



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud Carrera de Medicina

**Año 2022
Trabajo Final de Carrera**

**Infertilidad asociada al polimorfismo en la
subunidad β del gen de la LH en mujeres portadoras
de endometriosis: una revisión sistemática**

**Infertility associated with polymorphism in the β
subunit of the LH gene in women with
endometriosis: a systematic review**

Alumna:

Bruna Alvarenga da Costa

bruna.alvarengadacosta@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

José Postorivo Nauman

jose.postorivonauman@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Infertilidad asociada al polimorfismo en la subunidad β del gen de la LH en mujeres portadoras de endometriosis: una revisión sistemática

Infertility associated with polymorphism in the β subunit of the LH gene in women with endometriosis: a systematic review

Autores: Alvarenga da Costa B, Postorivo Nauman J.

Resumen

Introducción: Caracterizada como la presencia de tejido endometrial fuera del útero la endometriosis se ha presentado de forma enigmática. Provoca una reacción inflamatoria crónica en el lugar donde se asienta, causando graves daños en la vida de la mujer, a menudo de forma irreversible. Es una enfermedad estrógeno-dependiente que ocurre, sobre todo, en el período reproductivo de la mujer. Es benigna, sin cura, de etiología todavía incierta, diagnóstico difícil, sintomatología variada, relacionada a infertilidad femenina y que requiere un tratamiento individualizado para contener su progresión. Se sabe que la endometriosis tiene un componente hereditario, por lo que se han buscado polimorfismos implicados. **Material y métodos:** Ésta es una revisión de literatura integrante en endometriosis y sus relaciones con infertilidad en las mujeres afectadas con la patología. Con la estrategia de búsqueda aplicada, se identificaron 245 artículos publicados en plataformas digitales, de los cuales 6 fueron utilizados para la elaboración de este trabajo. **Resultados:** Los mecanismos implicados con frecuencia en mujeres infértiles con endometriosis resultó la foliculogénesis, mientras que se denotó alta frecuencia de polimorfismos del gen LH subunidad beta en mujeres infértiles con endometriosis, aunque no se detectó la exacta asociación entre el polimorfismo del gen y la endometriosis ni se evidenciaron diferencias significativas entre frecuencia relativa de polimorfismo en mujeres infértiles sin endometriosis en ciertas investigaciones. **Conclusión:** Es imperativo el estudio en muestras de mayor cantidad de mujeres la asociación y características de la misma entre polimorfismos del gen LH subunidad beta y la endometriosis, en pos de finalidades preventivas de infertilidad o de su tratamiento.

Palabras Clave: Endometriosis; infertilidad femenina; patogénesis; polimorfismo de LH; polimorfismo genético

Abstract

Background: Characterized as the presence of endometrial tissue outside the uterus, endometriosis has been presented in an enigmatic way. It causes a chronic inflammatory reaction where it sits, causing serious damage to a woman's life, often irreversibly. It is an estrogen-dependent disease that occurs, above all, in the reproductive period of women. It is benign, without cure, of still uncertain etiology, difficult diagnosis, varied symptoms, related to female infertility and that requires individualized treatment to contain its progression. Endometriosis is known to have a hereditary component, so implicated polymorphisms have been sought. **Material and methods:** This is an integrative literature review on endometriosis and its relationships with infertility in women affected with the pathology. With the applied search strategy, 245 articles published on digital platforms were identified, of which 6 were used for the preparation of this work. **Results:** The mechanisms frequently involved in infertile women with endometriosis was folliculogenesis, while a high frequency of polymorphisms of the LH beta subunit gene

was noted in infertile women with endometriosis, although the exact association between the gene polymorphism and endometriosis was not detected nor was showed significant differences between the relative frequency of polymorphism in infertile women without endometriosis in certain investigations. **Conclusion:** It is imperative to study in samples of a greater number of women the association and its characteristics between polymorphisms of the LH beta subunit gene and endometriosis, in pursuit of preventive purposes of infertility or its treatment.

Keywords: "Endometriosis"; "infertility female"; "pathogenesis"; "LH polymorphism"; "genetic polymorphism"

INTRODUCCIÓN

La mujer en los tiempos actuales ha conducido su vida de manera diferente, priorizando su formación profesional al principio y dejando para constituir una familia después de adquirir estabilidad financiera. El retardo de la maternidad, sumada con la reducción de embarazos, hace que las mujeres tengan un mayor número de ciclos menstruales. Debido a esta situación y sumada a varios otros factores, se empezó a hablar de la endometriosis, conocida como la enfermedad de la mujer moderna. (1)

La endometriosis es definida como una enfermedad inflamatoria crónica, caracterizada por la presencia de implantes endometriales ectópicos, de carácter benigno, estrógeno-dependiente y predominantemente encontrada en mujeres en edad reproductiva (1,2). Por ser una enfermedad estrógeno-dependiente, se supone que las condiciones que aumentan la exposición a esta hormona llevan a un riesgo más alto de inicio de esta enfermedad. Por lo tanto, puede ser más frecuente en mujeres con menarca temprana, embarazos tardíos y con gran diferencia de tiempo entre la menarca y el primer embarazo. (1,3)

El hecho de que la progesterona liberada durante el embarazo y la lactancia disminuye las posibilidades de desarrollar la enfermedad, ya que es capaz de neutralizar posibles focos de endometriosis, explica sobre la relación gestacional con la progresión de la enfermedad. (4)

La implantación de tejido endometrial puede ocurrir en lugares variados siendo los sitios más comunes en orden decreciente: los ovarios, fondo de saco anterior / posterior, ligamentos anchos y ligamentos uterosacros, útero, trompas de Falopio, colon sigmoide, apéndice, vejiga y uréteres. (2,3)

La manifestación clínica de la endometriosis suele ser principalmente a través de dolor pelviano, el que puede tener múltiples formas: dismenorrea, dispareunia, dolor pelviano inter-menstrual y disquecia. También puede ser asintomática y manifestarse exclusivamente a través de infertilidad (5). El origen de la endometriosis aún no se conoce bien, pero hay diferentes teorías que incluyen la menstruación retrógrada, la inmunidad alterada, la metaplasia celómica y la diseminación metastásica. Las investigaciones más recientes también proponen los orígenes genéticos y de células madre de la enfermedad. (2)

La menstruación retrógrada, teoría más aceptada, instituye que el tejido endometrial se transporta de forma retrógrada a través de las trompas de Falopio permeables hacia la cavidad peritoneal. Luego, las células endometriales se adhieren a las células mesoteliales peritoneales, establecen un suministro de sangre, proliferan y producen implantes endometriales. (2,3,6)

Ninguna de las teorías es capaz de explicar el origen de la endometriosis por sí sola. La teoría de la menstruación retrógrada explica los focos peritoneales, la teoría de la metaplasia celómica ayuda a explicar el origen de los endometriomas y la endometriosis intestinal, vaginal y uretral profunda, y la teoría de la diseminación metastásica explicaría el origen de los focos fuera de la pelvis. (1)

El diagnóstico de endometriosis puede ser sugerido por la clínica, por estudios de imágenes o por estudios laboratoriales como el dosaje de CA-125 y prolactina (7), pero el patrón Golden-estándar es quirúrgico, mediante laparoscopia o laparotomía. y se ha desarrollado un sistema de clasificación que evalúa la extensión de la enfermedad. (8)

Esta enfermedad, difícil de diagnosticar, ha sido una de las principales causas de infertilidad femenina (1). Se ha estimado que la endometriosis afecta hasta a un 10-15% de las mujeres en edad reproductiva y su prevalencia aumenta drásticamente hasta un 25% -50% en mujeres con infertilidad y un 30-50% de mujeres con endometriosis tienen infertilidad. (5)

La causa de la infertilidad asociada con la endometriosis sigue siendo difícil de describir, y los hallazgos actuales sugieren un mecanismo multifactorial (9). Se sabe que factores hereditarios, inmunológicos y hormonales están involucrados en la patogénesis de la asociación de endometriosis e infertilidad. En cuanto a los aspectos hormonales, varios estudios han demostrado que las pacientes infértiles con endometriosis tienen hiperprolactinemia y disminución de la reserva ovárica. Además, también mostraron que las pacientes con endometriosis presentan insuficiencia lútea con secreción de progesterona alterada en la segunda fase del ciclo. (7)

La hormona luteinizante (LH) es un miembro de la familia de hormonas glicoproteicas que incluye hCG, FSH y TSH. Todas estas hormonas son α/β heterodímeros con una subunidad alfa común y una sola subunidad beta, producida en la hipófisis anterior. La subunidad- β confiere especificidad biológica. (7) La LH juega un papel esencial en la reproducción humana, trabaja en la foliculogénesis, maduración de los ovocitos, ovulación y luteinización. Su secreción anormal induce anovulación, insuficiencia lútea y maduración prematura de los ovocitos, lo que lleva a trastornos menstruales, síndrome de ovario poliquístico (SOP), aborto espontáneo recurrente e infertilidad en mujeres portadoras de endometriosis. (10)

Los polimorfismos que afectan la función hormonal de las gonadotropinas han sido ampliamente estudiados. La variación más estudiada de LH (V-LH) se produce debido al intercambio polimórfico de dos bases en el exón 2 de la subunidad β . Estos intercambios ocurren en los codones 8 y 15. En el codón 8 hay un intercambio de triptófano por arginina y, en el codón 15 de una isoleucina por una

tiroxina (Trp8Arg e Ile15Thr). Este polimorfismo parece provocar un aumento de la bioactividad de la hormona in vitro, pero tiene la mitad de la vida media de la LH in vivo (7). Otra variante común del gen LHβ es el polimorfismo g1502A, localizado en el exón 3, lo que resulta en el reemplazo de serina por glicina en la posición 102. (7)

La prevalencia de la infertilidad, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo, es de alrededor del 9%, de los cuales el 56% busca tratamiento médico. Entre las mujeres infértiles 30-60%, tienen un diagnóstico de endometriosis (7). Teniendo en cuenta estos datos, estudiar y establecer la correlación entre el polimorfismo genético de partes específicas de la LH parece ser de gran interés para evaluar su correlación directa entre la endometriosis y la infertilidad femenina.

El estudio tiene como propuesta buscar una mejor comprensión de los mecanismos implicados en la infertilidad de las mujeres con endometriosis además de comparar la frecuencia de polimorfismos del gen LH de la subunidad β en mujeres infértiles con endometriosis con mujeres infértiles sin endometriosis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda bibliográfica

La revisión bibliográfica se desarrolló mediante la búsqueda de medios electrónicos en bases de datos LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), Google Scholar y PUBMED, a través de los descriptores del Medical Subject Headings (MeSH): "Endometriosis", "Infertility female", "Luteinizing hormone" y "genetic polymorphism" de manera única o combinada con el operador booleano (AND). Estos términos direccionaron a la plataforma PubMed donde se pudo encontrar para el término "Endometriosis" 17.237 resultados, para el término "Infertility female" 18.612 resultados, ya para el término "Luteinizing hormone" se encontraron 20.769 resultados y para "Genetic polymorphism" 270.827 resultados. Cuando usado los términos MeSH con el operador booleano AND se obtuvo 06 resultados. Para llegar a estos resultados fueron utilizados filtros de búsqueda de artículos publicados entre los años de 1991 a 2021.

Se seleccionaron referencias incluyendo libros, artículos, monografías, disertaciones, manuales y guías sobre endometriosis y sus complicaciones, sin embargo, se eligieron referencias para el análisis de contenido excluyendo aquellas que no cumplían con el tema propuesto, por falta de claridad en el abordaje o por ser obras incompletas.

Diseño del Estudio

Se realizó una revisión sistemática de la literatura. Según Grant & Booth 2009, una revisión sistemática es adecuada cuando se objetiva buscar, evaluar y sintetizar sistemáticamente evidencia de investigación, utilizando pautas sobre la realización de una revisión. (12)

Basada en una pregunta clínica claramente formulada, esta revisión sistemática de la literatura fue diseñada para identificar estudios relevantes al tema propuesto, evaluar su calidad, resumir la evidencia, hacer comparaciones entre los estudios encontrados y por fin sintetizar los resultados que demuestran polimorfismo la subunidad β del gen de la LH relacionados a endometriosis e infertilidad.

Población de estudio

La población del estudio fueron mujeres en edad fértil diagnosticadas con endometriosis e infertilidad que poseían o no el polimorfismo en la subunidad β de la LH.

Criterios de Inclusión

La selección de los estudios analizados se realizó en estudios controlados aleatorios, estudios observacionales y estudios clínicos que obedecieron a los siguientes criterios de inclusión:

- Estudios en pacientes femeninas portadoras de endometriosis e infertilidad;
- Estudios en pacientes femeninas con polimorfismo del gen de LH portadoras de endometriosis e infertilidad;
- Estudios en pacientes femeninas con polimorfismo del gen de LH infértiles sin endometriosis.

Criterios de Exclusión

Este estudio establece como criterios de exclusión:

- Estudios con falta de asociación con el tema de investigación;
- Estudios en pacientes del sexo masculino;
- Estudios en mujeres con más de una enfermedad de orden ginecológica;
- Estudios en pacientes con otras enfermedades;
- Estudios en pacientes con polimorfismos de más de dos genes;
- Estudios asociados al tema que no estén en formato "fulltext";
- Estudios asociados al tema indisponibles en forma gratuita.

Intervención propuesta e Instrumentos para recolección de los datos

La recolección de los datos se dio por una cuidadosa lectura y observación de los artículos incluidos bajo los criterios de inclusión y de las variables de la población seleccionada. Se desarrolló un formulario de extracción de datos basado en la declaración PRISMA. (13) y, a partir de ese fue utilizada una tabla del Excel® en dónde se agregaron dichas variables, y según su presencia en el artículo ese fue agregado o descartado.

Descripción operacional de las variables

Luego de una búsqueda exhaustiva de los trabajos y artículos científicos que tenían como base los temas asociados al estudio fueron seleccionados las variables cualitativas de mayor relevancia al estudio. Variables: sexo femenino; edad fértil; portadoras de endometriosis; polimorfismo del gen LH; paciente que no presentan otras comorbilidades.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos de la revisión sistemática se organizaron primeramente desde el aspecto sociodemográfico. El total de artículos encontrados asociados a la temática fueron 245 de los cuales fueron seleccionados 6 artículos que respondieron a la especificidad de los términos de búsqueda con precisión.

Características sociodemográficas

Las características sociodemográficas de la revisión sistemática reflejaron los datos del gráfico 2 siguiente:

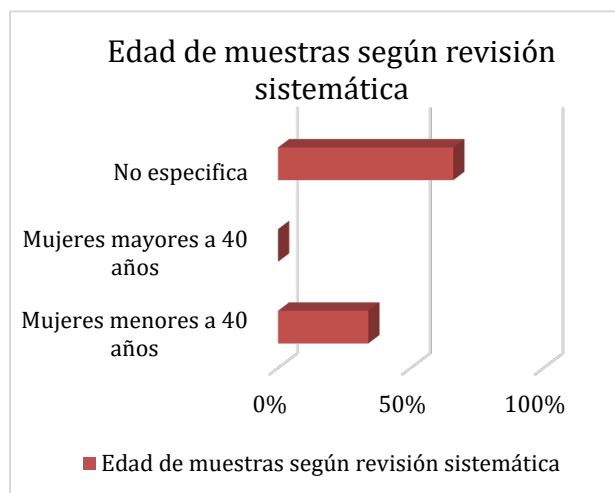


Gráfico 2. Edad de mujeres de muestras según revisión sistemática

Las muestras de los artículos revisados indicaron que solo en 2 de los 6 artículos, es decir en el 34% del total revisado, se especificó la edad de la población estudiada, de la cual, todas fueron mujeres.

En este sentido, los artículos que mencionaron las edades de las participantes, establecieron un promedio de 34 años (14), mientras que otro artículo denotó edades menores a los 40 años (15), por lo que se clasificó a los datos en mayores o menores de 40 años en el gráfico 2 previo.

Por su parte, en el gráfico 3 se visualizó la información sobre las características de las mujeres participantes, acorde a los objetivos de los estudios seleccionados.

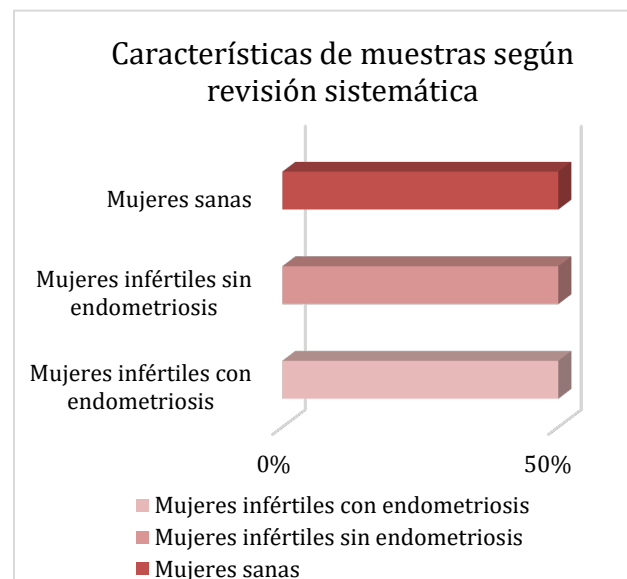


Gráfico 3. Características de mujeres según muestras de revisión sistemática

En el gráfico 3 se explicó que en el 50% de los artículos revisados se mencionan la condición patológica de las mujeres participantes en cuanto a la infertilidad y a la endometriosis. Es decir, en 3 de los 6 artículos, los estudios se realizaron sobre muestras que se conformaron por mujeres en dichas condiciones.

En solo 1 de dichos artículos (un 17% del total de artículos revisados), se precisó que el grupo de mujeres infértiles con endometriosis fueron 110, mujeres infértiles sin endometriosis fueron 84 y mujeres sanas de grupo de control fueron 209 (10).

Tipos de mecanismos implicados en infertilidad de mujeres con endometriosis

Los tipos de mecanismos implicados en la infertilidad de mujeres con endometriosis, no demostró información de riqueza, puesto que solo 3 de 6 artículos revisados sobre la

temática (7) (16) (17), establecieron precisiones al respecto, como lo muestra el gráfico 4 siguiente:

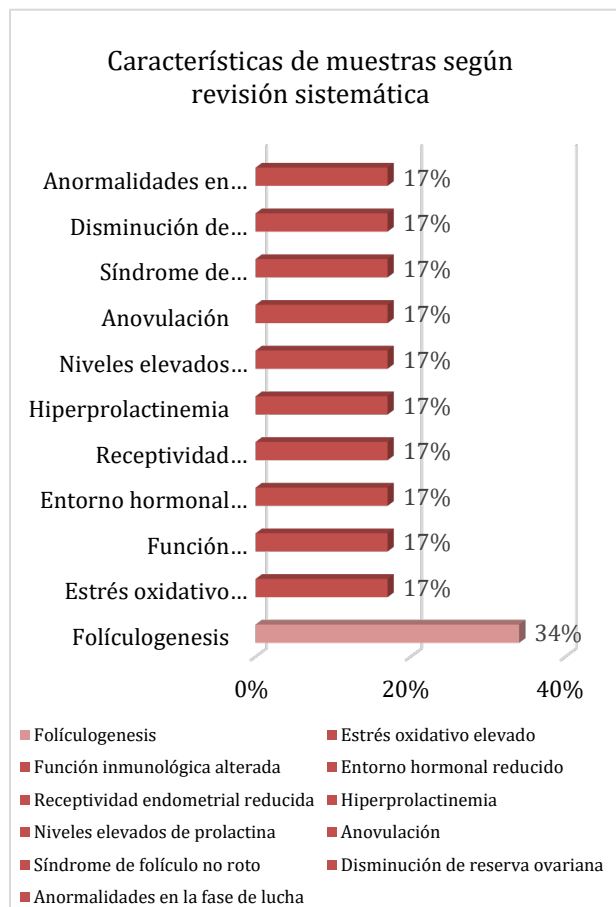


Gráfico 4. Características de mecanismos implicados en infertilidad de mujeres con endometriosis

El gráfico 4 presentó que la mayoría de las investigaciones que mencionaron mecanismos, refirieron a la prevalencia de foliculogénesis como el que presentó mayor implicancia en infertilidad de mujeres con endometriosis (7) (16).

Frecuencia de polimorfismos del gen LH de la subunidad β en mujeres infértiles con endometriosis

En relación con la frecuencia de polimorfismo del gen LH de la subunidad β en las mujeres infértiles con endometriosis, 5 artículos de los 6 totales revisados establecieron que:

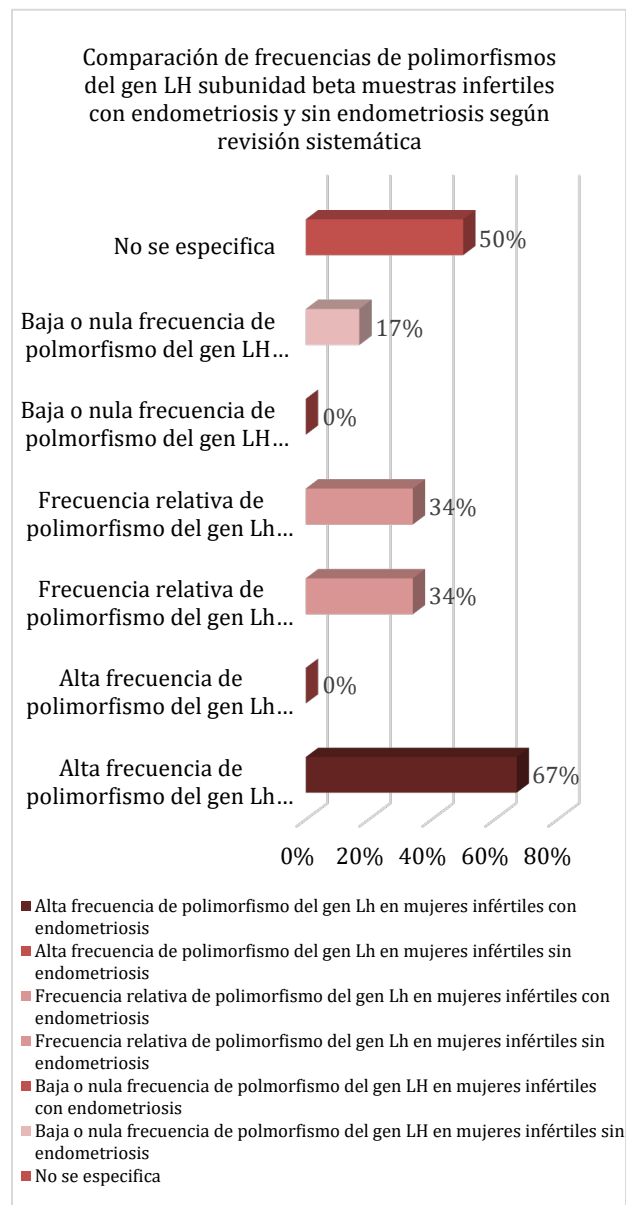


Gráfico 5. Comparación de frecuencias de polimorfismos del gen LH subunidad beta en las muestras según revisión sistemática

El gráfico 5 presentó una comparación entre frecuencias de polimorfismos en mujeres infértiles con y sin endometriosis, de lo cual se estableció que la mayoría de los estudios revisados evidenciaron una alta frecuencia de polimorfismo o bien la existencia de una correlación notoria entre el polimorfismo y las patogenicias reproductivas de infertilidad (7) (14) (15) (16).

DISCUSIÓN

La información sistematizada denota que la problemática indagada reviste escasez en su profundización previa, por lo que los resultados obtenidos reflejan la especificidad de sus aspectos.

En cuanto a las características sociodemográficas, no se han distinguido diferencias en las muestras de mujeres infértiles, pero cabe destacar que las edades de las muestras detalladas refieren a mujeres menores de 40 años, y ello indica que la infertilidad y la endometriosis no se asocian directamente a la edad puesto que las participantes se encontraban en edad reproductiva (1) (2) (14) (15).

Por su parte, se evidencia la asociación de la infertilidad y la endometriosis en sustento de que el proceso de gestación, al liberar progesterona puede neutralizar focos de endometriosis (4), tal como se concordó en numerosas investigaciones sistematizadas (17). En referencia a dicha asociación, también se precisó que los niveles elevados de prolactina pueden ocasionar la enfermedad (17).

Dado que la endometriosis no ha sido determinada en su etiología, la presunción de su causación por un origen genético, ha permitido el estudio del gen LH y las mutaciones de la subunidad beta, lo cual se denota como una correlación que no puede dejarse de lado (2). No obstante, algunas investigaciones han indicado que dicha correlación es condicional, es decir que la frecuencia de polimorfismos del gen LH subunidad beta depende de las características de la población y que aun si existe una frecuencia alta en mujeres infértiles con endometriosis ((14) (15) (16), la asociación directa entre endometriosis y polimorfismos no ha sido corroborada suficientemente (7).

No obstante, aunque estudios de polimorfismos y mutaciones del gen LH han sido continuos, en su asociación con la endometriosis no se ha podido especificar las mutaciones que intervienen en su emergencia, mientras que en relación con la infertilidad se encontraron al menos en un estudio, 520 polimorfismos del gen mencionado (15).

En consideración de lo debatido, se puede identificar ciertas limitaciones metodológicas de esta revisión sistemática que refieren a la escasez de información vinculada a la temática puesto que ello restringe la particularidad de los resultados y la calidad de la contrastación bibliográfica. Sin embargo, cabe destacar que la revisión sistemática se desarrolló sin dificultades siendo una herramienta metodológica adecuada para el tema en cuestión.

Se puede concluir entonces de lo desarrollado que la temática aun sostiene interés en el ámbito científico particularmente en la asociación a posibles tratamientos

de fertilización, es decir, el estudio de polimorfismos del gen LH subunidad beta se encuentra cuestionado dentro de investigaciones de fertilización desde las cuales también se ha podido recopilar datos específicos. En asociación a ello, vale indicar que la innovación sobre la temática reside en determinar los aspectos patógenos de una manera profunda para generar acciones de intervención en las enfermedades de mujeres en edad reproductiva, como la infertilidad y la endometriosis.

Resulta imperativo, ante las posibilidades de aplicaciones y tratamientos en pos de revertir la infertilidad, el análisis exhaustivo de muestras de mujeres infértiles con y sin endometriosis más amplias, y la precisión en la vinculación del polimorfismo del gen LH subunidad beta, ya que este posible origen de endometriosis no ha sido suficientemente establecido.

Nuevas líneas de investigación futuras, pueden entonces orientarse al tratamiento de la correlación del gen LH en la aparición de endometriosis a manera de profundización no solo en población de mujeres infértiles sino en aquellas que no lo son para prevenir el desarrollo de dicha patología.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Se conserva la transparencia en la investigación, ya que la autora no posee conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barbosa DA de S, Oliveira MAM de. Endometriose e seu impacto na fertilidade feminina. 148:148–62.
2. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and Infertility: A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. Obs Gynecol Clin North Am. 2012;58(4):1345–6.
3. Bellelis P, Dias JA, Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC, Abrão MS. Aspectos epidemiológicos e clínicos da endometriose pélvica - uma série de casos. Rev Assoc Med Bras. 2010;56(4):467–71.
4. Caldeira T de B, Serra ID, Inácio L de C. Infertilidade na endometriose: etiologia e terapêutica. HU Rev. 2018;43(2):173–8.
5. Cano GAR. Endometriosis e infertilidad. Iatreia. 2012;25(1):31–41.
6. Schrager S, Falleroni J, Edgoose J. Evaluation and treatment of endometriosis. Am Fam Physician. 2013;87(2):107–13.
7. Schmitz CR, Cunha-Filho JSL da. Estudo dos polimorfismos do gene do hormônio luteinizante (LH) em mulheres com endometriose e infertilidade - Análisis de prevalência gênica. 2011;1–13.
8. Faria MA. Mecanismos fisiopatológicos de infertilidade na endometriose mínima a ligeira. 2017;

9. De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: Pathophysiology and management. *Lancet*. 2010;376(9742):730–8.
10. Mafra FA, Bianco B, Christofolini DM, Souza ÂMB, Zulli K, Barbosa CP. Luteinizing hormone β -subunit gene (LH β) polymorphism in infertility and endometriosis-associated infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;151(1):66–9.
11. Christofolini DM, Vilarino FL, Mafra FA, André GM, Bianco B, Barbosa CP. Combination of polymorphisms in luteinizing hormone β , estrogen receptor β and progesterone receptor and susceptibility to infertility and endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;158(2):260–4.
12. Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: An analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info Libr J*. 2009;26(2):91–108.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Grp P. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement (Reprinted from *Annals of Internal Medicine*). *Phys Ther*. 2009;89(9):873–80.
14. Yilmaz, E.; Ozdemir, A.; Onal, M.; Guven, D.; Tural, S. and Kocak, I. (2020). Association between LH β R gene variant and infertility. *International Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.
15. Ramaraju G, Cheemakurthi R, Kota M. (2020). Role of Lh polymorphisms and r-hLh supplementation in GnRh agonist treated ART cycles: A cross sectional study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2(222):119-125.
16. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, et al. Mecanismos patogénicos de la infertilidad asociada con endometriosis. *Rev Mex Med Repro*. 2010;2.3(2):83-97.
17. Meucci, M. Endometriosis y prolactina. Trabajo Final de Grado. Universidad Nacional de Rosario, Argentina.