

# PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

Vol. 38 • Núm. 1 • Enero-Marzo 2024

www.perinatologia.mx • ISSN: 0187-5337

## Artículos originales

**Violencia obstétrica: percepción de las mujeres durante la atención de parto en dos hospitales rurales de la zona Nahua-Mixteca** 1

*Indalecio G. Martínez-Velasco, Román Jiménez-López, Ma. Fernanda Gallego-Mora, Alejandro Basilio-Reyes, Elia Cisneros-Martínez, Mariana A. Guillén-González y Ana P. Angulo-Arrieta*

**Polimorfismo Ser326Cis de la 8-oxoguanina ADN glucosilasa 1 (OGG1) en hombres con teratozoospermia** 7

*Daniel A. Torres-Ramírez, Saúl I. Fernández-Espitia y Virginia Sánchez-Monroy*

**Prevalence of hyperprolactinemia and clinical characteristics in Mexican women with infertility** 12

*Daniela Reyes-Rojas, Naomi Morelos-Rodríguez, Gustavo Cruz-Alarcón, Yolanda O. Piña-Maciel, Nayeli Martínez-Cruz, Lidia Arce-Sánchez, Araceli Montoya-Estrada, José Romo-Yañez, Blanca V. Suárez-Rico, José L. Elizarrarás-Cedejas, and Enrique Reyes-Muñoz*

## Artículos de revisión

**El microquimerismo y la lactancia: un legado inmunológico perdurable de la madre al hijo** 19

*Mextli Y. Bermejo-Haro, F. Aurora Maldonado-Ibarra, Rodrigo T. Camacho-Pacheco, M. Ángel Najera-Hernández e Ismael Mancilla-Herrera*

**Mecanismos moleculares del desarrollo temprano de embriones 45,X0 (síndrome de Turner)** 26

*Beatriz A. Espinosa-Ahedo*



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL  
DE PERINATOLOGÍA  
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

INPer  
Ética y Humanismo

## Violencia obstétrica: percepción de las mujeres durante la atención de parto en dos hospitales rurales de la zona Nahua-Mixteca

Indalecio G. Martínez-Velasco<sup>1,2\*</sup>, Román Jiménez-López<sup>3</sup>, Ma. Fernanda Gallego-Mora<sup>1</sup>, Alejandro Basilio-Reyes<sup>3</sup>, Elia Cisneros-Martínez<sup>4</sup>, Mariana A. Guillén-González<sup>5</sup> y Ana P. Angulo-Arrieta<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Salud Perinatal, Centro de Investigación en Nutrición y Educación Perinatal, Puebla, Pue.; <sup>2</sup>Servicio de Obstetricia, Hospital Comunitario de Tecomatlán, Puebla, Pue.; <sup>3</sup>Servicio de Obstetricia, Hospital de la de la Madre y del Niño Guerrerense, Ciudad de Tlapa, Gro.; <sup>4</sup>Jurisdicción Sanitaria #8, Servicios de Salud del Estado de Puebla, Acatlán de Osorio, Pue.; <sup>5</sup>Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac-Campus Puebla, Pue. México

### Resumen

**Antecedentes:** Múltiples estudios en Latinoamérica revelan que un gran número de pacientes ginecológicas sufren de violencia obstétrica en la atención institucional, la cual es definida como la apropiación del cuerpo de las mujeres por parte del personal de salud, aumentando las cifras de morbimortalidad. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de acciones indirectas que representan violencia obstétrica, en un grupo de pacientes en el puerperio inmediato en hospitales rurales de la zona Nahua-Mixteca de los Estados de Puebla y Guerrero. **Método:** Estudio prospectivo y descriptivo realizado del 1 de enero al 30 de agosto del 2019 en el que se investigó la ocurrencia de violencia obstétrica en 296 pacientes atendidas durante el puerperio inmediato. Las variables sociodemográficas, procedimientos médicos durante el trabajo de parto, iniciativa de parto amigable y el alumbramiento fueron investigados en el expediente clínico. **Resultados:** La agresión verbal fue documentada en el 14.1% del grupo, siendo el médico el agresor más frecuente, seguido del personal de enfermería, sin embargo se documentó también la agresión por parte de otro tipo de personal. En un 13.5% no hubo evidencia de empatía con las emociones del trabajo de parto. **Conclusiones:** Se demostró una frecuencia elevada de violencia obstétrica, una mejora parcial en la iniciativa de parto amigable y un elevado porcentaje de procedimientos obstétricos que conllevan riesgos para la mujer y el recién nacido.

**Palabras clave:** Violencia obstétrica. Salud maternoinfantil. Parto humanizado. Derechos humanos. Embarazo.

### Obstetric violence: women perception during labor in two hospitals in Nahua-Mixteca zone

### Abstract

**Background:** Multiple studies in Latin America reveal that a large number of gynecological patients suffer a kind of obstetric violence in institutional care, which is defined as the appropriation of women's bodies by health personnel, increasing morbidity and mortality rates. **Objective:** To determine the frequency of indirect actions that represent obstetric violence, in a group of patients in the immediate puerperium in rural hospitals in the Nahua-Mixtec area of the States of Puebla and Guerrero. **Method:** Prospective and descriptive study carried out from January 1 to August 30, 2019, in which the occurrence of obstetric violence was investigated in 296 patients treated during the immediate postpartum period. Sociodemographic variables, medical procedures during labor, friendly labor initiative, and delivery were investigated in the clinical record. **Results:** Verbal aggression was documented in 14.1% of the group, with the doctor being the most frequent aggressor, followed by nursing staff; however, aggression by other types of personnel was also documented. In 13.5% there was no evidence of empathy with the emotions of labor.

#### \*Correspondencia:

Indalecio G. Martínez-Velasco

E-mail: indaleciomvgine@outlook.com

0187-5337/© 2024. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permaner. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 19-07-2023

Fecha de aceptación: 29-02-2024

DOI: 10.24875/PER.23000016

Disponible en internet: 03-04-2024

Perinatol Reprod Hum. 2024;38(1):1-6

[www.perinatologia.mx](http://www.perinatologia.mx)

**Conclusions:** *A high frequency of obstetric violence was demonstrated, a partial improvement in the friendly delivery initiative and a high percentage of obstetric procedures that carry risks for the woman and the newborn.*

**Keywords:** *Obstetric violence. Maternal and child health. Humanized childbirth. Human rights. Pregnancy.*

## Introducción

La violencia obstétrica se ha definido como la apropiación del cuerpo de las mujeres por parte del personal de salud mediante prácticas que devienen en la medicalización y patologización de sus procesos reproductivos, las cuales redundan en la pérdida de autonomía de las mujeres y en un descenso significativo de su calidad de vida<sup>1</sup>.

Varios estudios en Latinoamérica revelan que un gran número de embarazadas sufren irrespeto y maltrato en la atención institucional del parto y del aborto, periodos críticos en el curso de la vida y la salud de las mujeres, que incrementa la morbilidad materno-infantil, por lo que la Organización Mundial de la Salud ha hecho un llamamiento a garantizar el derecho a servicios de alta calidad para el embarazo y el parto y a una atención de salud digna y respetuosa para todas las mujeres<sup>2-5</sup>.

Los abusos en la medicalización y en el concepto de atender el embarazo como una patología han originado diferentes patrones de violencia obstétrica. Existen diferentes factores que incrementan la posibilidad de presentar violencia obstétrica. Dentro de las estudiadas se encuentran: edad temprana de embarazo, nivel socioeconómico, orientación sexual e identificación étnica<sup>6</sup>. Las mujeres indígenas y las mujeres que viven en áreas rurales son particularmente vulnerables a esta clase de abuso<sup>6,7</sup>.

En nuestro país la prevalencia de violencia obstétrica es alta, como lo demuestran estudios realizados en población urbana<sup>7</sup>, por lo cual nuestro interés fue investigar la frecuencia de la violencia obstétrica en una región rural de los Estados de Puebla y Guerrero, México, para conocer la magnitud de este problema.

## Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, prospectivo y transversal del 1 de enero al 30 de agosto de 2019, en dos hospitales rurales: Hospital Comunitario de Tecamatlán, Puebla, y el Hospital de la Madre y el Niño indígena Guerrerense, O.P.D., en Tlapa de Comonfort, Guerrero. La muestra se seleccionó de acuerdo con el número de nacimientos en cada institución. Las participantes fueron mujeres que estuvieron internadas dentro de las primeras 12 horas después de su parto sin complicaciones en los hospitales donde se desarrolló

el estudio. Se excluyeron los casos que cursaron con alguna complicación obstétrica, o que presentaran signos y síntomas de depresión posparto o patologías mentales y las pacientes con antecedente de aborto y/o muerte fetal. Las mujeres participaron de manera libre y voluntaria en las entrevistas después de firmar su consentimiento informado. A las pacientes se las invitó a participar, mencionándoles que era una encuesta para mejorar la calidad de la atención en la institución. El estudio recibió la aprobación de los comités de enseñanza e investigación de cada hospital.

Existen varios grupos a nivel internacional que han propuesto varios tipos de encuestas para validar la información, nuestro grupo consideró el Test de Violencia Obstétrica de la Asociación Dando Luz y Colectiva Maternidad Libertaria de Argentina modificado por los autores y validada en un proyecto piloto para adoptar algunas preguntas relacionadas al programa de Parto Amigable, era replicable y factible de realizar en nuestra población.

El cuestionario final incluyó 16 preguntas cerradas con respuestas sí/no respecto a si se presentaron dichas acciones en su atención médica y contando con el apoyo de un traductor, ya que el grupo de mujeres de identificación étnica aborígenas hablaban lengua náhuatl o tlapaneco. La clasificación de identificación étnica se clasificó en: indígena, la cual hablaba su lengua nativa (lengua náhuatl o tlapaneco); mestiza, que su madre era indígena proveniente del alguno de los municipios donde se realizó el estudio, y blanca cuando su nacimiento sucedió en alguna región urbana. Los datos sociodemográficos y obstétricos se obtuvieron del expediente clínico. Una vez obtenidos los datos, se capturaron y procesaron con el programa SPSS, versión 2.0. Para su análisis se utilizó estadística descriptiva (frecuencias, proporciones y medidas de tendencia central).

## Resultados

Durante el periodo de estudio, un total de 296 pacientes lo completaron. La edad de las pacientes fluctuó entre 15 y 44 años, con un promedio de 33 años. En cuanto a su estado civil, el 87.3% fueron casadas y respecto a sus antecedentes obstétricos, el 34.4% primigestas. Con respecto a la identificación étnica, el 37.8% fueron indígenas, el 41.8% mestizas y el 20.2%

**Tabla 1.** Características sociodemográficas (n = 296)

Característica	No. (%)
Edad	
15-19	126 (42.5)
20-34	100 (33.7)
35-44	70 (23.6)
Paridad	
Primigesta	102 (34.4)
Multigesta	194 (65.5)
Estado civil	
Soltera	36 (12.1)
Casada	260 (87.8)
Educación	
Analfabeta	48 (16.2)
Primaria	139 (46.9)
Secundaria	48 (16.2)
Preparatoria	18 (6.0)
Profesional	43 (14.5)

de raza blanca. En lo que respecta al nivel de estudios, el 16.2% fue analfabeta. Las características sociodemográficas de las 296 mujeres se resumen en la [tabla 1](#).

La agresión verbal por medio del empleo de comentarios irónicos, descalificadores o en tono de chiste fueron documentados en el 14.1% del grupo, siendo el médico el agresor más frecuente, seguido del personal de enfermería, sin embargo se documentó también la agresión por parte de otro tipo de personal. En un 13.5% no hubo evidencia de empatía con las emociones del trabajo de parto. En el 14.8% de los casos, el personal de salud no aclaró las dudas o contestó de mala manera a las solicitudes de las mujeres. En lo que respecta a la atención durante el trabajo de parto, en un 29.6% a las pacientes no se les solicitó su consentimiento informado ni se les comentaron los riesgos de los procedimientos ([Tabla 2](#)).

Un 12.2% de las encuestadas refirió que la institución promovía la Iniciativa de parto amigable, el 61.4% aceptó haber recibido información de la duración de su trabajo de parto, se permitió el acompañamiento por un familiar en un 32.4%, la autorización de beber líquidos en un 59.4%, la prohibición en la movilización y deambulación durante el trabajo de parto en un 73.0% y el uso de oxitocina en un 29.9% de los casos. En lo que respecta al manejo no farmacológico del dolor, solo un 8.7% lo recibió, siendo principalmente masajes en el 61.5% y ejercicios respiratorios en el 38.5% restante. La utilización de la maniobra de Kristeller se documentó en el 45.9%, la episiotomía en el 60.8% y la revisión manual de la cavidad uterina en un 88.5% ([Tabla 3](#)).

En lo que respecta a la resolución del nacimiento, el 51.3% fue por cesárea y el 48.7% por vía vaginal. El contacto piel a piel inmediato solo fue documentado en un 12.1% de los nacimientos.

## Discusión

El presente estudio analiza la percepción de violencia obstétrica en una zona rural de México, donde se constata una alta frecuencia. Los porcentajes a nivel mundial de la violencia obstétrica son variables, con una frecuencia del 12.5% en Italia hasta un 97.4% en Perú<sup>8-16</sup>. Recientemente, en Chile, mediante una encuesta a nivel nacional mediante plataforma en línea (Survey Monkey) validada previamente en un proyecto piloto, se reportó una prevalencia del 79.28%. En relación con el tipo de institución en que se realizó el parto, esta cifra aumentó a un 85.6% en los hospitales públicos y descendió a un 72.4% en clínicas privadas. Sus resultados indican que la percepción de ser infantilizadas o anuladas por parte del equipo médico, la percepción de vulnerabilidad que emerge de la atención recibida, el impedimento de estar acompañadas durante el parto y la realización de procedimientos en ausencia de un consentimiento informado fueron los más frecuentes<sup>6</sup>.

En México la prevalencia nacional de este fenómeno en la última encuesta ENDIREH 2016, la cual fue realizada a nivel nacional mediante un cuestionario de 12 preguntas dirigidas a las mujeres de 15 a 49 años que en los últimos años hayan tenido algún parto, mostró una cifra del 33.2%<sup>17</sup>. Dentro de los hallazgos más importantes de esta encuesta es que reportó como factores asociados más importantes: ser mujer sin pareja y el nivel socioeconómico. La agresión verbal en nuestro estudio se documentó en un 14.1%, siendo inferior a lo reportado por Valdez et al. en un estudio nacional de dos hospitales en el Estado de Morelos, donde registraron una frecuencia del 19.0%<sup>7</sup>.

Llama la atención que el principal agresor es el médico que atiende el evento obstétrico en un 24% de los casos, seguido del personal de enfermería, sin embargo es de llamar la atención la participación de otro personal de las instituciones, como camilleros y personal de vigilancia. Faneite et al. reportaron en un estudio efectuado en Venezuela como principales agresores al personal médico y de enfermería en un 48.5 y 48.2% respectivamente<sup>18</sup>.

La iniciativa de parto amigable ha sido una estrategia que pretende mejorar la satisfacción de las usuarias y mejorar la calidad de la atención obstétrica, por lo cual se investigaron algunos aspectos en el presente estudio, el conocimiento en las pacientes de que las

**Tabla 2.** Prueba de percepción de violencia obstétrica. Encuesta de percepción de violencia obstétrica

Conductas percibidas durante la atención	Sí		No	
	F	%	F	%
1. ¿El personal de salud criticaba su comportamiento con comentarios irónicos, descalificadores o en tono de chiste?	42	14.1	254	84.6
2. ¿El personal de salud que criticaba su comportamiento con comentarios irónicos, descalificadores o en tono de chiste, fue un médico?	20	47.6	276	52.4
3. ¿El personal de salud que criticaba su comportamiento con comentarios irónicos, descalificadores o en tono de chiste, fue un(a) enfermero(a)?	16	38.0	280	62
4. ¿El personal de salud que criticaba su comportamiento con comentarios irónicos, descalificadores o en tono de chiste, fue un camillero?	4	9.5	292	90.5
5. ¿El personal de la institución que criticaba su comportamiento con comentarios irónicos, descalificadores o en tono de chiste, podría identificarlo como personal de vigilancia, aseo o administrativo?	2	4.8	294	95.3
6. ¿La trataron con sobrenombres o diminutivos o modificando su nombre en tono cariñoso como si fuera una niña incapaz de comprender las intervenciones que están realizando o el proceso de parto?	37	12.5	259	87.5
7. ¿Fue criticada por llorar o gritar de dolor, emoción, alegría o tristeza durante el trabajo de parto?	40	13.5	256	86.5
8. ¿Le resultó difícil o imposible aclarar sus dudas y manifestar sus miedos o inquietudes porque no le respondían o lo hacían de mala manera?	44	14.8	252	85.2
9. Procedimientos realizados sin pedir consentimiento, informar sobre la necesidad o los riesgos:				
9.1 Prohibición de ingerir alimentos o bebidas	176	59.4	120	40.6
9.2 Indicación de permanecer acostada todo el tiempo	216	7.30	80	92.7
9.3 Enema	0	0	296	100
9.4 Rotura artificial de la bolsa	0	0	296	100
9.5 Rasurado de genitales	0	0	296	100
9.6 Administración de medicación para acelerar el parto	62	20.9	234	79.1
9.7 Tactos vaginales reiterados y por diferentes personas	151	51.0	145	49
9.8 Compresión del abdomen en el momento del parto	136	45.9	160	54.1
9.9 Episiotomía	120	60.8	176	39.2
9.10 Cesárea	152	51.3	144	48.7
10. ¿Durante el periodo de dilatación la obligaron a permanecer acostada boca arriba, aunque refiriera incomodidad?	132	44.5	164	55.5
11. ¿La privaron de la posibilidad de caminar o buscar posiciones según sus necesidades?	216	73.0	80	27
12. ¿Durante el momento de expulsión le impidieron tomar la postura más cómoda para usted para pujar?	60	20.2	236	79.8
13. Durante todo el proceso ¿se le impidió estar acompañada por alguien de confianza?	96	32.4	200	67.6
14. ¿Al momento del nacimiento se le impidió el contacto inmediato con su hijo/a, antes de que se realizarán cuidados o intervenciones rutinarias (pesar, medir, administración de vacunas y baño)?	260	87.9	36	12.1
15. ¿La experiencia de la atención en el parto la hizo sentir vulnerable, incapaz, culpable o insegura?	20	6.7	276	93.3
16. ¿Conoce alguna ley que la respalde contra la violencia obstétrica?	24	12.1	272	87.9
Total (en promedio)		29.1		70.9

instituciones participantes están trabajando a favor de la iniciativa fue bajo, sin embargo algunas prácticas como la información sobre la duración de su trabajo de parto, acompañamiento, permitir la movilización e ingesta de líquidos mostraron porcentajes positivos. Solo se ofrecieron alternativas farmacológicas para el manejo de dolor en un bajo porcentaje de los casos,

aunque no se ha demostrado un efecto en la disminución de dolor durante el trabajo de parto, disminuye la ansiedad durante el proceso de atención<sup>19</sup>.

En lo referente a la utilización de procedimientos relacionados con violencia física, la utilización de oxitocina, maniobra de Kristeller, episiotomía y revisión de cavidad uterina siguen presentándose de manera

**Tabla 3.** Procedimientos obstétricos y aspectos relacionados al parto amigable

	Número	%
1. Información sobre parto amigable	36	12.2
2. Información sobre el trabajo de parto	182	61.4
3. Tratamiento no farmacológico del dolor de parto	26	8.7
3.3 Masajes	16	61.5
3.4 Ejercicios respiratorios	10	38.5
Episiotomía	180	60.8
Revisión manual de cavidad uterina	262	88.5
Contacto piel a piel	36	12.1

rutinaria a pesar de que no existe evidencia científica de su utilidad, siendo esto motivo de preocupación por diferentes autores en estudios realizados recientemente, como lo es un reporte de caso en la literatura internacional, donde ocurrió rotura uterina con la utilización de dicha maniobra y refuerza que esta es considerada como una de las maniobras más controvertidas que se utilizan en la segunda etapa del parto, dadas las complicaciones maternas y fetales, ya que puede producir: embolia del líquido amniótico, laceraciones maternas del esfínter anal, fracturas fetales, daño cerebral y rotura uterina. Se considera que no se debe realizar, debido a su ineficacia y peligrosidad<sup>20</sup>.

Con respecto a la episiotomía, diferentes estudios a nivel mundial muestran un uso indiscriminado, con frecuencias de un 17 a un 77%, aun cuando se conoce que este procedimiento puede conducir a desgarros de tercer y cuarto grado cuando se hace de manera rutinaria, por lo que es más recomendable hacerlo de manera selectiva<sup>21-23</sup>.

En lo referente a la frecuencia de cesárea, nuestro estudio demostró un porcentaje del 51.3%, muy por encima de la recomendación de la Organización Mundial de la Salud, que menciona que los beneficios óptimos de este procedimiento se sitúan entre un 15-20%, siendo en la actualidad Latinoamérica y el Caribe las regiones del mundo con la prevalencia más alta en un análisis mundial publicado<sup>24</sup>.

Un hallazgo relevante en nuestro estudio fue que en solo el 12.1% se efectuó el contacto piel a piel en los primeros 30 minutos, negándole al recién nacido y la madre sus múltiples beneficios, tales como la disminución de los porcentajes de mortalidad infantil, facilitación a una mejor transición a la vida extrauterina, promoviendo la autorregulación y la estabilidad hemodinámica, un mejor balance metabólico y un óptimo desarrollo

neurológico, disminuyendo la depresión posparto, reduciendo el llanto del neonato y mejorando la relación afectiva madre-hijo e incrementando los niveles de oxitocina materna<sup>25</sup>. Desafortunadamente en publicaciones recientes el contacto piel a piel sigue documentándose con una baja frecuencia cuando se ha realizado por observadores externos, como es el estudio de Gurung et al. en Nepal, y de otros autores<sup>26-31</sup>.

Por último, es imprescindible ofrecer más información sobre violencia obstétrica a las mujeres, ya que afecta a su salud mental y física durante el parto, debido a que nuestro estudio demostró una baja información sobre los derechos reproductivos, como ha sido reportado por Figueroa-Palomino et al. en sonora y por Guerrero-Sotelo et al. en Oaxaca<sup>12,13</sup>.

Si bien este estudio tiene una serie de limitaciones, por haber sido utilizada una encuesta de tipo dicotómico, por lo que existe la posibilidad de generar información tendenciosa, y por otro lado, existe la posibilidad de sesgo de respuesta, ya que al estar internada la paciente podría optar por que su atención fue buena para no confrontarse con el personal médico y sufrir una recriminación por parte de este. La ventaja del estudio es que previo al consentimiento por escrito, la encuesta se realizó en una sala privada reafirmando a la paciente que su información era confidencial y que tenía como objetivo mejorar a la atención a las usuarias en el futuro.

## Conclusiones

El presente estudio mostró clara evidencia de que en las zonas rurales de nuestro país la percepción de las mujeres sobre la violencia obstétrica es alta. Los procedimientos obstétricos relacionados con violencia física durante la atención de parto son elevados y que sería trascendental investigar las causas de la violencia obstétrica al momento de la capacitación de personal de salud, así como desarrollar talleres de sensibilización desde las facultades de medicina hasta los centros de atención obstétrica, además de implementar la supervisión estricta de los indicadores de trato digno en la totalidad de las instituciones de salud, para con ello mejorar los indicadores de la Iniciativa Hospital Amigo de la Niña y el Niño (IHANN), coadyuvando a mejorar la salud maternoinfantil en nuestro país.

## Agradecimientos

A todo el personal del Hospital Comunitario de Tecomatlán, Puebla, y del Hospital de la Madre y el Niño Indígena Guerrerense, O.P.D.

## Contribuciones

IGMV y RJL contribuyeron a la concepción y diseño del estudio. MFGM, ABR, MAGG y APAA contribuyeron a la recolección de los datos. IGMV, RJL y EMC contribuyeron al análisis de los datos, redacción y revisión del artículo.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial, o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. Arguedas G. La violencia obstétrica: propuesta conceptual a partir de la experiencia costarricense. Cuadernos de Intercambio sobre Centroamérica y el Caribe. 2014;11:145-69.
2. United Nations High Commissioner for Human Rights. Practices in adopting a human rights-based approach to eliminate preventable maternal mortality. New York: UN; 2011.
3. Organización de las Naciones Unidas. Estrategia Mundial para la Salud de la Mujer, el Niño y el Adolescente (2016-2030). Nueva York: ONU; 2016.
4. Organización de las Naciones Unidas. La Agenda 2030 y los Objetivos de Desarrollo Sostenible. Una oportunidad para América Latina y el Caribe. Santiago de Chile: CEPAL; 2016.
5. Tobasía-Hege C, Pinart M, Madeira S, Guedes A, Reveiz L, Valdez-Santiago R, et al. Irrespeto y maltrato durante el parto y el aborto en América Latina: revisión sistemática y metaanálisis. Rev Panam Salud Publica. 2019;43:e36.
6. Cárdenas Castro M, Salinero Rates S. Violencia obstétrica en Chile: percepción de las mujeres y diferencias entre centros de salud. Rev Panam Salud Pública. 2022;46:e24.

7. Valdez-Santiago R, Hidalgo-Solórzano EC, Mojarro-Iñiguez M, Arenas-Monreal L. Nueva evidencia a un viejo problema: el abuso de las mujeres en las salas de parto. CONAMED. 2013;18(1):14-20.
8. Ravaldi C, Skoko E, Battisti A, Cerico M, Vannacci A. Abuse and disrespect in childbirth assistance in Italy: A community-based survey. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018;224:208-9.
9. Nieto-González LA, Romero-Quiroz MA, Córdoba-Ávila MA, Campos-Castolo M. Percepción del trato digno por la mujer embarazada en la atención obstétrica de enfermería. CONAMED. 2011;16(Supl.1):S5-S11.
10. Goli S, Ganguly D, Chakravorty S, Rammohan A. A framework to study labor room violence in a resource-poor setting [Internet]. Sage Research Methods; 2020. Disponible en: <https://methods.sagepub.com/case/a-framework-to-study-labor-room-violence-in-a-resource-poor-setting>
11. Mejía-Merino C, Fenebra-Zapata L, Molina-Berrio DP, Arango Urrea JD. Dehumanization during delivery: Meanings and experiences of women cared for in the Medellín public network. Invest Educ Enferm. 2018;36(1):e03.
12. Figueroa-Palomino OE, Hurtado-Lagarda R, Valenzuela-Coronado DG, Bernal-Cruz JD, Duarte-Gutiérrez CD, Cázares-González FA. Violencia obstétrica: percepción de las usuarias sonorenses. SANUS. 2019;(3):14-21.
13. Guerrero-Sotelo RN, Orellana-Centeno JE, Lamas-Carlos J, Hernández-Arzoza LI, Gutiérrez-Bustamante A. Percepción de violencia obstétrica en Oaxaca. Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc. 2021;28(4):301-9.
14. Mena-Tudela D, Iglesias-Casás S, González-Chordá V, Cervera-Gasch A, Andreu-Pejó L, Valero-Chilleron M. Obstetric violence in Spain (Part I): Women's perception and interterritorial differences. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(21):7726.
15. Brandão T, Cañadas S, Galvis A, de los Ríos M, Meijer M, Falcon K. Childbirth experiences related to obstetric violence in public health units in Quito, Ecuador. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143(1):84-8.
16. Montesinos-Segura R, Urrunaga-Pastor D, Mendoza-Chuctaya G, Taype-Roldan A, Helguero-Santín LM, Martínez-Ninanqui FW, et al. Disrespect and abuse during childbirth in fourteen in nine cities of Perú. Int J Gynaecol Obstet. 2018;140(2):184-90.
17. Castro R, Frias SM. Obstetric violence in Mexico: Results from a 2016 National Household Survey. Violence Against Women. 2020;26(6-7):555-72.
18. Faneite J, Feo A, Toro-Merlo J. Grado de conocimiento de violencia obstétrica por el personal de salud. Rev Obstet Ginecol Venez. 2012;72(1):4-12.
19. Sartori AL, Vieira F, Almeida NAM, Bezerra ALQ, Martins CA. Estrategias no farmacológicas para aliviar el dolor durante el proceso del parto. Enf Glob. 2011;21:1-9.
20. Redondo-Aguilar R, Manrique-Fuentes G, Mauro Aisa L, González Acosta V, Delgado-Martínez L, Aceituno-Velasco L. Rotura uterina en gestante con cesárea anterior tras maniobra de Kristeller. Reporte de caso. Rev Chil Obstet Ginecol. 2014;79(2).
21. Leal M, Pereira A, Domingues R, Filha M, Dias M, Nakamura-Pereira M, et al. Intervenções obstétricas durante o trabalho de parto e parto em mulheres brasileiras de risco habitual. Cuadernos de Saúde Pública. 2014;30(suppl 1):S17-S32.
22. Guzmán R, Aleuanli MC, Castro A, Naser M, Wenzel C, Daniela Castro VM. Episiotomía y disfunciones del piso pélvico femenino. Rev Hosp Clin Univ Chile. 2015;26:215-21.
23. Camacho-Morell F, García-Barba I, López-Simó A, Belda-Pérez A. Factores que influyen en la realización de una episiotomía en partos eutócicos. Matronas Prof. 2017;18(3):98-104.
24. Betrán AP, Ye J, Moller A, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The increasing trend in caesarean section rates: Global, regional and national estimates: 1990-2014. PLoS One. 2016;11(2):e0148343.
25. Tolofari M, Shepherd L. Postpartum haemorrhage and synthetic oxytocin dilutions in labor. Partery Br J. 2021;29(10):590-6.
26. Moore ER, Bergman N, Anderson GC, Medley N. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11:CD003519.
27. Lacarrubba J, Galván L, Barreto N, Adler E, Céspedes E. Guías prácticas de manejo en Neonatología. Atención inmediata del Recién Nacido de término sano. Pediatr (Asunción). 2011;38(2):138-45.
28. Stevens J, Schmied V, Burns E, Dahlen H. Immediate or early skin-to-skin contact after a caesarean section: a review of the literature. Matern Child Nutr. 2014;10(4):456-73.
29. Martínez-Martínez T, Damian-Ferman N. Benefits of early skin-to-skin contact in neonatal reanimation. Enferm Univ. 2014;11(2):61-6.
30. Dois A, Lucchini C, Villarroel L, Uribe C. The effect of mother/infant skin-to-skin contact n postpartum depressive symptoms in women with low obstetric risk. Rev Chil Pediatr. 2013;84(3):285-92.
31. Gurung R, Avinash K, Sunny AK, Paudel P, Bhattarai P, Basnet O, et al. Predictors for timely initiation of breastfeeding after birth in the hospitals of Nepal- a prospective observational study. Int Breastfeed J. 2021;16(1):85.

# Polimorfismo Ser326Cis de la 8-oxoguanina ADN glucosilasa 1 (OGG1) en hombres con teratozoospermia

Daniel A. Torres-Ramírez<sup>1</sup>, Saúl I. Fernández-Espitia<sup>2</sup> y Virginia Sánchez-Monroy<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Escuela Superior de Medicina, Sección de Posgrado e Investigación; <sup>2</sup>Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México

## Resumen

**Antecedentes:** El incremento seminal de especies reactivas de oxígeno (ERO) se ha vinculado con la oxidación del ADN y anomalías en la morfología espermática. La enzima 8-oxoguanina ADN glucosilasa 1 (OGG1) repara la oxidación del ADN. Sin embargo, la presencia del polimorfismo en la OGG1 que involucra cambio de citocina (C) por guanina (G), resultando la sustitución de una cisteína por una serina en el codón 326 (Ser326Cis), ha demostrado disminución en la reparación del ADN oxidado. Estudios del polimorfismo Ser326Cis en hombres españoles y asiáticos con infertilidad demostraron que el alelo G(Cis) incrementa las ERO, impactando en la infertilidad y en la teratozoospermia. **Objetivo:** Conocer la prevalencia del polimorfismo Ser326Cis de OGG1 en pacientes con teratozoospermia. **Método:** Se analizaron parámetros espermáticos y el polimorfismo Ser326Cis de OGG1 de 81 muestras de semen con teratozoospermia. **Resultados:** Los genotipos detectados fueron Ser326Ser(CC) 43%, Ser326Cis(CG) 41% y Cis326Cis(GG) 16%. La frecuencia del alelo G(Cis) fue de 0.4, valor mayor a la frecuencia reportada en las bases de datos disponibles para poblaciones americanas (0.21-0.29), los parámetros espermáticos no se relacionaron con el polimorfismo Ser326Cis. **Conclusión:** El alelo G(Cis) es un factor que contribuye a la infertilidad.

**Palabras clave:** Polimorfismo. Infertilidad. Teratozoospermia.

## Ser326Cys polymorphism of 8-oxoguanine DNA glycosylase 1 (OGG1) in men with teratozoospermia

### Abstract

**Background:** The increase in seminal reactive oxygen species (ROS) has been linked to DNA oxidation and abnormalities in sperm morphology. The enzyme 8-oxoguanine DNA glycosylase 1 (OGG1) repairs DNA oxidation. However, the presence of the polymorphism in OGG1 that involves a change of cytosine (C) to guanine (G) resulting in the substitution of a cysteine for serine at codon 326 (Ser326Cys) has shown a decrease in the repair of oxidized DNA. Studies of the Ser326Cys polymorphism in Spanish and Asian men with infertility demonstrated that the G(Cys) allele increases ROS, impacting infertility and teratozoospermia. **Objective:** To know the prevalence of the Ser326Cys polymorphism of OGG1 in patients with teratozoospermia. **Method:** Sperm parameters and the Ser326Cys polymorphism of OGG1 were analyzed from 81 semen samples. **Results:** The genotypes detected were Ser326Ser(CC) 43%, Ser326Cys(CG) 41%, and Cys326Cys(GG) 16%. The frequency of the G allele (Cys) was 0.4, a value higher than the frequency reported in the databases available for American populations (0.21-0.29), the sperm parameters were not related to the Ser326Cys polymorphism. **Conclusion:** The G (Cys) allele is a factor that contributes to infertility.

**Keywords:** Polymorphism. Infertility. Teratozoospermia.

#### \*Correspondencia:

Virginia Sánchez-Monroy

E-mail: vickysm17@hotmail.com

Fecha de recepción: 11-02-2024

Fecha de aceptación: 19-03-2024

DOI: 10.24875/PER.24000003

Disponible en internet: 17-05-2024

Perinatol Reprod Hum. 2024;38(1):7-11

www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2024. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



## Introducción

La infertilidad es un problema que afecta a millones de personas en el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la infertilidad como la imposibilidad de conseguir un embarazo después de 12 meses o más de tener relaciones sexuales sin protección<sup>1</sup>. En esta investigación se abordará la infertilidad masculina, en la que se ha considerado la baja calidad del semen como una de las principales causas de su etiología<sup>2</sup>. Un parámetro importante que determina la calidad del semen es la morfología del espermatozoide. De acuerdo con la OMS, la teratozoospermia se define como la alteración caracterizada por un porcentaje de espermatozoides con morfología normal menor al 4%<sup>3,4</sup>.

Algunos trabajos de investigación han reportado que las anomalías en la morfología espermática se vinculan a una concentración alta de especies reactivas de oxígeno (ERO)<sup>5</sup>. Se ha documentado que los espermatozoides pueden crear ERO, las cuales en niveles adecuados tienen un impacto positivo en la capacitación de los espermatozoides, así como en variedad de sus procesos, pero cuando hay una generación excesiva de ERO se presenta un desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes que genera estrés oxidativo (EO). En pacientes teratozoospermicos se ve elevada una subclase de las enzimas NADPH oxidasas (NOX5), las cuales se cree que están relacionadas con la producción de ERO por los espermatozoides. Asimismo, el papel de los antioxidantes en este contexto es de suma importancia, ya que ayudarán al correcto funcionamiento de los espermatozoides. Un claro ejemplo es la ingesta en la dieta de la vitamina C, la cual tiene una protección en el daño del ADN de los espermatozoides, otro ejemplo es el zinc, el cual tiene efectos que se correlacionan positivamente con la motilidad y el recuento de espermatozoides<sup>6</sup>. El EO como resultado de la teratozoospermia puede generar en los pacientes una oxidación de sus moléculas, incluyendo ADN que posteriormente puede fragmentarse y desnaturalizarse<sup>7</sup>. Las oxidaciones al ADN espermático son más frecuentes en las bases nitrogenadas, de las cuales la guanina es la más afectada<sup>8</sup>. Estas reacciones a la guanina crean una base modificada denominada 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG); esta molécula se considera un marcador de daño oxidativo confiable<sup>9</sup>. El organismo tiene mecanismos de protección contra la 8-OHdG mediante una reparación a cargo de la enzima 8-oxoguanina ADN glucosilasa 1 (OGG1). Se han descrito polimorfismos del gen que codifican para la OGG1 afectando su actividad dejando al organismo vulnerable

a problemas oxidativos. El polimorfismo más común descrito es la modificación de C por G en el nucleótido 1245, lo que da como resultado un cambio en la cadena de aminoácidos, de una cisteína por una serina en el codón 326 (*Ser326Cis*) que compromete la función de la enzima y el control de las ERO<sup>10</sup>.

Algunos reportes han evaluado la prevalencia del polimorfismo en poblaciones de varones asiáticos y europeos con problemas de infertilidad<sup>11-13</sup>, estos han concluido que el genotipo *Cis326Cis* incrementa EO, por lo tanto, puede impactar en la infertilidad. En la población mexicana actualmente no hay reportes que analicen la variante en varones infértiles con teratozoospermia, por lo que el objetivo de este trabajo es conocer la prevalencia del polimorfismo *Ser326Cis* de la OGG1 en una población de pacientes con teratozoospermia.

## Método

### Población de estudio

Se diseñó un estudio transversal que incluyó a 81 hombres seleccionados durante consultas de infertilidad entre enero de 2016 y noviembre de 2019 en el Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología de la Secretaría de la Defensa Nacional (SE-DENA) en la Ciudad de México. Los criterios de inclusión fueron hombres que asistían al hospital para investigar la infertilidad conyugal. Se excluyeron los hombres que estaban bajo terapia farmacológica y aquellos con testículos no descendidos, varicocele u otras anomalías estructurales.

La aprobación ética y el consentimiento informado fueron otorgados por el Comité Ético de Investigación Humana Institucional del hospital. Todos los pacientes fueron informados sobre los objetivos de la investigación y aceptaron voluntariamente participar, firmando un consentimiento informado. Se aplicaron la Declaración de Helsinki y la Norma Oficial Mexicana (NOM-012-SSA3-2012).

### Recolección de muestras

Se obtuvieron muestras de semen de todos los participantes por masturbación después de dos a siete días de abstinencia sexual y se permitió la licuefacción durante 30 minutos a 37 °C. Se realizaron pruebas semiológicas y se evaluaron los parámetros de espermatozoospermia de acuerdo con las guías del Manual de Laboratorio de la OMS<sup>4</sup>. Las muestras se almacenaron a 4 °C para extraer ácidos nucleicos.

## Evaluación del polimorfismo *Ser326Cis*

El polimorfismo se evaluó mediante análisis de discriminación alélica (Applied Biosystems). La confirmación del genotipo se realizó mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) con cebadores específicos: sentido 5'TTCCACCTCCCAACTGTCA-3' y antisentido 5'TGCCTGGCCTTTGAGGTAGT3'. Los productos de PCR se secuenciaron con el kit ABI Big Dye Terminator Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems).

## Análisis estadístico

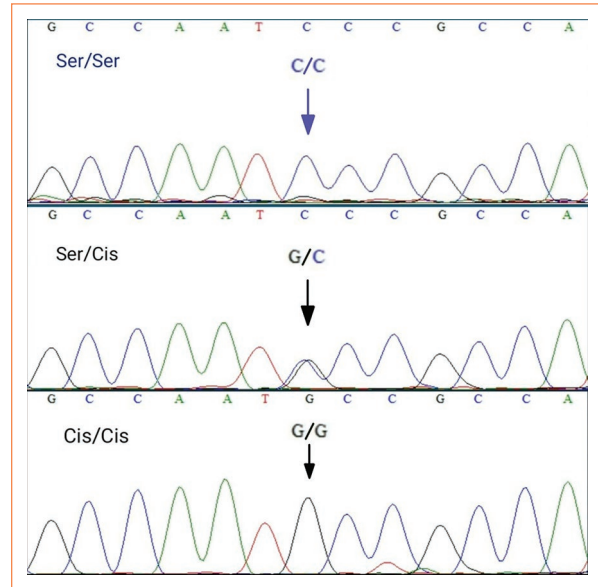
Los genotipos y alelos se expresaron en frecuencia (%). Se utilizó estadística descriptiva para la comparación de los parámetros seminales. Los datos se expresaron como medias  $\pm$  error estándar para distribución normal y medianas y percentiles (25, 75), para distribución anormal. Para comparar grupos, se aplicaron la prueba estadística paramétrica de análisis de varianza de un factor (ANOVA) y la prueba estadística no paramétrica de análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## Resultados

En este estudio se evaluó la prevalencia del polimorfismo *Ser326Cis* para el gen *OGG1* en un grupo de pacientes con teratozoospermia. Los genotipos detectados se muestran en la [figura 1](#) y sus frecuencias genéticas se resumen en la [tabla 1](#). Los datos indicaron que la distribución genotípica de la variante se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg. En la [tabla 2](#) se resumen los valores de los parámetros espermáticos por genotipos, en los que no se detectó diferencia significativa de los parámetros espermáticos entre los genotipos ( $p > 0.05$ ).

## Discusión

Este estudio evaluó la prevalencia del polimorfismo *Ser326Cis* del gen *OGG1* en una población de pacientes con teratozoospermia. Los genotipos detectados mostraron frecuencias genéticas que revelaron que se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg, indicando que la población era estable. Respecto al alelo G(-Cis), otros estudios que han analizado a poblaciones asiáticas y españolas detectaron frecuencias mayores del alelo cuando comparan población de fértiles y no



**Figura 1.** Electroferograma representativo de un fragmento de la reacción en cadena de polimerasa secuenciado por la técnica de Sanger. Se muestran los tres genotipos detectados en el estudio, se indica con la flecha el cambio de nucleótido, denotando también el cambio del aminoácido en la proteína.

**Tabla 1.** Análisis del polimorfismo *Ser326Cis* en la población de estudio

Genotipos	<i>Ser326Ser</i> (CC) N (%)	<i>Ser326Cis</i> (CG) N (%)	<i>Cis326Cis</i> (GG) N (%)
Frecuencia observada	35 (43)	33 (41)	13 (16)
Frecuencia esperada	33 (41)	37 (46)	11 (13)
La distribución genotípica se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg ( $\chi^2$ : 1.172; P = 0.279)			
Frecuencia alélica			
Alelo C	51.5 (60)		
Alelo G	29.5 (40)		

fértiles<sup>11-13</sup>. Sin embargo, en este estudio la frecuencia se comparó con las frecuencias de las bases de datos disponibles en el Centro Nacional de Información de Biotecnología de los Estados Unidos, las cuales analizan las frecuencias ancestrales en diferentes poblaciones. El proyecto ALFA (*Allele Frequency Aggregator*)<sup>14</sup> y Hapmap (*Haplotype map*)<sup>15</sup> reportan frecuencias del alelo G(Cis) en el rango de 0.21-0.29 para poblaciones americanas, lo que representa valores mas bajos a la

**Tabla 2.** Análisis de parámetros espermáticos por genotipos

Genotipos	<i>Ser326Ser</i> (CC) n = 35	<i>Ser326Cis</i> (CG) n = 33	<i>Cis326Cis</i> (GG) n = 13	p
Volumen (ml)	3.2 (2.7-4.5)	2.8 (2.5-3.7)	2.2 (1.9-4.3)	0.137
Número total de espermatozoides	67.0 (30-122)	93 (52-159)	50 (37-96)	0.347
pH	8.0 (7.0-8.0)	8.0 (7.0-8.0)	8.0 (7.0-8.0)	0.604
Motilidad (%)	35 ± 21.3	42 ± 20	43 ± 23	0.803
Morfología normal (%)	2.0 (1.0-3.0)	2.0 (2.0-3.0)	2.0 (2.0-2.5)	0.800

Los datos distribuidos normalmente se dan como media y desviación estándar; los datos asimétricos se dan como mediana y percentiles (25, 75). Estadísticamente significativo si  $p < 0.05$ .

población estudiada aquí (0.4), lo que sugiere que el alelo G(Cis) pudiera estar contribuyendo al problema de infertilidad asociado a la teratozoospermia.

Respecto a los parámetros espermáticos y los genotipos, en contraste a otros autores que demostraron que los pacientes infértiles portadores de la variante G(Cis) presentan menor número de espermias normales<sup>11</sup>, en este estudio no se encontró diferencia entre los genotipos, con parámetros espermáticos. Este resultado puede estar contribuyendo a la infertilidad, sin embargo, el número bajo de muestras analizadas pudiera estar enmascarando la asociación con alguna característica espermática.

En conclusión, la presencia de frecuencia alta para el polimorfismo *Ser326Cis* de *OGG1* en pacientes con teratozoospermia sugiere contribución al problema de infertilidad, sin embargo, se requiere incrementar el tamaño de muestra para comprobar hallazgo de asociación con alguna característica espermática o severidad de teratozoospermia.

## Agradecimientos

A los especialistas Juan Manuel Carbonel Campos y José Cruz Miranda Covarrubias por su asistencia técnica durante el estudio.

## Financiamiento

El trabajo fue financiado por el Instituto Politécnico Nacional, Proyecto SIP20230328.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.





**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

- Organización Mundial de la Salud. Infertilidad [Internet] Organización Mundial de la Salud [citado: 17 de febrero de 2024]. Disponible en: [https://www.who.int/es/health-topics/infertility#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/infertility#tab=tab_1)
- Assidi M. Infertility in men: advances towards a comprehensive and integrative strategy for precision theranostics. *Cells*. 2022;11(10):1711.
- Sierra EMS, Hernández JRO, Campos AA, Martínez LL, Rodríguez SHS. Alteraciones en el semen de pacientes con problemas de infertilidad. *Arch Med*. 2014;10(1):1-17.
- World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 6th ed. Ginebra, Suiza: WHO Press; 2021.
- Agarwal A, Tvrda E, Sharma R. Relationship amongst teratozoospermia, seminal oxidative stress and male infertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:45.
- Aitken RJ, Drevet JR, Moazamian A, Gharagozloo P. Male infertility and oxidative stress: a focus on the underlying mechanisms. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(2):306.
- Oumaima A, Tesnim A, Zohra H, Amira S, Ines Z, Sana C, et al. Investigation on the origin of sperm morphological defects: oxidative attacks, chromatin immaturity, and DNA fragmentation. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018;25(14):13775-86.
- Klungland A, Bjelland S. Oxidative damage to purines in DNA: role of mammalian OGG1. *DNA repair (Amst)*. 2007;6(4):481-8.
- Caballero-Sánchez MD, Hernández Cruz PA, Hernández-Juárez J, Fernández-Rojas B. La expresión de 8-hidroxi 2'-desoxiguanosina en el cáncer. *Tequico*. 2022;5(15):31-40.

10. Jensen A, Lohr M, Eriksen L, Gronbaek M, Dorry E, Loft S et al. Influence of the OGG1 Ser326Cys polymorphism on oxidatively damaged DNA and repair activity. *Free Radic Biol Med.* 2012;52(1):118-25.
11. Chen SS, Chiu LP. The hOGG1 Ser326Cys polymorphism and male subfertility in Taiwanese patients with varicocele. *Andrologia.* 2018;50(5):e13007.
12. Ji G, Yan L, Liu W, Qu J, Gu A. OGG1 Ser326Cys polymorphism interacts with cigarette smoking to increase oxidative DNA damage in human sperm and the risk of male infertility. *Toxicol Lett.* 2013;218(2):144-9.
13. Garcia-Rodríguez A, de la Casa M, Serrano M, Gosálvez J, Roy Barcelona R. Impact of polymorphism in DNA repair genes OGG1 and XRCC1 on seminal parameters and human male infertility. *Andrologia.* 2018;50(10):e13115.
14. Phan L, Jin Y, Zhang H, Qiang W, Shekhtman E, Shao D, et al ALFA: Allele Frequency Aggregator [Internet]. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine; 10 de marzo de 2020. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa)
15. International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature.* 2003;426(6968):789-96.

## Prevalence of hyperprolactinemia and clinical characteristics in Mexican women with infertility

Daniela Reyes-Rojas<sup>1,2</sup>, Naomi Morelos-Rodríguez<sup>2,3</sup>, Gustavo Cruz-Alarcón<sup>4</sup>, Yolanda O. Piña-Maciel<sup>4</sup>, Nayeli Martínez-Cruz<sup>4</sup>, Lidia Arce-Sánchez<sup>4</sup>, Araceli Montoya-Estrada<sup>5</sup> , José Romo-Yañez<sup>5</sup> , Blanca V. Suárez-Rico<sup>2</sup> , José L. Elizarrarás-Cendejas<sup>6</sup>, and Enrique Reyes-Muñoz<sup>5\*</sup> 

<sup>1</sup>School of Medicine, Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMEX), Toluca, State of Mexico; <sup>2</sup>Subdirectoriate of Community Interventions, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Mexico City; <sup>3</sup>School of Medicine, Universidad Latinoamericana (ULA) Campus Cuernavaca, Cuernavaca, Mor.; <sup>4</sup>Coordination of Endocrinology, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Mexico City; <sup>5</sup>Coordination of Gynaecological and Perinatal Endocrinology, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Mexico City; <sup>6</sup>Clínica para el Estudio de la Reproducción Humana (CERH Bajío), Irapuato, Gto. Mexico

### Abstract

**Background:** Hyperprolactinemia is increased in women with infertility and recurrent pregnancy loss; the prevalence of hyperprolactinemia in Mexican women with infertility is unknown. **Objective:** To know the prevalence of hyperprolactinemia and the clinical-biochemical characteristics in Mexican women with infertility. **Methods:** This cross-sectional study included infertile women attending in a third-level hospital. All women had prolactin determination and a complete hormonal profile. Women with TSH > 2.5 mIU/L or those taking dopaminergic drugs were excluded. The prevalence of hyperprolactinemia was calculated with a 95% confidence interval (95% CI). **Results:** A total of 869 women were included in the study. The prevalence of hyperprolactinemia was 9.6% (95% CI 7.7-11.7%). Of the 83 women with hyperprolactinemia, 52 (62.2%) had serum prolactin values between 25 and 40, 17 (20.4%) between 41 and 60, and 14 (16.8%) > 60 ng/mL. The prevalence of one or more miscarriages in women with hyperprolactinemia versus those without hyperprolactinemia among women with secondary infertility was 19/20 (95%) versus 116/197 (58.9%), respectively,  $p = 0.002$ . The prevalence of anovulation and clinical hyperandrogenism was significantly higher in women without hyperprolactinemia. **Conclusion:** Hyperprolactinemia affects one of ten Mexican women with infertility. Women with hyperprolactinemia and secondary infertility showed a higher frequency of a history of one or more miscarriage.

**Keywords:** Infertility. Hyperprolactinemia. Galactorrhea. Miscarriage. Prolactin.

### Prevalencia de hiperprolactinemia y características clínicas en mujeres mexicanas con infertilidad

#### Resumen

**Antecedentes:** La hiperprolactinemia se incrementa en mujeres con infertilidad y pérdida gestacional recurrente. Se desconoce la prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres mexicanas con infertilidad. **Objetivo:** Conocer la prevalencia de hiperprolactinemia y las características clínico-bioquímicas en mujeres mexicanas con infertilidad. **Método:** Estudio transversal que incluyó a mujeres con infertilidad en un hospital de tercer nivel. Todas las mujeres tenían determinación de

#### \*Correspondence:

Enrique Reyes-Muñoz  
E-mail: dr.enriquereyes@gmail.com

Date of reception: 06-03-2024  
Date of acceptance: 20-03-2024  
DOI: 10.24875/PER.24000006

Available online: 17-05-2024  
Perinatol Reprod Hum. 2024;38(1):12-18  
www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2024. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

prolactina y perfil hormonal completo. Se excluyeron mujeres con hormona estimulante de la tiroides > 2.5 mU/l o que tomaban medicamentos dopaminérgicos. Se calculó la prevalencia de hiperprolactinemia con intervalo de confianza al 95% (IC95%). **Resultados:** En total se incluyeron 869 mujeres. La prevalencia de hiperprolactinemia fue 9.6% (IC95%: 7.7-11.7%). De 83 mujeres con hiperprolactinemia, 52 (62.2%) tenían valores de prolactina entre 25-40, 17 (20.4%) entre 41-60 y 14 (16.8%) > 60 ng/ml. La prevalencia de uno o más abortos espontáneos en mujeres con hiperprolactinemia vs. sin hiperprolactinemia entre mujeres con infertilidad secundaria fue: 19/20 (95%) versus 116/197 (58.9%), respectivamente ( $p = 0.002$ ). La prevalencia de anovulación e hiperandrogenismo clínico fue significativamente mayor en mujeres sin hiperprolactinemia. **Conclusiones:** La hiperprolactinemia afecta a una de cada diez mujeres mexicanas con infertilidad. Las mujeres con infertilidad secundaria e hiperprolactinemia mostraron mayor frecuencia de antecedente de uno o más abortos.

**Palabras clave:** Infertilidad. Hiperprolactinemia. Galactorrea. Aborto espontáneo. Prolactina.

## Introduction

Infertility is defined as the inability of a couple to conceive after 12 months of sexual relations without using any family planning methods<sup>1</sup>. It is estimated that between 8 and 15% of all couples will experience primary or secondary infertility at some point in their reproductive lives<sup>1,2</sup>.

Increased reproductive age is a significant factor in reduced fertility. For women, fertility peaks in the early to mid-20s, declines slightly in the early 30s, and declines significantly in the middle to late 30s<sup>2</sup>. The fertility decline in females typically begins around 25-30 years, and the median age of last birth is 40-41 years<sup>1</sup>.

In Mexico, Vite et al. reported that the endocrine-ovarian factor was the most frequent factor that influence infertility (82.7%), followed by the cervical factor (80%), the male factor (38%), and the tube-peritoneal factor (29%)<sup>3</sup>.

Infertility is a common reproductive health issue with an incidence ranging from 20 to 46% worldwide, representing between 45 and 65% of gynecological consultations<sup>4</sup>.

Prolactin is a hormone produced in the lactotrophs of the anterior pituitary gland as the predominant source<sup>5</sup>, also being synthesized in the genital tract, especially in the myometrium, and its main function is for the induction and maintenance of lactation in the peripartum and postpartum periods<sup>6</sup>.

Hyperprolactinemia is a common endocrinological disorder that can stem from physiological, pathological, or idiopathic causes; the predominant physiological consequence of hyperprolactinemia is suppression of pulsatile GnRH<sup>7,8</sup>.

The prevalence of hyperprolactinemia in an unselected normal adult population was 9-17% in women with reproductive disorders<sup>3,9</sup>. A prevalence of 4% was reported in Spanish women<sup>9</sup>. In asymptomatic women

with infertility, a prevalence of hyperprolactinemia of 23.9/100,000 person-years has been reported<sup>10</sup>. The prevalence of hyperprolactinemia in the general adult population ranges from 0.1 to 0.4%<sup>11,12</sup>. Between 20 and 25% of women with secondary amenorrhea present hyperprolactinemia, and 30-90% of hyperprolactinemic women experience galactorrhea<sup>13</sup>. In at least 50% of cases of chronic hyperprolactinemia, it may be caused by a pituitary tumor<sup>7,11</sup>.

Hyperprolactinemia can disrupt follicular development and luteal body function by inhibiting progesterone production<sup>6</sup>. In addition, there is an increase in dopamine in response to hyperprolactinemia, leading to the inhibition of GnRH production or subsequent ovarian failure<sup>6</sup>. It is the most common cause of chronic hypophyseal anovulation. Depending on its severity, it can lead to luteal phase defects, oligo-ovulation, anovulation, and amenorrhea, thus causing infertility<sup>6</sup>.

The most common clinical symptoms reported by women with hyperprolactinemia are infertility, headaches, galactorrhea, oligomenorrhea, and visual changes<sup>14</sup>. In the Latin American population, publications on the prevalence of hyperprolactinemia in women with infertility are limited.

The etiology of polycystic ovary syndrome (PCOS) is multifaceted, involving genetic and epigenetic predispositions, hypothalamic and ovarian dysfunction, excessive androgen exposure, insulin resistance, and mechanisms associated with adiposity<sup>15-18</sup>. The hyperprolactinemia linked with PCOS is believed to stem from an imbalance in androgen production, potential changes in dopamine release, and/or persistent hyperestrogenism<sup>19</sup>. The management may be individualized based on clinical findings<sup>20-21</sup>.

The aim of this study was to determine the prevalence of hyperprolactinemia and clinical-biochemical characteristics in Mexican women with infertility.

## Methods

### Study design

This observational cross-sectional study was conducted at the National Institute of Perinatology Isidro Espinosa de los Reyes; women attending the infertility clinic from 2006 to 2012, with serum prolactin measurement and basic infertility examinations, were included. All women had a hormonal profile on days 3-5 of the menstrual cycle, including LH, FSH, estradiol, prolactin, TSH, total T3, and free T4. Progesterone was determined between days 21 and 23 of the natural or progestogen-induced cycle. Hormonal determinations were carried out in the institute's endocrinology laboratory chemiluminescence with the IMMULITE 2000 Immunoassay System. In addition, all women had a gynecological ultrasound.

The exclusion criteria were women with pregnancy, clinical and subclinical hypothyroidism (TSH  $\geq$  2.5 mIU/L), history of bromocriptine or cabergoline treatment on admission, and those without a second prolactin determination to confirm the diagnosis of hyperprolactinemia.

The primary objective was to know the prevalence of hyperprolactinemia, defined by a serum prolactin concentration  $>$  25 ng/mL<sup>22</sup>, confirmed by a second determination. As a secondary objective, the following clinical-biochemical characteristics were compared between women with hyperprolactinemia and women without hyperprolactinemia: age (years at the admission), weight in kg, height in meters, body mass index (BMI) calculated according to the formula weight in kg/height in m<sup>2</sup>. Oligo-anovulation was defined by periods of interval between menstrual cycles  $>$  35 days or intervals between menstrual cycles  $<$  21 days and/or serum progesterone in the mid-luteal phase less than 4 ng/mL. Frequency of galactorrhea, PCOS according with the Rotterdam criteria, and hormonal profile determinations were also compared.

### Sample size

To find a prevalence of hyperprolactinemia of 10%, considering a confidence level of 95% and precision or margin error of 2% was necessary to study 864 women with infertility. We included all women who fulfilled the inclusion criteria during the study period.

### Statistical analysis

Descriptive statistics were performed using frequencies and percentages for qualitative variables and

mean with standard deviation for continuous quantitative variables. Prevalence of hyperprolactinemia was calculated with a 95% confidence interval (95% CI). To compare variables, the Chi-square test or Fisher's exact test was used for differences in proportions, and the Student's t-test or Mann-Whitney U test for differences in means, according to the distribution of each continuous variable. The SPSS Version 20 software, Chicago, IL, was used for the analysis.

## Results

A total of 869 women with infertility who met the inclusion criteria were studied; three women with hyperprolactinemia who entered the infertility clinic already pregnant were excluded. The prevalence of hyperprolactinemia was 9.6% (95% CI 7.7-11.7%). [Figure 1](#) shows the distribution of the 83 women with hyperprolactinemia according to prolactin levels; of them, 52 (62.2%) had serum prolactin levels between 25 and 40 ng/mL, 17 (20.4%) between 41 and 60 ng/mL, and 14 (16.8%)  $>$  60 ng/mL.

The clinical characteristics of women with and without hyperprolactinemia are shown in [table 1](#). There were no differences in age, BMI, duration of infertility, type of infertility, biochemical hyperandrogenism, and acanthosis nigricans. A higher frequency of women PCOS was observed in women without hyperprolactinemia, although it was not statistically significant. In women with hyperprolactinemia, there was a high frequency of galactorrhea and a lower frequency of anovulation and clinical hyperandrogenism, both with statistical significance  $p <$  0.05.

Out of the total women studied, 25% (217) had secondary infertility, 20 in the hyperprolactinemia group, and 197 in the group without hyperprolactinemia. Among women with secondary infertility, a higher number of women with hyperprolactinemia compared to those without hyperprolactinemia had one or more miscarriages, 19 (95%) versus 116 (58.9%), respectively,  $p =$  0.002, in women with two or more miscarriages, there were 5 (25%) versus 25 (12.7%)  $p =$  0.12 in the groups with and without hyperprolactinemia, respectively.

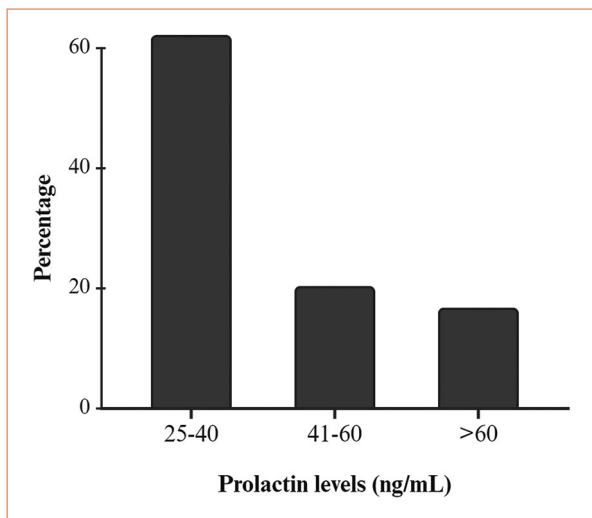
In the analysis of biochemical characteristics, a significantly higher difference was observed in prolactin levels ( $p =$  0.0001) and progesterone levels ( $p =$  0.0001) in the group of women with hyperprolactinemia. There were no other biochemical differences between the study groups ([Table 2](#)).

**Table 1.** Clinical characteristics of infertile women with and without hyperprolactinemia

Characteristic	Total n = 869	Women with hyperprolactinemia n = 83	Women without hyperprolactinemia n = 786	p*-value
Age (years)	29.8 ± 3.9	30.4 ± 3.8	29.8 ± 4.0	0.19
Weight (Kg)	66.2 ± 12.0	66.4 ± 10.5	66.2 ± 12.1	0.84
Height (m)	1.50 ± 0.7	1.53 ± 0.18	1.55 ± 0.6	0.06
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.4	27.4 ± 4.3	27.3 ± 4.5	0.77
Years of infertility	5.1 ± 2.9	5.5 ± 3.0	5.1 ± 2.9	0.19
Primary infertility	652 (75)	63 (75.9)	589 (74.9)	0.92
Galactorrhea	4 (0.5)	4 (4.8)	0 (0)	0.01
Oligo-anovulation	467 (53.7)	33 (39.8)	434 (55.2)	0.01
Polycystic Ovary Syndrome <sup>†</sup>	291 (33.4)	23 (27.7)	268 (34.1)	0.29
Clinical hyperandrogenism <sup>&amp;</sup>	109 (12.5)	4 (4.8)	105 (13.5)	0.03
Biochemical hyperandrogenism	257 (29.5)	24 (28.9)	233 (29.6)	0.89
Acanthosis nigricans	114 (13.1)	9 (10.8)	105 (13.4)	0.57

Values expressed as mean ± standard deviation and/or frequency with (percentage).

<sup>†</sup>Student's t-test or Chi-square test. <sup>&</sup>Defined by the Rotterdam criteria<sup>16</sup>. <sup>&</sup>Score on the Ferriman-Gallwey scale > 8<sup>16</sup>.



**Figure 1.** Frequency of women with different ranges of serum prolactin at the diagnosis of hyperprolactinemia.

## Discussion

The prevalence of hyperprolactinemia in Mexican women with infertility was 9.6%. To the best of our knowledge, this is the first study reporting the prevalence of hyperprolactinemia in Mexican women with infertility. The group of women with secondary infertility

and hyperprolactinemia more frequently had a history of one or more miscarriages.

Slightly elevated levels of prolactin can lead to luteal insufficiency in women during the menstrual cycle and are associated with recurrent miscarriages<sup>23</sup>. Any truly confirmed hyperprolactinemia should be treated in young women seeking to become pregnant. Preference should be given to cabergoline at the lowest dose that normalizes prolactin levels, and fertility could be restored in most women<sup>23</sup>.

Hyperprolactinemia occurs in < 1% of the general population and in 5-14% of women with secondary amenorrhea<sup>8</sup>. Souter et al. reported a prevalence of hyperprolactinemia in women with infertility of 12.1%, of which 60.9% had pituitary magnetic resonance imaging without alterations<sup>24</sup>; this prevalence of hyperprolactinemia was similar to the findings in the present study; however, most women did not have magnetic resonance in this study.

Valardo et al. demonstrated that prolactin levels can predict the presence of a pituitary lesion with modest accuracy but cannot predict a macroadenoma<sup>25</sup>.

In the study conducted by van der Ham et al., it was found a similar prevalence of hyperprolactinemia in women with PCOS (n = 15, 1.1%) compared to controls (n = 9, 3.0%); the controls were women with regular



**Table 2.** Biochemical characteristics of infertile Mexican women with and without hyperprolactinemia

Characteristic	Women with hyperprolactinemia (n = 83)	Women without hyperprolactinemia (n = 786)	p*-value
Prolactin (ng/mL)	44.3 ± 24.7	12.4 ± 4.7	0.0001
TSH (mUI/L)	1.5 ± 0.51	1.5 ± 0.53	0.53
Total T3 (ng/mL)	123.9 ± 25.5	121.6 ± 29.6	0.5
Free T4 (ng/mL)	1.3 ± 0.25	1.3 ± 0.32	0.84
Estradiol (pg/mL)	47.0 ± 42.5	47.3 ± 40.7	0.94
Progesterone (ng/mL)	11.5 ± 18.0	6.7 ± 7.4	0.0001
FSH (mUI/mL)	5.6 ± 2.3	6.0 ± 5.4	0.57
LH (mUI/mL)	4.7 ± 8.9	4.5 ± 3.5	0.64
Insulin (μU/mL)	11.3 ± 9.4	10.9 ± 8.9	0.74
Glucose (mg/dL)	92.7 ± 10.0	93.1 ± 16.5	0.82
*FAI (%)	(n = 40) 4.8 ± 3.6	(n = 401) 5.5 ± 8.7	0.63
17-Hydroxyprogesterone (ng/mL)	(n = 69) 1.3 ± 1.1	(n = 678) 1.3 ± 1.4	0.99
Androstenedione (ng/mL)	(n = 69) 2.5 ± 0.93	(n = 678) 2.6 ± 1.4	0.54
**S-DHEA (μg/dL)	(n = 65) 157.9 ± 80.2	(n = 619) 156.4 ± 81.0	0.88

\*Free Androgen Index; \*\*Dehydroepiandrosterone sulfate.

menstrual cycles who conceived spontaneously and had no reported medical history of PCOS<sup>26</sup>. The prevalence of hyperprolactinemia was lower than that reported in our study. Likewise, a retrospective study reported that 528 women with PCOS showed hyperprolactinemia in 11.4%, of which 43.2% of these women had pituitary adenomas<sup>27</sup>, which is slightly higher than the present study that found hyperprolactinemia in 23 of 268 (8.6%) women with PCOS.

Elevated levels of prolactin in the blood could lead to anovulation by blocking the luteinizing hormone pulse and interfering with the positive feedback mechanism of estradiol at the hypothalamic level through estrogen receptor blockade<sup>6,15</sup>. Actions on the ovary may be due to a decreased affinity of LH receptors in the corpus luteum and an associated decrease in the production and secretion of progesterone<sup>28</sup>, which it is associated with a reduction in the production and secretion of progesterone, which could explain the clinical finding of infertile women with luteal phase deficiency and low progesterone levels<sup>6,15,28</sup>. However, in the present study, there were no significant differences in the number of women with oligo-anovulation, and the progesterone level was

significantly higher in the hyperprolactinemia group compared to the non-hyperprolactinemia group. The relatively low level of prolactin could explain this cause of anovulation; 83% of our study population had prolactin levels between 25 and 60, and none had galactorrhea.

The strength of this study is the sample size, which is representative of the population with infertility issues, and the fact that women with any type of hypothyroidism and those taking any dopaminergic medication were excluded.

Among the limitations of this study, it can be highlighted that the data were retrospectively collected and only included one national reference center for infertility women in Mexico, which could increase the prevalence. There is no strong evidence in Mexican women with pituitary imaging studies (magnetic resonance imaging or computed tomography), and only three patients had such studies.

Similarly, in the current study, it was observed that women with hyperprolactinemia who had experienced at least one prior pregnancy were more likely to have a history of one or more miscarriages. Chen and Lina conducted a study investigating the treatment of recurrent

miscarriages in women with hyperprolactinemia. The inclusion criteria were women aged 24-40 with idiopathic hyperprolactinemia and a history of 2-4 spontaneous abortions<sup>20</sup> and reported a direct correlation between elevated prolactin levels and the recurrence of miscarriages. In the present study, in women with hyperprolactinemia and secondary infertility, there was a significantly higher prevalence of one or more miscarriages; however, in women with two or more miscarriages, there was a trend toward being higher in the hyperprolactinemia group, but this difference was not significant,  $p = 0.12$ .

There is a controversy regarding whether to treat asymptomatic women with hyperprolactinemia and regular ovulatory cycles, as the cost-benefit relationship has not been well established. Further studies on this matter are needed<sup>20</sup>.

In the future, it is suggested to conduct prospective studies that include imaging studies, as well as the outcomes of infertility treatment and, if applicable, perinatal outcomes in women with hyperprolactinemia.

## Conclusion

This study reveals a notable prevalence of hyperprolactinemia (9.6%) in Mexican women experiencing infertility, particularly in those with secondary infertility who also exhibited a higher incidence of previous miscarriages. This research is the first to document the prevalence of hyperprolactinemia in this specific population.

## Acknowledgments

We thank Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Mexico City.

## Funding

The publication of this research was funded by Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, project 212250-42111.

## Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Ethical disclosures

**Protection of human and animal subjects.** The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

**Confidentiality of data.** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

**Right to privacy and informed consent.** The authors have obtained approval from the Ethics Committee for analysis and publication of routinely acquired clinical data and informed consent was not required for this retrospective observational study.

**Use of artificial intelligence for generating text.** The authors declare that they have not used any type of generative artificial intelligence for the writing of this manuscript, nor for the creation of images, graphics, tables, or their corresponding captions.

## References

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2020;113:533-5.
- Kessler LM, Craig BM, Plosker SM, Reed DR, Quinn GP. Infertility evaluation and treatment among women in the United States. *Fertil Steril.* 2013;100:1025-32.
- Vite Vargas JA, Ortiz Núñez DA, Hernández Marín I, Tovar Rodríguez JM, Ayala AR. Epidemiological analysis of infertility in a Mexican population. *Ginecol Obstet Mex.* 2005;73:360-4.
- Ugwa EA, Ashimi AO, Abubakar MY, Takai IU, Lukman OT, Lawal HA, et al. An assessment of serum prolactin levels among infertile women with galactorrhea attending a gynecological clinic North-West Nigeria. *Niger Med J.* 2016;57:178-81.
- Al-Chalabi M, Bass AN, Alsaman I. Physiology, prolactin. In: StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2024.
- Auriemma RS, Del Vecchio G, Scairati R, Pirchio R, Liccardi A, Verde N, et al. The interplay between prolactin and reproductive system: focus on uterine pathophysiology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:594370.
- Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci.* 2013;6:168-75.
- Lee DY, Oh YK, Yoon BK, Choi D. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:213.e1-5.
- Alpañés M, Sanchón R, Martínez-García MÁ, Martínez-Bermejo E, Escobar-Morreale HF. Prevalence of hyperprolactinaemia in female premenopausal blood donors. *Clin Endocrinol.* 2013;79:545-9.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:273-88.
- Newey PJ, Gorvin CM, Cleland SJ, Willberg CB, Bridge M, Azharuddin M, et al. Mutant prolactin receptor and familial hyperprolactinemia. *N Engl J Med.* 2013;369:2012-20.
- Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med.* 1999;44(12 Suppl):1075-84.
- Salazar-López-Ortiz CG, Hernández-Bueno JA, González-Bárcena D, López-Gamboa M, Ortiz-Plata A, Porias-Cuellar HL, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *Ginecol Obstet Mex.* 2014;82:123-42.
- Bayrak A, Saadat P, Mor E, Chong L, Paulson RJ, Sokol RZ. Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. *Fertil Steril.* 2005;84:181-5.
- Singh S, Pal N, Shubham S, Sarma DK, Verma V, Marotta F, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, current management, and future therapeutics. *J Clin Med.* 2023;12:1454.
- Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, Legro RS, Franks S, Moran LJ, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10:668-80.
- Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D. PCOS and hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clin Med Insights Reprod Health.* 2019;13:1-7.
- Christ JP, Cedars MI. Current guidelines for diagnosing PCOS. *Diagnostics (Basel).* 2023;13:1113.
- Mastnak L, Herman R, Ferjan S, Janež A, Jensterle M. Prolactin in polycystic ovary syndrome: metabolic effects and therapeutic prospects. *Life (Basel).* 2023;13:2124.

20. Chen H, Lina H. Dopamine agonists for preventing future miscarriage in women with idiopathic hyperprolactinemia and recurrent miscarriage history. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD008883.
21. Koyyada A, Orsu P. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: clinical insights. *Tzu Chi Med J.* 2020; 32:312-7.
22. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas MC. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology.* 2019;109:7-19.
23. Maiter D. Mild hyperprolactinemia in a couple: what impact on fertility? *Ann Endocrinol.* 2022;83:164-7.
24. Souter I, Baltagi LM, Toth TL, Petrozza JC. Prevalence of hyperprolactinemia and abnormal magnetic resonance imaging findings in a population with infertility. *Fertil Steril.* 2010;94:1159-62.
25. Valardo E, Cuboni D, Prencipe N, Aversa LS, Sibilla M, Bioletto F, et al. Are prolactin levels efficient in predicting a pituitary lesion in patients with hyperprolactinemia? *Endocrine.* 2024 Jan 9. Epub 2024, ahead of print.
26. van der Ham K, Stekelenburg KJ, Louwers YV, van Dorp W, Schreurs MW, van der Wal R, et al. The prevalence of thyroid dysfunction and hyperprolactinemia in women with PCOS. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1245106.
27. Kyritsi EM, Dimitriadis GK, Angelousi A, Mehta H, Shad A, Mytilinaiou M, et al. The value of prolactin in predicting prolactinoma in hyperprolactinemic polycystic ovarian syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2018;48:e12961.
28. Esmailzadeh S, Mirabi P, Basirat Z, Zeinalzadeh M, Khafri S. Association between endometriosis and hyperprolactinemia in infertile women. *Iran J Reprod Med.* 2015;13:155-60.

# El microquimerismo y la lactancia: un legado inmunológico perdurable de la madre al hijo

Mextli Y. Bermejo-Haro<sup>1,2</sup>, F. Aurora Maldonado-Ibarra<sup>1</sup>, Rodrigo T. Camacho-Pacheco<sup>1,2</sup>,  
M. Ángel Najera-Hernández<sup>1</sup> e Ismael Mancilla-Herrera<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional; <sup>2</sup>Departamento de Infectología e Inmunología, Instituto Nacional de Perinatología. Ciudad de México, México

## Resumen

La interacción entre la madre y el feto durante el embarazo se ha estudiado exhaustivamente. Una de estas interacciones es el microquimerismo, el cual se caracteriza por un intercambio madre-feto de células y material genético. Adicional a la gestación, la madre hereda más células por medio de la lactancia, donde se transfieren biocomponentes (células, anticuerpos y bacterias comensales) que juegan un papel importante en la adaptación del recién nacido al medio. Las consecuencias de este microquimerismo posparto genera beneficios directos en los primeros meses de vida, previniendo enfermedades e infecciones, induciendo tolerancia a moléculas inocuas, así como favoreciendo el entrenamiento inmunitario del recién nacido, con respuestas dirigidas y beneficios en la vida adulta. Es destacable que el microquimerismo materno podría interpretarse como un legado inmunológico en el neonato, el cual es perdurable para algunos de sus componentes y definitorio en el correcto desarrollo de la progenie.

**Palabras clave:** Lactancia. Inmunidad. Microquimerismo.

## Microchimerism and lactation: a long-lasting immunologic legacy from mother to child

### Abstract

The interaction between mother and fetus during pregnancy has been extensively studied. One of these interactions is the microchimerism, which is characterized by a mother-fetus exchange of cells and genetic material. In addition to gestation, the mother inherits more cells through lactation, in which biocomponents (cells, antibodies, and commensal bacteria) that play an important role in the adaptation of the newborn to the environment are transferred. The consequences of this post-partum microchimerism generate direct benefits in the first months of life, preventing diseases and infections, inducing tolerance to innocuous molecules, as well as favoring the immunological training of the newborn, with specialized responses and benefits in adult life. It is noteworthy that maternal microchimerism could be interpreted as an immunological legacy in the neonate, which is lasting for some of its components, and defining in the correct development of the progeny.

**Keywords:** Breastfeeding. Immunity. Microchimerism.

### \*Correspondencia:

Ismael Mancilla-Herrera

E-mail: mahi\_25803@yahoo.com.mx

0187-5337/© 2023. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permaner. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 06-10-2023

Fecha de aceptación: 02-11-2023

DOI: 10.24875/PER.23000026

Disponible en internet: 04-03-2024

Perinatol Reprod Hum. 2024;38(1):19-25

[www.perinatologia.mx](http://www.perinatologia.mx)

## El microquimerismo como una comunicación bidireccional madre-feto

El embarazo es un proceso que implica la armonía en la interacción de componentes maternos y fetales (tales como células y una gran cantidad de moléculas de carácter proteico, lipídico, carbohidratos e incluso material genético), donde ambas partes deben de estar en equilibrio para asegurar un embarazo sano y a término mediante una interfase que controle el intercambio entre los componentes.

Uno de los componentes más intrigantes que componen la interfase es la placenta, un órgano endócrino temporal que se desarrolla durante el embarazo, suministra el oxígeno y nutrientes al feto en crecimiento por el cordón umbilical<sup>1</sup>. Además, se desempeña como barrera física entre la madre y el feto, siendo selectivamente permeable a múltiples sustancias señalizadoras y células que contribuyen a mecanismos tanto de mantenimiento del propio embarazo, como de la salud de la madre y el feto. Interesante, la placenta también permite el paso selectivo de pequeñas cantidades de células maduras y progenitoras en un tráfico bidireccional que favorece el alojamiento de células maternas en el feto y viceversa<sup>2,3</sup>.

Este asentamiento de células de organismos diferentes se denomina quimerismo y fue utilizado por primera vez por Liegeois, quien postuló que es un estado en que un organismo posee dos o más poblaciones diferentes de células genéticamente distintas, aludiendo a las «quimeras» de la mitología griega<sup>4</sup>. El quimerismo puede tener una naturaleza artificial o natural. La primera tiene lugar después de llevar a cabo procedimientos como transfusiones sanguíneas, trasplante de órganos o de médula ósea; siendo capaz de persistir meses o años después de realizado el procedimiento. Mientras tanto para la segunda, el escenario representativo es el materno, que incluye la propia gestación<sup>4-6</sup>. Para este último tipo de transferencia celular se adoptó el término de microquimerismo (agregando el sufijo micro, del griego antiguo que significa pequeño) para definir la presencia de una baja cantidad de células (menos del 1%) de un individuo en el organismo de otro genéticamente diferente debido a la gestación<sup>7</sup>.

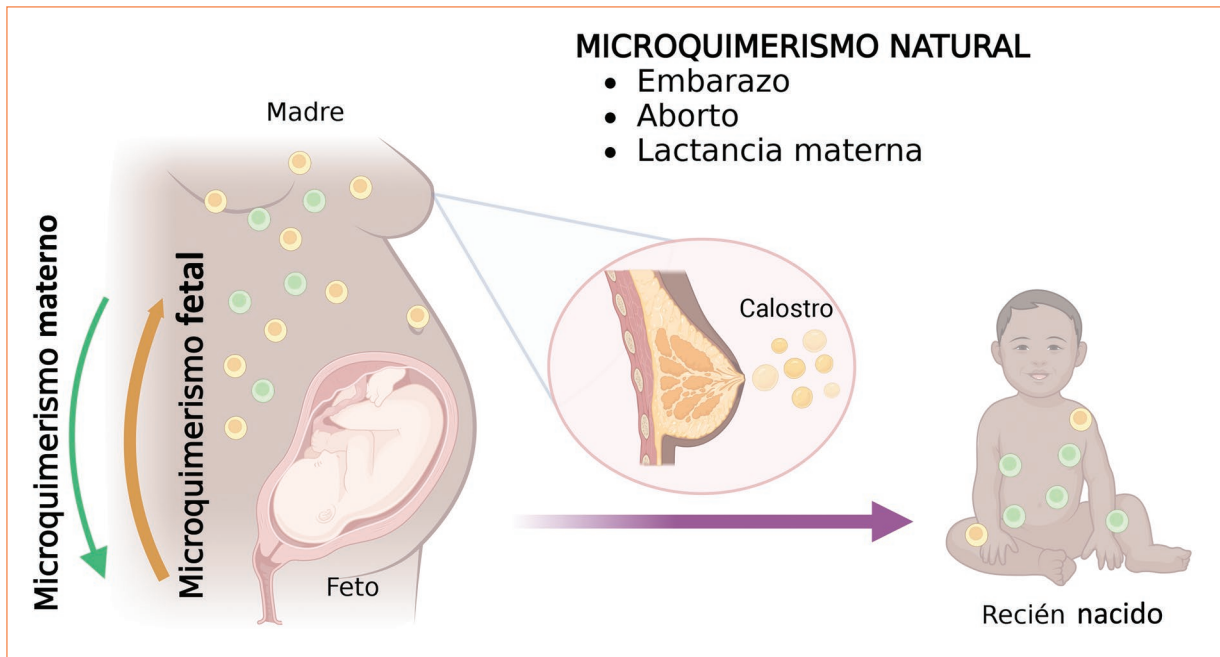
A su vez, esta transferencia de células se manifiesta de dos maneras durante el embarazo para cada una de las entidades. Una es el microquimerismo fetal, en el que se transfieren células y moléculas fetales a la madre<sup>2</sup>. De este tipo de adquisición, se ha encontrado la presencia de ADN fetal en la circulación materna

desde el primer trimestre del embarazo, disminuyendo paulatinamente dos meses después del parto<sup>8,9</sup>. Algunos estudios han mostrado la presencia de células fetales en diferentes órganos maternos como pulmones, bazo, hígado, riñón y corazón durante el embarazo<sup>10,11</sup>. La segunda es el microquimerismo materno, donde la transferencia de células y componentes maternos se establecen en el feto. De igual manera, algunos trabajos han mostrado células quiméricas maternas en órganos como ganglios (estructura celular que forma parte del sistema linfático), intestino, pulmones, bazo y cerebro<sup>12</sup>. Interesantemente, el transporte de células fetales a la circulación de la madre es mayor que el transporte de células de la madre a la circulación fetal, por lo que la madre suele tener mayores índices de microquimerismo que el recién nacido<sup>13</sup>.

Este intercambio de células no es un evento perecedero, ya que se ha logrado rastrear a las células quiméricas en ambos casos. Por lo que el embarazo deja un legado a largo plazo en el que las células quiméricas se han rastreado hasta 27 años después del último parto en las mujeres que parieron y décadas después del nacimiento en la descendencia<sup>14,15</sup>. Mas aún, el microquimerismo puede ser trazado generacionalmente, ya que se han encontrado células con genes de la abuela en la madre y a su vez en el recién nacido<sup>16,17</sup>. La [figura 1](#) muestra un resumen de los tipos de microquimerismo natural materno y fetal.

## La lactancia materna como una forma de microquimerismo materno postparto

Una de las formas más eficaces de garantizar la salud y supervivencia de los recién nacidos e infantes, es por medio de la lactancia materna. Esto debido tanto a sus componentes nutritivos (carbohidratos, lípidos y proteínas)<sup>18</sup>, como biocomponentes (células, anticuerpos y bacteria comensales) que le proveen los elementos necesarios para su desarrollo en los primeros meses de vida<sup>19,20</sup>. Esta transferencia de componentes al recién nacido ha sugerido que la lactancia podría ser una vía para inducir el microquimerismo materno después de la resolución del embarazo. Si bien este tipo de microquimerismo está mediado por la presencia de células y material genético en el neonato, sería imprescindible considerar que existen otros biocomponentes (tales como los anticuerpos y bacterias) que también contribuyen en este fenómeno. A pesar de que algunos de estos componentes son perecederos, como las células, es de importancia considerar que



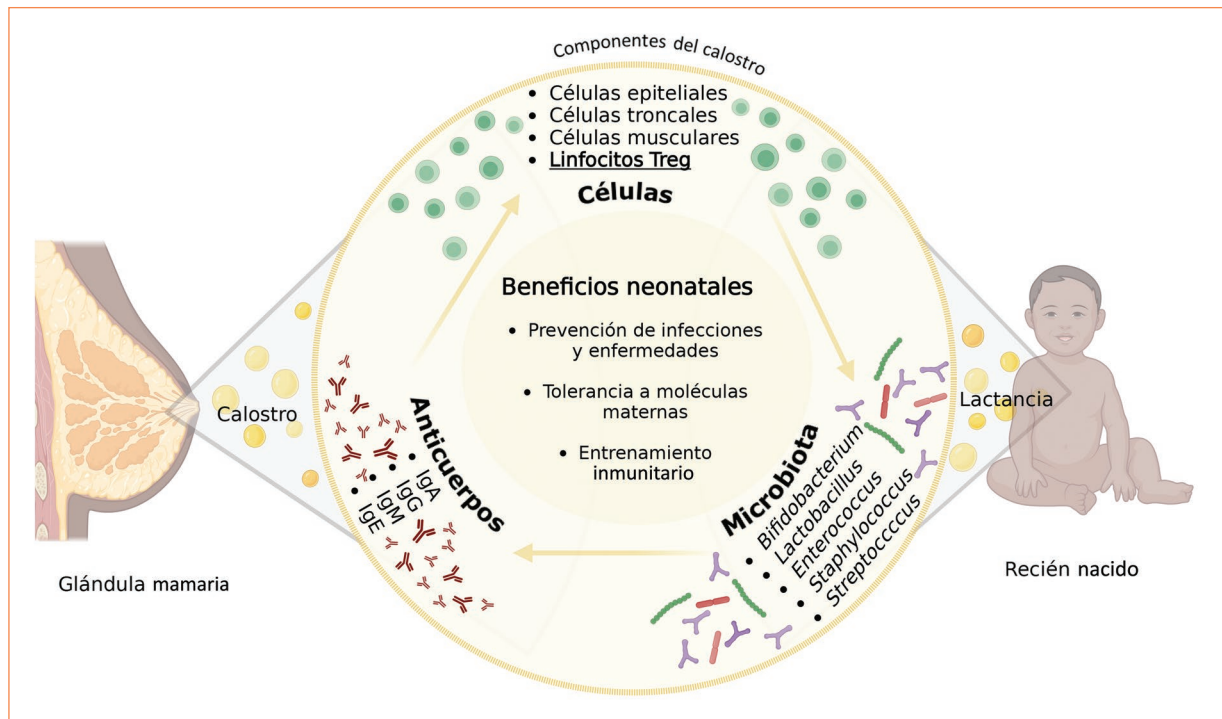
**Figura 1.** Microquimerismo materno fetal. El microquimerismo es un intercambio bidireccional de una baja cantidad de células. El microquimerismo fetal se refiere a la transferencia de células y componentes fetales hacia la madre, mientras que la transferencia de células y componentes maternos hacia el feto se denomina microquimerismo materno. El microquimerismo se origina desde la gestación, así como en el posparto por medio de la lactancia, principalmente mediante el calostro (figura creada en BioRender.com).

inducen respuestas importantes en el recién nacido en tiempos específicos que favorecen respuestas a largo plazo (Fig. 2).

La leche materna es dinámica y sufre cambios en su composición, siendo así que durante los primeros tres a cinco días posteriores al parto se denomina calostro. La composición de esta forma de leche es especial porque proporciona una mayor composición de factores inmunitarios que nutricionales, siendo particularmente rico en anticuerpos, leucocitos (células del sistema inmunitario del cuerpo, ayudan a combatir infecciones y otras enfermedades), bacterias comensales y múltiples moléculas que promueven el desarrollo y maduración de órganos del neonato, incluyendo el tracto gastrointestinal, médula ósea, timo y ganglios, entre otros<sup>21,22</sup>. Después de este periodo, la leche se vuelve más nutritiva y su composición es rica en grasas y con alto contenido energético para el recién nacido<sup>23,24</sup>. En el caso particular de las células presentes en la leche, algunos estudios han mostrado que son capaces de infiltrarse, distribuirse y permanecer en diferentes órganos del recién nacido como una forma de microquimerismo materno posparto<sup>25-27</sup>.

En la leche materna se pueden encontrar una gran variedad de estirpes celulares. Múltiples investigadores han reportado la presencia de células epiteliales, fibroblastos (células que forman tejido conectivo), células troncales (células indiferenciadas, con la capacidad de reproducirse a sí mismas y dar origen a diferentes tipos hematopoyéticos), musculares y leucocitos<sup>28</sup>. Por su capacidad de poseer el entrenamiento inmunológico de la madre, a los investigadores les ha interesado el estudio de los leucocitos. De estos, el bebé ingiere aproximadamente  $10^{10}$  células inmunitarias en cada alimento del calostro, en el que el 5-10% de estas son linfocitos<sup>29,30</sup>. Estas células pueden vivir por largos periodos de tiempo (desde la infancia hasta la vejez) y son capaces de transmitir la denominada memoria inmunitaria (capacidad de responder de una forma más rápida, eficiente, especializada y controlada frente a una segunda o subsecuente reexposición a los patógenos)<sup>31</sup>.

Además de los linfocitos de memoria, mediante la leche se transfieren anticuerpos, principalmente inmunoglobulina (Ig) A. Aunado a los transferidos a través de la placenta IgG, la madre comparte a la descendencia sus experiencias inmunológicas para ayudar al



**Figura 2.** Composición del calostro y sus beneficios. El calostro se encuentra enriquecido con células, anticuerpos y microbiota que en conjunto moldean la salud y respuesta inmunitaria de los lactantes en su vida temprana (figura creada en BioRender.com). Ig: inmunoglobulina; Treg: T reguladores.

recién nacido a enfrentarse al entorno en el que se desarrollará en su vida posparto<sup>32</sup>. La transferencia de este tipo de componentes se denomina inmunidad pasiva. Mientras que los anticuerpos transferidos a través de la placenta al recién nacido representan las experiencias inmunológicas de los múltiples órganos linfoides de la madre (ganglios linfáticos, bazo y mucosa), los anticuerpos que provienen de la leche materna en su mayoría corresponden a aquellos que provienen de las mucosas intestinal y respiratoria<sup>33</sup>. Las respuestas inmunitarias en mucosas inducen un amplio repertorio de subclases de anticuerpos, por lo que la transferencia de estas al recién nacido juega un papel central en la modulación y modelaje de la respuesta inmunitaria neonatal durante los primeros días de vida. Potencialmente, los anticuerpos podrían ser considerados como elementos que participan en el microquimerismo materno, sin embargo es de considerar que no presentan una vida larga en el neonato, llegando a persistir hasta cuatro semanas<sup>34</sup>.

Si bien las células de la madre son el principal elemento en el microquimerismo materno, se ha sugerido que la microbiota transferida en la leche materna también puede ser un elemento en este fenómeno. La

microbiota se encuentra colonizando muchos tejidos y órganos del ser humano, y en la madre se ha caracterizado la abundancia de distintas bacterias comensales (diversidad de géneros) a nivel de intestino, vagina, piel e incluso la placenta y el líquido amniótico. Así mismo, la diversidad de géneros bacterianos en la leche es amplia, y se encuentran bacterias habitualmente presentes en la piel como *Staphylococcus* spp. y *Streptococcus* sp., y aquellas que se encuentran en el intestino como *Enterococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.<sup>35,36</sup>. La presencia de estas bacterias en la leche ha demostrado que la glándula mamaria no es estéril, y más aún, que las bacterias pueden trasladarse, por algún mecanismo aún no demostrado, desde las mucosas intestinales a la mama para su exportación por medio la de leche en algo reconocido como ruta enterolinfática mamaria<sup>37</sup>.

También la abundancia y diversidad de la microbiota se ve modificada durante la maduración de la leche materna. De esta manera, *Lactobacillus* es uno de los géneros bacterianos más común en el calostro, mientras que los géneros *Bifidobacterium*, *Staphylococcus* y *Enterococcus* se mantienen a lo largo de la lactancia<sup>38</sup>. La importancia de la transferencia

de la microbiota por este medio radica en que las bacterias transportadas en la leche colonizarán al recién nacido con las mismas bacterias que la madre posee para ayudar a adaptarlo a las mismas condiciones con las que la madre interactúa con el ambiente<sup>39</sup>.

### **Entrenamiento inmunitario madre-neonato mediado por el microquimerismo de la lactancia**

En los últimos años, diversos trabajos epidemiológicos han mostrado los efectos entre aquellos niños que han sido amamantados respecto a aquellos que reciben otro tipo de alimentación, encontrando que la lactancia en los primeros seis meses de vida previene el desarrollo de enfermedades en la vida temprana, como infecciones gastrointestinales, enterocolitis necrotizante, otitis, alergias, asma, infecciones respiratorias y del tracto genitourinario<sup>29,40,41</sup>. Adicionalmente, estos beneficios pueden ser trazables a largo plazo, con reportes que muestran los efectos protectores de la lactancia frente al desarrollo de diabetes *mellitus*, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y posibles tumores en la infancia, a las que se les asocia una reducción del 64% en su incidencia<sup>42-44</sup>. En las madres la lactancia reduce el riesgo de hemorragias posparto y el riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario, disminuye el riesgo de un segundo embarazo consecutivo hasta en un 2% y hay una retracción del útero y pérdida de peso más rápida<sup>45</sup>.

La protección frente a las enfermedades mencionadas en parte es atribuible al microquimerismo por la lactancia mediado por células, anticuerpos, microbiota (Fig. 2) y muchas otras moléculas maternas. Para que esto ocurra, los biocomponentes deben pasar por diferentes barreras físicas, químicas e inmunitarias del lactante, incluyendo primeramente el sobrevivir a las condiciones del tracto digestivo superior, donde la saliva infantil al reaccionar con la leche materna produce una combinación de metabolitos bioquímicos que promueven la supervivencia de los biocomponentes, protegiéndolos de lesiones por ácido y limitando el crecimiento de patógenos<sup>46,47</sup>. Posteriormente deben cruzar la barrera intestinal, y se sabe que la mucosa intestinal exhibe una alta permeabilidad en la primera semana de vida, lo que favorece la transferencia de inmunidad materna a los bebés para ingresar a la circulación sanguínea<sup>41,48</sup>, distribuyéndose en diferentes tejidos<sup>3</sup>. Además, para evitar el rechazo del sistema inmunitario neonatal, la leche contiene diversas moléculas inmunorreguladoras que mantienen un microambiente de tolerancia inmunológica<sup>49</sup>.

La transferencia de esta inmunidad mediante el microquimerismo ha sido propuesta desde los años 70. En un estudio conducido por laboratorios de Schlesinger, se mostró que en las mujeres positivas para la prueba de la tuberculina, sus células de sangre y de la leche específicamente responden proliferando a los componentes de la vacuna BCG (vacuna de la bacteria *Mycobacterium bovis*, viva atenuada, derivada de un cultivo de bacilos de Calmette y Guérin); y si bien sus bebés no respondían a la misma prueba al nacimiento, lo hacían a la semana cuando eran amamantados por la madre, contrario a las madres negativas a la prueba o aquellas que eran positivas pero no amamantaron a sus bebés<sup>50</sup>. Otro estudio mostró en modelos animales algo similar con respuestas a *Candida albicans* (hongo patógeno) trazables hasta las ocho semanas de edad<sup>26</sup>. Estos datos muestran dos hechos importantes: el primero es que las células presentes en la leche materna poseen las capacidades de responder al entrenamiento inmunológico de la madre y que estas respuestas pueden ser transferidas.

Una de las características que tienen las células de la leche, particularmente los linfocitos, es que poseen algo denominado como fenotipo de memoria y tropismo de mucosas intestinales (preferencia de estancia). Esto hace referencia a que las moléculas que expresan estas células sugieren que son linfocitos inmunológicamente entrenados y que el sitio de donde provienen o se dirigen es el intestino<sup>31,51</sup>. Por lo anterior, se ha sugerido que la transferencia de células de memoria materna por la leche materna contribuye a una respuesta inmunitaria eficiente y especializada a los retos antigénicos a los que el recién nacido se enfrentará en el medio ambiente al cual la madre ha sido expuesta.

Entre los linfocitos especializados, existen las respuestas efectoras y las respuestas supresoras, quienes se encargan de destruir al patógeno o mediar la aceptación de alguna molécula inocua (presentes en bacterias comensales, sustancias ambientales o del propio feto), respectivamente<sup>52</sup>. En nuestro grupo de laboratorio describimos la presencia de un tipo de linfocitos que se encargan de respuestas supresoras llamados linfocitos T reguladores y de acuerdo con sus características medidas, presentan fenotipo de memoria<sup>53</sup>. La presencia de estas células en leche sugiere que la madre, además de transferir células responsivas a patógenos, es capaz de transferir linfocitos que ayudan a suprimir las respuestas a sustancias inocuas que potencialmente provienen de la madre, el ambiente o a las propias bacterias que son transferidas por esta vía<sup>54,55</sup>.



Algunos investigadores han propuesto que el propio microquimerismo materno favorece la generación de respuestas supresoras hacia moléculas de la madre y que después del nacimiento el bebé pueda aceptar las moléculas maternas transferidas por la leche<sup>20</sup>. De esta manera, el microquimerismo materno durante el embarazo y el propiciado por la lactancia pueden ser fundamentales en el desarrollo inmunitario del recién nacido, la reparación/crecimiento del tejido intestinal y la protección frente a enfermedades infecciosas<sup>41</sup>.

Adicional al potencial efecto entrenador que tienen las células del microquimerismo en la progenie, la madre hereda anticuerpos a través de la placenta y mediante la lactancia. Con su limitada vida media, su función no solo radica en facilitar mecanismos de respuestas anti-patógenos preformados a la descendencia, sino que gracias a su diversidad de formas se moldea el sistema inmunitario neonatal de diferentes maneras. Ejemplo de ello es protegiendo a las bacterias comensales del ambiente adverso de las mucosas que colonizarán y descartando a las patógenas. Esto ayuda a inducir respuestas supresoras específicas a moléculas inocuas, atenuando las respuestas inmunitarias a los nuevos microorganismos a los que se expone el recién nacido<sup>56-58</sup>. A su vez, la exposición temprana a las bacterias comensales promueve el desarrollo de órganos y tejidos del recién nacido, como el intestinal, el pulmonar, el cardíaco, el neuronal e incluso el sistema inmunitario<sup>36,59-61</sup>.

## Conclusión

El microquimerismo es una estrategia biológica que, particularmente en humanos y mamíferos, permite la transferencia de información madre-hijo y ayuda a adaptar a la progenie a su entorno. Inmunológicamente, los leucocitos, anticuerpos y microbiota ayudan a responder y proteger al recién nacido, pero también a aceptar sustancias inocuas con las que interaccionará en su medio ambiente. Más allá de la nutrición, todos estos elementos suministrados por el microquimerismo y la lactancia se ha propuesto que son los responsables de proveer beneficios a corto y largo plazo a la descendencia para su adecuado desarrollo.

## Financiamiento

El presente trabajo ha sido financiado por Proyecto INPer No. 2022-1-26.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que sí han utilizado inteligencia artificial generativa, específicamente BioRender en la creación de las figuras.

## Bibliografía

1. About the placenta - role and complications [Internet]. Australian Government, Department of Health and Aged Care; 2023 [consultado: 27/ sep/2023]. Disponible en: <https://www.pregnancybirthbaby.org.au/about-the-placenta>
2. Bracamonte-Baran W, Burlingham W. Non-inherited maternal antigens, pregnancy, and allotolerance. *Biomed J.* 2015;38(1):39-51.
3. Murrieta-Coxca JM, Fuentes-Zacarias P, Ospina-Prieto S, Markert UR, Morales-Prieto DM. Synergies of extracellular vesicles and microchimerism in promoting immunotolerance during pregnancy. *Front Immunol.* 2022;13:837281.
4. Shrivastava S, Naik R, Suryawanshi H, Gupta N. Microchimerism: A new concept. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019;23(2):311.
5. Boyon C, Collinet P, Boulanger L, Rubod C, Lucot JP, Vinatier D. Fetal microchimerism: Benevolence or malevolence for the mother? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158(2):148-52.
6. Galofré JC. Microchimerism in Graves' disease. *J Thyroid Res.* 2012;2012:724382.
7. Eikmans M, van Halteren AGS, van Besien K, van Rood JJ, Drabbe JMM, Claas FHJ. Naturally acquired microchimerism. *Chimerism.* 2014;5(2): 24-39.
8. Thomas MR, Tutschek B, Frost A, Rodeck CH, Yazdani N, Craft I, et al. The time of appearance and disappearance of fetal DNA from the maternal circulation. *Prenat Diagn.* 1995;15(7):641-6.
9. Ariga H, Ohto H, Busch MP, Imamura S, Watson R, Reed W, et al. Kinetics of fetal cellular and cell-free DNA in the maternal circulation during and after pregnancy: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Transfusion.* 2001;41(12):1524-30.
10. Rijnink EC, Penning ME, Wolterbeek R, Wilhelmus S, Zandbergen M, van Duinen SG, et al. Tissue microchimerism is increased during pregnancy: a human autopsy study. *Mol Hum Reprod.* 2015;21(11):857-64.
11. Lissauer DM, Piper KP, Moss PAH, Kilby MD. Fetal microchimerism: the cellular and immunological legacy of pregnancy. *Expert Rev Mol Med.* 2009;11:e33.
12. Wang Z, Ren J, Han Z, Wang J, Gu S, Zhou Y, et al. Foetal microchimerism occurs in pigs. *Cell Prolif.* 2022;55(11).
13. Hyodo M, Samura O, Fujito N, Tanigawa M, Miyoshi H, Fujiwara H, et al. No correlation between the number of fetal nucleated cells and the amount of cell-free fetal DNA in maternal circulation either before or after delivery. *Prenat Diagn.* 2007;27(8):717-21.
14. Adams Waldorf KM, Nelson JL. Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy of pregnancy. *Immunol Invest.* 2008;37(5):631-44.
15. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, Demaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(2):705.

16. Gammill HS, Waldorf KMA, Aydelotte TM, Lucas J, Leisenring WM, Lambert NC, et al. Pregnancy, microchimerism, and the maternal grandmother. *PLoS One*. 2011;6(8):e24101.
17. Karlmark KR, Haddad M El, Donato XC, Martin GV, Bretelle F, Lesavre N, et al. Grandmaternal cells in cord blood. *EBioMedicine*. 2021;74:103721.
18. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: Nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*. 2012;60(1):49-74.
19. Rio-Aige K, Azagra-Boronat I, Castell M, Selma-Royo M, Collado MC, Rodríguez-Lagunas MJ, et al. The breast milk immunoglobulinome. *Nutrients*. 2021;13(6):1810.
20. Camacho-Morales A, Caba M, García-Juárez M, Caba-Flores MD, Viveros-Contreras R, Martínez-Valenzuela C. Breastfeeding contributes to physiological immune programming in the newborn. *Front Pediatr*. 2021;9:744104.
21. Neville MC. Anatomy and physiology of lactation. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48(1):13-34.
22. Hassiotou F, Geddes D. Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. *Clin Anat*. 2013;26(1):29-48.
23. Hamosh M. Bioactive factors in human milk. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48(1):69-86.
24. Czosnykowska-Lukacka M, Królak-Olejnik B, Orczyk-Pawłowicz M. Breast milk macronutrient components in prolonged lactation. *Nutrients*. 2018;10(12):1893.
25. Cabinian A, Sinsimer D, Tang M, Zumba O, Mehta H, Toma A, et al. Transfer of maternal immune cells by breastfeeding: Maternal cytotoxic T lymphocytes present in breast milk localize in the Peyer's patches of the nursed infant. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156762.
26. Ma LJ, Walter B, DeGuzman A, Muller HK, Walker AM. Trans-epithelial immune cell transfer during suckling modulates delayed-type hypersensitivity in recipients as a function of gender. *PLoS One*. 2008;3(10):267.
27. Tuboly S, Bernaáth S. Intestinal absorption of colostral lymphoid cells in newborn animals. *Adv Exp Med Biol*. 2002;503:107-14.
28. Hassiotou F, Geddes DT. Immune cell-mediated protection of the mammary gland and the infant during breastfeeding. *Adv Nutr*. 2015;6(3):267.
29. Chirico G, Marzollo R, Cortinovis S, Fonte C, Gasparoni A. Antifungal properties of human milk. *J Nutr*. 2008;138(9):1801S-1806S.
30. Jin YY, Wei Zhao, Cao RM, Xi Wang, Wu SM, Chen TX. Characterization of immunocompetent cells in human milk of Han Chinese. *J Hum Lact*. 2011;27(2):155-62.
31. Peroni DG, Chirumbolo S, Veneri D, Piacentini GL, Tenero L, Vella A, et al. Colostrum-derived B and T cells as an extra-lymphoid compartment of effector cell populations in humans. *J Matern Neonatal Med*. 2013;26(2):137-42.
32. Hurley WL, Theil PK. Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. *Nutrients*. 2011;3(4):442.
33. Chen K, Magri G, Grasset EK, Cerutti A. Rethinking mucosal antibody responses: IgM, IgG and IgD join IgA. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):427-41.
34. Chase CCL, Hurley DJ, Reber AJ. Neonatal immune development in the calf and its impact on vaccine response. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 2008;24(1):87.
35. Coscia A, Bardanzellu F, Caboni E, Fanos V, Peroni DG. When a neonate is born, so is a microbiota. *Life (Basel)*. 2021;11(2):148.
36. Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol*. 2004;12(3):129-34.
37. Kabat AM, Srinivasan N, Maloy KJ. Modulation of immune development and function by intestinal microbiota. *Trends Immunol*. 2014;35(11):507-17.
38. Khodayar-Pardo P, Mira-Pascual L, Collado MC, Martínez-Costa C. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *J Perinatol*. 2014;34(8):599-605.
39. Kordy K, Gaufin T, Mwangi M, Li F, Cerini C, Lee DJ, et al. Contributions to human breast milk microbiome and enteromammary transfer of *Bifidobacterium breve*. *bioRxiv [Internet]*. 2019 Jul 1 [consultado: 2020 Feb 10];688754. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/688754v1.abstract>
40. Kelishadi R, Farajian S. The protective effects of breastfeeding on chronic non-communicable diseases in adulthood: A review of evidence. *Adv Biomed Res*. 2014;3(1):3.
41. Molés JP, Tuillon E, Kankasa C, Bedin AS, Nagot N, Marchant A, et al. Breastmilk cell trafficking induces microchimerism-mediated immune system maturation in the infant. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(2):133-43.
42. Holm-Delgado MG, Gilman RH, Bern C, Cabrera L, Sterling CR, Black RE, et al. Lack of an adverse effect of Giardia intestinalis infection on the health of Peruvian children. *Am J Epidemiol*. 2008;168(6):647-55.
43. Viehmann L, Eidelman AI, Schanler RJ, Johnston M, Landers S, Noble L, et al. Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*. 2012;129(3):827-41.
44. Padilha M, Danneskiold-Samsøe NB, Breyner A, Hoffmann C, Cabral VP, Iaucci J de M, et al. The human milk microbiota is modulated by maternal diet. *Microorganisms*. 2019;7(11):11.
45. Brown A, Raynor P, Lee M. Maternal control of child-feeding during breast and formula feeding in the first 6 months post-partum. *J Hum Nutr Diet*. 2011;24(2):177-86.
46. Al-Shehri SS, Knox CL, Liley HG, Cowley DM, Wright JR, Henman MG, et al. Breastmilk-saliva interactions boost innate immunity by regulating the oral microbiome in early infancy. *PLoS One*. 2015;10(9):e0135047.
47. Sweeney EL, Al-Shehri SS, Cowley DM, Liley HG, Bansal N, Charles BG, et al. The effect of breastmilk and saliva combinations on the in vitro growth of oral pathogenic and commensal microorganisms. *Sci Rep*. 2018;8(1):1-9.
48. Saleem B, Okogbule-Wonodi AC, Fasano A, Magder LS, Ravel J, Kapoor S, et al. Intestinal barrier maturation in very low birthweight infants: Relationship to feeding and antibiotic exposure. *J Pediatr*. 2017;183:31-36.e1.
49. Dawod B, Marshall JS. Cytokines and soluble receptors in breast milk as enhancers of oral tolerance development. *Front Immunol*. 2019;10:16.
50. Schlesinger JJ, Covelli HD. Evidence for transmission of lymphocyte responses to tuberculin by breast-feeding. *Lancet*. 1977;2(8037):529-32.
51. Gourley TS, Wherry EJ, Masopust D, Ahmed R. Generation and maintenance of immunological memory. *Semin Immunol*. 2004;16(5):323-33.
52. Abbas A, Lichtman AH, and Pillai S. Activación de los linfocitos T. En: Abbas A, Lichtman AH y Pillai S, editores. *Cellular and Molecular Immunology*. Novena ed. Filadelfia: Elsevier; 2018. p. 217-233.
53. Murphy K, Weaver C, and Janeway C. Inmunidad mediada por linfocitos T. En: Travers P, Walport M, Janeway C, editores. *Janeway's Immunobiology*. Novena ed. Nueva York: Garland Science; 2017. p. 345-398.
54. Cérbulo-Vázquez A, Hernández-Peláez G, Arriaga-Pizano LA, Bautista-Pérez P, Romero-Venado J, Flores-González JC, et al. Characterization of CD127- CD25+ Treg from human colostrum. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(2):e12806.
55. Wirt DP, Adkins LT, Palkowetz KH, Schmalstieg FC, Goldman AS. Activated and memory T lymphocytes in human milk. *Cytometry*. 1992;13(3):282-90.
56. Lathrop SK, Bloom SM, Rao SM, Nutsch K, Lio CW, Santacruz N, et al. Peripheral education of the immune system by colonic commensal microbiota. *Nature*. 2011;478(7368):250-4.
57. Koch MA, Reiner GL, Lugo KA, Kreuk LSM, Stanbery AG, Ansaldo E, et al. Maternal IgG and IgA antibodies dampen mucosal T helper cell responses in early life. *Cell*. 2016;165(4):827-41.
58. Rogier EW, Frantz AL, Bruno MEC, Wedlund L, Cohen DA, Stromberg AJ, et al. Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(8):3074-9.
59. Hart AL, Lammers K, Brigidi P, Vitali B, Rizzello F, Gionchetti P, et al. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut*. 2004;53(11):1602-9.
60. Strauch UG, Obermeier F, Grunwald N, Gürster S, Dunger N, Schultz M, et al. Influence of intestinal bacteria on induction of regulatory T cells: Lessons from a transfer model of colitis. *Gut*. 2005;54(11):1546-52.
61. Ramanan D, Sefik E, Galván-Peña S, Wu M, Yang L, Yang Z, et al. An immunologic mode of multigenerational transmission governs a gut Treg setpoint. *Cell*. 2020;181(6):1276-1290.e13.

## Mecanismos moleculares del desarrollo temprano de embriones 45,X0 (síndrome de Turner)

Beatriz A. Espinosa-Ahedo

Laboratorio de Andrología, Centro de Diagnóstico en Fertilidad y Especialidades de la mujer (CEDIFEM), Ciudad de México, México

### Resumen

El síndrome de Turner (ST) es causado por la ausencia del segundo cromosoma sexual, dando lugar a individuos con fenotipo femenino. Se presenta en 1/2,500 recién nacidas vivas y se estima que solo el 1% de los embriones con ST logran llegar al término de su gestación. Estas pacientes presentan baja estatura, infertilidad, enfermedades cardíacas, renales y autoinmunes. Estudios han revelado alteraciones celulares y moleculares que explican la alta mortalidad en la etapa prenatal, complicaciones obstétricas y comorbilidades en estas pacientes. El objetivo de este estudio fue revisar el conocimiento actual sobre el desarrollo de embriones con ST y su impacto en la salud de las pacientes. Se consideró la literatura científica actualizada. Se han reportado diversas alteraciones celulares y moleculares en etapas prenatales en embriones con ST que impactan en la salud de estas pacientes. La comprensión de estos mecanismos nos permitirá brindar una mejor atención obstétrica que se verá reflejada hasta la vida adulta de estas.

**Palabras clave:** Síndrome de Turner. Desarrollo embrionario. Aborto.

### Molecular mechanisms of early development of 45,X0 embryos (Turner syndrome)

#### Abstract

Turner syndrome (TS) is caused by the absence of the second sex chromosome, giving rise to individuals with a female phenotype. It occurs in 1/2,500 live newborns, and it is estimated that only 1% of embryos with TS manage to reach the end of their gestation. These patients have short stature, infertility, cardiac, renal, and autoimmune diseases. Studies have revealed cellular and molecular alterations that explain the high mortality in the prenatal stage, obstetric complications, and comorbidities. The objective of this study was to review the current knowledge about the development of embryos with TS and its impact on the health of patients. The updated scientific literature was reviewed. Various cellular and molecular alterations have been reported in prenatal stages in embryos with TS, which have an impact on the health of these patients. The understanding of these mechanisms will allow us to provide better obstetric care that will be reflected until their adult life.

**Keywords:** Turner syndrome. Embryonic development. Abortion.

#### Correspondencia:

Beatriz A. Espinosa-Ahedo  
E-mail: baea\_33@hotmail.com

Fecha de recepción: 04-05-2023  
Fecha de aceptación: 04-03-2024  
DOI: 10.24875/PER.23000009

Disponible en internet: 03-04-2024  
Perinatol Reprod Hum. 2024;38(1):26-30  
www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2024. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permaner. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El síndrome de Turner (ST) es causado por una monosomía del cromosoma X, cuya fórmula cromosómica más frecuente es 45,X y todos los individuos presentan fenotipo femenino; fue descrito en 1938 por el endocrinólogo Henry Turner<sup>1</sup>, posteriormente Ford et al. asociaron el ST con la ausencia del segundo cromosoma sexual en 1959<sup>2</sup>, se presenta en 1/2,500 recién nacidas vivas<sup>3</sup> y entre las características más comunes se encuentran talla baja, disgenesia gonadal, cardiopatías, infertilidad y nefropatías<sup>4</sup>. Se calcula que el 3% de los embriones tienen ST y que solo el 1% de estos embriones logra sobrevivir; por otro lado, alrededor del 50% de las pacientes con este síndrome son mosaicos, lo que sugiere que la supervivencia de los fetos con cariotipo 45,X es incluso menor al 1%<sup>5</sup>.

El mejor entendimiento de estos mecanismos puede mejorar la atención de estas pacientes desde etapas muy tempranas, mejorando también su calidad de vida, ya que las alteraciones celulares y moleculares observadas durante la etapa prenatal tienen un impacto en su salud hasta la vida adulta (además del alto porcentaje de aborto).

## Alteraciones prenatales

En un estudio realizado por Surerus et al. se analizaron varias características ultrasonográficas en fetos con cariotipo 45,X donde se observó que el 62.2% de ellos presentó alteraciones cardíacas y una translucencia nucal más elevada con respecto a los fetos que no tenían alteraciones cardíacas<sup>6</sup>. Con relación a lo anterior, se ha observado una mayor prevalencia de higroma quístico en embriones con alteraciones cromosómicas, incluido el ST, así como una mayor relación entre el ancho del higroma quístico con el diámetro biparietal en fetos con alteraciones cromosómicas, lo que, a su vez, sirve como predictor de muerte fetal en estos casos<sup>7</sup>.

Por su parte, Álvarez-Nava et al. demostraron que los fetos con ST presentaron niveles elevados de alfa-fetoproteína ( $\alpha$ -FP) y de gonadotropina coriónica humana durante el segundo trimestre de gestación, lo cual también se asoció con un mayor riesgo de muerte fetal<sup>8</sup>. En otro estudio se observó que niveles elevados de  $\alpha$ -FP se asocian con mayor riesgo de complicaciones obstétricas como preeclampsia, retraso en el crecimiento intrauterino, parto prematuro, muerte fetal y aborto espontáneo<sup>9</sup>; lo cual puede contribuir a las complicaciones obstétricas observadas en el ST.

## Alteraciones del ciclo celular

También se ha reportado un ciclo celular más prolongado en células con cariotipo 45,X, lo cual provocaría una disminución en el número de células en algunos tejidos durante la organogénesis y, a su vez, esto tendrá consecuencias fenotípicas en estas pacientes tanto en etapas tempranas embrionaria y fetal, como neonatal, pediátrica, adolescente y adulta<sup>10</sup>.

Lo anterior se fundamenta en la presencia de genes asociados a la regulación ciclo celular en el cromosoma X; por ejemplo, en humanos el gen *HCFC1* (*Host Cell Factor C1*) se encuentra en la región Xq28, cuyos transcritos se expresan abundantemente en los tejidos placentarios y fetales, por lo que se sugiere que participa en la proliferación celular favoreciendo el paso por la fase G1, asegurando una correcta citocinesis durante la fase M; así, la haploinsuficiencia de este gen prolongaría el ciclo celular de las células 45,X<sup>11</sup>.

## Modificaciones en la expresión genética

Al comparar la expresión genética de los genes *VGLL1*, *GATA3*, *STS*, *PAPPA2* y *CSF2RA* en placentas con cariotipo 46,XX se observó que dichos genes se expresaron al menos cinco veces más con respecto al mismo tejido con cariotipo 45,X; los resultados sugieren que la haploinsuficiencia de estos genes altera la placentación y podría explicar la alta mortalidad del ST en etapa prenatal<sup>5</sup>. De los genes antes mencionados, *GATA3* está implicado en el desarrollo embrionario, ya que se expresa en el trofotodermo de embriones mamíferos tempranos, jugando un papel crucial en el desarrollo de estos y su regulación a la baja (como demostraron Urbach y Benvenisty), en embriones de ratón previo a la implantación disminuye la expresión de *Cdx2*, lo que inhibe la transición de mórula a blastocisto<sup>12,13</sup>. Mientras que en estudios realizados en células troncales pluripotentes inducidas con ST se reafirmó una disminución en la expresión de los genes *CSF2RA* y *PPP2R3B*, el gen *CSF2RA* es un gen pseudoautosómico que codifica para una subunidad del receptor del factor estimulante de granulocitos y macrófagos, el cual es esencial para el desarrollo de la placenta<sup>14</sup>; estos resultados coinciden con los de Urbach y Benvenisty en que una menor expresión de este gen produce una placentación inadecuada que puede ser responsable, al menos parcialmente, del alto porcentaje de abortos en estos embriones.

Se sabe que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) tiene efecto específico para el endotelio

e interviene en la señalización implicada en la transformación embrionaria endocárdica a mesenquimatosa en las almohadillas endocárdicas; la sobreexpresión de VEGF durante el desarrollo fetal está asociada a hidropesía fetal y defectos cardíacos congénitos (los cuales se observan en fetos con ST), por lo que se ha hipotetizado que el exceso de este factor de crecimiento produce algunas características observadas en las pacientes con ST como baja estatura y disgenesia gonadal, y que si pudiera limitarse el exceso de VEGF en etapa prenatal probablemente se podría disminuir la expresión fenotípica del ST<sup>15</sup>.

En registros de nacimiento de 74 pacientes con diferentes variantes de ST, se observó que cuando solo existía una copia del gen *SHOX* (*Short Stature Homeobox*) ubicado en la región pseudoautosómica de los cromosomas sexuales, la incidencia de retraso en el crecimiento intrauterino era mucho mayor que cuando existían dos copias de este mismo gen en otras variantes del ST, con una incidencia del 39 y 1% respectivamente; lo cual sugiere que la presencia del gen *SHOX* en ambos cromosomas sexuales influye en el desarrollo intrauterino<sup>16</sup>.

Como ya se mencionó, las pacientes con ST tienen mayor riesgo de presentar alteraciones cardíacas, lo cual es un factor de riesgo de muerte temprana en estas pacientes y se estima que el 30% de las mujeres con ST presenta válvula aórtica bicúspide. Esto podría estar condicionado por las diferencias en la expresión génica<sup>17</sup>.

En un estudio que se hizo para evaluar la expresión genética en líquido amniótico de fetos con ST vs. fetos femeninos euploides durante el segundo trimestre de gestación se observaron diferencias importantes en la expresión de genes, por ejemplo: el gen del factor nuclear de células T activadas 3 (*NFATC3*, por sus siglas en inglés) mostró una sobreexpresión en las muestras con ST con respecto a los controles, anteriormente esto ha sido asociado a coartación de aorta e hipertensión, lo cual ha sido asociado a este síndrome; de igual forma, el gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad (*LDLR*, por sus siglas en inglés) también mostró una sobreexpresión, lo cual ha sido asociado anteriormente a hiperlipidemia. Estos resultados podrían estar relacionados con mayores niveles de LDL en pacientes con ST en comparación con los controles; por otra parte, se observó una sobreexpresión del gen de la proteína de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina 5 (*IGFBP5*), el cual está asociado a una relación deteriorada entre osteoblasto/osteoclasto, aumentando la senescencia celular, además, ratones

transgénicos que sobreexpresan este gen presentan inhibición del crecimiento, mayor mortalidad neonatal e infertilidad femenina. Por lo anterior, dichos genes son buenos candidatos para seguir estudiando su posible relación con el fenotipo del ST<sup>18</sup>.

En el tema reproductivo, se ha observado una apoptosis acelerada en ovocitos de fetos con ST y se estima que hay un 70% de ovocitos apoptóticos en ovarios cariotipo 45,X a las 20 semanas de gestación<sup>19</sup>. Se han asociado diversos genes de los cromosomas sexuales con esta disminución de ovocitos en fetos con ST, como por ejemplo el gen de la proteína monogénica ósea 15 (*BMP15* por sus siglas en inglés) que se encuentra en el brazo corto del cromosoma X, el cual está involucrado en el desarrollo folicular; el gen del componente 1 del receptor de membrana de progesterona (*PGRMC1* por sus siglas en inglés) y se ha relacionado con la señalización de la progesterona, por lo que su haploinsuficiencia podría estar relacionada con la falla ovárica prematura<sup>20</sup>.

### Polimorfismos de un solo nucleótido asociados al síndrome de Turner

Aunado a lo anterior, se ha reportado la presencia de diversos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) con mayor frecuencia en mujeres con ST con respecto a mujeres 46,XX, que también podrían participar en el fenotipo de las pacientes.

En un estudio realizado en Brasil, se evaluaron cinco polimorfismos asociados al gen del receptor de estrógeno 1 (*RE1*): rs543650, rs1038304, rs2046210, rs2234693 y rs9340799, de los cuales se observó que las pacientes homocigotas del rs2234693 y/o para el haplotipo GCG se asocia con la densidad mineral ósea del cuello femoral interior y la cadera total, por lo que los autores consideran que la identificación de polimorfismos relacionados con los estrógenos pueden contribuir a la individualización del tratamiento de pacientes con ST<sup>21</sup>. En otro estudio brasileño se encontró con mayor frecuencia el polimorfismo C1858T del gen *PTPN22* (asociado a enfermedades autoinmunes tiroideas) en su población con ST con respecto a mujeres sanas<sup>22</sup>; sin embargo, en población mexicana no se observó esta diferencia, pero sí una mayor frecuencia del polimorfismo rs2305767 en el gen de la miosina 9 (*MYO9B*) en pacientes con ST que en mujeres sanas; dicho polimorfismo está asociado a enfermedad celíaca y enfermedades intestinales inflamatorias<sup>23</sup>, también en México se observó una asociación significativa entre la variante rs9536282 del gen de la membrana

de *Klotho (KL)* y la malformación renal, lo mismo entre el polimorfismo rs4646536 del gen del citocromo P450, familia 27 subfamilia 27 miembro 1 (*CYP27B1*, por sus siglas en inglés) y una baja densidad mineral ósea, los autores también identificaron interacciones gen-gen entre las variantes de los genes *KL*, *CYP27B1* y el gen de receptor de vitamina D (*VDR*, por sus siglas en inglés) asociados al metabolismo de la vitamina D y a una densidad mineral ósea baja en pacientes con ST<sup>24</sup>. Es importante resaltar que si bien estos polimorfismos pueden variar entre poblaciones, como en el caso del gen *PTPN22* entre población con ST brasileña vs. mexicana, pueden influir en las diferencias fenotípicas observadas en las mujeres con ST y podrían ser referencia para personalizar el tratamiento en estas pacientes en cuanto al desarrollo de enfermedades autoinmunes en la edad adulta.

## Discusión

De acuerdo con la información reportada hasta el momento, es posible que uno o varios de los mecanismos descritos participen simultáneamente en la alta letalidad de los embriones con ST, lo cual permite entender los mecanismos moleculares que explican las complicaciones obstétricas observadas en estos embarazos y que tienen consecuencias hasta la vida adulta de estas pacientes. Y más importante aún, mediante el estudio del desarrollo de los embriones con ST también se podrán conocer los mecanismos moleculares que permiten que el 1% de los embriones con cariotipo 45,X lleven a término su gestación y en un futuro mejorar la atención que reciben los embarazos con diagnóstico de ST para aminorar las comorbilidades presentadas por estas pacientes, mejorando así su calidad y expectativa de vida.

Es interesante destacar que muchos de los genes involucrados en el fenotipo del ST no están presentes en los cromosomas sexuales, por lo que el estudio de estos casos podrá brindar información sobre cómo interactúan los genes a pesar de encontrarse en diferentes cromosomas y que la alteración en la expresión de estos influye en la alta variabilidad en el fenotipo que presentan estas pacientes. También hay que resaltar la presencia de diferentes polimorfismos que, en conjunto con la ausencia del segundo cromosoma sexual y las modificaciones epigenéticas, también influyen en el cuadro clínico que presentan estas pacientes.

En un estudio realizado en México se observó un alto nivel educativo en adultas con ST, ya que el 41% de las adultas mayores de 25 años habían concluido una carrera universitaria (a pesar del alto ausentismo

escolar debido al tratamiento), en contraste con el 12.8% en población femenina a nivel nacional<sup>25</sup>, resultados similares se observaron también en población estadounidense, donde se observó que el 33% de las adultas con ST tiene título universitario y el 10% estudió un posgrado<sup>26</sup>. Lo cual indica que cuando son atendidas adecuadamente pueden integrarse a la sociedad, es por esto que una detección oportuna y un tratamiento adecuado en etapas tempranas puede ayudar a mejorar su calidad y expectativa de vida. De ahí la importancia de seguir estudiando los mecanismos que producen las comorbilidades asociadas al ST, con la finalidad de mejorar la atención que reciben estas pacientes, incluso desde la etapa prenatal, lo cual tendrá un impacto positivo en su vida en todos los aspectos.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** La autora declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** La autora declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** La autora declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** La autora declara que no ha utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*. 1938;23(5):566-74.
2. Ford CE, Jones KW, Polani PE, de Almeida JC, Briggs, JH. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet*. 1959;(7075):711-3.
3. Pinsker JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin. Endocrinol Metab*. 2012;97(6):E994-E1003.
4. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(2):147-58.

5. Urbach A, Benvenisty N. Studying early lethality of 45,XO (Turner's syndrome) embryos using human embryonic stem cells. *PLoS One*. 2009;4(1):e4175.
6. Surerus E, Huggon IC, Allan LD. Turner's syndrome in fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(3):264-7.
7. Shimura M, Ishikawa H, Nagase H, Mochizuki A, Sekiguchi F, Koshimizu N, et al. Predicting the intrauterine fetal death of fetuses with cystic hygroma in early pregnancy. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2018;58(5):167-70.
8. Alvarez-Nava F, Soto M, Lanes R, Pons H, Morales-Machin A, Bracho A. Elevated second-trimester maternal serum  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and amniotic fluid alpha-fetoprotein as indicators of adverse obstetric outcomes in fetal Turner syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(12):1891-8.
9. Ayyash M, Keerthy M, Roberson J, Shaman M. Recurrence rate for isolated elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels and pregnancy outcomes. *Gen Test Mol Biomarkers*. 2022;26(9):443-8.
10. Álvarez-Nava F, Soto-Quintana M. The hypothesis of the prolonged cell cycle in Turner syndrome. *J Dev Biol*. 2022;10(2):16.
11. Julien E, Herr W. Proteolytic processing is necessary to separate and ensure proper cell growth and cytokinesis functions of HCF-1. *EMBO J*. 2003;22(10):2360-9.
12. Home P, Ray S, Dutta D, Bronshteyn I, Larson M, Paul S. GATA3 is selectively expressed in the trophoblast of peri-implantation embryo and directly regulates Cdx2 gene expression. *J Biol Chem*. 2009;284(42):28729-37.
13. Home P, Kumar RP, Ganguly A, Saha B, Milano-Foster J, Bhattacharya B, et al. Genetic redundancy of GATA factors in the extraembryonic trophoblast lineage ensures the progression of preimplantation and postimplantation mammalian development. *Development*. 2017;144(5):876-88.
14. Li W, Wang X, Fan W, Zhao P, Chan YC, Chen S, et al. Modeling abnormal early development with induced pluripotent stem cells from aneuploid syndromes. *Hum Mol Genet*. 2012;21(1):32-45.
15. Brandenburg H, Steegers EA, Gittenberger-de Groot AC. Potential involvement of vascular endothelial growth factor in pathophysiology of Turner syndrome. *Med Hypotheses*. 2005;65(2):300-4.
16. Yaegashi N, Uehara S, Ogawa H, Hanew K, Igarashi A, Okamura K, et al. Association of intrauterine growth retardation with monosomy of the terminal segment of the short arm of the X chromosome in patients with Turner's syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;50(4):237-41.
17. Gutierrez J, Davis BA, Nevenon KA, Ward S, Carbone L, Maslen CL. DNA methylation analysis of Turner syndrome BAV. *Front Genet*. 2022;13:872750.
18. Massingham LJ, Johnson KL, Scholl TM, Slonim DK, Wick HC, Bianchi DW. Amniotic fluid RNA gene expression profiling provides insights into the phenotype of Turner syndrome. *Hum Genet*. 2014;133(9):1075-82.
19. Modi DN, Sane S, Bhartiya D. Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads. *Mol Hum Reprod*. 2003;9(4):219-25.
20. Fukami M. Ovarian dysfunction in women with Turner syndrome. *Front Endocrinol*. 2023;14:1160258.
21. Scalco R, Trarbach E, Albuquerque EVA, Homma TK, Inoue-Lima TH, Nishi MY, et al. ESR1 polymorphism (rs2234693) influences femoral bone mass in patients with Turner syndrome. *Endocr Connect*. 2019;8(11):1513-9.
22. Bianco B, Verreschi IT, Oliveira KC, Guedes AD, Galera BB, Galera MF, et al. PTPN22 polymorphism is related to autoimmune disease risk in patients with Turner syndrome. *Scand J Immunol*. 2010;72(3):256-9.
23. Villanueva-Ortega E, Ahedo B, Fonseca-Sánchez MA, Pérez-Durán J, Garibay-Nieto N, Macías-Galaviz MT, et al. Analysis of PTPN22, ZFAT and MYO9B polymorphisms in Turner Syndrome and risk of autoimmune disease. *Int J Immunogenet*. 2017;44(4):153-7.
24. Barrientos-Rios R, Frias S, Velázquez-Aragón JA, Villaroel CE, Sánchez S, Molina B, et al. Low bone mineral density and renal malformation in Mexican patients with Turner syndrome are associated with single nucleotide variants in vitamin D-metabolism genes. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(9):772-6.
25. Domínguez Hernández C, Torres Morales A, Álvarez Hernández L, López-Collada VR, Murguía-Peniche T. Síndrome de Turner: experiencia con un grupo selecto de población mexicana. *Bol Med. Hosp Infant Mex*. 2013;70(6):467-76.
26. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev*. 2002;23(1):120-40.