

Expresión génica diferencial en la endometriosis y su impacto en los trastornos de la fertilidad. Perspectiva terapéutica integrativa de la Medicina Tradicional China y la Medicina Occidental

Differential gene expression in endometriosis and its impact on fertility disorders. An integrative therapeutic perspective of Traditional Chinese and Western Medicine

Celia Buitrago Rodríguez
Genetista y profesional de la MTC

RESUMEN

La endometriosis es una enfermedad ginecológica que afecta aproximadamente al 10 % de las mujeres y niñas en edad reproductiva en todo el mundo, y se define por el crecimiento extrauterino de células similares al endometrio, causando dolor crónico e infertilidad hasta en el 50 % de las mujeres que padecen la enfermedad.

Dado que la fisiopatología de la endometriosis es multifactorial y muestra una clara desregulación epigenética (principalmente en la metilación), un enfoque multidisciplinario para conseguir un diagnóstico precoz, y un tratamiento coordinado, pueden mejorar el pronóstico reproductivo de la paciente. En este sentido, la Medicina Tradicional China (MTC) ha demostrado su eficacia reduciendo la recurrencia y las reacciones adversas del tratamiento hormonal. Además, estudios recientes están demostrando que la MTC puede ser una buena alternativa como intervención terapéutica dirigida a la metilación del ADN, debido a su carácter de múltiples objetivos, acciones y componentes.

Así, en esta revisión se cuestiona en qué manera pueden revertirse significativamente las posibles marcas epigenéticas aberrantes en el endometrio de mujeres con endometriosis, tras el tratamiento con MTC. En base a lo expuesto, el objetivo principal de este trabajo es determinar si podrían existir diferencias en la metilación del tejido endometrial, antes y después de la terapia con MTC. De esta forma, el estudio

Correspondencia: Celia Buitrago Rodríguez
celiabuitrago.acup@gmail.com
SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: fertilidad@editorialmedica.com

de estos posibles cambios podría contribuir a explicar el papel regulador de la homeostasis de la MTC, y ayudar a establecer un abordaje integrativo de la infertilidad en la endometriosis.

Palabras clave: *Endometriosis, zheng jia, epigenética.*

SUMMARY

Endometriosis is a gynecological disease that affects approximately 10% of women and girls of reproductive age worldwide and is defined by the extrauterine growth of endometrial-like cells, causing chronic pain and infertility in up to 50% of women suffering from the disease.

Since the pathophysiology of endometriosis is multifactorial and shows a clear epigenetic dysregulation (mainly in methylation), a multidisciplinary approach to achieve an early diagnosis, and a coordinated treatment, can improve the patient's reproductive prognosis. In this regard, Traditional Chinese Medicine (TCM) has demonstrated its effectiveness in reducing recurrence and adverse reactions from hormonal treatment. In addition, recent studies are showing that TCM may be a good alternative as a therapeutic intervention targeting DNA methylation, due to its multi-target, action and components. Thus, this review questions how possible aberrant epigenetic marks in the endometrium of women with endometriosis can be significantly reversed after TCM treatment.

Based on the above, the main objective of this work is to determine whether there could be differences in endometrial tissue methylation before and after TCM therapy. In this way, the study of these possible changes could contribute to explain the regulatory role of TCM homeostasis, and help to establish an integrative approach to infertility in endometriosis.

Key words: *Endometriosis, zheng jia, epigenetic.*

INTRODUCCIÓN

Endometriosis según la Medicina Occidental (MOOC) y MTC, e infertilidad asociada.

La endometriosis (EM) es una enfermedad que afecta aproximadamente al 10 % (190 millones) de las mujeres y niñas en edad reproductiva en todo el mundo (1).

El trastorno se caracteriza por el crecimiento fuera del útero de un tejido similar al revestimiento de este órgano (2). Dicho crecimiento provoca una reacción inflamatoria crónica, que puede dar lugar a la formación de tejido cicatricial dentro de la pelvis y otras partes del cuerpo, derivando en sintomatología relacionada con el dolor y la infertilidad (2). Ésta última, debido sobre todo al daño en órganos reproductores, sitúa a la endometriosis como causa entre el 25 y 50 %, de las mujeres con problemas de fertilidad, según la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva (ASRM) (3).

Las ubicaciones extrauterinas incluyen, entre otras, ovarios, trompas de Falopio, peritoneo pélvico, tracto gastrointestinal, vejiga, tabique rectovaginal y, con menos frecuencia, el pericardio y la pleura (4). De esta forma, dependiendo de la localización, pueden presentarse síntomas variados relacionados fundamentalmente con el dolor, como dismenorrea, dispareunia profunda y dolor pélvico crónico, además de disuria, urgencia miccional, así como pujos, tenesmos, diarreas y defecación dolorosa, disnea o inflamación de tejidos blandos (4).

En Medicina Tradicional China (MTC) no se recoge un registro que hable propiamente de la EM, por lo que la enfermedad, como tal, no existe en los textos clásicos. Sin embargo, de acuerdo a los signos y síntomas que presenta, puede integrarse en denominaciones tradicionales como Tong Jing (dismenorrea), Zheng Jia (masas), Bu Yun (infertilidad), Yue Jing Shi Tiao (irregularidad menstrual) y Jing Xin Fa Re (fiebre menstrual). Aunque, por su manifestación clínica principal, se puede considerar en MTC, como Zheng Jia.

El término Zheng Jia se registró por primera vez en el “*Huangdi Nèi Jīng*”, Tratado de Medicina Interna del Emperador Amarillo, escrito o compilado al final de la dinastía Han, entre el siglo I y II (a.n.e.), siendo el primer gran sumario de la Medicina China.

Posteriormente el “*Jin Gui Yao Lue Fang Lun*” (Prescripciones Esenciales de la Cámara Dorada), escrito por el médico Zhang Ji (150-219) durante la dinastía Han (206 a.n.e.-220 d.n.e), discute en detalle que el dolor en el abdomen bajo, la masa abdominal y el sangrado vaginal irregular eran las principales manifestaciones clínicas de Zheng Jia. Por ello, dicha manifestación, como enfermedad ginecológica, generalmente se refiere a la aglomeración en el abdomen inferior femenino acompañada de distensión abdominal, dolor, sangrado vaginal y otros síntomas.

Por otro lado, según la diferenciación de síndromes, traducido a veces como “patrón de diagnóstico”, la endometriosis pertenece al síndrome de estasis, que conduce a la pérdida de regulación de las funciones de los órganos, al daño en los meridianos Chong y Ren (que parten del útero), y a la pérdida de armonía entre Qi (energía) y Xue (sangre). Las causas de este desequilibrio parten, principalmente, de la insuficiencia de Riñón, la humedad-calor, el frío, y el estancamiento de Qi. De esta forma, la sangre se estanca y se acumula formando las masas (Zheng Jia) en el abdomen inferior, dando lugar a la patología. Y la estasis de Xue da lugar a la falta de circulación en los meridianos y colaterales, produciendo síntomas como la dismenorrea. Finalmente se dará lugar al bloqueo de la red de vasos sanguíneos del útero y a que ambos Jing (Cielo Anterior y Posterior) no puedan combinarse dando lugar a la infertilidad.

Antecedentes y abordaje integrativo actual de la infertilidad en el entorno de la endometriosis

El abordaje de la infertilidad derivada de la endometriosis depende de varios factores, tales como la edad, el factor masculino (esperma), la función tubárica, el estadio de la enfermedad y, sobre todo, la presencia del dolor pélvico. De manera que, en base a todo ello, se optará por un tratamiento médico, quirúrgico o mediante el uso de técnicas de reproducción asistida, como la fertilización in vitro (1).

Por otro lado, la mejora de la sintomatología suele ser temporal, debido al carácter progresivo de la endometriosis, su variabilidad, las dificultades asociadas al diagnóstico y la incertidumbre sobre su patogenia. Además, si bien la cirugía

es comúnmente la técnica para abordar la endometriosis sintomática cuando las pacientes no responden a la terapia médica, la recurrencia post-quirúrgica aumenta el riesgo de insuficiencia ovárica prematura, adherencia y lesión de órganos (1).

Por tanto, el tratamiento de fertilidad en mujeres con endometriosis, se aborda junto con la tecnología de reproducción asistida (ART) (1). Y aun siendo la fertilización in vitro (FIV) una opción de tratamiento eficaz en las etapas de la enfermedad menos avanzadas (ya que las tasas de éxito son similares a los resultados en otras causas de infertilidad), las mujeres con etapas más avanzadas de endometriosis tienen tasas de éxito más bajas con la FIV (1).

Además, se ha identificado una fuerte asociación entre la severidad de la enfermedad y el impacto en la fertilidad, relacionada probablemente con un aumento de los endometriomas, el daño tubárico y una reducción de la calidad de los ovocitos y reducción en su recepción por el endometrio (5).

Debido a todo lo expuesto, se apuesta cada vez más por un enfoque multidisciplinario para conseguir un diagnóstico precoz, y un tratamiento coordinado de la paciente con endometriosis que permita mejorar su pronóstico reproductivo.

En este sentido, si no de manera coordinada hasta ahora sí de forma paralela, el tratamiento de la endometriosis con MTC ha demostrado su eficacia, reduciendo la recurrencia y las reacciones adversas del tratamiento hormonal (6, 7). Dicho tratamiento se centra en la transformación de la estasis sanguínea como primer paso, y tras ello, aun siendo un planteamiento diferente según el síndrome que se presente y las etapas del ciclo menstrual, se enfoca, sobre todo, en el tratamiento de la estasis sanguínea y en la regulación del sistema de Riñón. Así, la nutrición de este sistema mediante materias nutritivas chinas puede regular el eje de las gónadas en dos direcciones: fortaleciendo la actividad de la hipófisis y los ovarios, y mejorando la función del eje hipotálamo-pituitario-ovario (8). Para esta estrategia, en la fase folicular se suelen agregar al tratamiento materias que promueven la circulación para mejorar y aumentar el volumen del flujo sanguíneo ovárico, de manera que se ayuda a ovular el folículo maduro. Por otro lado, en la fase lútea se suelen reducir los ingredientes que activan la sangre y se añaden materias que calientan el sistema de Riñón.

La diferencia de planteamiento entre las 2 medicinas ha sus-

Cielo anterior: Jing Anterior o carga genética, que incluye las características de los óvulos y los espermatozoides. **Cielo posterior:** Proceso depurativo por el cual se extraen las sustancias esenciales nutritivas a partir del aire, el alimento y la bebida. De ello se encargan los sistemas de Pulmón, Bazo y Estómago

citado controversia tradicionalmente, y ha forzado la búsqueda de puntos en común que pudieran justificar farmacológicamente la acción terapéutica de materias utilizadas según la MTC. Por ejemplo, atribuyendo dicha acción principalmente a la presencia del principio activo en algunas materias. De esta forma, en muchas ocasiones el enfoque de mecanismos como la naturaleza, el sabor o la dirección, que se establecen según la MTC para poder interpretar la acción terapéutica de una materia y sus interacciones, habría podido quedar sólo parcialmente entendido.

Por otra parte, aunque los resultados obtenidos han mostrado un papel importante de la MTC en el tratamiento de la infertilidad derivada de la endometriosis, el avance biotecnológico actual está permitiendo una mayor comprensión del mecanismo farmacológico y la aplicación clínica de las fórmulas chinas.

En este sentido, revisiones recientes han hecho un análisis de los últimos estudios, tanto clínicos como previos en animales, sobre el tratamiento de la EM con el objetivo de aclarar las ventajas de la MTC en el tratamiento de enfermedades ginecológicas (9, 10).

En dichos estudios se hace un análisis de fórmulas clásicas, utilizadas en MTC, en problemas de fertilidad secundarios a la EM. Como ejemplo de ello (Wang, Xin, y colaboradores, 2021) (9), analizan el efecto en la endometriosis de las píldoras *GuizhiFuling* (GFP).

Ésta es una receta clásica que se ha utilizado tradicionalmente con el fin de promover la circulación sanguínea y eliminar la estasis sanguínea para resolver *Zheng Jia*, y que en la actualidad se ha aplicado para tratar EM en entornos clínicos, utilizándose la fórmula por sí sola, o en combinación con la medicina occidental (9).

Siguiendo con el ejemplo de GFP, y en referencia a su uso integrativo, se ha evidenciado que dicha fórmula puede reducir significativamente los niveles de leptina, VEGF e IL-8 en el suero de pacientes con EM, y mejorar la función ovárica (9).

Se ha demostrado, además, que tiene un efecto obvio sobre la inhibición del crecimiento de masas quísticas y el alivio de la dismenorrea (11). También se ha comparado en un ensayo aleatorio controlado (12) la eficacia clínica de la mifepristona y el tratamiento combinado de este fármaco con GFP.

Los resultados de dicho ensayo indicaron que las GFP combinadas con mifepristona tuvieron una tasa de eficiencia clínica del 94,47 %, mayor respecto a un 75,47 % del grupo control. Mostrando la primera una mejor reducción en los niveles de CA125, CA199, VEGF, superóxido dismutasa (SOD), IL-6, IL-8, TNF- α , hs-CRP (11). Además, las GFP

han mostrado un efecto duradero y una baja tasa de recurrencia en el tratamiento de los endometriomas (9, 11).

A pesar de la evidencia, resulta insuficiente justificar el beneficio de las prescripciones chinas sólo en base a su contenido en principios activos. Por ello, finalmente, dicho estudio resalta que la MTC tiene las características de multicomponente, multi-objetivo y multi-vía, y que, como resultado, es difícil analizar el mecanismo complejo de la MTC sólo por métodos experimentales tradicionales (9). Propone, por ello, la farmacología en red como un método poderoso confiable para explorar dicho mecanismo, ya que integra la biología de sistemas, la bioinformática y la farmacología múltiple (3), y aclara las complejas interacciones entre genes, proteínas y compuestos relacionados con enfermedades y fármacos a nivel de red.

El estudio siguió con la exploración del mecanismo de la terapia de GFP para EM, a partir de la investigación de farmacología en red, y mostró unos resultados que respaldaron que el mecanismo potencial de las GFP en el tratamiento de los ME podría ser las vías inflamatorias, como la vía de señalización del TNF ($p < 0,01$).

Para ello, en primer lugar, confirmaron 102 objetivos de GFPS de los sitios web TCMSP <http://tcmospw.com/tcmosp.php> y SymMap <http://www.symmap.org/>. En segundo lugar, obtuvieron 304 genes relacionados con la endometriosis de las bases de datos DisGeNET <http://www.disgenet.org/> y *GeneCards* <https://www.genecards.org/>. Posteriormente, se obtuvieron 26 genes de intersección mediante el diagrama de Venn. Se exploró el análisis de la Enciclopedia de genes y genomas de Kioto (KEGG) (13) para especular la vía potencial del tratamiento de las GFP para la EM.

La Acupuntura, por otro lado, ha demostrado su eficacia para tratar la endometriosis y actuar de manera beneficiosa en los trastornos de fertilidad derivados (14, 15). Ésta es una técnica muy conocida, también basada en la MTC?, y que implica la estimulación, mediante agujas, de puntos que se encuentran en la superficie de la piel, y que comunican con el sistema de canales colaterales (Jing-luo). Dicho sistema se define como el lugar por donde circula la Sangre y la Energía, estructurado a manera de red, y que funciona reflejando el estado de órganos y vísceras (Zang-Fu), regulando su función, a la vez que actúa de vínculo entre éstos y los meridianos.

Este sistema se clasifica en base a su recorrido, su función y su profundidad, y la interpretación y comprensión de su funcionamiento ha sido estudiada según las bases de la MTC en los últimos milenios. Pero, de igual forma que con la fitoterapia y otras técnicas basadas en la MTC, la medicina integrativa ha investigado, sobre todo en las últimas

tres décadas, cómo dar una justificación a nivel molecular de su mecanismo de acción.

Dicho estudio ha llevado, en diferentes investigaciones, a asociar su mecanismo de acción, entre otros, al concepto de señalización neural con posible participación de péptidos opioides, glutamato, adenosina e identificación de partes sensibles en el sistema nervioso central (16, 17). También ha llevado a profundizar mediante imágenes anatómicas y moleculares en el estudio de los iones calcio intracelular tras la manipulación de la aguja, atribuyéndole a esta acción un papel fundamental en el mecanismo fisiológico que resulta de la acupuntura (17). En otros estudios, ha tomado especial interés la investigación sobre la activación del sistema purinérgico y, en concreto, por la activación de los receptores de adenosina tipo A1, como uno de los diferentes mecanismos bilógicos que justifican los efectos de la acupuntura (18).

Sin embargo, resulta imposible resumir el mecanismo de la acupuntura basado en un sólo sistema o factor, dado que en base a las leyes de la MTC, se deduce que esta técnica produce un estímulo físico que restaura la función normal, ajustando el entorno interno y reconstruyendo la homeostasis fisiológica, en lugar de actuar directamente sobre el patógeno (19). De manera que la investigación lineal imposibilita, en gran parte, obtener una comprensión generalizada del efecto de la acupuntura, ya que ésta posee características tanto holísticas, pudiendo regular el organismo en múltiples niveles y objetivos (19), como bidireccionales, ya que un mismo punto puede producir efecto de excitación o de inhibición. Por ello, en la actualidad, la investigación en este campo se está dirigiendo al estudio de los efectos de la técnica, en base a su acción reguladora de la red neuroendocrino-inmunitaria propuesta en 1977 por el profesor Besedovsky (20). En este sentido, recientemente se han revisado los estudios con enfoques de sistemas, como las ciencias ómicas, y el análisis de vías biológicas más relevantes, para evidenciar dicha relación reguladora, que explica mejor el mecanismo subyacente a la acupuntura en un enfoque integrativo (19). De esta forma, y dado el carácter multifactorial de la endometriosis, parece apropiado entender el efecto interactivo entre sistemas que produce la acupuntura.

En base a ello, se destaca el estudio de (Cui, Jingwen y colaboradores, 2021) (19), ya que en él se recoge la evidencia de que el estímulo mecánico que produce la acupuntura puede activar las funciones celulares locales y los neuroreceptores. Por otro lado, también muestra que la técnica promueve la liberación reguladora de biomoléculas en el microambiente, como hormonas peptídicas, hormonas lipídicas, neuromoduladores y neurotransmisores, afectándose entre sí y activando aún más la red neuroendocrino-inmune para lograr una regulación holística.

Para poder constatar esta mejor aproximación del mecanismo de la acupuntura, la revisión evidencia que el efecto de la técnica en el sistema nervioso puede regular la liberación de neurotransmisores, cambiando la concentración de ciertos neurotransmisores, incluidas las monoaminas y la acetilcolina (19, 21). Evidencia por otro lado cómo la acupuntura, a través de esta estimulación simpática, puede afectar al sistema inmunológico, dado que se ha demostrado que la catecolamina (CA) inhibe la síntesis de factores proinflamatorios como IL-12, IFN- γ y TNF- α , y que regula la expresión de factores antiinflamatorios como IL-10 y TGF- β . Además, también resalta su acción reguladora sobre la indolamina, y la 5-hidroxitriptamina (5-HT), siendo este último, no sólo un neurotransmisor importante, sino también un factor inmunomodulador vital (19, 22, 23).

Por otro lado, el enfoque integrativo para el abordaje de una enfermedad tan compleja parece una mejor apuesta dada la fisiopatología de la endometriosis, que incluye factores hormonales, anatómicos, genéticos, inmunes e Inflammatorios, que pueden aumentar el riesgo de padecer la enfermedad (24). Además, el proceso del desarrollo de ésta, incluiría una combinación de varios de dichos factores (22). De hecho, se estima que el 90 % de las mujeres en edad reproductiva sufre cierta cantidad de menstruaciones retrogradadas normalmente, siendo ésta la teoría etiológica más aceptada para la endometriosis, y sin embargo sólo una porción de estas mujeres padece la enfermedad (22). Este dato da muestras de que el proceso del desarrollo de la endometriosis incluye la combinación de otros componentes, como la alteración en la secreción de ciertas proteínas, o la expresión diferencial de diversos genes (22).

En este sentido, una revisión de los últimos estudios de asociación de todo el genoma (GWA) sobre la endometriosis (25), ha hecho una selección de las variantes implicadas en la formación del sistema reproductor femenino, los riñones y varias glándulas productoras de hormonas (25), por su regulación por receptores de estrógeno (26), su participación en la reparación de tejidos después de una lesión (27), su secreción por las células del sistema inmunológico para influir en las funciones de otras células (28), y su papel en el establecimiento de uniones adherentes requerido para la morfogénesis del embrión preimplantacional, y para el proceso de implantación (29).

Pero la complejidad y la heterogeneidad de la enfermedad hace difícil estimar factores como las variantes genéticas que puedan contribuir a su desarrollo, ya que el aporte de genes de manera individual suele ser pequeño en una enfermedad compleja como la endometriosis, y muy elevada la colaboración multigénica para el aumento del riesgo.

Por otro lado, diversos estudios apuntan a que lo que prevalece en la endometriosis es una desregulación de la expresión de varios genes (30), provocando un linaje celular con cambios fuera del ADN, y la evidencia acumulada sugiere que son varias aberraciones epigenéticas que pueden contribuir a la patología de la endometriosis (31).

En la actualidad, el avance de la investigación sobre las diferencias epigenéticas según los diferentes síndromes descritos en MTC, está siendo un campo de exploración favorecido por las nuevas tecnologías (32). La identificación de dichos síndromes no representa en realidad, según la MTC, que dicho síndrome sea la causa de la enfermedad en concreto, sino el desequilibrio que subyace al trastorno. Por tanto, con dicha identificación se pretende explicar la fisiopatología, discriminando el mecanismo causante, que puede manifestarse en una patología u otra diferente.

Por ello, en esta revisión se aporta información sobre algunos trabajos que estudian la acción de la MTC en la alteración epigenética, y en relación con Síndromes descritos en MTC (32, 33) como mecanismos subyacentes a patologías diferentes a la endometriosis, pero que pueden ayudar al planteamiento de este trabajo.

Por tanto, el hecho de poder correlacionar bases moleculares que subyacen de forma diferencial, según un síndrome u otro, puede contribuir a dilucidar los mecanismos moleculares holísticos de la acción de la MTC, y potencialmente a contribuir con el establecimiento de nuevas terapias sinérgicas.

A este respecto, (B. Hu y colaboradores, 2021) (32) exploraron las bases moleculares de la clasificación del síndrome de la MTC, en pacientes con hepatitis B crónica, en términos de metilación del ADN, transcripción y citoquinas, y concluyeron que la HLA-F y las citoquinas diferenciales podrían participar conjuntamente en la diferenciación de síndromes. En este caso, los síndromes comparados, dentro de la patología estudiada, fueron la humedad calor, el estancamiento de Qi, y la deficiencia de Riñón, siendo estos muy comunes en la endometriosis y la infertilidad derivada de ésta.

Se destaca, así mismo, la investigación de (Wang, Ming Gang y colaboradores, 2020) (33), sobre la metilación del ADN, como uno de los mecanismos epigenéticos a través de los cuales la MTC juega un papel funcional. En dicho trabajo se estudia en qué manera los tipos de síndromes de MTC están vinculados a modificaciones epigenéticas en el cáncer. En concreto se investiga la constitución de flema-humedad como uno de los diversos tipos de Síndromes que la MTC, considera clave en la etapa preclínica de varios trastornos metabólicos (33).

En las conclusiones del citado estudio (33) se considera potencialmente a la MTC como una eficaz herramienta terapéutica dirigida a la metilación del ADN, debido a sus formulaciones de múltiples componentes, múltiples objetivos y múltiples acciones, frente a la eficacia de medicamentos de un solo objetivo que, a menudo, son ineficaces debido a los múltiples sitios de metilación en todo el genoma, los múltiples patrones de metilación y la incapacidad para equilibrar la hipermetilación y la desmetilación genómica (33). Sin embargo, también concluye que los mecanismos en la metilación anormal en el proceso oncológico de los compuestos estudiados necesitan una mayor validación, y que una mayor comprensión de los mecanismos subyacentes a dicha desregulación epigenética serán, sin duda, las futuras direcciones de investigación en este sentido.

Hipótesis y Objetivos

Estudios recogidos en esta revisión muestran que en las mujeres con endometriosis prevalece una expresión diferencial de varios genes y, según la bibliografía acumulada, el efecto regulador de técnicas de la MTC como la acupuntura restauran la función normal, ajustando el entorno interno y reconstruyendo la homeostasis fisiológica.

Por tanto, tras el tratamiento con MTC, esta regulación podría resultar en una reversión de las marcas epigenéticas aberrantes reconocidas en pacientes con endometriosis, si el tratamiento ha sido regulador.

El objetivo principal de esta revisión es determinar si a partir de la bibliografía acumulada podrían justificarse posibles diferencias en la expresión génica, antes y después de la terapia con MTC, al incluir dicha terapia en el tratamiento habitual para los trastornos de la fertilidad en mujeres diagnosticadas de endometriosis en los genes referenciados. Así mismo, se pretende buscar fuentes que puedan relacionar cada uno de los diferentes síndromes descritos según la MTC, en la endometriosis y en la infertilidad derivada de ésta, con las diferentes desregulaciones epigenéticas descritas en la bibliografía.

METODOLOGIA

Estrategia de búsqueda

Para la realización de este trabajo, correspondiente a una revisión bibliográfica, se han utilizado diferentes fuentes electrónicas como las bases de datos de Pubmed, Google Scholar y Cochrane. Para la estrategia de búsqueda en dichas bases de datos se utilizaron diferentes términos encontrados con ayuda del tesoro Medical Subject Headings [MeSH], combinando estos términos con el operador booleano "AND".

Criterios de selección de artículos en endometriosis

Se ha podido realizar una búsqueda explícita de los artículos deseados, según las diferentes perspectivas o enfoques de la infertilidad en la endometriosis que confluyen en este trabajo.

En base a ello, se han utilizado las herramientas de los generadores de búsqueda avanzada de PubMed y Google Scholar, para citar la bibliografía referente a la infertilidad en la endometriosis y su manejo, agregando términos al cuadro de consulta como: (Fertility AND Endometriosis [MeSH Terms]), (Perioperative period AND Recurrence AND Endometriosis [MeSH Terms]) o (Management AND Endometriosis).

Criterios de selección de artículos de MTC

Se han incluido estudios clínicos, revisiones y un metaanálisis planteados en el contexto de MTC.

Se han utilizado incluido las bases de datos PubMed, Google Scholar y Cochrane, agregando términos al cuadro de consulta como: (Acupuncture AND Endometriosis), o (Traditional Chinese Medicine AND Endometriosis).

Se han incluido estudios basados en los mecanismos subyacentes al uso de la MTC, realizando búsqueda en las bases Pub Med Y Google Scholar, agregando términos al cuadro de consulta como: (Opioid peptides AND Acupuncture) o (Acupuncture AND Regulating Neuro-Endocrine-Immune Network System), además de artículos de la Revista Internacional de Acupuntura (Elsevier).

Criterios de selección de artículos en biología molecular

Se han incluido artículos que trataran las bases moleculares del trastorno, genes implicados y aberraciones epigenéticas. Se han consultado las mismas bases agregando términos en combinación con el operador booleano “AND”, como por ejemplo: (Cellular molecular basis AND Endometriosis AND Infertility [MeSH Terms]), (Molecular mechanisms AND Treatment resistance in endometriosis), o (Epigenetic dysregulation AND Endometriosis susceptibility genes).

Una vez se han escogido los genes expresados de forma aberrante en el trastorno, más relevantes para este estudio, se ha consultado en la National Library of Medicine (NLM) para obtener información de dichos genes.

Dado que, en base a la bibliografía encontrada la metilación aberrante parece ser el trastorno epigenético más relevante en la infertilidad subyacente a la endometriosis, se han buscado, en las bases citadas anteriormente, estudios que rela-

cionaran dicho trastorno epigenético con los genes referenciados. Por ejemplo, añadiendo términos a los generadores de búsqueda avanzada de PubMed en combinación con el operador booleano “AND” como: (Endometriosis AND Methylation AND HOX genes [MeSH Terms]), o (C-fos gene AND Protein expression AND Endometriosis

Para exponer el trastorno desde el punto de vista de la MTC, y los síndromes asociados a éste, se han utilizado como referencia libros como “Obstetrics and Gynecology in Chinese Medicine” de Giovani Maciocia, y “Acupuntura y fundamentos de bioenergética” de Carlos Nogueira.

Finalmente, como referencia de estudios que abalen la posible interpretación de los cambios epigenéticos desregulados según el Síndrome asociado en MTC, se ha escogido una revisión de Pub Med a partir de la búsqueda (DNA methylation AND syndrome classification of Chinese medicine).

MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES QUE INDUCEN LA EXPRESIÓN DIFERENCIAL EN LA ENDOMETRIOSIS.

La metilación del ADN en los dinucleótidos CpG es un evento epigenético que establece patrones normales de silenciamiento génico durante la embriogénesis, y que se reproduce durante la replicación de las células adultas. Dicho evento se asocia normalmente a la inactivación transcripcional y, por el contrario, la metilación aberrante de las islas CpG, ubicadas en la región promotora 5' en según qué genes, se asocia comúnmente con una expresión de dichos genes relacionada con la enfermedad.

La persistencia de dicha desregulación de la expresión génica en la endometriosis, ha llevado a la investigación de las modificaciones de las enzimas que catalizan la reacción de metilación. En este sentido, se recoge un estudio que determina el nivel de expresión en la endometriosis de DNMT1, DNMT3A y DNMT3B, los tres genes que codifican para las metiltransferasas de ADN, y que son responsables de la metilación (34). En este estudio se demuestra la sobreexpresión de dichos genes en el endometrio ectópico, en comparación con los sujetos de control normales y el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis, y se concluye que la metilación puede estar desenfrenada en la endometriosis.

Así, esta diferencia de expresión génica entre el endometrio normal y el endometriósico, se controla principalmente por la desregulación de dicho mecanismo epigenético, que permite la unión de complejos activadores, en lugar de inhibidores, al promotor de genes determinantes. De esta forma,

es la expresión aberrante de factores esenciales el inicio para la activación diferencial de múltiples genes en la endometriosis.

Por otro lado, la enfermedad se limita a primates que exhiben decidualización espontánea, y las células enfermas se caracterizan por defectos significativos en las vías genéticas, dependientes de esteroides que tipifican este proceso (35).

Por tanto, dada la dependencia estrogénica de la endometriosis, el estudio de factores transcripcionales para la biosíntesis de estrógenos ha sido fundamental para la comprensión de la alteración a nivel molecular. En este sentido, se ha estudiado ampliamente el mecanismo para la expresión diferencial en la endometriosis, y se ha comprobado que dichos cambios están determinados, en gran parte, por una presencia diferente de la clásica isla de CpG (citosa-fosfato-guanina), en el promotor de receptores nucleares, como el factor estrogénico 1 (SF1), codificado por el gen NR5A1 en humanos, receptores de estrógenos α y β , y los receptores de progesterona (35).

En primer lugar, el promotor del receptor del factor NR5A1, también conocido como SF1, está fuertemente metilado, y por tanto silenciado, en las células estromales del endometrio normal, y sin metilar en el tejido endometriótico (35).

Así, como se observa en el modelo propuesto en la figura (1) (Anexo1), en las células endometriales la unión del factor de transcripción de tipo silenciador metil-CpG recluta a otra proteína, que se une a la metilada, previniendo su interacción con activadores transcripcionales, y por tanto silenciando la expresión del gen. En cambio, en las células endometrióticas el factor de transcripción 2 (más abundante en el tejido endometriótico, que en el endometrio) se une aguas arriba al promotor SF1 (no metilado), de manera que activa la expresión del gen.

En cuanto a los receptores de estrógenos, la hipometilación patológica en su promotor desempeña también un papel crítico en la endometriosis, siendo los niveles de $Er\beta$ significativamente más altos en el tejido endometriótico, en relación al tejido endometrial y células estromales, mientras que los niveles de $ER\alpha$ son más bajos en la endometriosis (35). Dicho gen está regulado a través de tres promotores principales (A, B y C), que se utilizan alternativamente en varios tejidos, encontrándose, respectivamente, el promotor C aguas arriba del sitio de traducción y A y B, dentro de dicho sitio (35).

De esta forma, en las células endometriales se identifica un único elemento de respuesta estrogénica (ERE) con el promotor B de $ER\alpha$. Pero con dependencia de niveles extremadamente altos de $E2$ y $ER\beta$, se puede promover un cambio parcial en el mecanismo del uso de dicho promotor,

identificándose sitios de proteína activadora múltiple 1 (AP1) y proteína de especificidad 1 (Sp1) en los promotores de $ER\alpha$ A y C (35).

Se ha demostrado ampliamente la expresión al alza del receptor de estrógenos β en la endometriosis (35, 36), siendo los niveles en tejido endometriótico 142 veces los niveles en el endometrio, mientras que el receptor de estrógenos α , se encuentra sobreexpresado de manera más moderada (9 veces más) (35). Así, la sobreexpresión, en este caso, parte de la hipometilación en la región promotora del gen del receptor de estrógeno β en células endometrióticas, a diferencia de las células del estroma endometrial, donde el promotor se encuentra hipermetilado, y por tanto silenciado (35).

En el caso del receptor de estrógeno α , su sobreexpresión, mucho más moderada, es debida a que el promotor del gen para el receptor del β ocupa el promotor del gen para receptor α de las células estromales endometrióticas (37). Esta regulación conduce a un aumento de la unión del receptor β de estrógeno al promotor del receptor de la progesterona, mediando la regulación a la baja de la expresión de receptores de progesterona, resultando los niveles de ambas isoformas de dicho receptor, y en particular el PR B, significativamente más bajos en la endometriosis en comparación con el endometrio eutópico (37).

Dicha expresión a la baja de los receptores de la progesterona supone una falta de respuesta a ésta que, de manera normal, en el endometrio de mujeres sin endometriosis ejerce un papel antiestrogénico,

Así, la progesterona, como ilustra la figura (2) fisiológicamente actúa a través de receptores en las células del estroma endometrial, para aumentar la formación de ácido retinoico, que a su vez induce la expresión de progesterona 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 (HSD17B2), de células del epitelio endometrial de forma paracrina (38). En cambio, las células endometrióticas no responden a la progesterona, por lo que no hay producción de ácido retinoico, inhibiéndose dicho proceso y la incapacidad para inactivar el estradiol (35).

En este ciclo de retroalimentación de desregulación en la endometriosis, el aumento del estrógeno proviene de la aromataza que cataliza la androstenediona circulante a estrona, y que se convertirá en estradiol, pudiendo llegar, vía circulación, a sitios endometrióticos. Además, de manera directa, el estradiol llega a los implantes pélvicos al romperse el folículo durante la ovulación. Y, por último, el estrógeno proviene del estradiol que es secretado por el ovario, y que a través de la circulación alcanza el tejido endometriótico (35, 38).

Finalmente, el colesterol se convierte en estradiol localmente, ya que el tejido endometriótico expresa genes este-

FIGURA1

Mecanismo propuesto para la regulación de la expresión de SF-1 por metilación del ADN de la isla CpG que flanquea 5' en endometrio eutópico y endometriosis

Panel A: la hipometilación permite la transcripción de SF-1 en la endometriosis (A).

Panel B: En cambio la metilación del ADN asociada con el reclutamiento de MeCP2 a la isla CpG que flanquea 5' ejerce sus efectos inhibidores sobre la transcripción de SF-1 en el endometrio.

Basado en "Transcriptional activation of steroidogenic factor-1 by hypomethylation of the 5' CpG AND endometriosis island" (Qing Xue y colaboradores, 2007). ref. (35).

A

Endometrio

Transcripción cerrada



B

Endometriosis

Transcripción abierta → RNAm SF-1 → Proteína SF 1 → Genes steroidogénicos

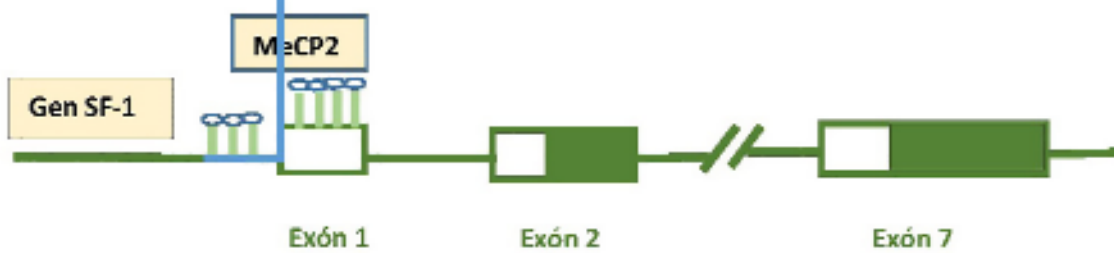


FIGURA 2

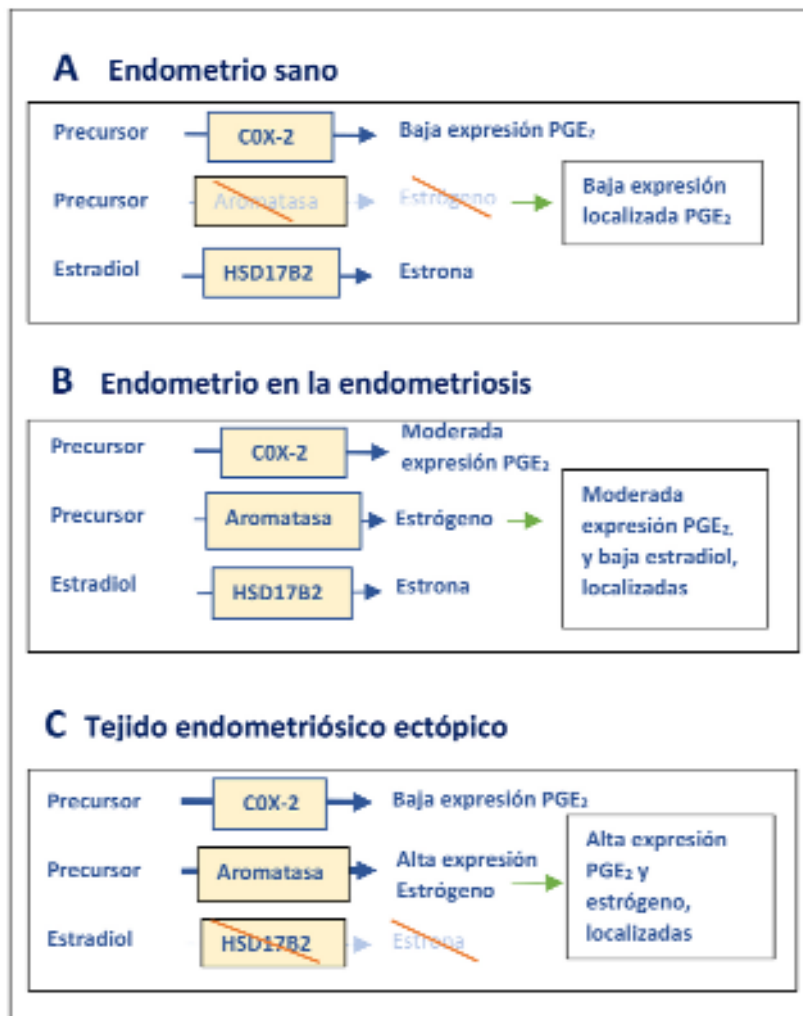
Endometrio normal y Endometriosis

Panel A: tejido endometrial normal baja actividad de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2), y por tanto poca expresión de la prostaglandina E2 (PGE2). No hay aromatasa, y por tanto no hay producción local de estrógeno. Durante la fase lútea la enzima dependiente de progesterona 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 (HSD17β2) cataliza la conversión del estradiol biológicamente activo en estrona que es menos estrogénica.

Panel B: Sutil incremento en la actividad de la COX-2 y detectable actividad de la aromatasa en el tejido endometriósico ectópico.

Panel C: anomalías moleculares marcadas que incluyen niveles altos de COX-2 y aromatasa. Por tanto, hay producción aumentada de PGE2 en los tejidos endometriales normales y ectópicos y puede causar dolores menstruales severos y dolor pélvico crónico. Niveles tisulares de estradiol altos, debido a que el estradiol es sobreproducido por la aromatasa y no es metabolizado debido a la actividad deficiente de HSD17β2. El incremento en el grosor de las flechas indica actividad enzimática elevada.

Basado en "Endometriosis" (Durón Gonzalez y colaboradores, 2018). ref. (38).



roideos, incluido el de la aromatasa (35), que son estimulados coordinadamente por la prostaglandina E2, y son necesarios para permitir a la célula del tejido endometriótico sintetizar estradiol a partir del colesterol (35, 38).

De esta forma, en la endometriosis se favorece la sobreexpresión de genes esteroideogénicos (más notablemente, la aromatasa), sobreexpresión de COX-2 y producción local continua de estradiol, que justificarían el cuadro sintomático del trastorno, principalmente por la desregulación de las vías aludidas. Siendo el estrógeno el responsable de la supervivencia o persistencia del tejido endometriótico, mientras que las prostaglandinas y las citosinas, las que mediarían por el dolor, la inflamación y la infertilidad (4).

Por otro lado, la expresión alterada o disminuida del receptor de la progesterona, y su consecuente disminución de la respuesta de la progesterona, supone a su vez una menor expresión de genes que responden a ésta en el momento de la implantación del embrión (39).

En este sentido, los genes HOX, que codifican factores de transcripción del homeodominio, se expresan dinámicamente en el endometrio, donde son necesarios para el crecimiento, la diferenciación y la implantación del endometrio. En el endometrio humano, la expresión de genes como el *HOXA10* es impulsada por esteroides sexuales, y la expresión máxima se produce en el momento de la implantación en respuesta al aumento de los niveles de progesterona (39).

Sin embargo, esta máxima expresión de *HOXA10* no se produce en mujeres con endometriosis, provocando a su vez una regulación a la baja de otros genes como la integrina $\alpha\beta3$ y la *IGFBP-1* en la enfermedad.

Además, diferentes estudios han encontrado niveles anormales de metilación en el promotor de este gen, en el endometrio de mujeres con endometriosis y con infertilidad tubárica y fallos repetidos de implantación, sugiriéndose que el silenciamiento de *HOXA 10*, debido a este estado de metilación, podría ser un factor importante de fracaso de la implantación durante los ciclos de FIV-ET (39, 40).

También se ha observado la correlación del trastorno y su progreso con diferentes mecanismos de adhesión, de proliferación, de inflamación, y de muerte celular programada (1), que influyen claramente en un aumento de las alteraciones del ciclo menstrual de las mujeres con endometriosis.

De esta forma, la sobreexpresión de genes en este sentido supone una mayor actividad celular, rompiendo la normal modulación de ésta.

Un ejemplo de ello es la sobreexpresión observada en la enfermedad del gen *C fos*. Ésta supone un aumento prolifera-

tivo del endometrio, debido a un incremento del índice mitótico del epitelio glandular y el estroma, a lo largo de todo el ciclo menstrual, al igual que en las lesiones activas del endometrio ectópico (41).

Otras desregulaciones suponen una actividad al alza en la enfermedad, como la sobreexpresión del gen *Cyr 61*, que produce el aumento de la actividad de la familia de las metaloproteinasas de 1 a 13, aumentando la capacidad endometrial para romper la barrera mesotelial y depositarse en la superficie peritoneal (42).

También se ha comprobado que el aumento de mediadores del desarrollo vascular puede partir de la sobreexpresión del gen *Enm Prim*, (16) suponiendo ésta un aumento de los factores angiogénicos en el epitelio glandular y estroma del tejido endometrial eutópico, en la fase secretora tardía de pacientes con endometriosis. La misma sobreexpresión génica, induce a una mayor cantidad de factor de crecimiento en las lesiones activas ectópicas, contribuyendo al bucle inflamatorio.

Además, en mujeres con endometriosis se ha visto una susceptibilidad más baja a la apoptosis del tejido endometrial, respecto a mujeres que no padecen la enfermedad, partiendo esta desregulación de la expresión aberrante de los genes pro y antiapoptóticos respectivamente *Bcl 2/Bax*.

Dicha desregulación resulta, también, en una actuación sobre los receptores de la inflamación, que activan mecanismos de inflamación local, aumentando la expresión de citoquinas como la TNF α y IL-8 y IL-6, metaloproteinasas y quimiocinas, que podrían mejorar la adhesión del tejido endometrial desprendido en las superficies peritoneales (16), causando más inflamación, y por tanto una mayor acumulación de estas células inmunes, y alteración de la angiogénesis y apoptosis a favor de la supervivencia del tejido endometriótico (16).

Estas complejas alteraciones en los procesos celulares están reguladas por la expresión aberrante de múltiples genes, a los que se debería también una alteración del receptor de progesterona (R.P.), en sus dos isoformas RP-A/RP-B, y la formación excesiva de estrógenos y prostaglandinas ya comentada (16, 39, 43).

La desregulación hormonal en la endometriosis se ha visto también justificada por la expresión diferencial de otros genes que median en la vía, como es el caso de la encima 17 α -hidroxilasa, codificada por el gen *CYP17*, que cataliza las reacciones limitantes para los niveles de estrógeno circulantes. Así, la sobreexpresión de *CYP17* supone también una mayor expresión de la aromatasa en pacientes con endometriosis, en relación a mujeres sin la enfermedad, que expresan un bajo porcentaje de la misma (43). Y es esta baja

expresión el paso final para la síntesis del estrógeno, ya que induce a la catalización por la encima P450 aromatas (codificada por el gen *CYP19A1*), que convierte los andrógenos androstendiona y testosterona en estrógenos y estrona respectivamente (16, 35, 43).

Por último, y en relación más específica a la subfertilidad en la endometriosis, y además del ya comentado *HOXA10*, se ha comprobado la expresión aberrante de multitud de genes, contribuyendo a la justificación multifactorial del trastorno de la fertilidad derivado de la enfermedad. Como ejemplo de ello se cita un estudio, que recoge dicha expresión anómala de manera significativa, de 206 genes (91 sobre expresados y 115 infra-expresados) (44).

Dicho estudio incluye genes involucrados en el plegamiento embrionario, la toxicidad embrionaria, la disfunción inmune, la respuesta apoptótica, la expresión de aromatas, los receptores de progesterona, los factores angiogénicos, etc. Y que han sido clasificados de la siguiente forma en 3 grupos en relación a esta desregulación en la ventana de implantación:

Grupo 1: genes normalmente sobreexpresados en la ventana de implantación en pacientes sin endometriosis, pero significativamente reducidos en pacientes con endometriosis, entre los cuales los más representativos son: *IL1*, prolina, *B 61*, acetilglucosamida glicodelina, sulfotransferasa, etc. **Grupo 2:** genes normalmente infraexpresados en la ventana de implantación de pacientes sin endometriosis, pero significativamente disminuidos en endometrio de pacientes con endometriosis: semaforin, neuronal olfactomedin, *sam 68*, fosfotiroxina, etc. **Grupo 3:** Compuesto de un solo gen significativamente infra-expresado en la ventana de implantación en el endometrio de mujeres con endometriosis: neuronal pentraxin II.

REGULACIÓN DEL CICLO MENSTRUAL, SEGÚN MTC, E INFLUENCIA DE SU DESREGULACIÓN EN LA ENDOMETRIOSIS

Según la MTC, la fisiología del sistema ginecológico está principalmente influenciada por el sistema de Riñón, donde se origina Tian Gui (sangre menstrual y óvulos), la Sangre, y el Útero (44). Así, el Riñón, al almacenar Sangre y ubicarse en el Dan Tian inferior femenino (centro energético que corresponde a las funciones físicas digestivas, depurativas y reproductivas), influye directamente en la propensión mayor de la mujer respecto al hombre a la estasis de Sangre.

El “Útero”, en MTC, tiene una definición amplia, más allá del útero (órgano) en sí, incluyendo las trompas de Falopio, los ovarios, y el eje hipotálamo-hipófisis-ovarios (44). Los

canales curiosos Chong, Ren, Du y Dai Mai, penetran en este “órgano extraordinario”, relacionándolo con el resto de canales y colaterales. El Útero se conecta, además, con el Corazón y el Riñón a través del Bao Mai (vaso del Útero) y Bao Luo (canal del Útero), respectivamente.

Chong Mai influye en el suministro y movimiento adecuado de Sangre en el Útero, y controla la menstruación en todos sus aspectos (45). Se encarga, además, de transmitir al resto de vías principales y secundarias las energías acumuladas a nivel del Riñón (órgano y cápsulas suprarrenales) (46). En cuanto a Ren Mai, en términos energéticos, está conectado al Yin, esencia y fluidos (a diferencia de Chong Mai, que se relaciona principalmente con la Sangre), y participa en todos los procesos fisiológicos femeninos, incluyendo pubertad, concepción, embarazo, parto y menopausia (45).

El Vaso Gobernador, o Du Mai, también surge del espacio entre los riñones, y en relación a la menstruación influye en la alternancia de predominancia Yang durante el ciclo, influyendo en la función del Riñón yang, que disminuye con el inicio de la menstruación, y aumenta en el momento de la ovulación.

De esta forma, el eje hipotálamo – hipófisis- ovarios, tiene su equivalencia, y por tanto su herramienta reguladora, en el eje Du Mai/ Ren Mai, según la MTC (46). Y es el sistema de Riñón, que incluye los ovarios, el origen de estos vasos.

Así, Du Mai fluye a través del cerebro, y conecta con el hipotálamo que regula tanto a Du Mai como a Ren Mai.

Se postula que el estrógeno es producido por el Riñón Yin y se relaciona con el fluido, con la producción de moco en las glándulas cervicales y las trompas de Falopio, y con una temperatura más baja (46). La progesterona, por su parte, se relaciona con la disminución del fluido y el moco cervical, y con el aumento de temperatura que se produce después de la ovulación, y se postula, a su vez, que es producida por el Riñón Yang (46).

Los riñones, por otro lado, influyen en la menstruación, según la MTC, a través de la propia conexión e interalimentación Riñón - Jing, e Hígado – Sangre, de manera que, por un lado, la Sangre del Hígado reponen el Jing de Riñón, y por otro éste último nutre la Sangre, facilitando su transformación al reunir el Zhong Qi (procedente del transporte y la transformación del Bazo), en el Zhen Qi (resultado de todo un proceso de refinamiento y transformación de la energía), que circula por el cuerpo a través de los canales, nutriendo los órganos internos (46).

De esta forma, en las afecciones de la Sangre, a nivel ginecológico, se debe tonificar no sólo el sistema de Riñón, sino también el de Hígado.

Por tanto, la normal fisiología del Útero, según la MTC, está influenciada por la correcta interacción de canales, Qi- Xue, y Zang-Fu, que participan en la función de este “órgano”. Y la desregulación de alguno de ellos puede debilitar dicha interacción, afectando a las funciones del Útero, produciendo alteraciones menstruales o bien infertilidad, o causando enfermedad como la endometriosis. De hecho, en el diagnóstico de la endometriosis, según la diferenciación de síndromes, siempre se observa deficiencia de Riñón, y desarmonía del Hígado y el Bazo (45, 46). Por tanto, el establecimiento de la causa o consecuencia de dicha desregulación será clave en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO Y DIFERENCIACIÓN DE SÍNDROMES SEGÚN MTC

Frio que coagula la Sangre y produce estasis

La endometriosis se caracteriza por una insuficiencia de crecimiento de Yang en la fase 4 del ciclo (fase lútea- premenstrual) debido a una deficiencia de Yang de Riñón. Ésta puede ser debida a una debilidad constitucional de Yang Qi, que permite que la energía perversa (Xie Qi), en este caso el Frio, pueda hacer que el Yang de Riñón pierda las funciones de recalentamiento. De esta forma, el Frio puede alterar la circulación de Xue y Qi, y provocar estasis en los Jingluo (canales y colaterales), promoviendo la solidificación y el estancamiento. Si esta estasis produce disfunción en los Zang Fu, puede afectar a la función del Útero, produciendo el trastorno de la circulación de Qi y Xue entre Chong y Ren, provocando, entre otros síntomas, un flujo menstrual escaso y un ciclo retrasado, acompañado de dolor menstrual tipo espasmódico y punzante.

Este trastorno de Chong y Ren puede ocasionar una mayor pérdida de Qi y Xue durante el periodo, debilitando aún más el Fuego de Mingmen y produciendo diarrea durante la menstruación. Además, la función de transformación de Qi se altera, produciendo un descenso de humedad turbia, y perdiéndose la confluencia entre Chong, Ren y Dai Mai, que puede dar lugar a la leucorrea.

Esta debilidad en el sistema de Riñón puede afectar al sistema de Bazo, y causar irregularidades en el transporte y transformación de líquidos y alimentos, causando síntomas digestivos como la distensión abdominal, la falta de apetito, las náuseas, la indigestión, y las heces blandas.

Por tanto, cuando los factores patógenos Yin penetran en el Útero debido a, o causando, una deficiencia de Yang, pueden obstruir el Útero de igual forma que la estasis de Sangre, evitando la fertilización.

La combinación del síntoma que se manifiesta de manera mayoritaria en la endometriosis (Biao), en este caso la estasis de Sangre, junto con el origen o raíz del problema (Ben), en este caso la deficiencia de Riñón, resulta en un gráfico de la temperatura del ciclo prácticamente monofásico, dado que el estancamiento impide que la temperatura baje lo suficiente durante la fase folicular, y la insuficiencia no permite que la temperatura aumente después de la ovulación. (44).

Bloqueo de Qi y estasis de Xue

Los trastornos emocionales, como la frustración, la agresividad contenida o la ira, dañan el funcionamiento del Hígado, que puede perder su función de drenaje y evacuación, suponiendo la pérdida de fluidez del Qi. Ésta acabará afectando a su función de almacenaje de Xue, causando la desarmonía de ambos (Qi y Xue). Si la situación continua, producirá un desequilibrio entre Yin y Yang, que afectará finalmente a los Zang-Fu.

La ira, el sentimiento de rabia contenida, o la obsesión pueden causar un estancamiento. Y la ira e indignación reprimidas a menudo causan compresión del Qi, produciendo una circulación en sentido contrario a la fisiológica (Qi contracorriente o NI QI). Esta circulación aberrante afecta al aspecto Xue, pudiendo causar la desarmonía entre Chong y Ren y producir estasis y bloqueo en la red de canales y colaterales, traducándose en irregularidad del ciclo menstrual. Cuando el estancamiento progresa, la estasis en la red lu del Útero puede producir dismenorrea. Si el bloqueo de Qi se transforma en Fuego, el Calor ataca a Chong y Ren, produciendo circulación caótica y extravasación, leucorrea, prurito bulbar, vómitos o epistaxis durante la menstruación. Y finalmente, si la situación se mantiene, puede dar lugar a masas abdominales (Zeng Jia).

La apariencia de los endometriomas (morados o color purpura rojizo o azulado), confirman la presencia habitual de estasis sanguínea en la endometriosis, siendo ésta un factor en la Infertilidad que deriva del trastorno, desde la perspectiva de la MTC, ya que la sangre estancada en el Útero puede prevenir la implantación del óvulo (45).

Insuficiencia de Riñón y estasis de Xue

La fragilidad constitucional, o una situación traumática impactante o prolongada en el tiempo, pueden debilitar el Jing posterior, conduciendo a una insuficiencia de Yang de Riñón, que puede acabar consumiendo el Yin de Riñón, dando lugar a la generación de Fuego por esta insuficiencia en el interior, que conducirá a la estasis de Xue.

Por otro lado, en esta situación, el agua del Riñón no puede

nutrir al Hígado, conduciendo a la desregulación de la fluidez de Qi y Xue, bloqueándola y generando estasis en Chong y Ren.

Humedad-Calor que causa estasis y acúmulos.

Las situaciones que pueden producir un desgaste en el sistema de Bazo suponen una desregulación en su función de transporte y transformación de los líquidos, generando un estancamiento de estos y una Humedad interna.

De esta forma, el Bazo puede incapacitarse a partir de un esfuerzo físico o intelectual excesivo. También por un consumo excesivo de alimentos crudos, fríos, grasos, harinas o lácteos. O bien por circunstancias de preocupación prolongadas en el tiempo, o enfermedades crónicas que incapaciten a este sistema para absorber la esencia de los alimentos y transformarla en Sangre, creando así una insuficiencia de Xue que derive en insuficiencia de Qi.

Otras posibilidades causantes de esta insuficiencia pueden iniciarse en otros sistemas relacionados estrechamente a nivel energético con el Bazo, como los Pulmones o el Corazón, e influir igualmente en un problema de Humedad. O bien esta situación puede producirse directamente por un bloqueo del Hígado. Si la situación se prolonga en el tiempo, esta humedad puede convertirse en Humedad-Calor patógena y afectar a Chong y a Ren, acumulándose, por tanto, en el Útero y sus vasos, y resultando en un bloqueo energético de estos que imposibilitará la circulación sanguínea normal del sistema uterino, dando como resultado la estasis sanguínea.

DISCUSIÓN

A partir de la información recogida sobre el estado actual del estudio de los diferentes enfoques de los factores asociados a la infertilidad en la endometriosis y abordaje de ésta, resulta conveniente un estudio integrativo de la misma, dada la condición multifactorial del trastorno.

Se constata, según la bibliografía, que lo que prevalece en la endometriosis es una desregulación de la expresión de varios genes, que provoca cambios fuera del ADN, y donde la metilación anormal parece ser el trastorno epigenético más común en la enfermedad. En este sentido, dada la variable etiología de los diferentes síndromes que presenta la enfermedad, según la MTC, la afectación ambiental del evento epigenético podría alterar unas vías u otras, o bien verse afectadas, en mayor o menor medida, según el síndrome que presentara la paciente.

Se destaca en relación a ello el estudio de (Wang Ming Gang y colaboradores, 2021) (33), que ha explorado las bases mo-

leculares de la clasificación de los síndromes de la MTC en términos de metilación de transcripción de las citocinas del ADN.

Según los estudios aportados, la MTC ofrece una buena alternativa, a este respecto, como intervención terapéutica dirigida a la metilación del ADN, debido a sus múltiples componentes y objetivos, y formulaciones de acción múltiple (33). En este sentido, y dado que los estudios con fármacos de un solo objetivo suelen ser ineficaces debido a los múltiples sitios de metilación en todo el genoma (33), el enfoque holístico de la MTC puede ser de gran utilidad en una visión integrativa, sobre todo en enfermedades multifactoriales como la endometriosis.

También se recoge que los mecanismos en la metilación anormal de la MTC necesitan una mayor validación, y una mayor comprensión como propuesta de futuras direcciones de investigación en este sentido.

CONCLUSIÓN

El avance de la ciencia y las nuevas tecnologías pone de manifiesto que la base holística de la MTC puede ayudar a comprender patologías complejas como la Endometriosis y los trastornos de la fertilidad subyacentes a ésta.

Por otro lado, el abordaje sólo farmacológico o quirúrgico supone muchas veces un resultado temporal en la mejora de la sintomatología, debido al carácter progresivo de la endometriosis, su variabilidad, y las dificultades asociadas, como la recurrencia postquirúrgica. Todo ello puede suponer un aumento del riesgo de insuficiencia ovárica prematura, adherencia y lesión de órganos, y por tanto un inconveniente en el tratamiento de fertilidad en mujeres con endometriosis.

En esta revisión, se ha establecido una relación entre diversos estudios que investigan las bases y el proceso de desarrollo de este complejo trastorno, que incluye factores hormonales, anatómicos, inmunes e inflamatorios, genéticos y epigenéticos, y donde el estudio de la desregulación de la metilación, desde un punto de vista integrativo, puede suponer un mejor abordaje para el trastorno.

El planteamiento, en base a lo expuesto, de sospechar un posible cambio en las marcas epigenéticas aberrantes del endometrio de mujeres con infertilidad subyacente a la endometriosis, tras el uso del tratamiento con MTC, parece tener la consistencia adecuada para promover la investigación en este sentido. Aun así, según la bibliografía revisada, faltan estudios clínicos que validen esta propuesta en conjunto.

En este trabajo se han recopilado antecedentes de la investigación para correlacionar la desregulación epigenética, en

base a los diferentes mecanismos moleculares diferenciales, según diferentes Síndromes explicados en MTC.

Se han aportado, también, estudios que justifican el alcance holístico, y por tanto, procedente en alteraciones multifactoriales, de técnicas de la MTC, como el uso de prescripciones chinas y de la acupuntura, por su carácter multicomponente, multi-objetivo y multi-vía (12, 19).

Por todo ello, se considera que el estudio y validación mediante la investigación de los posibles cambios en la expresión de genes en la endometriosis a raíz de una terapia integrativa, puede constituir una buena dirección de la investigación del trastorno y futuras propuestas terapéuticas para abordar la infertilidad subyacente a dicho trastorno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. Ton Tambo, Peter Fedorskat. 6, Oslo : Obstetrics and Gynaecology., 2016, AOGS Acta Ostetrica et Gynecologica Scandinavica, Vol. 96, págs. 659-667.
2. Endometriosis e Infertilidad. O. Emilio, Fernández y V. Jaime, Albornoz. 3, s.l. : Elsevier, 2010, Revista Médica Clínica las Condes, Vol. 21, págs. 403-408.
3. Clinical Management of Endometriosis. Falcone, Tommaso MD y Flyckt, Rebecca MD. 3, 2018, Obstetrics & Gynecology, Vol. 131, págs. 557-71.
4. Manejo y abordaje de la infertilidad asociada a la Endometriosis. Garnier, M, Huang, L y M, López. 611, Costa Rica : Medigraphic, 2014, Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica, Vol. 71, págs. 497-500.
5. The perioperative period: a critical yet neglected time window for reducing the recurrence risk of endometriosis. Sun-Wei y Dan C, Martin. 10, s.l. : Eshre, 2019, Human Reproduction, Vol. 34, págs. 1858-1865.
6. Endometriosis: Aspectos Psicologicos. Vol. 82. Quintero, María Fernanda y Vinaccia, Stefano y Quiceno, Japcy Margarita. 4, Santiago : Scielo, 2017, Revista chilena de obstetricia y ginecología., Vol. 82.
7. Comparative efficacy and safety of traditional Chinese Medicine patent medicine for endometriosis. . 2019, Medicine. Shuangqian Dong, MD, Jianwei Zhang, PhD, y otros. s.l. : Wolters Kluwer, 2019, Medicine.
8. Traditional Chinese medical herbs staged therapy in infertile women with endometriosis: a clinical study. . 2015. Lian, Zhaorong Ding and Fang Lian. 8, 2015, Vol. 15, págs. 14085-9.
9. Traditional Chinese medicine prescription Guizhi Fuling Pills in the treatment of endometriosis. Wang, Xin, y otros. 11, s.l. : NHI, 2021, Vol. 18, págs. 2401-2408.
10. Exploration of the Modulatory Property Mechanism of ELeng Capsule in the Treatment of Endometriosis Using Transcriptomics Combined With Systems Network Pharmacology. Wang, . Jie, y otros. s.l. : Frontiers, 2021.
11. Effects of cassia fuling pill combined with danazol and progesterone capsule on immune inflammatory response and angiogenesis in patients with endometriosis. XL, Sun, y otros. 2019, Hebei Medical Journal, Vol. 41, págs. 1788-92.
12. Effects of Guizhi Fuling Pill on MEK-2,p-ERK and VEGF Expression in Patients with Endometriosis. R, Tao and CY, Yu. 12, s.l. : CAOD, 2016, Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Vol. 18, págs. 131-4.
13. [En línea] <https://www.genome.jp/kegg/>.
14. Is acupuncture effective in the treatment of pain in endometriosis? Lund, Iréne And Indeberg, Thomas. 1, s.l. : researchGate, 2016, Journal of Pain Research, Vol. 9, pág. 157.
15. The complementary and alternative medicine for endometriosis: a review of utilization and mechanism. Yue-Hui Sai Kong, Zhang, y otros. s.l. : Board, 2014, Hindawi.
16. Genética y Endometriosis. Auge, Luis M. Revista de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva.
17. [Effects of acupuncture on plasma endogenous opioid peptides in patients with stroke-associated headache in convalescence]. Sha Kao, L i, y otros. 12, 2020, Dermatology online journal, Vol. 45.
18. Pharmacological manipulation of acupuncture: the example of adenosine. . Sanmartin Perez, Alberto. 1, s.l. : Elsevier, 2017, Revista internacional de acupuntura, Vol. 11, págs. 20-24.
19. Research Progress on the Mechanism of the Acupuncture Regulating Neuro-Endocrine-Immune Network System. 1 ; . Cui, Jingwen, Song, Wanrong y otros., Yipeng Jin y. 8, s.l. : NHI, 2021, Vol. 8. 34437474.
20. Network of immune-neuroendocrine interactions. Besedovsky, H. And Sorkin, E. 1, s.l. : NHI, 1977, Vol. 27, págs. 1-12. 849642.
21. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. . 2000. I J, Iekov, Y otros. 4, s.l. : NHI, 2000, Vol. 52, págs. 595-638. 11121511.
22. Effect of acupuncture treatment for a patient with severe axial dystonia appearing during treatment for schizophrenia. 2005. Makito, Tani, y otros. 8, s.l. : NHI, Vol. 107, págs. 802-10. 16259404.
23. Effect of acupuncture on the catecholamine content in the hypothalamus and brain stem of rats with an experimental stomach ulcer.. E O, Bragin y Emel'ianenko , I V. 2, s.l. : NHI, 1989, Vol. 107. 2493825.
24. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility. 2012., Sharpe-Timms, Stille, Julie A. W. y L, Julie A. Birt&Kathy. 3, s.l. : NHI, 2012, Cell & Tissue Research, Vol. 349, págs. 849-62. 22298022.
25. Mendeline Plus. [En línea] [Citado el: 19 de Julio de 2021.] <https://medlineplus.gov/genetics/gene/wnt4/>.
26. UniProt. . [En línea] [Citado el: 19 de Julio de 2021.] <https://www.uniprot.org/uniprot/Q4ZG55>.
27. MendelinePlus. [En línea] [Citado el: 19 de Julio de 2021.] <https://medlineplus.gov/genetics/gene/fn1/>.
28. MendelinePlus. [En línea] [Citado el: 19 de Julio de 2021.] <https://medlineplus.gov/genetics/gene/il1a/>.
29. UniProtKB. [En línea] [Citado el: 19 de Julio de 2021.] <https://www.uniprot.org/uniprot/Q9HBM0>.
30. Insight into epigenetics of human endometriosis organoids: DNA methylation analysis of human endometriosis organoids: DNA methylation analysis of HOX genes and their cofactors. Esfandiari, Fereshteh, y otros. 1, s.l. : Elsevier, 2021, Fertility and Sterility, Vol. 115, págs. 125-137.
31. Genetic, Epigenetic, and Steroidogenic Modulation. Anna Zubrzycka, Marek Zubrzycki , Ewelina Perdas and Maria Zubrzyck. 5, s.l. : NHI, 2020, Journal of clinical Medicine., Vol. 9. 32370117.
32. DNA methylation and transcription of HLA-F and serum cytokines are related to the classification of Chinese medicine syndrome in patients with chronic hepatitis. B. Hu, Xue-quig, y otros., s.l. : Springer Nature, 2021, Chines Journal of integrative Medicine.
33. Research Progress in Liver-Regenerating Microenvironment and DNA Methylation in Hepatocellular Carcinoma: The Role of Traditional Chinese Medicine. Wang, Ming Gang, y otros. s.l. : NHI, 2020, Medical Science Monitor. 32144233.
34. Aberrant expression of deoxyribonucleic acid methyltransferases DNMT1, DNMT3A, and DNMT3B in women with endometriosis. Yan, Wu, y otro. 1, s.l. : Elsevier, 2007, Fertility and Sterility, Vol. 87, págs. 24-32.
35. Transcriptional activation of steroidogenic factor-1 by hypomethylation of the 5' CpG AND endometriosis island. Xue, Qing, y otros.

-
- 8, s.l. : Oxford Academic, 2007, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 92, págs. 3261–3267.
36. Epigenetic dysregulation of endometriosis susceptibility genes (Review). Kobayashi, Natsuki Koike Yumi Higashiura Juria Akasaka Chiharu Uekuri Fuminori Ito Hiroshi. 2, s.l. : NIH, 2015, *Molecular Medicine Reports*, Vol. 12, págs. 1611-1616. 258966.
37. Estrogen Receptor (ER) β Regulates ER α Expression in Stromal Cells Derived from Ovarian Endometriosis. Trukhacheva, Elena, y otros. 2, 2009, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 94, págs. 615-622.
38. Endometriosis. Durón Gonzalez, Rodrigo i Bolaños Morera, Pamela. 1, Costa Rica : Scielo, 2018, *Medicina Legal de Costa Rica*, Vol. 35, págs. 23-29. 1409-0015.
39. Molecular Mechanisms of Treatment Resistance in Endometriosis: The Role of Progesterone–Hox Gene Interactions Vol. 28, págs. 069-074. Cakmak, Hakan y Taylor, Hugh S. 1, s.l. : Thieme Medical Publishers, 2010, *Semin Reprod Med* , Vol. 28, págs. 069-074.
40. Gonzalez Guerrero, Rebeca. Desarrollo de terapias epigenéticas contra cánceres de origen epitelial. s.l. : Universidad de Murcia, 2021.
41. C-fos gene and protein expression in pelvic endometriosis: A local marker of estrogen action. Morsch, Debora M y otros. 2009, in *Journal of Molecular Histology*.
42. Biological functions and role of CCN1/Cyr61 in embryogenesis and tumorigenesis in the female reproductive system (Review. Yang, Rui y Chen, Ying Chen And Daozhen. 1, s.l. : Spandido publications, 2018, *Molecular Medicine Reports*, Vol. 17, págs. 3-10. 1791-2997.
43. Mechanism of Disease Endometriosis. . 2009, T. Bulun, Sedar E. s.l. : The University of Queensland, 2009, *he New England Journal of Medicine*.
44. Epigenetic dysregulation of endometriosis susceptibility genes (Review). Kobayashi, Natsuki Koike Yumi Higashiura Juria Akasaka Chiharu Uekuri Fuminori Ito Hiroshi. 2015, págs. 1611-1616.
45. Maciocchia, Giovanni. *Obstetrics and Gynecology in Chinese Medicine*. s.l. : Elsevier Ltd, 2011. 978-0-443-10422-0.
46. Nogueira, Perez, Carlos. *Acupuntura y fundamentos de bioenergética*. s.l. : Ediciones c.e.m.e.t.c. s.l.