

CIENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS Y SALUBRISTAS
ARTÍCULO DE REVISIÓN**Historia reproductiva y fecundidad en pacientes con proteinopatías del sistema nervioso****Reproductive history and fertility in patients affected by roteinopathies of the nervous system**Yulemis Sánchez Machado¹, Luis Enrique Almaguer Mederos^{2*}¹Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.²Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias. Holguín, Cuba.***Autor para la correspondencia:** almaguermederos@infomed.sld.cu**Cómo citar este artículo**Sánchez Machado Y, Almaguer Mederos LE. Historia reproductiva y fecundidad en pacientes con proteinopatías del Sistema Nervioso. Rev haban cienc méd [Internet]. 2019 [citado]; 18(4):640-653. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2667>**Recibido: 18 de febrero del 2019.****Aprobado: 01 de julio del 2019.****RESUMEN****Introducción:** Se conoce que varias proteinopatías del sistema nervioso se asocian a la ocurrencia de cambios significativos en la historia reproductiva y la fecundidad.**Objetivo:** Reflejar el comportamiento de la historia reproductiva y de la fecundidad en pacientes con proteinopatías del sistema nervioso.**Material y Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica entre los meses de enero de 2018 a diciembre de 2018. Se consultaron las bases de datos PubMed, EBSCO, Google Scholar y HighWire. Se empleó la estrategia de búsqueda avanzada para la selección de los artículos.**Desarrollo:** Se identificaron evidencias de ocurrencia de cambios significativos en la historia

reproductiva y la fecundidad en pacientes con proteinopatías del sistema nervioso. Mientras que las mujeres con enfermedad de Parkinson y los pacientes con Esclerosis lateral amiotrófica tienden a tener una menor fecundidad que individuos de la población general, los pacientes con la enfermedad de Huntington o con Ataxias espinocerebelosas tienden a tener una mayor fecundidad que individuos de la población general, con un importante rol para la nupcialidad. Las mujeres con enfermedad de Alzheimer tienden a presentar la menopausia a edades más tardías, mientras que las pacientes con enfermedad de Parkinson tienden a tener

una menarquía más tardía y un menor número de abortos.

Conclusiones: Las evidencias disponibles con respecto a cambios significativos en la historia reproductiva y la fecundidad en pacientes con proteinopatías del sistema nervioso son frecuentemente contradictorias y se caracterizan por un énfasis en factores biológicos y la consecuente desestimación de factores de tipo socioeconómico y cultural.

Palabras claves: fecundidad, historia reproductiva, nupcialidad, proteinopatía

ABSTRACT

Introduction: It is known that several proteinopathies of the nervous system are associated with significant changes in reproductive history and fertility.

Objective: To show the behavior of reproductive history and fertility in patients with proteinopathies of the nervous system.

Material and Methods: A literature review was carried out from January, 2018 to December, 2018. Search was carried out in databases like PubMed, EBSCO, Google Scholar and HighWire. An advanced search strategy was used in the selection of the articles.

Results: Evidence on the occurrence of significant changes in reproductive history and fertility in patients with proteinopathies of the nervous system were identified. Women with Parkinson's disease and patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis tend to show lower fertility than individuals in the general population. On the

contrary, patients with Huntington's disease or Spinocerebellar Ataxias tend to show higher fertility than individuals in the general population, with a significant role for nuptiality. On the other hand, women with Alzheimer's disease usually show menopause at older ages whereas women with Parkinson's disease usually show delayed menarche and a more reduced number of abortions than women in the general population.

Conclusions: Available evidence regarding significant changes in the reproductive history and fertility in patients with proteinopathies of the nervous system are frequently contradictory and focused on biological factors with underestimation of socio-economic and cultural factors.

Keywords: fertility, nuptiality, proteinopathy, reproductive history



INTRODUCCIÓN

Las proteinopatías representan un grupo de enfermedades caracterizadas por alteraciones en el plegamiento de proteínas mutadas, con la consiguiente ocurrencia de agregados proteicos, placas amiloideas u ovillos neurofibrilares.⁽¹⁾ Existen varias enfermedades neurodegenerativas que son esencialmente proteinopatías, como las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, Huntington, la Esclerosis lateral amiotrófica, la Demencia frontotemporal, las enfermedades por priones y varias ataxias espinocerebelosas, entre otras.^(2,3)

La enfermedad de Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente en el mundo,⁽⁴⁾ seguida por la enfermedad de Parkinson.⁽⁵⁾ Por su parte, la Esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington y las ataxias espinocerebelosas alcanzan tasas de prevalencia de 0,4 a 7,3 por 100 000 habitantes, por lo que se consideran enfermedades raras.^(6,7,8)

La naturaleza hereditaria, progresiva e invalidante de estas proteinopatías del sistema nervioso, unido a la existencia de limitadas opciones terapéuticas efectivas en la mayoría de los casos, hacen de estas enfermedades un serio problema de salud a nivel mundial.^(4,5) Aun cuando estas proteinopatías del sistema nervioso típicamente se manifiestan en etapas post-reproductivas de la vida, se ha propuesto la existencia de cambios sustanciales en hitos de la historia reproductiva y en la fecundidad de los pacientes afectados, que pudieran contribuir a explicar sus variaciones en frecuencia a lo largo del tiempo y en distintas poblaciones del mundo.^(9,10,11,12)

La historia reproductiva de un individuo comprende aspectos como la edad cuando la primera relación sexual, edad cuando el primer y el último embarazo, el número de embarazos, el número de abortos espontáneos e inducidos, el número de partos, la edad cuando la menarquia y cuando la menopausia, el tipo de menopausia, entre otros.^(9,10) Por su parte, la fecundidad hace referencia a la capacidad efectiva de una mujer, un hombre o una pareja, de producir un nacimiento y constituye el aspecto real del desarrollo de una población, basado en el número de nacidos vivos que se producen. En consecuencia, la fecundidad es un fenómeno demográfico directamente relacionado con el crecimiento de la población.⁽¹³⁾

Tanto la historia reproductiva como la fecundidad son fenómenos complejos, dependientes de factores socio-culturales, económicos, psicológicos y biológicos. En demografía se han realizado numerosas investigaciones sobre los determinantes de fecundidad, medidas próximas para calcular los niveles o tasas de fecundidad. Tales determinantes se han clasificado en “indirectos”, entre los que se incluyen variables culturales y socioeconómicas, y “directos”, entre los que se incluye la exposición al matrimonio o nupcialidad, la lactancia, la anticoncepción y el aborto, entre otros.⁽¹⁴⁾ Mientras tanto, la fecundidad se encuentra ligada al proceso de toma de decisiones en torno a la reproducción, lo cual es de gran relevancia para los estudios demográficos.^(15,16)

Los estudios de fecundidad no se han limitado a poblaciones generales, sino que también se han



realizado en poblaciones especiales. Así, por ejemplo, se han realizado investigaciones sobre la fecundidad y sus determinantes próximos en adolescentes.⁽¹⁷⁾ Significativamente, se han descrito cambios importantes en la historia reproductiva y fecundidad de individuos que pertenecen a poblaciones especiales, afectadas por alguna enfermedad neurológica o neurodegenerativa. Así, se ha reportado una significativa reducción de la fecundidad en pacientes afectados por trastornos

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica entre los meses de enero de 2018 a diciembre de 2018. Se consultaron las bases de datos PubMed, EBSCO, Google Scholar y HighWire con el uso de descriptores y operadores booleanos. Se emplearon los siguientes criterios de búsqueda: “enfermedades neurodegenerativas”, “neurodegeneración”, “proteíno patía”, “Enfermedad de Alzheimer”, “Enfermedad de Parkinson”, “Esclerosis Lateral Amiotrófica”, “Enfermedad de Huntington”, “Ataxia

DESARROLLO

Proteíno patías del sistema nervioso

Las proteíno patías del sistema nervioso son enfermedades neurodegenerativas debidas al mal plegamiento, agregación y acumulación de proteínas mutadas dentro de las neuronas o en el parénquima cerebral.^(2,21,22) Esta tendencia de las proteínas mutantes a formar agregados, placas u ovillos, excede la capacidad del sistema celular de control de la calidad de las proteínas, que normalmente elimina a estos agentes

neuropsiquiátricos como la esquizofrenia,^(18,19,20) trastorno bipolar,^(19,20) autismo⁽²⁰⁾ y anorexia nervosa.⁽²⁰⁾ Igualmente, se han reportado cambios significativos en la historia reproductiva y fecundidad de pacientes afectados por proteíno patías del sistema nervioso.

El objetivo de esta investigación es reflejar el comportamiento de la historia reproductiva y de la fecundidad en pacientes con proteíno patías del sistema nervioso.

espinocerebelosa”, “fecundidad”, “historia reproductiva”, “éxito reproductivo”, y sus equivalentes en inglés. Se emplearon los operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT”. Se empleó la estrategia de búsqueda avanzada para la selección de los artículos. Una vez escogida la bibliografía, se realizó un análisis de contenido de los diferentes artículos y se seleccionó la información más relevante de acuerdo con el objetivo del trabajo. Se tuvo en cuenta la calidad metodológica o validez de los estudios.

neurotóxicos para asegurar la proteostasis.⁽²³⁾ La formación de agregados, placas u ovillos, implica el secuestro de otras proteínas de la fisiología celular, produciendo alteraciones en la fisiología neuronal que provocan el cuadro clínico característico de cada una de estas enfermedades.^(24,25)

Aun cuando el mal plegamiento de proteínas y la consecuente formación de agregados, placas u ovillos, representa el mecanismo fisiopatológico



por excelencia en este grupo de enfermedades, se han propuesto mecanismos adicionales sobre la base de evidencias experimentales obtenidas en modelos celulares, modelos animales o en pacientes afectados por alguna de estas enfermedades.^(25,26) Entre estos mecanismos se relacionan el estrés oxidativo, alteraciones epigenéticas, excitotoxicidad, alteraciones transcripcionales, disfunción mitocondrial, y la dishomeostasis del calcio, entre otras.^(2,27,28)

Entre las proteinopatías del sistema nervioso se encuentran las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, Huntington, la Esclerosis Lateral Amiotrófica y varias ataxias espinocerebelosas, entre otras.^(24,26) En particular, la enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés) es la enfermedad neurodegenerativa y la demencia senil más frecuente en el mundo.⁽⁴⁾ Está caracterizada por la ocurrencia de placas amiloideas y de ovillos neurofibrilares, implicados en la pérdida neuronal y la atrofia cerebral que subyacen a la pérdida de memoria y del lenguaje, alteraciones de las funciones ejecutivas y visuoespaciales y alteraciones del comportamiento.⁽¹⁾

Por su parte, la enfermedad de Parkinson (PD, por sus siglas en inglés) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente del mundo.⁽⁵⁾ Se trata de un trastorno hipocinético con significativa heterogeneidad clínica, que resulta esencialmente de la degeneración selectiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra con proyecciones hacia el estriado, si bien rutas adicionales que involucran varios neurotransmisores en los sistemas nerviosos

central y periférico tienen gran importancia clínica.^(29,30,31)

La Esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés) es una enfermedad progresiva y paralizante, caracterizada por fasciculaciones, debilidad muscular, trastornos de la deglución y de la articulación de palabras, que refleja una degeneración de las neuronas motoras en el córtex motor primario, tracto cortico-espinal, tronco encefálico y médula espinal.^(32,33) Su prevalencia varía de 1,0 y 1,1 por 105 habitantes en China y Yugoslavia, respectivamente, hasta 11,3 por 105 habitantes en Japón.^(6,34)

Tanto la enfermedad de Huntington como varias ataxias espinocerebelosas (SCA 1,2,3,6,7 y 17) causadas por expansiones de secuencias repetitivas de CAG en los genes correspondientes, pertenecen al grupo de enfermedades neurodegenerativas conocido como enfermedades poliglutamínicas. Este grupo de dolencias también incluye a la Atrofia Muscular Espinobulbar (SBMA, por sus siglas en inglés) y la Atrofia Dentatorubral-Páldidoluisiana (DRPLA, por sus siglas en inglés).⁽²⁵⁾

En particular, la enfermedad de Huntington (HD, por sus siglas en inglés) se caracteriza por trastornos motores de tipo hiperkinético con preeminencia de movimientos coreicos, trastornos cognitivos y psiquiátricos,^(35,36) y su prevalencia varía más de 10 veces entre diferentes regiones geográficas, con una mayor incidencia en poblaciones caucásicas en Norte América e Inglaterra (prevalencia promedio de 7,33 y 6,68 por 100 000 habitantes, respectivamente), y una menor incidencia en poblaciones asiáticas (prevalencia promedio de



0,4 por 100 000 habitantes).⁽⁷⁾ Mientras tanto, las ataxias espinocerebelosas (SCA, por sus siglas en inglés) se caracterizan por la ocurrencia de ataxia de la marcha debido a la degeneración del cerebelo y de sus vías aferentes y eferentes⁽³⁷⁾ y, como grupo, alcanzan una prevalencia global de tres a cinco por 100 000 habitantes.^(8,25)

Historia reproductiva y fecundidad en proteinopatías del sistema nervioso

Enfermedad de Alzheimer

En la primera investigación de que tengamos noticia sobre la fecundidad en pacientes afectados por AD, realizada en 1982 en Edimburgo, Escocia, con un diseño de casos-controles que incluyó 43 mujeres con AD y 39 controles, se obtuvo que los casos tuvieron una reducción del 24 % en el número de hijos en comparación con las mujeres normales incluidas en el grupo control.⁽³⁸⁾ Sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística, quizás debido a limitaciones con el tamaño de la muestra estudiada.

Por otra parte, en un estudio de la fecundidad de pacientes con AD realizado en el Condado de Anoka, Minnesota, se estableció una comparación entre 221 pacientes con AD y 776 hermanos/as sanos; el grupo control conformado por hermanos/as sanos se empleó para controlar de manera efectiva variables de confusión potencialmente relacionadas con la fecundidad.⁽³⁹⁾ Se obtuvo que no hubo diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de aquellos pacientes o controles mayores de 40 años de edad que tuvieron al menos un hijo. Tampoco existieron diferencias significativas entre mujeres con AD o controles mayores de 40

años de edad en cuanto al número promedio de hijos. Por el contrario, los hombres con AD tuvieron, como promedio, un número significativamente mayor de hijos que los hombres controles (3,29 vs. 2,37, respectivamente).⁽³⁹⁾ Estos resultados confirman los anteriormente reportados en una muestra más pequeña,⁽³⁸⁾ con relación a la reducción de la fecundidad en mujeres con AD.

En una investigación de casos-controles realizada en Alemania se incluyeron 146 pacientes con AD, un grupo control conformado por 126 individuos y extraído de la población general, y otro grupo control de 168 pacientes hospitalizados sin demencia y con diagnóstico de depresión, incluido con el propósito de excluir posibles sesgos derivados del proceso de hospitalización.⁽⁴⁰⁾ Se obtuvo que los hombres con AD no se diferenciaron de los controles en cuanto al número de individuos con hijos o al número de hijos por individuo. Por el contrario, hubo un número significativamente mayor de individuos con hijos entre las mujeres con AD.⁽⁴⁰⁾

En un estudio realizado en 275 mujeres italianas con diagnóstico de AD y 276 controles, se exploraron aspectos relacionados con la historia reproductiva. Las pacientes con AD presentaron la menopausia a edades más tardías, experimentaron menopausia quirúrgica con menor frecuencia, y accedieron con menor frecuencia a la terapia de reemplazo hormonal. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre pacientes y controles en cuanto a la edad en que presentaron la menarquía, al número de embarazos o de abortos y al uso de métodos anticonceptivos.⁽⁹⁾



Las contradicciones identificadas entre los estudios de fecundidad en pacientes con AD, pudieran deberse a heterogeneidad en las metodologías empleadas para el diagnóstico de la enfermedad. De hecho, mientras que los estudios neuropatológicos representan el estándar de oro para el diagnóstico definitivo de AD,^(41,42) y que el diagnóstico basado en criterios clínicos tiene una tasa de falsos positivos de más del 12 %, ⁽⁴³⁾ en el 43 % de los casos incluidos en el estudio realizado en Minnesota⁽³⁹⁾ y en la totalidad de la muestra empleada en el estudio realizado en Alemania,⁽⁴⁰⁾ el diagnóstico de AD se basó en criterios puramente clínicos. En consecuencia, en estas investigaciones probablemente hayan sido incluidos individuos que no tuvieran AD, sino otro tipo de demencia con distinta fisiopatología.

Enfermedad de Parkinson

Pocos estudios se han publicado acerca de la historia reproductiva y fecundidad de pacientes con PD. En un estudio realizado en Italia se demostró que mujeres con PD tienen, como promedio, menor número de hijos que mujeres posmenopáusicas de la población general pareadas por edad y trasfondos geográfico y cultural con las pacientes.^(44,45) Adicionalmente, se han encontrado diferencias significativas entre mujeres con PD y mujeres posmenopáusicas sin PD en cuanto a varios hitos de la historia reproductiva femenina. Así, las mujeres con PD reportan un menor número de abortos espontáneos o inducidos, un menor uso de anticonceptivos, una menarquía más tardía y un mayor número de síntomas pre-menstruales, además de un menor uso de terapias de

reemplazamiento hormonal. Las mujeres con PD también muestran comportamientos muy diferentes a las mujeres posmenopáusicas de la población general en cuanto a los síntomas del climaterio, incluyendo una mayor frecuencia de sofocos, y menor frecuencia de depresión, insomnio e incontinencia urinaria.^(44,45)

En un estudio más reciente de casos-controles realizado en Polonia, se demostró que mujeres con PD idiopático tienen un periodo reproductivo más corto en comparación con el grupo control. Adicionalmente, la ocurrencia de menopausia precoz fue significativamente más frecuente entre las pacientes con PD que entre las mujeres en el grupo control (24 % vs. 16 %, respectivamente). Estos resultados fueron consecuencia de la ocurrencia de menopausia quirúrgica con mayor frecuencia entre las pacientes con PD que entre las mujeres en el grupo control (39 % vs. 16 %, respectivamente).⁽¹⁰⁾ De aquí se podría inferir, no sin cierto riesgo, que las mujeres con PD idiopático estudiadas tuvieron menor número de hijos que las mujeres del grupo control, lo que coincidiría con reportes previos.^(44,45)

Esclerosis lateral amiotrófica

En una investigación realizada en los EE.UU. que incluyó a 89 familias con ALS, se obtuvo que los individuos masculinos portadores de la mutación causante de la enfermedad tuvieron un número significativamente menor de hijos que las mujeres portadoras. Esta aparente reducción en la fecundidad en los hombres portadores fue explicada aludiendo a fenómenos de naturaleza biológica posiblemente asociados a la fertilidad de estos individuos.⁽⁴⁶⁾ De hecho, que el inicio de



los primeros síntomas de ALS, generalmente ocurra después de los 60 años de edad,⁽³⁴⁾ implica que la reducción de la fecundidad observada en hombres portadores pudiera no deberse a la discapacidad asociada a los trastornos neurológicos característicos de la enfermedad, sino a mecanismos fisiopatológicos asociados a la ALS, entre los que el estrés oxidativo tiene un papel relevante.^(47,48,49)

En un estudio de casos-controles realizado en Irlanda, que incluyó 172 pacientes con ALS definida, probable o posible y 192 controles pareados por sexo y edad con los pacientes, se obtuvo que el 88 % (152/172) había estado casado, lo que no fue estadísticamente diferente del número de controles que habían estado casados (172/192; 89,6 %). La comparación global en cuanto al número de hijos entre pacientes y controles casados produjo que no hubo diferencias estadísticamente significativas, si bien hubo una tendencia a que los pacientes con ALS tuvieran un menor número de hijos que los controles. De hecho, los pacientes con ALS tuvieron una mayor probabilidad de tener uno o ningún hijo en comparación con los controles, con igual comportamiento entre hombres y mujeres. Significativamente, se obtuvo que la mayoría de las mujeres con ALS portadoras de la mutación C9orf72 tuvieron uno o ningún hijo (5/8; 62,5 %), mientras que este comportamiento ocurrió solamente en el 9,9 % (8/81) de las mujeres en el grupo control.⁽¹¹⁾ Aun cuando en esta investigación se aportan evidencias de la ocurrencia de una baja fecundidad en un subgrupo específico de individuos con ALS, el limitado número de pacientes portadores de la

mutación C9orf72 resta confiabilidad al estudio. Tomados de conjunto y considerando las limitaciones de estos estudios, los resultados antes presentados sugieren la ocurrencia de reducción de la fecundidad en pacientes con ALS.

Enfermedad de Huntington

Varias investigaciones se han realizado respecto a la fecundidad de pacientes con HD. Sin embargo, la inmensa mayoría de tales estudios fueron realizados en años anteriores a 1983, cuando fuera mapeado el gen causante de la HD. En consecuencia, dichas investigaciones podrían sufrir de sesgos de selección, dado que la presentación clínica de la HD es prácticamente indistinguible a la de otras enfermedades neurodegenerativas semejantes a la HD, por lo que el estudio genético molecular es imprescindible para establecer un diagnóstico de HD acertado.⁽⁵⁰⁾

En una investigación realizada en Michigan en el año 1959 se obtuvo una fecundidad relativa de 0,9 para pacientes con HD; la fecundidad de los pacientes con HD fue comparada con datos poblacionales resultantes de un censo realizado 18 años antes. De modo significativo, se obtuvo que los pacientes con HD tuvieron un promedio de 2,4 hijos, lo que resultó muy inferior al valor estimado para la población general.⁽⁵¹⁾

En la década de los '70 se realizaron varios estudios sobre la fecundidad de pacientes con HD. Así, Wallace y Parker realizaron un estudio en Queensland, Australia, en el que se demostró la existencia de una fecundidad diferencial entre pacientes con HD de diferente sexo; los pacientes masculinos tuvieron un considerable menor número de hijos en comparación con los



pacientes de sexo femenino, para una proporción de 1:1,43.⁽⁵²⁾ Sin embargo, no se obtuvieron diferencias notables entre pacientes con HD y la población general no aborígen en cuanto al número de hijos. Por el contrario, estudios realizados en Canadá,⁽⁵³⁾ Minnesota⁽⁵⁴⁾ e Inglaterra,⁽⁵⁵⁾ obtuvieron estimados de fecundidad relativa de 1,1; 1,2 y 1,4, respectivamente, en pacientes con HD en comparación con la población general, sugiriendo un mayor éxito reproductivo en los pacientes con HD.

En un artículo publicado en el año 1976, se discuten los efectos sociales de la enfermedad de Huntington sobre la fecundidad, sugiriendo que la mutación causante de la enfermedad puede tener un significativo efecto sobre esta.⁽⁵⁶⁾ En esta investigación se revalúan los resultados aportados por Wallace y Parker⁽⁵²⁾ en su estudio en Queensland y se propone que la fecundidad diferencial encontrada por ellos entre pacientes con HD de diferente sexo, se debe a factores relacionados con la nupcialidad. Se demuestra que muchos de los pacientes estudiados de sexo masculino no contrajeron matrimonio (15/23; 65,2 %), mientras que los pacientes de sexo femenino siguieron el patrón normal de matrimonios, característico de las mujeres de Queensland en el periodo en estudio; de hecho, de siete mujeres estudiadas con HD solo tres permanecían solteras (3/7; 42,9 %).⁽⁵⁶⁾ Este comportamiento diferencial de las tendencias de nupcialidad en pacientes con HD, podría deberse a los roles distintivos de hombres y mujeres en el establecimiento de matrimonios. De hecho, al menos en Queensland, en el periodo en estudio,

a los hombres correspondía un rol más activo en el establecimiento de matrimonios que a las mujeres. A partir de aquí Wallace propone que los hombres con HD, dada la carga social que impone la enfermedad, procuraran activamente evitar el establecimiento de matrimonios por temor a transmitir la enfermedad a su descendencia.⁽⁵⁶⁾

Un extenso estudio realizado en la región sur de Gales, reportó valores incrementados de fecundidad en pacientes con HD, en comparación con estimados de fecundidad en familiares sanos y en la población general de dicha área.⁽⁵⁷⁾ También en un estudio realizado en Massachusetts, Nueva Inglaterra, se observó un pequeño incremento en la fecundidad de mujeres con HD en comparación con mujeres no afectadas; sin embargo, esta diferencia en la fecundidad no fue estadísticamente significativa,⁽⁵⁸⁾ y tampoco se encontraron diferencias significativas para la fecundidad entre mujeres con HD o mujeres no afectadas, en comparación con la población general.⁽⁵⁸⁾

En un estudio realizado en Tasmania, Australia, no se encontraron diferencias en la fecundidad de pacientes con HD en comparación con la población general; la fecundidad relativa de pacientes con HD fue de 1,04.⁽⁵⁹⁾ Mientras tanto, se demostró que no existe reducción de la fecundidad en pacientes de Irlanda del Norte, si bien sus familiares en riesgo de enfermar limitaron activamente el tamaño de sus familias, lo que probablemente se debiera al temor a manifestar la enfermedad y a la influencia del asesoramiento genético ofrecido a estas familias;⁽⁶⁰⁾ este fue el primer estudio realizado en



pacientes con diagnóstico molecular de HD. Por el contrario, en una población italiana de pacientes con HD se obtuvo que, como promedio, los pacientes tuvieron mayor número de hijos que el grupo control integrado por familiares sanos. Además, los portadores de alelos expandidos en el rango bajo/medio tuvieron un mayor número de hijos que los controles.⁽⁶¹⁾ Esta última observación sugiere que la fecundidad en estos pacientes también estuvo condicionada por el tamaño de la mutación causante de la enfermedad.

De conjunto, las evidencias obtenidas en relación con la fecundidad en la HD resultan, en gran parte, contradictorias, lo que pudiera deberse a heterogeneidad en las metodologías empleadas en los diferentes estudios, a las condiciones sociales particulares de cada una de las poblaciones estudiadas, y a sesgos de selección propiciados por diagnósticos de HD basados exclusivamente en la presentación clínica y no en estudios de genética molecular.

Ataxias espinocerebelosas

Además de la enfermedad de Huntington, el comportamiento de la fecundidad también ha sido estudiado en otras enfermedades poliglutamínicas, particularmente en ataxias espinocerebelosas. En el caso particular de la SCA1, se ha reportado en pacientes italianos un incremento en la fecundidad en relación con los sujetos controles, así como una relación inversa entre la longitud de la secuencia repetitiva de CAG en el gen ATXN1 causante de esta enfermedad y la fecundidad, en los que los portadores de alelos expandidos en el rango bajo/medio (47-54 repeticiones de CAG) tuvieron

un mayor número de hijos que los controles.⁽⁶¹⁾ Más recientemente, un estudio realizado en pacientes con SCA1 provenientes de la población Sakha (Yakut) de Siberia oriental, demostró que la fecundidad de individuos portadores de alelos expandidos con 39 a 55 repeticiones de CAG no fue diferente de la reportada para la población general Sakha.⁽¹²⁾

En pacientes con SCA3 provenientes de las islas Azores de Portugal, se ha demostrado que la fecundidad está asociada al tipo clínico de la enfermedad, los pacientes con el tipo clínico más grave tienen un número de hijos significativo menor. En este estudio también se demostró que el comportamiento de la fecundidad fue mediado por la nupcialidad más que por la fecundidad marital.⁽⁶²⁾ En otro estudio realizado en pacientes con SCA3, esta vez provenientes de Río Grande del Sur, Brasil, se obtuvo que el número promedio de hijos de pacientes con SCA3 fuera significativamente mayor al de la población general. Además, entre las mujeres con SCA3, aquellas que no tuvieron hijos fueron portadoras de alelos ATXN3 más largos que aquellas que tuvieron hijos, sugiriendo la existencia de bases biológicas en la determinación de la fecundidad de estos pacientes.⁽⁶³⁾

Aunque los trabajos realizados sobre fecundidad en pacientes afectados por alguna ataxia espinocerebelosa representan una aproximación válida a este objeto de estudio, tienen limitaciones importantes en su diseño metodológico referidas en lo fundamental a un enfoque biologicista que desestima la influencia de factores de tipo socioeconómico y cultural en la determinación del comportamiento de la



fecundidad en las poblaciones estudiadas, también la no inclusión de variables intermedias o determinantes próximas de fecundidad, que tienen un enorme poder explicativo y que complementan el análisis de las causas socioeconómicas de su comportamiento. Así, con la única excepción del estudio de Lima et al. (2001),⁽⁶²⁾ ninguna de las investigaciones antes referidas sobre la fecundidad en pacientes con

CONCLUSIONES

A pesar de que se han obtenido evidencias que dan fundamento a la concepción relativa a la existencia de cambios significativos en la historia reproductiva y la fecundidad en pacientes con proteinopatías del sistema nervioso, estas son frecuentemente contradictorias debido, en lo

alguna ataxia espinocerebelosa, aborda la nupcialidad como componente fundamental del comportamiento reproductivo a partir de la identificación de patrones de formación de familias en una población. Asimismo, ninguno de estos estudios aborda las posibles implicaciones de la anticoncepción o de la no susceptibilidad posparto como factores con gran influencia sobre la fecundidad.

fundamental, a la heterogeneidad en las metodologías aplicadas, caracterizadas por un énfasis en factores biológicos y la consecuente desestimación de factores de tipo socioeconómico y cultural.

REREFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scannevin RH. Therapeutic strategies for targeting neurodegenerative protein misfolding disorders. *Current Opinion in Chemical Biology* 2018; 44:66-74.
2. Khanam H, Ali A, Asif M, Shamsuzzaman. Neurodegenerative diseases linked to misfolded proteins and their therapeutic approaches: A review. *Eur J Med Chem.* 2016; 124:1121-1141.
3. Ugalde CL, Finkelstein DI, Lawson VA, Hill AF. Pathogenic mechanisms of prion protein, amyloid- β and α -synuclein misfolding: the prion concept and neurotoxicity of protein oligomers. *J Neurochem.* 2016; 139(2):162-180.
4. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388:1545-1602.
5. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17: 939-53.
6. Couratier P, Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Preux P-M, Marin B. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a review of literature. *Revue Neurologique* 2016; 172: 37-45.
7. Rawlins MD, Wexler NS, Wexler AR, Tabrizi SJ, Douglas I, Evans SJW, et al. The prevalence of Huntington's disease. *Neuroepidemiology* 2016; 46:144-153.
8. Pilotto F, Saxena S. Epidemiology of inherited cerebellar ataxias and challenges in clinical research. *Clinical & Translational Neuroscience* 2018: 1- 12.
9. Zucchella C, Sinforiani E, Citterio A, Giarracca V, Bono G, Mauri M. Reproductive life events and Alzheimer's disease in Italian women: a retrospective study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2012; 8:555-560.
10. Nitkowska M, Czyżyk M, Friedman A. Reproductive life characteristics in females affected with Parkinson's disease and in healthy control subjects - a comparative study on Polish population. *Neurol Neurochir Pol.* 2014; 48(5):322-7.



11. Byrne S, Heverin M, Bede P, Elamin M, Hardiman O. Fecundity in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 2014; 15: 204-206.
12. Platonov FA, Tyryshkin K, Tikhonov DG, Neustroyeva TS, Sivtseva TM, Yakovleva NV. Genetic fitness and selection intensity in a population affected with high-incidence spinocerebellar ataxia type 1. *Neurogenetics* 2016; 17:179-185.
13. Shenk MK. Fertility and fecundity. *The International Encyclopedia of Human Sexuality*, First Edition. Edited by Patricia Whelehan and Anne Bolin. 2015 John Wiley & Sons, Inc. Published 2015 by John Wiley & Sons, Inc.
14. Bongaarts J. A framework for analyzing the proximate determinants of fertility. *Population and Development Review* 1978; 4(1): 105-132.
15. Llanio LQ. Cuba: fecundidad y toma de decisiones en torno a la reproducción. *Miradas en contexto. Novedades en Población* 2017; 25(1):110-129.
16. Llanio LQ. Fecundidad y toma de decisiones en torno a la reproducción. *Elementos para un marco conceptual. Novedades en Población* 2018; 1(27):1-9.
17. Rodríguez Javiqué D, Molina Cintra MC. Fecundidad adolescente en Cuba: algunas reflexiones sobre su comportamiento por provincias y zonas de residencia. *Novedades en Población* 2016; 11(2):78-96.
18. Bundy H, Stahl D, MacCabe JH. A systematic review and meta-analysis of the fertility of patients with schizophrenia and their unaffected relatives. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123: 98-106.
19. Mansour H, Kandil K, Wood J, Fathi W, Elassy M, Ibrahim I, et al. Reduced fertility and fecundity among patients with Bipolar I Disorder and Schizophrenia in Egypt. *Psychiatry Investig* 2011; 8:214-220.
20. Power RA, Kyaga S, Uher R, MacCabe JH, Langstrom N, Landen M, et al. Fecundity of patients with Schizophrenia, Autism, Bipolar Disorder, Depression, Anorexia Nervosa, or substance abuse vs their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry* 2013; 70(1):22-30.
21. Hekmatimoghaddam S, Zare-Khormizi MR, Pourrajab F. Underlying mechanisms and chemical/biochemical therapeutic approaches to ameliorate protein misfolding neurodegenerative diseases. *Biofactors* 2017; 43(6):737-759.
22. Ling H. Untangling the tauopathies: Current concepts of tau pathology and neurodegeneration. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018; 46 Suppl 1:S34-S38.
23. Ciechanover A, Kwon YT. Protein quality control by molecular chaperones in neurodegeneration. *Front Neurosci*. 2017; 11:185.
24. Sweeney P, Park H, Baumann M, Dunlop J, Frydman J, Kopito R, et al. Protein misfolding in neurodegenerative diseases: implications and strategies. *Transl Neurodegener*. 2017; 6:6.
25. Paulson HL, Shakkottai VG, Clark HB, Orr HT. Polyglutamine spinocerebellar ataxias- from genes to potential treatments. *Nat Rev Neurosci*. 2017; 18(10):613-626.
26. Bayer TA. Proteinopathies, a core concept for understanding and ultimately treating degenerative disorders? *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25(5):713-24.
27. Stoyas CA, La Spada AR. The CAG-polyglutamine repeat diseases: a clinical, molecular, genetic, and pathophysiologic nosology. *Handb Clin Neurol*. 2018; 147:143-170.
28. Elfawy HA, Das B. Crosstalk between mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and age related neurodegenerative disease: Etiologies and therapeutic strategies. *Life Sci*. 2018; S0024-3205(18)30822-1.
29. Titova N, Padmakumar C, Lewis SJG, Chaudhuri KR. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? *J Neural Transm* 2017; 124:907-914.
30. Cacabelos R. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(3).
31. Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2018; 109:249-257.
32. Brown RH, Phil D, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 377:162-72.
33. Cykowski MD, Powell SZ, Peterson LE, Appel JW,



- Rivera AL, Takei H, et al. Clinical significance of TDP-43 neuropathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2017; 76(5):402-413.
34. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, White LA. Global epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology* 2013; 41(2): 118-130.
35. Pircs K, Petri R, Madsen S, Brattås PL, Vuono R, Ottosson DR, et al. Huntingtin aggregation impairs autophagy, leading to Argonaute-2 accumulation and global microRNA dysregulation. *Cell Rep*. 2018; 24(6):1397-1406.
36. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol*. 2018; 25(1):24-34.
37. Ashizawa T, Öz G, Paulson HL. Spinocerebellar ataxias: prospects and challenges for therapy development. *Nat Rev Neurol*. 2018; 14(10):590-605.
38. Whalley L J, Carothers A D, Collyer S, DeMey R, Frackiewicz A. A study of familial factors in Alzheimer's disease. *British Journal of Psychiatry* 1982; 140: 249-256.
39. White JA, McGue M, Heston LL. Fertility and parental age in Alzheimer disease. *Journal of Gerontology* 1986; 41(1): 40-43.
40. Ptok U, Barkow K, Heun R. Fertility and number of children in patients with Alzheimer's disease. *Arch Womens Ment Health* 2002; 5: 83-86.
41. Nelson PT, Trojanowski JQ, Abner EL, Al-Janabi OM, Jicha GA, Schmitt FA, et al. "New old pathologies": AD, PART, and cerebral age-related TDP-43 with sclerosis (CARTS). *J Neuropathol Exp Neurol* 2016;75:482-98.
42. Abner EL, Nelson PT, Kryscio RJ, Schmitt FA, Fardo DW, Woltjer RL, et al. Diabetes is associated with cerebrovascular but not Alzheimer's disease neuropathology. *Alzheimers Dement* 2016;12:882-9.
43. Fischer CE, Qiana W, Schweizer TA, Ismail Z, Smith EE, Millikin CP. Determining the impact of psychosis on rates of false-positive and false-negative diagnosis in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 2017; 3:385-392.
44. Martignoni E, Nappi RE, Citterio A, Calandrella D, Corengia E, Fignon A, et al. Parkinson's disease and reproductive life events. *Neurol Sci*. 2002; 23 Suppl 2:S85-6.
45. Martignoni E, Nappi RE, Citterio A, Calandrella D, Zangaglia R, Mancini F, et al. Reproductive life milestones in women with Parkinson's disease. *Funct Neurol*. 2003; 18(4):211-7.
46. Johnson WG, Lucek PR, Chatkupt S, Furman Y, Lustenberger A, Lazzarini A. Reduced fecundity in male ALS gene-carriers. *American Journal of Medical Genetics* 1995; 59:149-153.
47. Ho YS, Gargano M, Cao J, Bronson RT, Heimler I, et al. Reduced fertility in female mice lacking copper-zinc superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1998; 273: 7765-7769.
48. Chico L, Ienco EC, Bisordi C, Lo Gerfo A, Petrozzi L, Petrucci A, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis and oxidative stress: a double-blind therapeutic trial after curcumin supplementation. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2018; 17(10):767-779.
49. Dobrakowski M, Kaletka Z, Machoń-Grecka A, Kasperczyk S, Horak S, Birkner E, et al. The role of oxidative stress, selected metals, and parameters of the immune system in male fertility. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018:6249536.
50. Malek N, Newman EJ. Hereditary chorea -what else to consider when the Huntington's disease genetics test is negative? *Acta Neurol Scand*. 2017;135(1):25-33.
51. Reed T, Neel J. Huntington's chorea in Michigan. *American Journal of Human Genetics* 1959; 11: 107-136.
52. Wallace D, Parker N. Huntington's chorea in Queensland: the most recent story. *Advances in Neurology* 1973; 1:223-236.
53. Shokeir M. Investigation on Huntington's disease in the Canadian Prairies. *Clinical Genetics* 1975; 7:349-353.
54. Marx R. Huntington's chorea in Minnesota. In: Barbeau A, Chase T, Paulson G, eds. *Huntington's chorea 1872.1972*. New York: Raven Press, 1973:237-249.
55. Stevens D. Huntington's chorea: a demographic, genetic and clinical study. MD thesis 1976, University of London, 1-338.
56. Wallace DC. The social effect of Huntington's chorea on reproductive effectiveness. *Ann Hum Genet, Lond*. 1976; 39: 375-379.



57. Walker DA, Harper PS, Newcombe RG, Davies K. Huntington's chorea in South Wales: mutation, fertility, and genetic fitness. *Journal of Medical Genetics* 1983; 20: 12-17.
58. Mastromauro CA, Meissen GJ, Cupples LA, Kiely DK, Berkman B, Myers RH. Estimation of fertility and fitness in Huntington disease in New England. *American Journal of Medical Genetics* 1989; 33:248-254.
59. Pridmore SA, Adams GC. The fertility of HD-affected individuals in Tasmania. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1991; 25:262-264.
60. Morrison PJ, Johnston WP, Nevin NC. The epidemiology of Huntington's disease in Northern Ireland. *J Med Genet* 1995; 32:524-530.
61. Frontali M, Sabbadini G, Novelletto A, Jodice C, Naso F, Spadaro M, et al. Genetic fitness in Huntington's disease and Spinocerebellar Ataxia 1: a population genetics model for CAG repeat expansions. *Ann Hum Genet* 1996; 60: 423-435.
62. Lima M, Smith MT, Silva C, Abade A, Mayer FM, Coutinho P. Natural selection at the MJD locus: phenotypic diversity, survival and fertility among Machado-Joseph disease patients from the Azores. *J. Biosoc. Sci.* 2001; 33: 361-373.
63. Prestes PR, Saraiva-Pereira ML, Silveira I, Sequeiros J, Jardim LB. Machado-Joseph disease enhances genetic fitness: a comparison between affected and unaffected women and between MJD and the general population. *Annals of Human Genetics* 2008; 72: 57-64.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

