



## Endometriosis: ¿es un problema de las señales inmunológicas?

Tomás Hernández Quijano,\* Marcelino Hernández Valencia,\* Arturo Zárate Treviño,\* Eduardo Pérez Figueroa\*\*

### RESUMEN

El síndrome de la endometriosis afecta del 5 al 35% de las mujeres en edad reproductiva. Se han planteado muchas teorías, pero la importancia radica en la supervivencia de los implantes endometriósicos, lo cual parece estar relacionado con un defecto de la vigilancia inmunológica por parte de los macrófagos responsables de la secreción de una variedad de sustancias bioquímicas, como: citocinas, prostaglandinas y factores de crecimiento, lo cual estimula el crecimiento de las células endometriales. Esto se observa por la interrelación existente entre la homeostasia del cuerpo y la cada vez más evidente de factores hormonales con procesos del sistema inmunológico.

**Palabras clave:** endometriosis, inmunidad, macrófagos.

### ABSTRACT

Endometriosis syndrome affects 5% to 35% of women in reproductive age. Many theories have been suggested, but the true importance is the survival mechanism of endometriotic tissue, which seems to be related to a defect of the immunological vigilance from macrophages, which are responsible for secretion of a variety of biochemical substances such as cytokines, prostaglandins and growth factors, which through different ways stimulates the growth of the endometrial cells. This has been observed for the clear interrelation between the homeostasis of the body and the evident association of the hormonal factors with the processes of the immunological system, in whose field many steps are unknown.

**Key words:** endometriosis, immunity, macrophages.

### RÉSUMÉ

Le syndrome d'endométriose touche du 5 au 35% des femmes en âge reproductif. On a proposé beaucoup de théories, mais l'importance reste dans durée de vie des implants endométriosiques, ce qui paraît être lié à un défaut de la vigilance immunologique de la part des macrophages responsables de la sécrétion d'une variété de substances biochimiques comme : cytosines, prostaglandines et facteurs de croissance ; ce qui stimule la croissance des cellules endométriales. Ceci s'observe par l'interrelation qui existe dans l'homéostasie du corps et l'association, chaque fois plus évidente, des facteurs hormonaux avec des procès du système immunologique.

**Mots-clé :** endométriose, immunité, macrophages.

### RESUMO

O síndrome de endometriose afeta do 5 até o 35% das mulheres em idade reprodutiva. Têm se pensado muitas teorias, porém a importância radica na sobrevivência dos implantes endometriósicos, o que parece estar relacionado com um defeito da vigilância imunológica por parte dos macrófagos responsáveis da secreção de uma variedade de substâncias bioquímicas tais como citocinas, prostaglandinas e fatores de crescimento; o que estimula o crescimento das células endometriais. Isto pode se observar pela interrelação que existe na homeostase do corpo e a associação, cada vez mais evidente, de fatores hormonais com processos do sistema imunológico.

**Palavras chave:** endometriose, imunidade, macrófagos.

\* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

\*\* Hospital de Gineco-Pediatría núm. 3-A, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Dr. Marcelino Hernández Valencia. Tel./fax: (01-52) 5627-6913. E-mail: mhernandezvalencia@prodigy.net.mx  
Recibido: febrero, 2005. Aceptado: agosto, 2005.

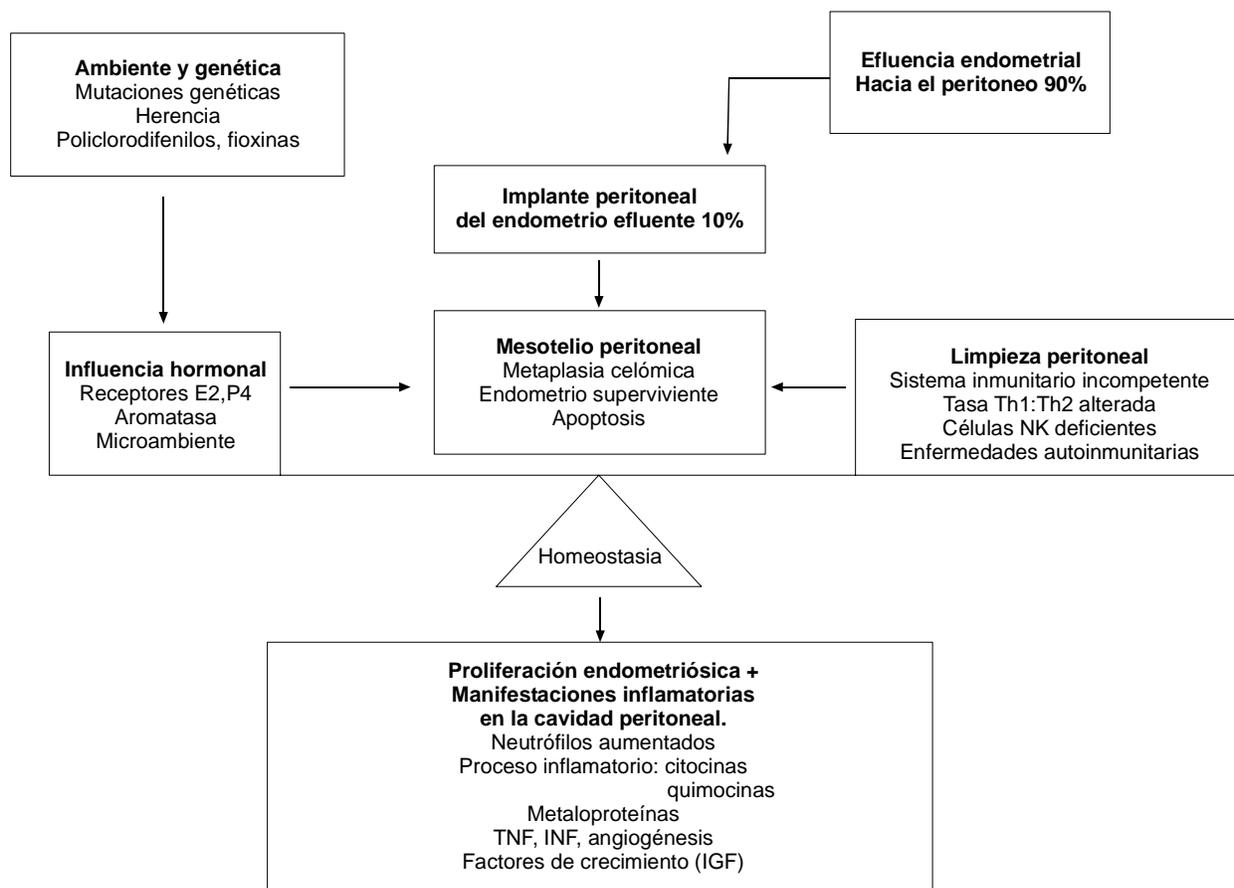
La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**E**n 1860 Rokitanski describió, por primera vez, el síndrome de endometriosis, cuya patogénesis se conoce parcialmente. Este padecimiento afecta del 5 al 35% de las mujeres en edad reproductiva,<sup>1,2</sup> y puede llegar hasta 50% en mujeres con dolor pélvico e infertilidad, con tasas de embarazo del 43 al 50%.<sup>3</sup> El cuadro clínico se distingue por síntomas incapacitantes, como: dolor pélvico (dismenorrea, dispareunia y disquexia) e infertilidad debida al tejido endometrial ectópico que con mayor frecuencia se circunscribe a los órganos y a los tejidos pélvicos, aunque se puede encontrar en regiones extrapélvicas.<sup>4,5</sup> En su histogénesis se acepta la teoría de Sampson, que propone una menstruación retrógrada y el implante de células viables al coexistir una obstrucción distal del sistema mülleriano y un defecto en la limpieza de la superficie peritoneal, donde permanece el fluido

retrógrado menstrual. Otra teoría propone la transformación del epitelio peritoneal en epitelio tipo mülleriano (metaplasia celómica); también se propuso que los factores ambientales podrían contribuir a estos mecanismos en el inicio y evolución de la endometriosis.<sup>6</sup> En la patogénesis se consideran los aspectos de dependencia hormonal e inmunológicos loco-regionales, y en este contexto se describen cambios locales en las lesiones endometriósicas, como: la neovascularización, la fibrosis y la acumulación de células inflamatorias activadas (figura 1).

### ASPECTOS INMUNOLÓGICOS

En el líquido peritoneal se estudia a los macrófagos, que son elementos importantes en el inicio de la inmunidad celular por su capacidad de sintetizar y



**Figura 1.** Hipótesis de la fisiopatogénesis de la endometriosis.

secretar un número importante de productos, como la interleucina-1 y 8 (IL); también se investiga la actividad del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), osteopontina e interferón gama (INF- $\gamma$ ), procedentes de las lesiones endometriósicas,<sup>7,8</sup> ya que estas sustancias actúan en los factores quimiotácticos necesarios para la función de los macrófagos, como la proteína-1 quimiotáctica de monocitos y RANTES (Regulated on Activation and Normal T-cell Expressed and Presumably Secreted), este último es un potente quimiotáctico para monocitos y linfocitos T, presente en pacientes con endometriosis; su poca concentración está relacionada con la gravedad de la enfermedad.

En relación con la supervivencia de los implantes endometriósicos se dijo que existen defectos de la vigilancia inmunológica por parte de los macrófagos,<sup>9,10</sup> comprobado por la existencia de la proteína Endo-1, estructuralmente parecida a la haptoglobina, y que unida a los macrófagos peritoneales aumenta la IL-6 y reduce la capacidad fagocítica por bloqueo de su adherencia; a su vez, esta IL-6 sobrerregula la producción endometriósica de la Endo-1,<sup>11,12</sup> lo cual impide la realización de la limpieza de materiales extraños, restos celulares y células apoptóticas y permite la persistencia y la progresión del tejido endometrial ectópico.

Otros hechos indican que las células naturales asesinas (NK), que se cree limpian la cavidad peritoneal del endometrio regurgitado, disminuyen esa actividad y la de su citotoxicidad contra el endometrio ectópico, por encontrarseles con menores concentraciones de IL-2 e interferón  $\gamma$ .<sup>13,14</sup> En esa reacción inmunológica en cascada también se observó menor concentración de linfocitos T cooperadores (Th).<sup>15,16</sup>

Otro mecanismo que podría influir en la vigilancia inmunológica es la secreción de proteínas que interfieren en el reconocimiento del implante endometrial-inmunocitológico de la endometriosis futura. Uno de los factores identificados en relación con esta conjetura es la forma soluble de la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), la cual es un receptor que une ligandos junto con leucocitos, y que rompe la capacidad de éstos para participar en las interacciones célula-célula necesarias para la respuesta inmunológica.<sup>17,18</sup> Se demostró que en la endometriosis está estimulada la expresión del ligando Fas-Fas del siste-

ma inmunocelular, que induce la apoptosis de macrófagos.<sup>19</sup>

En aspectos humorales y en relación con los fenómenos de autoinmunidad se reportaron antígenos y anticuerpos endometriales en suero y líquido peritoneal, así como autoanticuerpos para los antígenos y depósitos de componentes del complemento,<sup>20,21</sup> actividad aumentada de células B policlonales, anomalías de las funciones de las células B y T, así como altas concentraciones séricas de autoanticuerpos de inmunoglobulinas G, A y M. Otros antígenos tisulares reconocidos, y que podrían tener relación con la endometriosis, incluyen al receptor de hCG, isoformas I y II de la anhidrasa carbónica y CA-125, anticuerpos para transferrina sérica y 2 Haremans Schmidt Glycoprotein (2-HSG), mismos que se propusieron como marcadores diagnósticos.<sup>22</sup>

## ASPECTOS ENDOCRINOS

En el campo endocrinológico está bien establecido que el crecimiento endometrial depende del estrógeno, y que la progesterona inhibe la proliferación celular mediada por estrógenos. En contraste con la situación del endometrio normal, la expresión de aromatasas en la endometriosis es aberrante y es estimulada por las prostaglandinas E<sub>2</sub> (PgE<sub>2</sub>). Esto resulta en una producción local de estrógenos que induce PgE<sub>2</sub> y establece una retroalimentación positiva. Aunado a esto, en la endometriosis existe una deficiente expresión de 17-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (17-B-HSD) tipo 2, que impide que el estradiol se convierta en estrona. Estas aberraciones moleculares favorecen colectivamente el incremento de estradiol y PgE<sub>2</sub> locales en la endometriosis,<sup>23,24</sup> en la cual no hay una respuesta adecuada a las señales hormonales que controlan la actividad proliferativa. Así, la interacción de estimulación-inhibición de la angiogénesis esteroide-dependiente podría estar deteriorada. Lo anterior puede explicarse, en parte, por las diferencias del contenido de receptores y del propio metabolismo esteroide del endometrio ectópico y eutópico, como sucede en la adenomiosis, donde los receptores de estrógenos están aumentados y los de progesterona disminuidos, comparados con los receptores de endometrio eutópico.

En estudios de prevalencia se demostró que existe una asociación significativa entre endometriosis (incluyendo endometriosis mínima) e infertilidad, pero no se estableció su relación causal. Comparadas con mujeres con infertilidad tubaria, las pacientes con endometriosis demostraron disminución del crecimiento folicular, reducción de las concentraciones de estradiol circulante durante la fase pre-ovulatoria, de las concentraciones de estradiol y de progesterona durante la fase lútea temprana, y alteración de los patrones del pico de LH. También se observó decremento de la concentración de LH en el líquido folicular del folículo pre-ovulatorio, lo mismo que de las células de la granulosa colectadas en el mismo periodo que tienen menor capacidad esteroideogénica *in vitro*.<sup>25,26</sup> Los datos compilados de los estudios publicados muestran reducción significativa de las tasas de fertilización de oocitos, comparados con controles. La tasa de implantación está ligeramente reducida. Estos hallazgos sugieren una alteración inherente de la función folicular en pacientes con endometriosis, dando como resultado una reducción de la probabilidad de fertilización, lo cual contribuye a la subfertilidad, junto con los cambios anatómicos destructivos causados por la misma enfermedad.

## ANGIOGÉNESIS

El ciclo endometrial requiere, recurrentemente, el crecimiento de nuevos vasos capilares; sin embargo, la respuesta angiogénica en el endometrio parece estar estrictamente controlada con el crecimiento acelerado de vasos nuevos, seguida de marcada inhibición del crecimiento. Así, la angiogénesis endometriósica tiene un gran parecido con la observada en el crecimiento tumoral; lo cual, en ambos casos, parece estar controlado por esteroides vía factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).<sup>27</sup> Por lo tanto, en el crecimiento tumoral, una vez que un tumor se establece, se presenta una fase prevascular incierta y larga durante la cual el tumor está latente, y es seguida por una fase intensa de proliferación celular endotelial. Esto significa que existe un disparo angiogénico y el posterior crecimiento tumoral. Los estudios histológicos y experimentales mostraron que los depósitos endometriósicos obtienen su aporte sanguíneo del

sistema microvascular. Así, surgen grandes depósitos en áreas con una rica vascularidad; por lo tanto, los depósitos endometriales iniciales podrían ser el detonante angiogénico dentro y alrededor del tejido. Las citocinas, que posiblemente son capaces de inducir un fenotipo angiogénico en la endometriosis, incluyen IL-1B, IL-6, IL-8, factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), factor 2 de crecimiento fibroblástico (basic-FGF), factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas (PD-ECGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).<sup>28,29</sup>

El líquido peritoneal de mujeres con endometriosis contiene, significativamente, más actividad angiogénica que el líquido pélvico de controles normales, y las concentraciones en el líquido peritoneal del VEGF se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, las concentraciones de RNAm del VEGF en el tejido ectópico no se ven alteradas en comparación con las del endometrio eutópico. El incremento comprobado sugiere que la familia de VEGF podría estar involucrada tanto en el inicio como en el mantenimiento de la endometriosis peritoneal, ya que se demostró que el VEGF se manifiesta por endometrio eutópico, endometrio ectópico y por macrófagos del líquido peritoneal.<sup>30,31</sup>

## MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR

La adhesión de células exfoliadas a la superficie peritoneal podría resultar en endometriosis. Las moléculas de adhesión celular más conocidas son las integrinas y las cadherinas, principales mediadoras de adhesión célula-célula y célula matriz. Su expresión en la célula y superficie tisular podría ser importante para la adhesión inicial de las células exfoliadas. Los estudios demostraron que las integrinas y las cadherinas pueden encontrarse en el endometrio menstrual efluyente y en las lesiones endometriósicas. Esta habilidad del tejido endometrial ectópico para expresar integrinas después de la menstruación retrógrada podría explicar su potencial para establecer interacciones con el peritoneo circunyacente.<sup>18,32</sup>

La proteína hialurona baña las células mesoteliales y las estromales del endometrio, mientras que las células epiteliales expresan su receptor CD44.

Cuando las células mesoteliales se tratan con hialuronidasa para remover la hialurona de la superficie, las células endometriales pierden la capacidad de agredir a las células mesoteliales. Así, en el mecanismo de ataque del tejido endometriótico podría estar involucrada la hialurona. En estudios futuros se necesitará determinar si la hialurona o el CD44 están diferencialmente expresados en mujeres con endometriosis, ya que 90% de las mujeres tiene flujo retrógrado durante la menstruación y sólo 10% llega a tener lesiones; en otras palabras: una capacidad aumentada del endometrio para adherirse fuera de su sitio programado representa una probabilidad más en la patogenia de la endometriosis.<sup>33,34</sup>

Durante mucho tiempo no se supo si las células endometriales eran capaces de atacar el mesotelio peritoneal, se pensaba que debería estar rota la superficie peritoneal para dar lugar al ataque, por lo que en un estudio experimental se obtuvo endometrio por curetaje, y tejido peritoneal por operación de un proceso benigno. Los estudios *in vitro* del tejido endometrial demostraron que el ataque ocurrió aproximadamente en 1 h y en 24 h el endometrio invadió al peritoneo.<sup>35</sup>

### EL PAPEL DEL LÍQUIDO PERITONEAL

Baña la cavidad peritoneal, donde se localizan las lesiones endometrióticas. Se supone que tiene un efecto directo sobre la capacidad del tejido ectópico para implantarse, sobrevivir, favorecer la vascularización y, de esta forma, la extensión y la progresión de la enfermedad.

Está demostrado que el volumen del líquido peritoneal se incrementa en mujeres con endometriosis, lo cual indica una alteración en el medio ambiente peritoneal. El líquido peritoneal de estas mujeres contiene mayor concentración de constituyentes celulares (macrófagos y monocitos) responsables de la secreción de una variedad de sustancias bioquímicas, como: citocinas, prostaglandinas y factores de crecimiento (cuadro 1).<sup>36</sup>

Durante la observación de la gran cantidad de sustancias bioquímicas en el líquido peritoneal, es posible considerar que no es un simple espectador en la endometriosis, sino un elemento más, involucrado en

la proliferación y persistencia de los implantes endometrióticos. Se ha sugerido que el ambiente oxidativo estimula el crecimiento de las células endometriales, además de incrementar la migración de monocitos mediante el receptor de proliferación de peroxisomas activado (PPAR)- $\gamma$ 2. Por lo anterior, debe existir una interacción sinérgica entre la pérdida potencial de limpieza de los macrófagos, la adherencia incrementada de las células endometriales efluentes, el estrés oxidativo y las células endometriales supervivientes que contribuyen a la fisiopatogenia del síndrome de endometriosis.<sup>37,38</sup>

**Cuadro 1.** Constituyentes bioquímicos del líquido peritoneal

Interleucina 1	IL-1
Interleucina 2	IL-2
Interleucina 6	IL-6
Interleucina 8	IL-8
Interleucina 10	IL-10
Factor de necrosis tumoral alfa	TNF- $\alpha$
Factor de crecimiento derivado de plaquetas	PDGF
Factor de crecimiento fibroblástico	FGF
Factor de crecimiento endotelial	EGF
Factor de crecimiento tumoral $\alpha$ y $\beta$	TGF $\alpha$ y $\beta$
Factor estimulante de colonias de macrófagos	MCSF
Factor de crecimiento insulinoide	IGF
Factor de crecimiento endotelial vascular	VEGF
Proteínas ligadoras del factor de crecimiento insulinoide	IGFBP

### FACTORES AMBIENTALES Y SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA

Otra propuesta para la patogenia es la que considera a la endometriosis una enfermedad propia del endometrio (unidad subendometrial o arquimetra). El cuadro clínico de endometriosis distingue a esta enfermedad como una hiperactivación de las funciones arquimetriales originales, como la proliferación, la defensa inflamatoria y la peristalsis. El resultado de los estudios epidemiológicos realizados en familias e investigaciones del ambiente han llevado a considerar a la endometriosis una enfermedad multifactorial con una predisposición genética e influencia de "toxinas" ambientales, especialmente dioxinas y compuestos de policlorodifenil (PCBs). En pacientes con endometriosis se ha demostrado una distribución irregular del polimorfismo en la glutatión-transferasa M1 y T1 y

genes de la arilamina N-acetiltransferasa que codifican para una proteína del sistema de detoxificación. Las pacientes con endometriosis tienen mayor frecuencia de eliminación cuando el gen es monocigoto, lo cual está relacionado con la actividad enzimática más baja; aunque esta aberración genética también ocurre, frecuentemente, en pacientes con cáncer de pulmón, de vejiga, tumores cutáneos, linfomas no Hodgkin y bronquitis crónica. Las alteraciones observadas en relación con estas enfermedades oncológicas y la endometriosis se dan en los genes supresores tumorales, particularmente PTEN/MMAC/TEP1, así como mutaciones del gen represor tumoral p53 y eliminaciones cromosómicas del 9p, 11 q y 22q, con el planteamiento causal de un supuesto problema de clonalidad y aneuploidia. La posibilidad de que la endometriosis se transforme en cáncer es debatida desde 1925, y aunque existen reportes de cánceres de ovario endometriósicos, no se ha podido establecer esta relación.<sup>39-41</sup>

Otros estudios inmunocitoquímicos han demostrado concentraciones altas de proteínas de varios proto-oncogenes en el tejido endometriósico comparados con endometrio normal, incluyendo c-myc, c-fms, c-erb-1/2 y ras. Estos resultados sugieren que la expresión alterada de proto-oncogenes podría estar involucrada en el crecimiento desregulado y en la diferenciación de células endometriósicas. El Bcl-2, un gen conocido por prevenir la muerte celular, está sobreexpresado en lesiones endometriósicas, lo cual indica que las células endometriósicas podrían no sufrir apoptosis. Otros estudios demostraron que la apoptosis está disminuida en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis comparada con controles fértiles.<sup>42,43</sup>

## DEFECTOS EN EL DESARROLLO ENDOMETRIAL

Algunos aspectos de la patogénesis de la infertilidad, asociada con endometriosis, no están claramente entendidos. Ciertos datos sugieren un defecto en la regulación de la expresión del gen Hox, en el endometrio de pacientes con endometriosis. La finalidad de los genes Hox, como factores de transcripción, es la regulación temprana de la identidad del tejido en el desarrollo embrionario y funcionan con un papel aná-

logo en el desarrollo cíclico endometrial. La expresión de estos genes es necesaria para la implantación del embrión.

Otros marcadores moleculares de la implantación embrionaria o del desarrollo endometrial están ligados a genes blanco (en forma directa o indirecta) de genes Hox. Las fallas en el incremento normal en el RNAm del Hox-A 10 y en el Hox-A11 que ocurren en el inicio de la ventana de la implantación, podrían ser uno de los mecanismos responsables de la infertilidad relacionada con la endometriosis. No se ha demostrado si este defecto es inherente en el endometrio eutópico o es el resultado de otros factores concomitantes con endometriosis. Estos datos sugieren que existe un defecto en el desarrollo endometrial de pacientes con endometriosis, y que la falla de implantación podría contribuir a su infertilidad porque no es evidente la alteración histológica; por lo tanto, los defectos moleculares del endometrio podrían ser responsables de la falla en la implantación.<sup>44</sup>

En ratones con una desorganización dirigida de ambos genes, Hox-A10 y Hox-A11, la implantación no ocurre, a pesar de que el endometrio está histológicamente normal. En forma análoga, un defecto en la expresión Hox en pacientes con endometriosis podría llevar a un decremento en la implantación, sin una apreciación histológica anormal. Se conocen muy pocas moléculas que afecten específicamente la implantación cuando en ratones se produce una mutación dirigida. Es interesante notar que estos defectos son frecuentemente indetectables en un examen histológico. Los marcadores moleculares podrían ser una vía de valoración para evaluar la receptividad del endometrio.<sup>15,21,25,26,45</sup>

## COMENTARIOS

Los datos referidos nos muestran una serie de factores que hasta el momento se identifican con la fisiopatología de la endometriosis y en donde podemos observar una interrelación de los elementos descritos. Los componentes hormonales tienen control sobre las diferentes expresiones celulares, directa o indirectamente, ya que en la homeostasia del cuerpo existe una fuerte asociación, cada vez más evidente,

de los factores hormonales con los procesos del sistema inmunológico, en cuyo campo faltan muchos procesos por conocer; sobre todo, en el aspecto de la vigilancia inmunológica y la no permisividad del crecimiento de células ectópicas, bajo las pretensiones siguientes:

1. La endometriosis podría ser una falla intrínseca del sistema de vigilancia inmunológica.

2. Las células endometriales (células excepcionales), son capaces de supervivir en ambientes hostiles.

3. Existe un reloj biológico que, una vez llegada la hora de una falla genética, provoca disfunciones encadenadas.

4. Si el sistema de vigilancia y limpieza de células ectópicas funciona desde que se inicia la menstruación, junto con la efluencia de células endometriales a la cavidad peritoneal, el sistema inmunológico entre los 25 y 27 años de edad en que predomina la endometriosis tendrá una limitación en su actividad.

5. Es inobjetable clínica y molecularmente la influencia endocrina sobre la endometriosis. Esta prueba se hace patente en las pacientes con antecedentes de dolor pélvico y endometriosis, que al embarazarse, se controla la enfermedad y desaparece el dolor pélvico.

6. Quizá en ese programa individual de cada mujer de "falla programada" poco se pueda hacer en relación con la prevención, pero aún queda mucho por realizar si las detecciones de endometriosis se efectúan a tiempo.

En este horizonte fisiopatológico complejo y multifactorial, la atención médica debe iniciarse en las etapas tempranas de la enfermedad para establecer los elementos de certeza diagnóstica y de pronóstico que hay para resolver la endometriosis, para definir la gravedad de la enfermedad por su extensión, su tiempo de evolución, su localización y por los daños provocados a la función. A pesar de estos conocimientos es difícil establecer la relación y la dirección causal entre la actividad aberrante de macrófagos peritoneales y endometriosis.

No obstante estos nuevos recursos en evolución, siempre será necesario identificar los elementos que tienen mayor participación en este trastorno. Existe la exigencia de realizar investigaciones sobre factores diagnósticos y pronósticos que individualicen a cada paciente. Seguramente que los nuevos conocimientos

de la fisiopatología molecular y sus marcadores, junto con los estudios epidemiológicos, brindarán mayor efectividad a los tratamientos para este síndrome destructor.

## REFERENCIAS

1. Rojas PG, Díaz AD, De la Rosa AE, Barroso VG, Kably AA. Endometriosis, análisis del hallazgo laparoscópico en el Hospital ABC. *Ginecol Obstet Mex* 1995;63:401-5.
2. Gómez AE, Gorozpe JI. Endometriosis. Mecanismos potenciales de esterilidad. Esquema inductor en pacientes con endometriosis. Revisión y reflexiones. *Ginecol Obstet Mex* 1999;67(2):58-63.
3. Sensky TE, Liu DT. Endometriosis: associations with menorrhagia, infertility, and oral contraceptives. *Int J Gynaecol Obstet* 1980;17(6):5736.
4. Donnez J, Squifflet J, Pirard C, et al. The efficacy of medical and surgical treatment of endometriosis-associated infertility and pelvic pain. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54(Suppl 1):2-7.
5. Yoshida S, Harada T, Iwabe T, Terakawaw N. Laparoscopic surgery for the management of ovarian endometrioma. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54:24-29.
6. Zárate TA, Villalobos M, Hernández-Valencia M. El enigma de la endometriosis. *Rev Fac Med UNAM* 1995;38:31-34.
7. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991;56(1):45-51.
8. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 2002;123:217-26.
9. Bedaiwy MA, Falcone T. Peritoneal fluid environment in endometriosis: Clinicopathological implications. *Minerva Ginecol* 2003;55:333-45.
10. Kyama MC, Debrocks, Mwenda JM, D'Hooghe TM. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:123.
11. Braun DP, Dmowski WP. Endometriosis: Abnormal endometrium and dysfunctional immune response. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:365-9.
12. De Placido G, Aviggi C, Di Palma G, et al. Serum concentrations of soluble human leukocytes class I antigen and of the soluble intercellular adhesion molecule-1 in endometriosis: relationship with stage and non-pigmented peritoneal lesions. *Hum Reprod* 1998;13:3206-10.
13. Semino C, Barocci S, Semino A, et al. Role of major histocompatibility complex class I expression and natural killer-like T cells in the genetic control of endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64:909-16.
14. Baxevanis CN, Gritzapis AD, Papamichail M. *In vivo* antitumor activity of NKT cells activated by the combination of IL-12 and IL-18. *J Immunol* 2003;171:2953-9.
15. Heinig J, Von Otte S, Greb RR, Kiesel L. Molecular mechanisms contributing to the pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:493-504.
16. Hernández GCA, Tlapanco BR, Ramos PC, et al.

- Endometriosis y abatimiento de las características de la respuesta inmunológica citotóxica. *Ginecol Obstet Mex* 2003;71:559-74.
17. Somigliana E, Vigano P, Gaffuri B, et al. Endometrial stromal cells as a source of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 molecules. *Hum Reprod* 1996;11:1190-94.
  18. Vigano P, Gaffuri B, Somigliana E, et al. Expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 mRNA and protein is enhanced in endometriosis versus endometrial stromal cells in culture. *Mol Hum Reprod* 1998;4:1150-6.
  19. Garcia-Velasco TA, Arici A, Zreik TG, Naftolin F, Mor G. Macrophage derived growth factors modulates fas ligand expression in cultures endometrial stromal cells: a role in endometriosis. *Mol Hum Reprod* 1999;5:642-50.
  20. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:861-70.
  21. Donnez J, Langendonck A, Casanas RF, et al. Current thinking on the pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54:52-62.
  22. Abrao MS, Podgaecs S, Filho BM, et al. The use of biochemical markers in the diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 1997;12:2523-7.
  23. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H. Deficient 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17 beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4474-80.
  24. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:600-6.
  25. Vignali M, Infantino M, Matrone R, Chiodo I, et al. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril* 2002;78:655-78.
  26. Braun DP, Dmowski WP. Endometriosis: abnormal endometrium and dysfunctional immune response. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:365-9.
  27. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other diseases. *Nat Med* 1995;1:27-31.
  28. Clayton RD, Duffy SR, Wilkinson N, Garry R, Jackson AM. Anti-proliferative effect of mycobacteria, IFN-gamma and TNF-alpha on primary cultures derived from endometrial stroma: possible relevance to endometriosis? *Am J Reprod Immunol* 2004;51:63-70.
  29. Kitawaki J, Koshiba H, Kitaoka Y, et al. Interferon-gamma gene dinucleotide (CA) repeat and interleukin-4 promoter region (-590C/T) polymorphisms in Japanese patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2004;19:1765-9.
  30. McLaren J, Prentice A, Chamock-Jones DS, Smith SK. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod* 1996;11:220-3.
  31. McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angioneogenesis. *Hum Reprod Update* 2000;6:45-55.
  32. Van der Linden PJ, de Geoij AF, Dunselman GA. Expression of integrins and E-cadherin in cells from menstrual effluent, endometrium, peritoneal fluid, peritoneum, and endometriosis. *Fertil Steril* 1994;61:85-90.
  33. Regidor PA, Vogel C, Regidor M, Schindler AE. Expression pattern of integrin adhesion molecules in endometriosis and human endometrium. *Hum Reprod Update* 1998;4:710-8.
  34. Dechaud H, Witz CA, Montoya-Rodríguez IA. Mesothelial cell-associated hyaluronic acid promotes adhesion of endometrial cells to mesothelium. *Fertil Steril* 2001;76:1012-8.
  35. Levine Z, Efsthathiou JA, Sampson DA. Angiogenesis inhibitors suppress endometriosis in a murine model. *J Soc Gynecol Invest* 2002;9:264-7.
  36. Sharpe-Timms KL, Zimmer RL, Ricke EA, Piva M, Horowitz GM. Endometriotic haptoglobin binds to peritoneal macrophages and alters their function in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:810-9.
  37. Sharpe-Timms KL, Piva M, Ricke EA, Surewickz K, Zhang YL, Zimmer RL. Endometriotic synthesizes and secrete a haptoglobin-like protein. *Biol Reprod* 1998;58:988-94.
  38. Santanam N, Murphy AA, Parthasarathy S. Macrophages, oxidation, and endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2001;955:183-200.
  39. Pauwels A, Schepens PJ, D'Hooghe T, et al. The risks of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls: a case-control study of infertile women. *Hum Reprod* 2001;16:2050-5.
  40. Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect* 2002;110:629-34.
  41. Stokstad E. Pollution gets personal. *Science* 2004;304:1892-4.
  42. García-Velasco JA, Arici A. Apoptosis and the pathogenesis of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:165-72.
  43. García-Velasco JA, Arici A, Zreik T, Naftolin F, Mor G. Macrophage derived growth factors modulate Fas ligand expression in cultured endometrial stromal cells: a role in endometriosis. *Mol Hum Reprod* 1999;5:642-50.
  44. Taylor HS, Bagot C, Kardana A. HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod* 1999;14:1328-31.
  45. King EA, Critchley ODH, Kelly WR. Innate immune defenses in the human endometrium. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:116-9.