

Controversias sobre los aspectos inmunológicos en la endometriosis

Jorge E. Ossa L, MV, Ph.D.*

La endometriosis es una enfermedad asociada con el fenómeno de la menstruación (sólo ocurre en forma natural en especies que tienen menstruación; se asocia más frecuentemente a mujeres con sangrado prolongado y profuso y se "cura" cuando la menstruación se suspende natural o artificialmente). La menstruación, tal como la conocemos hoy, es un fenómeno de la época moderna; en épocas primitivas la mujer prácticamente no conocía la menstruación, siempre estaba en embarazo o en lactancia; además su expectativa de vida era aún más corta que su potencial reproductivo.

La Inmunología no tiene una explicación para el fenómeno, ni un método diagnóstico, ni un esquema terapéutico para recomendar. Examinemos algunos de los puntos neurálgicos que han llevado a algunos investigadores a pensar que el problema es inmunológico:

1. La endometriosis es una falla de la vigilancia inmunológica. La teoría de la vigilancia inmunológica fue propuesta por Burnet para explicar la defensa contra el cáncer; al proponer, entonces, esta explicación en la endometriosis, ya estamos suponiendo que las células "ectópicas" están transformadas en alguna forma; de no estarlo, no se debe esperar su destrucción inmunológica. Esa tal transformación o cambio de la célula endometrial no se ha buscado; a priori se ha pensado que no existe.

2. La endometriosis es una enfermedad autoinmune. Creo que lo que Weed y Arquembourg propusieron realmente, en 1980, fue que la autoinmunidad puede ser una consecuencia, pero no la causa de la endometriosis. Efectivamente, en pacientes con endometriosis se han encontrado autoanticuerpos contra endometrio, contra fosfolípidos y contra ácidos nucleicos; pero no se ha demostrado una relación causal.

3. La infertilidad asociada con la endometriosis tendría un componente inmunológico. La asociación entre endometriosis e infertilidad ha sido documentada ampliamente, si bien no sabemos a qué nivel ocurre; bien podría ser a nivel de la fecundación, de la implantación o posterior a ésta, pero antes de que afecte el siguiente ciclo o, finalmente, también puede ser la causa del aborto recurrente. Parecen existir indicios de que todas estas posibilidades pueden tener lugar.

4. La infertilidad de la endometriosis se explicaría por un estado de activación de macrófagos. Los macrófagos activados son fuente de una amplia gama de citoquinas y además estimulan en otras células la producción de otros factores (también citoquinas): son glicoproteínas con efectos pleiotróficos y que interactúan entre sí en formas hasta el presente impredecibles.

Algunas de esas citoquinas producidas por macrófagos son la interleukina 1 (IL-1), el interferón alfa (IFN α) y el factor de necrosis de los tumores (TNF). Algunos informes recientes indican que la IL-1 inhibe la interacción de los gametos, otros indican que la IL-1 es producida por el embrión temprano, in vitro, y que su producción se correlaciona positivamente con el éxito de la implantación. Con respecto al IFN se sabe que es producido también por el conceptus y que es necesario como mensajero en el rescate del cuerpo lúteo. Este último punto es del mayor interés, porque se ha sugerido que el IFN producido por los macrófagos en la reacción contra los implantes endometriósicos pueda ser responsable de persistencia del cuerpo lúteo en ausencia de gestación; así se prolongaría el ciclo.

Este último punto parece encerrar muchas verdades, eventualmente útiles para explicar, sobre todo, la infertilidad y para proponer esquemas terapéuticos (por ejemplo se está investigando el uso de la pentoxifilina(R) para modular la actividad de los macrófagos; es así como, en modelos experimentales se ha demostrado un efecto positivo sobre la fecundación).

Quisiera proponer como corolario, no sin antes sugerir la necesidad de ampliar la documentación sobre este tema, que parece ser que las preguntas importantes para llegar a entender el problema, no han sido aclaradas:

1. ¿Existe un componente genético en la susceptibilidad a esta enfermedad? Existe alguna evidencia epidemiológica, pero ninguna demostración definitiva.

* Profesor Titular, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

2. La epidemiología, que según algunos observadores ya no tiene mucho que decir en la endometriosis, debería enfocar el problema en forma más fina; es decir, no hacer tanto hincapié en la descripción universal del problema, sino tratar de poner a prueba hipótesis orientadas a la patogénesis. Por ejemplo, si la endometriosis está asociada con autoinmunidad o con hiperactividad del sistema inmune; la incidencia en inmunosuprimidos debe ser mínima y contrariamente, si el problema fuera por inmunosupresión, la incidencia debería ser alta en este grupo de pacientes (esto último se ha demostrado en primates).

3. ¿Cuál es la dinámica de la invasión de las células endometriales? ¿Se dan nuevas hondas de invasión por cada ciclo? ¿Pueden ocurrir implantes a partir de un foco endometriósico?

4. ¿Los modelos animales y los modelos in vitro: se han caracterizado suficientemente? ¿Se les han hecho las preguntas apropiadas?

5. ¿Será posible lograr un marcador antigénico sensible y específico para un diagnóstico no invasivo y finalmente, será posible diseñar una terapia específica para las células endometriósicas, que no ponga en peligro el potencial reproductivo?

Agradecimientos

Al Doctor Fabio Sánchez, por su estímulo y por la revisión crítica del manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

1. Steinleitner A. Immunomodulation in the treatment of endometriosis-associated subfertility: use of pentoxifylline to reverse the inhibition of fertilization by surgically induced endometriosis in a rat model. *Fertil Steril* 1991; 56: 975-979.
2. Sheth KV. Prediction of successful embryo implantation by measuring interleukin-1-alfa and immunosuppressive factor(s) in preimplantation embryo culture fluid. *Fertil Steril* 1991; 55: 952-957.
3. Rajkumar K. The rat as an animal model for endometriosis to examine recurrence of ectopic endometrial tissue after regression. *Fertil Steril* 1990; 53: 921-925.
4. Steinleitner A. Peritoneal fluid from endometriosis patients affect reproductive outcome in an animal in vivo model. *Fertil Steril* 1990; 53: 926-929.
5. Homm RJ. Immunological aspects of surgically induced experimental endometriosis: variation in response to therapy. *Fertil Steril* 1989; 52: 132-139.
6. Kennedy SH. Cardiolipin antibody levels in endometriosis and systemic lupus erythematosus. *Fertil Steril* 1989; 52: 1061-1062.
7. Barbieri RL. Etiology and epidemiology of endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 565-567.
8. Mahmood, TA. Peritoneal fluid volume and sex steroids in the preovulatory period in mild endometriosis. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 98: 179-183.
9. Haney AF. Endometriosis: Pathogenesis and Pathophysiology. In: *Endometriosis*, Wilson, EA. Ed. Alan R. Liss, Inc. New York 1987.
10. Dmowski, WP. Aspectos inmunitarios de la endometriosis. *Clinic. Ginecol. Obstet.* 1989; 1: 89-100.