



Artículo de revisión

Endometriosis: fisiopatología y líneas de investigación (segunda parte)

Rodrigo Ayala Yáñez,* Manuel Mota González**

RESUMEN

La teoría del reflujo menstrual de Sampson (1927) es una de las más aceptadas para explicar la fisiopatología de la endometriosis, propone cinco procesos necesarios para la evolución de esta enfermedad: adhesión, invasión, reclutamiento, angiogénesis y proliferación. El tejido endometriósico extrauterino requiere de varios factores y procesos fisiológicos para la supervivencia y desarrollo de sus células. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son: dismenorrea, dispareunia y adherencias, que, entre otros hallazgos, revelan un proceso inflamatorio en el que participan citocinas, macrófagos, células NK, linfocitos y prostaglandinas con funciones alteradas cualitativamente o que contribuirían a la generación periférica de estrógenos. La angiogénesis favorece la evolución de los focos endometriósicos y al parecer la participación de varios factores de crecimiento vascular y los estímulos de las hormonas sexuales. Los factores endocrinos son fundamentales en esta enfermedad, como lo demuestra la existencia de receptores para estrógenos en macrófagos, fibroblastos y endometrio, entre otros, así como el control clínico de los síntomas con el bloqueo del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Los estudios sobre estos factores genéticos y antioxidantes han revelado puntos clave que ayudarían en el diagnóstico y tratamiento de la endometriosis.

Palabras clave: endometriosis, citocinas, factores endocrinos, aromatasa, prostaglandinas.

ABSTRACT

Sampson's menstrual reflux theory (1927) is widely accepted as an explanation of endometriosis physiopathology, it proposes five basic necessary processes to its development: adhesion, invasion, recruitment, angiogenesis and proliferation. Several factors and physiologic processes are necessary for the survival and growth of endometrial tissue. Clinical manifestations of these disease are: dysmenorrhoea, dyspareunia, and peritoneal adhesions, that with other findings reveal an inflammatory process that requires cytokines, macrophages, NK cells, lymphocytes and prostaglandins whose qualitative functions may be compromised or may contribute to the peripheral generation of estrogens. Angiogenesis benefits the development of these endometrial tissue foci and probably stimulates several vascular growth factors, and sexual steroids. Endocrine factors are capital for this entity, as is demonstrated by the presence of estrogen receptors in macrophages, fibroblasts and endometrium among others, as well as the clinical symptoms control through the blockage of the hypothalamus-pituitary-ovary axis. Studies on the genetic and antioxidant factors have revealed key points that may be helpful in determining a proper diagnosis and treatment for endometriosis.

Key words: endometriosis, cytokines, endocrine factors, aromatase, prostaglandins.

RÉSUMÉ

La théorie du reflux menstruel de Sampson (1927) est une des plus acceptées pour expliquer la physiopathologie de l'endométriose, elle propose cinq processus nécessaires pour l'évolution de cette maladie: adhésion, invasion, recrutement, angiogenèse et prolifération. Le tissu endométriosique extra-utérin requiert de plusieurs facteurs et processus physiologiques pour la survivance et développement de ses cellules. Les manifestations cliniques de la maladie sont: dysménorrhée, dyspareunie et adhérences, qui, entre autres découvertes, révèlent un processus inflammatoire dans lequel participent des cytokines, macrophages cellules NK, lymphocytes et prostaglandines avec des fonctions altérées qualitativement ou qui contribueraient à la génération périphérique d'œstrogènes. L'angiogenèse favorise l'évolution des sièges endométriosiques et, il semble, la participation de plusieurs facteurs de croissance vasculaire et les stimuli des stéroïdes sexuels. Les facteurs endocrines sont fondamentaux dans cette maladie, comme le montre l'existence de récepteurs pour des œstrogènes en macrophages, fibroblastes et endomètre, entre autres, ainsi que le contrôle clinique des symptômes avec le blocage de l'axe hypothalamus-hypophyse-ovaire. Les études sur ces facteurs génétiques et antioxydants ont révélé des points clé qui aideraient dans le diagnostic et le traitement de l'endométriose.

Mots-clés: endométriose, cytokines, facteurs endocrines, aromatase, prostaglandines.

RESUMO

A teoria do refluxo menstrual de Sampson (1927) é uma das mais aceitadas para explicar a fisiopatologia da endometriose, propõe cinco processos necessários para a evolução desta enfermidade: adesão, invasão, recrutamento, angiogênese e proliferação. O tecido endometriósico extra-uterino requer de vários fatores e processos fisiológicos para a supervivência e desenvolvimento de suas células. As manifestações clínicas da enfermidade são: dismenorréia, dispareunia e aderências, que, entre outros achados, revelam um processo inflamatório em que participam citocinas, macrófagos, células NK, linfócitos e prostaglandinas com funções alteradas qualitativamente ou que contribuiriam a geração periférica de estrógenos. A angiogênese favorece a evolução de focos endometriósicos e ao parecer a participação de vários fatores de crescimento vascular e os estímulos dos esteróides sexuais. Os fatores endocrinos são fundamentais

nesta enfermidade, como demonstra a existência de receptores para estrógenos em macrófagos, fibroblastos e endométrio, entre outros, assim como o controle clínico dos sintomas com o bloqueio da via hipotálamo-hipófise-ovário. Os estudos sobre estes fatores genéticos e antioxidante revelaram pontos chaves que ajudariam no diagnóstico e tratamento da endometriose.

Palavra-chave: Endometriose, citocinas, fatores endócrinos, aromatasa, prostaglandinas.

La teoría de Sampson es la más aceptada para explicar el proceso fisiopatológico de la endometriosis, propone que la enfermedad evoluciona en cinco etapas importantes: adhesión, invasión, reclutamiento, angiogénesis y proliferación.¹ Una vez establecidas las células endometriósicas en los tejidos extrauterinos, requieren ciertas condiciones para su supervivencia y evolución, y de varios factores y procesos celulares para lograrlo.

SUPERVIVENCIA Y EVOLUCIÓN

La evolución de la endometriosis requiere de la participación de varios sistemas y factores, la angiogénesis, el reclutamiento y la proliferación se conjugan en un flujo continuo de sucesos que facilitan la supervivencia y evolución de las células endometriósicas. Ésta es una enfermedad crónica inflamatoria en la que hay secreción elevada de citocinas proinflamatorias, neoangiogénesis, reflujo endometrial y función autoinmunitaria deteriorada. Muchas de las citocinas y los factores secretados por las células que ocasionan la reacción inflamatoria generan sus signos y síntomas típicos, como: dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico crónico, formación de adherencias y cicatrices, que conducen al estado de infertilidad. Estos factores contribuirían a un ambiente no propicio para la foliculogénesis, fertilización e implantación del embrión. Un microambiente peritoneal anormal con aumento de citocinas (TNF- α e IL-1, IL-6 y IL-8)² condiciona la

implantación y el crecimiento de tejido endometrial “regurgitado” (figura 1).

Macrófagos

El aumento de las citocinas se relaciona con la cantidad, concentración y activación de los macrófagos peritoneales, que podría deberse a un proceso inflamatorio secundario a tejido endometrial y otros restos tisulares en el peritoneo;³ sin embargo, este estado en el que se eleva la actividad de los macrófagos predispone a la enfermedad, lo que se demuestra por la sobreproducción de IL-6 y 8 en los monocitos de pacientes que la padecen.² Los macrófagos facilitan la evolución de la endometriosis por aumento en la liberación de factores y citocinas promotoras del crecimiento en combinación con una acción de limpieza afectada.⁴ Los macrófagos peritoneales expresan receptores limpiadores clase A que utilizan calcio para mediar su adhesión independiente, al examinar en estudios *in vitro* los macrófagos de pacientes con endometriosis, se encontró que expresan bajas concentraciones de estos receptores *in situ* pero su adherencia se incrementa *in vitro* luego de una regulación postranscripcional,⁵ lo que explicaría la ausencia de interacción con la matriz extracelular. Según su actividad existen dos subclases de macrófagos: los activados M1, potentes células efectoras que matan microorganismos y células tumorales al producir grandes cantidades de citocinas, y los M2, que controlan la reacción inflamatoria, promueven angiogénesis y modulan la inmunidad de las células T ayudadoras-1. Un desequilibrio entre estas dos subclases facilitaría la evolución de la endometriosis peritoneal.²

Los factores y citocinas secretadas por los macrófagos promueven el crecimiento y la supervivencia de los focos endometriósicos; además, el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis estimula la proliferación de células cultivadas del estroma endometrial,⁶ con base en estudios recientes de los receptores estrogénicos en los macrófagos que responden a estos esteroides, se estima que podrían modular la función inmunitaria de estas células, incluso se ha determinado la existencia de receptores de progesterona y su relación con el factor de crecimiento

* Departamento de endoscopia ginecológica.

** Jefe del Departamento de ginecología.

Instituto Nacional de Perinatología, México, DF.

Correspondencia: Dr. Rodrigo Ayala Yáñez. Instituto Nacional de Perinatología. Félix Berenguer núm. 150-7, colonia Lomas Virreyes, CP 11000, México, DF. Tel.: 5540-1843.

Recibido: marzo, 2007. Aceptado: julio, 2007.

Este artículo debe citarse como: Ayala YR, Mota GM. Endometriosis: fisiopatología y líneas de investigación (segunda parte). Ginecol Obstet Mex 2008;76(9):549-57.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

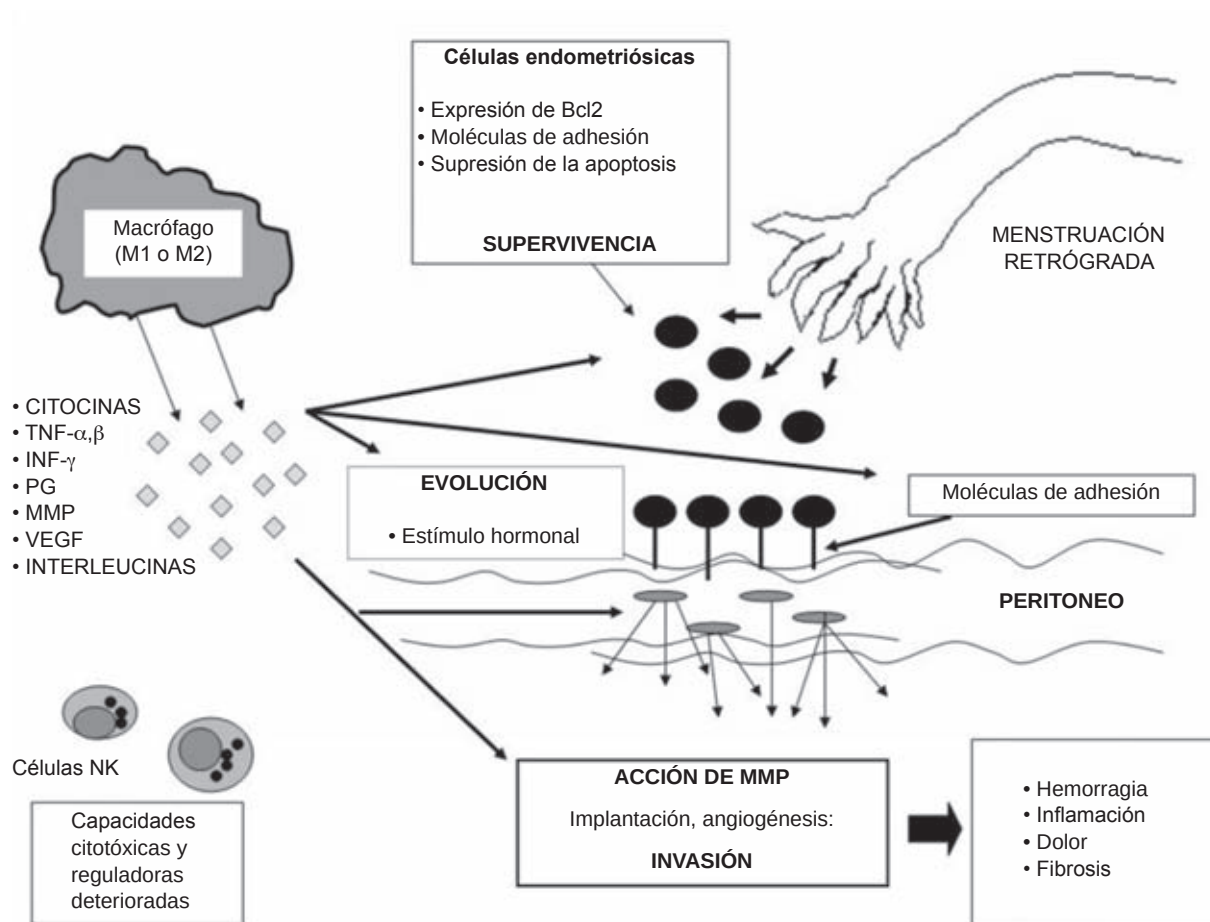


Figura 1. Esquema básico de los factores que participan en las cinco fases de la patogénesis de la endometriosis. Las células endometriósicas, mediante la menstruación retrógrada, llegan al peritoneo, en donde una serie de factores les facilita la supervivencia y, con ayuda de las moléculas de adhesión, estímulo hormonal y la acción de las metaloproteinasas (MMP), logran adherirse e iniciar su proceso de invasión. Los macrófagos secretan una gama de citocinas que promueven estos procesos. Las células asesinas naturales tienen deficiencias cualitativas.

de hepatocitos (HGF), que se elevan con estrógenos y disminuyen con progesterona, por lo que este factor de crecimiento se reduce cuando se trata con tamoxifeno. El HGF y los estrógenos parecen favorecer el crecimiento de las células endometriósicas.⁷

Células asesinas naturales

Cuando se empezaron a estudiar estos componentes de la reacción inmunitaria había varias observaciones inconsistentes respecto a las cantidades de células asesinas naturales (NK) dentro del líquido peritoneal de pacientes con endometriosis, pero la disminución de su actividad citotóxica siempre fue consistente, hallazgo aún más

pronunciado si además los pacientes se encontraban en estadios graves de la enfermedad, por lo que este problema es de tipo cualitativo.¹ Lo que sugiere una función citolítica y de limpieza de las células NK, que cuando se afecta junto con la de los macrófagos, permite la implantación y evolución de focos endometriósicos. La disminución de la actividad de estas células puede relacionarse con la reacción inflamatoria del tejido endometriósico, y varios factores provenientes de los macrófagos generarían una modulación secundaria de las células NK, pues se ha visto que el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis puede suprimir la citotoxicidad de las células NK en pacientes sanos.²

Linfocitos

En sus estudios con monos *Rhesus* afectados por endometriosis, Dmowski y su grupo⁸ demostraron deficiencia inmunitaria mediada por linfocitos T y, en mujeres con la enfermedad, que la actividad citotóxica de los linfocitos en sangre periférica contra las células endometriales está deteriorada. Estos defectos en la actividad citotóxica contra las células endometriales dentro de la cavidad peritoneal serían un factor importante en la evolución de la endometriosis, la CD54, una molécula de adhesión celular de los mecanismos citotóxicos, que está significativamente reducida en las células endometriales de mujeres con endometriosis, ocasionaría un déficit en la adhesión de los efectores inmunológicos a las células endometriales.⁹

En caso de endometriosis, las concentraciones de linfocitos T en el líquido peritoneal están aumentadas y no existe cambio significativo en las relaciones de linfocitos cooperadores y supresores al comparar los resultados de las pacientes afectadas con los del grupo control.¹

Citocinas

Debido a la gran complejidad en la evolución de un proceso inflamatorio, las funciones de varias de las citocinas que participan en la endometriosis se han descrito en relación con los diversos factores y células que estimulan. Las citocinas son proteínas solubles de bajo peso molecular implicadas en la regulación de las actividades celulares, fungen como mensajeros paracrinós y autocrinos dentro del sistema inmunitario y modulan su interacción con otros sistemas. Las acciones de las citocinas dependen de su interacción con sus receptores específicos y al parecer promueven la implantación y el crecimiento del endometrio ectópico al inducir su proliferación y angiogénesis. Entre las citocinas relacionadas con la evolución de la endometriosis están: IL-1, IL-6, IL-8 e IL-18, TNF- α , VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) y RANTES (factor expresado y liberado en células T normales y regulado al activarse). Varias citocinas y factores de crecimiento están elevados en el medio peritoneal de pacientes con endometriosis y parecen tener una función importante en su evolución.^{1,10}

Prostaglandinas

Las prostaglandinas son lípidos bioactivos derivados del ácido araquidónico, su relación con la dismenorrea es obvia, pues se han demostrado concentraciones elevadas de

PGE2 y PGF2 α en el flujo menstrual de pacientes dismenorreicas; en la endometriosis los macrófagos y la liberación de las prostaglandinas están aumentados, y hay un grado mayor de inmunomarcaje para COX-2 (ciclooxigenasa-2, la enzima responsable de la producción de prostaglandinas) en el epitelio endometrial de pacientes con la enfermedad.^{11,12} Además, como la PGE2 es un potente inductor de la aromatasa en células del estroma endometrial, contribuye a la evolución de endometriosis. Las prostaglandinas también promueven la transcripción de factores angiogénicos como el VEGF y otras angioproteínas, y el VEGF promueve la expresión de metaloproteinasas (MMP) en el endometrio.¹³

ANGIOGÉNESIS

La angiogénesis es un proceso fundamental para el ciclo menstrual humano y, por lo frecuente de sus ciclos y gran crecimiento y regeneración, sus anormalidades pueden generar alteraciones como: cáncer de endometrio y endometriosis. Por eso es importante comprender los mecanismos que regulan este proceso, entre los que destacan: la elongación vascular por estímulo estrogénico en la fase proliferativa, y la ramificación e intususcepción. Aún se desconoce de qué manera las hormonas sexuales regulan la angiogénesis endometrial y los estudios se enfocan en los promotores de estrógenos en las células endoteliales (receptores de estrógenos α y β), los heterodímeros formados por los receptores, los subtipos de los receptores y sus efectos. El estrógeno promueve el flujo vascular uterino, la vasodilatación, la angiogénesis y la reacción al VEGF de las células endoteliales;¹ sin embargo, estudios recientes sugieren que puede inhibir la angiogénesis por disminución en la densidad vascular en relación con el estroma, aunque aún se discuten los abordajes y diseños experimentales.

Se ha demostrado que la progesterona sí tiene un efecto angiogénico importante durante la fase secretora sin vasodilatación concurrente,¹⁴ aunque su mecanismo específico aún no se esclarece. Al parecer también la relaxina es importante en la regulación de la angiogénesis, y ha sido ampliamente estudiada en el embarazo. Estudios recientes sobre la adrenomodulina encontraron que se expresa en varios tejidos, principalmente el epitelio y el estroma endometrial, y promueve la proliferación de las células del útero e induce la producción de AMP cíclico en ellas.¹⁵ Aunque se reconoce el control hormonal de la

angiogénesis, estas hormonas ejercen su efecto a través de una serie de factores, principalmente el VEGF, un poderoso mitógeno celular que también eleva la permeabilidad vascular y es fundamental en el proceso inflamatorio,¹⁶ se expresa en varias células y tejidos, y actúa mediante los receptores tipo tirosin cinasa VEGF-1 y 2, cuya densidad fluctúa en las diferentes fases menstruales. Los estrógenos tienden a elevar la expresión de VEGF, pero su secreción es principalmente hacia el lumen uterino, lo que limita su influencia en la angiogénesis endometrial,¹⁷ aunque otros estudios han observado un efecto en el endometrio. La progesterona parece tener un efecto más lento sobre este factor y se ha observado incremento en la activación de metaloproteinasas así como degradación de varias proteínas dependientes de la enzima activadora de plasminógeno tipo urocinasa, lo que eleva sus concentraciones en las células endoteliales endometriales humanas, luego de su

exposición al VEGF y el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF).¹⁸ La angiogénesis es un proceso de crecimiento complejo y multifactorial que permite la evolución y sustentación de las células endometriósicas.

FACTORES ENDOCRINOS

La endometriosis es una alteración dependiente de estrógenos y, por tanto, el estudio de esta relación se ha enfocado en la producción alterna de éstos, que participan por varias vías. Los estrógenos se implican en la reacción inmunitaria y los macrófagos expresan receptores de estrógenos, el estirpe celular que predomina en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis,¹⁹ y este estímulo estrogénico influiría en los efectos vasculares y las alteraciones glandulares, así como en los cambios de la reacción inmunitaria (figura 2).

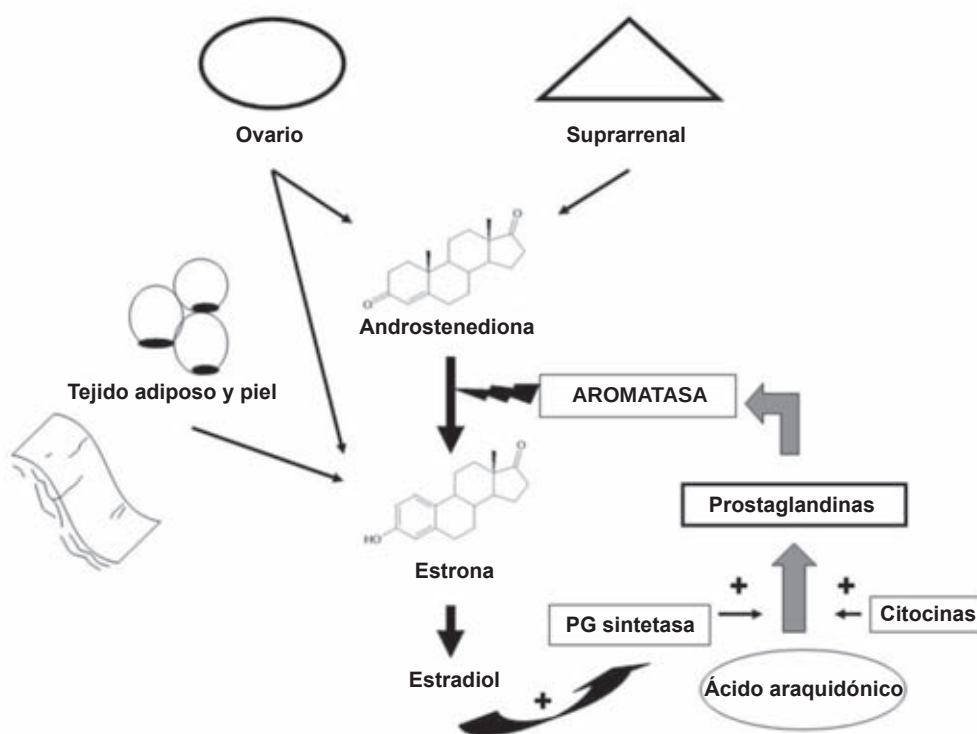


Figura 2. Producción periférica de estrógenos que permiten la supervivencia y evolución de las células endometriósicas. Participan el tejido adiposo y la piel. Hay retroalimentación positiva del estradiol sobre la enzima prostaglandina sintetasa, que promueve una mayor concentración de prostaglandinas que, a su vez, estimulan la acción de la enzima aromatasa, con lo que aumenta la aromatización de la androstenediona en estrona.

La conversión de androstenediona y testosterona a estrona y estradiol es catalizada por la enzima aromatasa P450, que se expresa en varios tejidos y células, proceso en el que la 17 β hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1 (17 β HSD-1) es fundamental, porque convierte la estrona en estradiol, particularmente en la célula de la granulosa. Algunos estudios establecen que hay mRNA de aromatasa en los implantes endometriósicos y endometriomas,²⁰ también se reporta que los receptores estrogénicos, a través de la ciclooxigenasa tipo 2, estimulan la PGE2 en células de cultivos endometriales, lo que origina una vía de retroalimentación para la producción local de estrógenos.

En el tejido endometrial eutópico de pacientes con endometriosis moderada a grave se han detectado altas concentraciones de mRNA de aromatasa, en comparación con los tejidos de mujeres sanas, lo que sugiere un defecto genético en las pacientes afectadas, en quienes se genera un proceso inflamatorio que eleva exponencialmente las concentraciones de aromatasa en el peritoneo, por el tejido endometriósico,²¹ lo que contribuye a la formación de implantes endometriósicos y afecta al sistema inmunitario.

En los estudios de las vías de estimulación del promotor de la aromatasa II se encontraron dos factores que compiten por dicha estimulación: el SF-1 (factor esteroideogénico 1) se une mejor al promotor e impide la acción inhibidora del COUP-TF (factor promotor de la transcripción ascendente de ovalbúmina de pollo), lo que sugiere producción aberrante del factor SF-1 en los casos de endometriosis.²²

El sustrato principal de la aromatasa es la androstenediona y, por ende, el producto principal es la estrona (con un bajo efecto estrogénico) lo que demuestra la necesidad y existencia de 17 β HSD tipo 1 en el tejido endometriósico.^{21,22} En contraste, la 17 β HSD tipo 2 convierte el estradiol a estrona, lo que generaría un efecto protector de la acción del estradiol; la progesterona estimula esta enzima y ejerce uno de sus efectos antiestrogénicos. En los casos de endometriosis hay deficiencia de esta enzima y, además de la expresión aberrante de la aromatasa y la existencia de 17 β HSD tipo 1, se promueve el efecto estrogénico.²²

El estroma interactúa con la célula glandular (la aromatasa sólo se expresa en el estroma y la 17 β HSD tipo 2 en las células glandulares) y existe dependencia de ambas células, lo que sugeriría un mecanismo de protección para la secreción y activación de las enzimas, sobre todo en casos de ectopia. En el caso de la endometriosis hay secreción aberrante de aromatasa y 17 β HSD tipo 1, lo que conduce

al predominio del estradiol.²¹ La 17 β HSD tipo 2 tiene una expresión deficiente cuando se comparan los casos de endometriosis con los sanos, lo que abate el efecto protector mencionado.²³

El efecto antagonista de la progesterona respecto de los estrógenos condujo a su prescripción, durante más de 40 años, en el tratamiento de la endometriosis, por su efecto supresor del eje hipotálamo-hipófisis-ovario que reduce las concentraciones séricas de estrógenos. También tiene efecto directo sobre el endometrio, en el que genera decidualización y atrofia del endometrio eutópico y de las lesiones endometriósicas, además de inhibición de la angiogénesis y decremento de los marcadores de inflamación peritoneal.²³

La mayor parte de las investigaciones actuales se ha enfocado en el efecto de los receptores de la progesterona en el endometrio. El receptor de la progesterona B (PR-B) prevalece en las células epiteliales endometriales y el de las A en el estroma, la progesterona también revierte el crecimiento estimulado por los estrógenos, específicamente en las células del estroma, y disminuye la cantidad de receptores de estrógeno. Los receptores de la progesterona también estimulan a la enzima 17 β HSD tipo 2, que, como se mencionó, parece influir significativamente en la conversión de estrona a estradiol que prevalece en el estroma.²⁴ Se desarrolló un modelo de resistencia a la progesterona en la endometriosis que sugiere podría deberse a disminución importante en la cantidad de receptores de progesterona (PR-A y B).²³

Los efectos hormonales de la progesterona sobre el tejido endometriósico, aunque controversiales, se han utilizado en el estudio experimental de un agonista no esteroideo del receptor de la progesterona, y los resultados demostraron reducción de la expresión de metaloproteinasas *in vitro* y reducción significativa de las lesiones implantadas en ratones con la administración de Tanaproget (agonista no esteroideo del receptor de la progesterona).²⁵

Estudios recientes que administran análogos de la GnRH en el tratamiento que suprime el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, informan que el receptor de GnRH tipo I tiene efectos antiproliferativos en las células endometriósicas, y que los del receptor de GnRH tipo II, con estructura similar a la rodopsina, unido a la proteína G, son mayores en el endometrio humano. Otros estudios encontraron que su expresión es menor en pacientes con endometriosis, este receptor tiene efectos antiproliferativos y antiinflamatorios que se deterioran con la evolución de la endometriosis.²⁶

FACTORES GENÉTICOS

Existe prueba clínica de que la endometriosis podría ser hereditaria; sin embargo, sus mecanismos no están claros. Estudios como el de Simpson y su equipo, que evaluaron a 123 mujeres con endometriosis, encontraron que 8.1% de las madres y 5.9% de las hijas estaban afectadas, mientras sólo 1% de los controles (familiares de sus parejas) la padecían. En Brasil se ha reportado hasta 8.6% de incidencia en familiares directos de pacientes con endometriosis. Estas cifras (5 a 8%) sugerirían herencia poligénica multifactorial.¹

La tecnología actual permitió esclarecer la relación entre una serie de factores secretados y ciertas deficiencias, como el caso de la aromatasas, cuya secuencia y expresión alterada continúa en estudio. Arvanitis y colaboradores sostienen que los polimorfismos CYP1A1, CYP19 y GSTM1 aumentan el riesgo de endometriosis,²⁷ incluso se utiliza la expresión de oncogenes p16, retinoblastoma (pRb) y ciclina D1, como marcadores, para distinguir las lesiones endometrióticas de las de adenomiosis.²⁸ Los polimorfismos y las mutaciones puntuales se han ido asociando a defectos enzimáticos que contribuirían a la evolución de la endometriosis, como el isómero del óxido nítrico sintetasas, en el que se observa una mutación de ácido glutámico por ácido aspártico en la posición 298, que aumentaría el riesgo de endometriosis en pacientes con este alelo.²⁹

ANTIOXIDANTES

Entre las causas revisadas se destacó la participación de los factores inmunológicos y la secreción de una serie de citocinas proinflamatorias. El mecanismo que activa las células fagocíticas requiere de la explosión respiratoria que origina gran cantidad de radicales libres (superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo y óxido nítrico), que serán eliminados como agentes extraños o agresores que activaron la serie de mecanismos. Los radicales libres, por sus características químicas, pueden afectar los tejidos sanos y se requiere de enzimas para regular su concentración (catalasa o peroxidasa), y de otros elementos que neutralizan su efecto. El estrés oxidativo puede afectar seriamente la ovulación, fertilización e implantación;³⁰ sus inductores (eritrocitos, células apoptóticas endometriales y otros factores) ocasionan reclutamiento de fagocitos mononucleares y los macrófagos inducen estrés oxidativo al generar un proceso inflamatorio pélvico, reclutamiento de citocinas y

de otros factores. Los resultados del estudio de radicales, *per se*, en el tejido endometrial son inconsistentes, por lo que se recurre a la determinación de enzimas, como la xantina oxidasa, que tienen concentraciones mayores en pacientes con endometriosis.³⁰

En el endometrio de pacientes con endometriosis se han detectado mayores cantidades del mRNA del óxido nítrico sintetasas y el óxido nítrico, la alta concentración de ambos afecta la fecundidad de estas pacientes por interferencias con la implantación y alteraciones en el peristaltismo uterino, que afectan el transporte de los espermatozoides.³¹ En contraste, Szczepanska y colaboradores³² reportaron un decremento importante de las enzimas superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis, lo que sugiere generación de radicales; el aumento de la generación de óxido nítrico en el microambiente del líquido peritoneal se relaciona con la endometriosis, aunque sus concentraciones no coincidan con la gravedad del padecimiento. Un estudio mexicano que encontró relación entre el consumo deficiente de antioxidantes y el progreso de la endometriosis apoya la importancia del estrés oxidativo.³³

OTRAS TEORÍAS

De la metaplasia celómica

Esta teoría no ha destacado tanto como la de Sampson pero aún es vigente. Meyer la introdujo a principios del siglo XX y plantea que la endometriosis evoluciona de la metaplasia de células que revisten el endometrio pélvico, producto de estímulos hormonales, infecciosos u otros factores a los que están expuestas las células del peritoneo abdominal.²³ La embriología demostró cómo el peritoneo pélvico y el epitelio germinal del ovario derivan del epitelio de la pared celómica, pero los hallazgos clínicos se fundan en los reportes de hombres con endometriosis, mujeres prepúberes, adolescentes y amenorreicas, así como en reportes de endometriosis en sitios inusuales. Sin embargo, existe un punto importante que esta teoría no ha podido probar: debido a todos estos estímulos que generan la metaplasia, como sucede en otras enfermedades, su frecuencia aumentaría con la edad de las pacientes.¹

De la inducción

Esta teoría propone que algún factor bioquímico o inmunológico puede inducir que las células indiferenciadas

adquieran características propias del tejido endometrial. Levander y Normann implantaron secciones de pared uterina de conejas embarazadas al tejido subcutáneo de conejas de sólo dos meses de edad, y observaron la formación de endometrio y quistes en el tejido circunvecino. Posteriormente se realizaron experimentos similares que demostraron la diferenciación celular a implantes endometriósicos; sin embargo, en varios casos no hubo estroma endometrial, incluso en estudios que administraron dosis extremadamente altas de estrógenos, lo que pone en duda su viabilidad en casos de endometriosis del peritoneo pero no descarta los cercanos al ovario.¹

De la activación de residuos embrionarios

Esta teoría de finales del siglo XIX propone que los restos celulares de origen mülleriano pueden ser activados para diferenciarse en tejido endometrial cuando existe un estímulo determinado.¹

CONCLUSIONES

La teoría de la menstruación retrógrada es la que mejor explica la fisiopatología de la endometriosis. Cinco procesos son fundamentales para que las células endometriósicas se establezcan y evolucionen fuera de la cavidad uterina: adhesión, invasión, reclutamiento, angiogénesis y proliferación. Los últimos tres son necesarios para la supervivencia y evolución de estas células. El aumento de citocinas promueve un microambiente peritoneal anormal, los macrófagos se deterioran con dichos factores y, paradójicamente, parecen estimular la formación de tejido endometriósico en lugar de eliminarlo como ajeno al entorno. Los macrófagos parecen tener menor cantidad de receptores para realizar su acción citotóxica, y se han observado receptores estrogénicos en ellos. Otras células con función inmunitaria deteriorada son las asesinas naturales, que tienen deficiencias cualitativas; la función de molécula de adhesión del CD54 se altera y, por ende, afecta a linfocitos y citocinas, como: IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, TNF- α y RANTES, entre otros, que aumentan en pacientes con endometriosis y en conjunto parecen interactuar de manera importante y afectar la reacción inmunitaria contra los focos endometriósicos. Sus mecanismos de interacción específicos aún se investigan.

Las prostaglandinas se han relacionado con la inducción de la aromatasa, que provee de un sustrato de estrógenos

a las células endometriósicas. En la actualidad se estudian para elaborar tratamientos que bloqueen sus acciones.

La angiogénesis requiere de varios procesos simultáneos y muchos de los factores estimulantes (progesterona y estrógenos) se investigan, además de las interacciones con el VEGF, que al inhibir el proceso angiogénico privaría de varios estratos a las células endometriósicas.

Los factores endocrinos y genéticos son de extrema importancia, el primero es el objetivo de muchas estrategias terapéuticas actuales por la amplia asociación entre endometriosis y estrógenos. Muchas de las líneas de investigación conducen al estímulo estrogénico, que parece estimular y ser estimulado por la reacción inmunitaria afectada, su producción periférica por la aromatasa es estimulada por prostaglandinas (PGE2) y otros factores inflamatorios.

Los estudios enzimáticos de la 17 β HSD tipo 1 y 2 establecieron sus efectos opuestos: estimulante y antagonista de estrógenos, respectivamente, y la tipo 1 prevalece en los casos de pacientes con endometriosis. También se estudia la interacción de estos receptores con la progesterona.

Además de su conocido efecto antiestrogénico, prescrito ampliamente para el tratamiento de la endometriosis, la progesterona también se ha relacionado con la expresión de las metaloproteinasas y se han desarrollado tratamientos como el Tanaproget. El receptor de GnRH II también se ha estudiado por su efecto antiproliferativo en el endometrio humano, pero sus mecanismos aún se desconocen.

Los factores genéticos requieren más estudios de los polimorfismos, como: CYP1A1, CYP19, GSTM1 en diferentes poblaciones con alta incidencia de endometriosis, y valoración de los marcadores utilizados en otras enfermedades (oncogenes p16, pRb y ciclina D1). Otros polimorfismos en procesos enzimáticos, como el óxido nítrico sintetasa, podrían orientar una serie de marcadores genéticos que indican cierta proclividad a la endometriosis. Además del proceso inflamatorio de la endometriosis, se ha estudiado la función de los antioxidantes y la posibilidad de prescribirlos para reducir significativamente los síntomas característicos de esta enfermedad.

Las teorías de la metaplasia celómica, inducción y reactivación de residuos embrionarios no pierden su vigencia e importancia, ya que todas consideran los estímulos externos que pudieran detonar la transformación de las células a tejido endometriósico, así como su soporte y evolución.

El futuro de la investigación de la endometriosis se vinculará con la biología celular, de aquí la importancia de desarrollar modelos *in vitro* adecuados que con el tiempo se adaptarían a experimentos *in vivo*.

REFERENCIAS

- Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2003;30:41-61.
- Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med* 2003;9:223-8.
- Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. *Hum Reprod Update* 1998;4:741-51.
- Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1-10.
- Kim JG, Keshava C, Murphy AA, Pitas RE, Parthasarathy S. Fresh mouse peritoneal macrophages have low scavenger receptor activity. *J Lipid Res* 1997;38:2207-15.
- Surrey ES, Halme J. Effect of peritoneal fluid from endometriosis patients on endometrial stromal cell proliferation *in vitro*. *Obstet Gynecol* 1990;76:792-7.
- Capellino S, Montagna P, Villaggio B, Sulli A, et al. Role of estrogens in inflammatory response: expression of estrogen receptors in peritoneal fluid macrophages from endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2006;1069:263-7.
- Dmowski WP, Steele RW, Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:377-83.
- Prefumo F, Semino C, Melioli G, Venturini PL. A defective expression of ICAM-1 (CD-54) on secretory endometrial cells is associated with endometriosis. *Immunol Lett* 2002;80:49-53.
- Arici A, Matalliotakis I, Goumenou A, Koumantakis G, et al. Altered expression of interleukin-18 in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2003;80:889-94.
- Karck U, Reister F, Schafer W, Zahradnik HP, Bredwoldt M. PGE2 and PGF2 alpha release by human peritoneal macrophages in endometriosis. *Prostaglandins* 1996;51:49-60.
- Ota H, Igarashi S, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 2001;16:561-6.
- Jabbour HN, Sales KJ, Smith OP, Battersby S, Boddy SC. Prostaglandin receptors are mediators of vascular function in the endometrial pathologies. *Mol Cell Endocrinol* 2006;252:191-200.
- Ma W, Tan J, Matsumoto H, Robert B, et al. Adult tissue angiogenesis: evidence for negative regulation by estrogen in the uterus. *Mol Endocrinol* 2001;15:1983-92.
- Nikitenko LL, MacKenzie IZ, Rees MC, Bicknell R. Adrenomedullin is an autocrine regulator of endothelial growth in human endometrium. *Mol Hum Reprod* 2000;6:811-9.
- Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997;386:671-4.
- Hornung D, Lebovic DI, Shifren JL, Vigne JL, Taylor RN. Vectorial secretion of vascular endothelial growth factor by polarized human endometrial epithelial cells. *Fertil Steril* 1998;69:909-15.
- Girling JE, Rogers PA. Recent advances in endometrial angiogenesis research. *Angiogenesis* 2005;8:89-99.
- Capellino S, Montagna P, Villaggio B, Sulli A, et al. Role of estrogens in inflammatory response: expression of estrogen receptors in peritoneal fluid macrophages from endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2006;1069:263-7.
- Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, Putman JM, et al. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:600-6.
- Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril* 1999;72:961-9.
- Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, Suzuki T, et al. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4474-80.
- Croignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update* 2006;12:179-89.
- Mote PA, Balliene RL, McGowan EM, Clarke CL. Colocalization of progesterone receptors A and B by dual immunofluorescent histochemistry in human endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2963-71.
- Bruner-Tran KL, Zhang Z, Eisenberg E, Winneker RC, Osteen KG. Down regulation of endometrial matrix metalloproteinase-3 and -7 expression *in vitro* and therapeutic regression of experimental endometriosis *in vivo* by a novel progesterone receptor agonist, tanaproget. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1555-60.
- Morimoto C, Osuga Y, Yano T, Takemura Y, et al. GnRH II as a possible cytostatic regulator in the development of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:3212-8.
- Arvantis DA, Koumantakis GE, Goumenou AG, Matalliotakis IM, et al. CYP1A1, CYP19, GSTM1 polymorphisms increase the risk of endometriosis. *Fertil Steril* 2003;79:702-9.
- Goumenou AG, Matalliotakis IM, Tzardi M, Fragouli IG, et al. p16, retinoblastoma (pRb), and cyclin D1 protein expression in human endometriotic and adenomyotic lesions. *Fertil Steril* 2006;85:1204-7.
- Zervou S, Karteris E, Goumenou AG, Vatish M, et al. The Glu298→Asp polymorphism of the endothelial nitric oxide synthetase gene is associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2003;80:1524-5.
- Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. 2005;14:28.
- Leyendecker G, Kunz G, Wildt L, Beil D, Deininger H. Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Hum Reprod* 1996;11:1542-51.
- Szczepanska M, Kozlik J, Skrzypczak J, Mikolajczyk M. Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle. *Fertil Steril* 2003;79:1288-93.
- Hernández CA, Bujalil LB, De la Jara J, Mier J, Bouchán P. Endometriosis y consumo deficiente de moléculas antioxidantes relacionado con estrés oxidante periférico y peritoneal. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74:20-28.