engl. J. Med.*, 360-369.
- [73] KH., L. (2003). Ubiquitin-specific protease activity of USP9Y, a male infertility gene on the Y chromosome. *Reprod. Fertil Dev.*, 129-133.
- [75] Rauschendorf, M.-A. (2011). Complex transcriptional control of the AZFa gene DDX3Y in human testis. *Int. J. Androl.*, 84–96.

- [76] SJ., S. (1998). Y chromosome deletions in azoospermic and severely oligozoospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection after testicular sperm extraction. *Human Reproduction*, 3332-3337.
- [77] L., S. (2014). The roles of DAZL in RNA biology and development. *Wiley Interdiscip. Rev.*, 527-535.
- [78] X, X. (2013). Mouse Dazl and its novel splice variant functions in translational repression of target mRNAs in embryonic stem cells. *Biochim. Biophys Acta.*, 425-435.
- [79] KM, H. (2009). Dazl functions in maintenance of pluripotency and genetic and epigenetic programs of differentiation in mouse primordial germ cells in vivo and in vitro. *PLoS One.*, 4-5
- [80] H.Vogt, P. (2005). AZF deletions and Y chromosomal haplogroups: history and update based on sequence. *Molecular Human Reproduction*, 319-336.
- [81] Krausz, C. (2009). Phenotypic variation within European carriers of the Y-chromosomal gr/gr deletion is independent of Y-chromosomal background. *J. Med. Genet.*, 21-38.
- [82] PR., B. (2014). Fertility Preservation in the Age of Assisted Reproductive Technologies. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 39-54.
- [83] J, F. (1999). [Infertility due to azoospermia. Causes, examination methods and therapeutic strategies. *Ugeskr Laeger*, 161-247.
- [84] M.D., K. S. (2005). Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *cancer*, 521-524.
- [85] M, L. (2000). Intracytoplasmic injection with sperm from ejaculation, epididymis and testis in treating different male infertility with oligo-asthenozoospermia or azoospermia. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.*, 280-282.
- [86] NE, L. (2014). Improving cystic fibrosis survival as a result of management in a specialized Center with 10-year follow-up. *Rev Chil Pediatr.*, 281-287.
- [87] R, D. (1997). The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland. *Br. J. Urol.* , 74-77.
- [88] LS, T. (2003). Analysis of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations in patients with congenital absence of the uterus and vagina. *Am J Med Genet* , 72-76.
- [89] M., C. (1995). Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med.* , 1475-1480.
- [90] G, L.-S. R. (2014). CFTR gene sequencing in a group of Chilean patients with cystic fibrosis. *Rev Chil Pediatr*, 448-454.

- [91] M, D. B. (1996). Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Mol Hum Reprod.*, 669-677.
- [92] R, R. (2006). Molecular analysis of the IVS8-T splice variant 5T and M470V exon 10 missense polymorphism in Iranian males with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Mol Hum Reprod.*, 469-473.
- [93] The ESHRE Capri Workshop Group. (2007). Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: Evidence and Evolution. *Human Reproduction Update*, 515-526.
- [94] M, S. (2009). Semen analysis and sperm function assays: what do they mean? *Semin Reprod Med.*, 115-123.
- [95] World Health Organization. (1999). WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-cervical Mucus Interaction. Cambridge University Press: Gandhi.
- [96] Frank H. Pierik, J. T. (2013). Serum Inhibin B as a Marker of Spermatogenesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 3025-3030.
- [97] Storck, S. (2013). Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Blood Test. *The New York Times*, 1-10.
- [98] Bhasin, S. (2013). Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1995–2010.
- [99] JM, N. (2015). Link between Aneuploidy and Chromosome Instability. *Mol Int Rev Cell Biol.*, 299-317.
- [100] AM, E. (1998). Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. *Hum Reprod.*, 124-127.
- [101] E, C. (1996). Increased incidence of hyperhaploid 24,XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male. *Hum Genet.*, 171-175.
- [102] Rodríguez, N. (2011). Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y otras técnicas moleculares en el estudio de afecciones . *Dermatologia Ibero-Americana*, 1-13.
- [103] Markolatos, p. (2002). Multiplex Polymerase Chain Reaction: A Practical Approach. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 47-51.
- [104] Sanger, F. (1988). Sequences, Sequences, and Sequences. *Annu Rev Biochem.*, 1-28.
- [105] F., S. (1981). Determination of nucleotide sequences in DNA. *Science*, 1205-1210.
- [106] Meinhard, E. (1973). Testicular Biopsy in Evaluation of Male Infertility. *Br Med J.*, 577–581.
- [107] Craft, I. (1997). Testicular needle aspiration as an alternative to biopsy for the assessment of spermatogenesis. *Human Reproduction* , 1483–1487.

[108] Instituto Bernabeu. (2014). Diagnóstico Prenatal. Medicina Reproductiva, 1-5.

[109] CEFAM. (2014). Asesoría genética. Creando Familias, 1-2.

[110] Espín-Villacrés, V. H. (2006). Evaluación y asesoría genéticas en la pareja infértil. Red Latinoamericana de Reproduccion Asistida, 1-2.