



Endometriosis: causas, histopatogenia y epidemiología en México y el mundo

Antonio García Luna,¹ Raymundo Preciado Ruiz,² David Manterola Álvarez,² Rosa Martha Luna Rojas,³ Antonio García Luna Vásquez⁴

RESUMEN

La endometriosis es una enfermedad con alta prevalencia entre la población general de todo el mundo (10 a 15%). En México, específicamente, se estima que afecta a cerca de 35% de las mujeres infértiles. El origen de la endometriosis se desconoce, si bien se han propuesto diferentes teorías para explicarla. El endometrio ectópico puede desarrollarse a partir de cambios en las células locales o por el arribo de células provenientes del endometrio. Se han descrito numerosas alteraciones en la endometriosis, como: trastornos genómicos innatos y adquiridos, insuficiencia inmunológica, inflamación intensa, exceso de acción estrogénica, mala respuesta progestacional local, cambios en la matriz extracelular del tejido receptor del implante y neoneuroangiogénesis propia en el tejido anormal, pero no han podido establecerse con certeza los factores desencadenantes y la secuencia de eventos que conducen a la enfermedad. Destacan en la fisiopatología el proceso inflamatorio y la dependencia estrogénica del padecimiento. La continuación de la investigación histopatogénica otorga una esperanza para comprender mejor la endometriosis.

Palabras clave: endometriosis, endometrio, inflamación peritoneal, insuficiencia inmunológica.

ABSTRACT

Endometriosis is an extremely prevalent disease, affecting 10-15% of the population worldwide. In our country, it is estimated that this disease affects 35% of women with infertility. The etiology of endometriosis is unknown. Different theories have been proposed to explain it. The ectopic endometrium can develop from changes in local cells or by the arrival of endometrial cells. Numerous alterations in endometriosis have been described including: innate and acquired genomic disorders, immunological failure, intense inflammation, local estrogenic excess and poor progestational response, changes in the extra-cellular matrix and modifications of neuro neo-angiogenesis in the recipient tissue. However, the triggering cause and the sequence of events that lead to the development of the disease have not been established with certainty. Highlighted in the physiopathology, are the inflammatory process and the estrogen dependence of the disease. In the future, the continued histopathogenic research will provide hope to better understand and solve the enigma of endometriosis.

Key words: endometriosis, endometrium, peritoneal inflammation, immune failure.

¹ Médico ginecoobstetra, especialista en biología de la reproducción humana. Hospital Médica Sur.

² Médico ginecoobstetra, especialista en biología de la reproducción humana. Hospital Ángeles del Pedregal.

³ Médico ginecoobstetra, especialista en biología de la reproducción humana. Reproductive Medicine Associates of New York en México.

⁴ Residente del segundo año de ginecología y obstetricia. Instituto Nacional de Perinatología.

Correspondencia: Dr. David Manterola Álvarez. Hospital Ángeles del Pedregal. Consultorio 782, Torre de Especialidades Quirúrgicas. Camino a Santa Teresa 1055, colonia Héroes de Padierna, CP 10700, México, DF.

Recibido: octubre, 2012. Aceptado: diciembre, 2012.

Este artículo debe citarse como: García-Luna A, Preciado-Ruiz R, Manterola-Álvarez D, Luna-Rojas RM, García Luna-Vásquez A. Endometriosis: causas, histopatogenia y epidemiología en México y el mundo. Rev Mex Reprod 2013;5:131-136.

www.nietoeditores.com.mx

La prevalencia de la endometriosis se ha estudiado y reportado principalmente en grupos o series de pacientes con características o padecimientos determinados, como infertilidad, dismenorrea, dispareunia o dolor pélvico crónico; sin embargo, la prevalencia en la población general aún no es muy precisa debido a que los síntomas son inespecíficos y diversos, y la mayoría de las pacientes no los experimenta.

En el mundo, se calcula que la endometriosis afecta a 10-15% de la población general.¹⁻⁴ La prevalencia parece ser menor en mujeres negras y asiáticas que en las caucásicas.^{3,5} Con la laparoscopia como técnica diagnóstica de mínima invasión, se han logrado visualizar directamente los órganos pélvicos y han podido establecerse algunas cifras acerca de la prevalencia en grupos específicos.

En mujeres con diagnóstico de infertilidad, ya sea primaria o secundaria, se estima una prevalencia de 10 a 50% en quienes se realiza laparoscopia en comparación con 6 a 10% de mujeres sin antecedentes de infertilidad.^{1-3,6}

En pacientes a quienes se les ha practicado alguna intervención ginecológica mayor por cualquier indicación, se calcula en 1%; y en mujeres a quienes se les ha realizado esterilización o ligadura de las trompas uterinas se ha observado en 3.7 a 7%.¹ En estas mujeres, se recomienda evaluar durante la operación el apéndice cecal, ya que se ha encontrado endometriosis en este sitio anatómico en 2 a 4%.^{4,7}

En las pacientes con dolor pélvico explorado mediante laparoscopia, se ha determinado en 12 a 32%, y específicamente en el grupo de adolescentes con dismenorrea severa o dolor pélvico crónico se ha fijado una prevalencia de 50 a 70%.⁷⁻⁹

Se ha apreciado disminución del riesgo de padecer endometriosis en pacientes con embarazos múltiples, periodos largos de lactancia materna, menarquia tardía (después de los 14 años de edad), tabaquismo y en quienes practican ejercicio intenso.^{7,10,11} Además, en pacientes nulíparas con menarquia temprana-menopausia tardía, en edad reproductiva (entre 25 y 35 años de edad), con proiomenorrea,² hiperpolimenorrea, dismenorrea, anomalías müllerianas y consumo frecuente de alcohol, se incrementa el riesgo de padecer la enfermedad.^{5,12-14}

En México existen pocos estudios del aspecto epidemiológico de la endometriosis; se reportan incidencias sólo en grupos de pacientes con padecimientos específicos, principalmente infertilidad, donde alcanza incluso 34.5%.¹⁵ Asimismo, se ha observado que la endometriosis es mucho más frecuente en pacientes jóvenes en edad reproductiva y con alguna malformación mülleriana, similar a lo comunicado en varios países.¹⁶⁻¹⁹ En pacientes con infertilidad que han recurrido a técnicas de reproducción asistida, como las capturas ovulares, se reporta endometriosis ovárica incidental en 0.7%.¹³

FISIOPATOGENIA

La endometriosis continúa siendo una enfermedad enigmática. A pesar de los avances científicos recientes, no

ha logrado esclarecerse su origen.²⁰ Se han propuesto diversas teorías, algunas de las cuales son:²¹

- 1) La endometriosis se origina a partir del endometrio uterino.
 - A) Teoría de la menstruación retrógrada. Propuesta originalmente por Sampson,²² implica el paso de tejido endometrial por vía transtubaria hacia la cavidad peritoneal. Favorecen a esta teoría: *a)* el flujo retrógrado transtubario, que es un fenómeno común en la mayoría de las mujeres sanas; *b)* los procesos que condicionan una obstrucción del flujo menstrual al exterior del útero, como la estenosis cervical y el septo uterino, se acompañan con frecuencia de endometriosis y *c)* la distribución anatómica de las lesiones endometriósicas en la cavidad peritoneal hace suponer un origen transtubario del endometrio eutópico. Estas observaciones se basan en la mayor frecuencia de implantes en la hemipelvis izquierda, en donde el colon provocaría mayor estasis de la menstruación retrógrada, así como en la hemipelvis posterior y el fondo de saco de Douglas, en donde la gravedad condicionaría mayor colección del flujo retrógrado.
 - B) Diseminación hematológica o linfática del tejido endometrial. Esto podría explicar la endometriosis a distancia, también se ha demostrado la existencia de conexiones linfáticas del endometrio al ovario.

Sin embargo, si la menstruación retrógrada es un proceso común y la diseminación vascular es factible, ¿por qué no todas las mujeres padecen endometriosis? Esto probablemente se debe a fenómenos hereditarios o adquiridos que inducen fallas en la eliminación inmunológica del tejido menstrual, a alteraciones en los procesos que impiden su adhesión al peritoneo, y a la invasión del mismo, con la aparición de neurovascularidad propia y crecimiento ulterior.

- 2) La endometriosis se origina de tejidos diferentes al uterino.
 - A) Metaplasia celómica.
 - B) Restos müllerianos.
 - C) Células madre.

Hace poco, Oliveira y Silveira^{23,24} sugirieron que la endometriosis posiblemente se debe a la migración de células madre hacia en el endometrio, el peritoneo, o ambos, donde ocurre una transformación anormal y se convierten en células endometriósicas. Esta teoría también podría explicar la endometriosis en partes lejanas del cuerpo.

HISTOPATOGENIA

De forma independiente al origen de las células endometriósicas, la enfermedad se inicia con la existencia de estas células en la cavidad abdominal o en algún otro sitio del organismo. ¿Cuáles son los fenómenos que permiten la supervivencia, el desarrollo y el crecimiento del endometrio ectópico? A continuación se mencionan algunos de los procesos considerados clave para la aparición de la endometriosis en la cavidad peritoneal (Figura 1).

Endometrio ectópico

Es factible que el endometrio eutópico de las mujeres con endometriosis esté alterado y esto origine el proceso de la endometriosis.²⁵⁻²⁹ Existe mayor posibilidad de implantación de fragmentos tisulares grandes que de células aisladas, lo que ocurre en la menstruación retrógrada. También se ha demostrado que en el endometrio de mujeres con la enfermedad se produce en mayor cantidad la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), lo que ayudaría a evitar la eliminación del tejido endometriósico por las células naturales asesinas, y las células del interior de los fragmentos tisulares tendrían mayor posibilidad de evadir la eliminación inmunológica.²¹

Insuficiencia inmunológica

Se ha supuesto que las mujeres con endometriosis tienen un sistema inmunológico alterado, pues se observa en ellas mayor incidencia de enfermedades autoinmunitarias. Es factible que las alteraciones del sistema

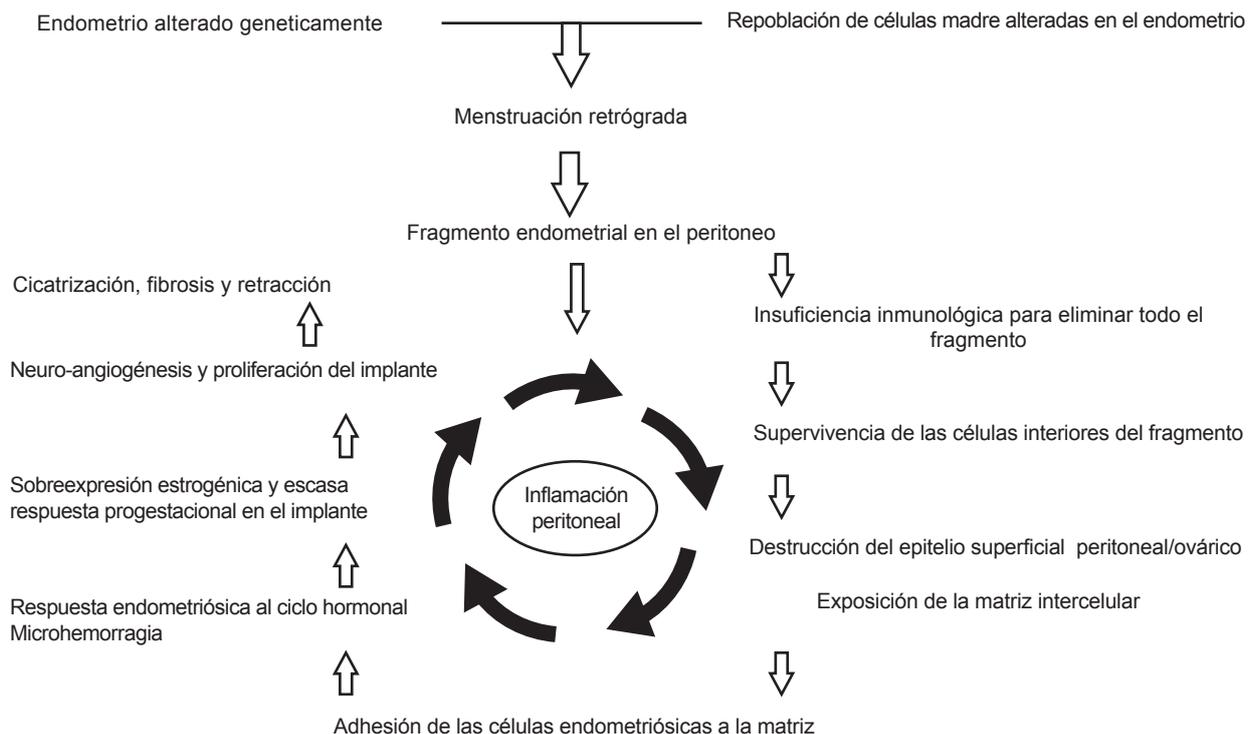


Figura 1. Origen e histopatogénesis de la endometriosis. Se muestran los posibles eventos en la aparición de la endometriosis peritoneal. La inflamación es un proceso constante, que acompaña y tal vez promueva los diferentes procesos en la instalación de la enfermedad.

inmunológico contribuyan a la evasión de las células endometriósicas de la limpieza inmunológica que, en condiciones normales, impide la implantación de ese tejido en la superficie peritoneal.³⁰⁻³³

Supervivencia de la célula endometriósica

Es posible que la célula endometriósica tenga un poder de proliferación mayor que la célula endometrial normal o, bien, capacidad de apoptosis disminuida, lo que favorecería mayor posibilidad de supervivencia.

La endometriosis posee un componente hereditario, pues se ha observado que las familiares en primer grado de mujeres con endometriosis severa tienen un riesgo seis veces mayor de padecer la enfermedad que las familiares de mujeres sanas.

Se ha establecido un locus de susceptibilidad de padecer la enfermedad en las regiones cromosómicas 10q26 y 7p15. También se ha demostrado la sobreexpresión del gen antiapoptosis BCL en el endometrio ectópico y eutópico de mujeres afectadas. Estas características heredadas favorecerían la supervivencia de la célula endometriósica.

Asimismo, se ha propuesto que existen alteraciones genéticas adquiridas en las mujeres con la enfermedad: se ha encontrado una mutación del gen supresor tumoral PTEN en el endometrio eutópico.

En varios estudios se ha demostrado una ventaja innata o adquirida del endometrio eutópico para poder convertirse en endometrio ectópico, ya sea por cambios en el genoma o por la expresión de proteínas. Se han demostrado alteraciones en los siguientes factores: BCL-2 (antiapoptosis), CYP19 (enzima aromatasa), 17B-HSD-2 (hidroxiesteroide deshidrogenasa), IL-6, TNF- α , TGF-B (citocinas), NF-KB (factor de transcripción) y otros.^{21,28}

Inflamación

Múltiples reportes apuntan a que la endometriosis es una enfermedad inflamatoria. El líquido peritoneal de mujeres con endometriosis es rico en macrófagos activados y diferentes citocinas y quimiocinas. Se ha detectado: interleucina (IL) IL-1B, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), quimiocina RANTES (regulador en la activación normal de las células T, expresado y secretado) y factor de inhibición de migración de los macrófagos y haptoglobinas. Se desconoce si este lí-

quido peritoneal alterado es consecuencia o causa de la endometriosis.

El factor nuclear Kappa B es una proteína que regula a muchos de los péptidos proinflamatorios observados en la endometriosis; induce inflamación y disminuye la apoptosis celular. En las pacientes con endometriosis está aumentado en el endometrio ectópico y en el eutópico.

Asimismo, en el microambiente endometriósico existen altas concentraciones de prostaglandinas. Los macrófagos peritoneales tienen concentraciones superiores de ciclooxigenasa 2 (COX-2) y liberan elevadas cantidades de prostaglandinas. El TNF- α promueve la producción de prostaglandina F2a y PGE2 en células endometriales. La IL-1B activa la COX-2, lo que aumenta la generación de PGE2, que a su vez activa a la proteína reguladora de la esteroidogénesis y a la aromatasa, conduciendo a mayor elaboración local de estradiol. El estrógeno aumenta la formación de PGE-2, lo que cierra el círculo, conduciendo a mayor biodisponibilidad local de estrógeno.^{21,22,34-36}

Adhesividad e invasión

Una alteración heredada o adquirida del peritoneo puede facilitar la adhesión e invasión de las células endometriales regurgitadas. Es posible que la implantación no ocurra en un peritoneo íntegro, sino en los sitios en donde la membrana basal está expuesta o, bien, destruida. Tal vez el reflujo menstrual podría, por sí mismo, dañar el peritoneo por mecanismos inflamatorios y facilitar la implantación. La adhesividad del implante endometriósico podría iniciarse a partir de las células del estroma del implante en contacto con la membrana basal del peritoneo o directamente con el tejido conjuntivo o matriz extracelular peritoneal. La remodelación de la matriz extracelular peritoneal implica la interacción de las metaloproteinasas de matriz y sus inhibidores que, a su vez, está sujeta a control por parte de las hormonas sexuales. El desequilibrio en la remodelación de la matriz extracelular podría facilitar la implantación.²¹

Dependencia estrogénica y resistencia a la progesterona

En el tejido endometriósico ocurre aumento de la actividad de la enzima aromatasa y disminución de la 17B-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, lo que

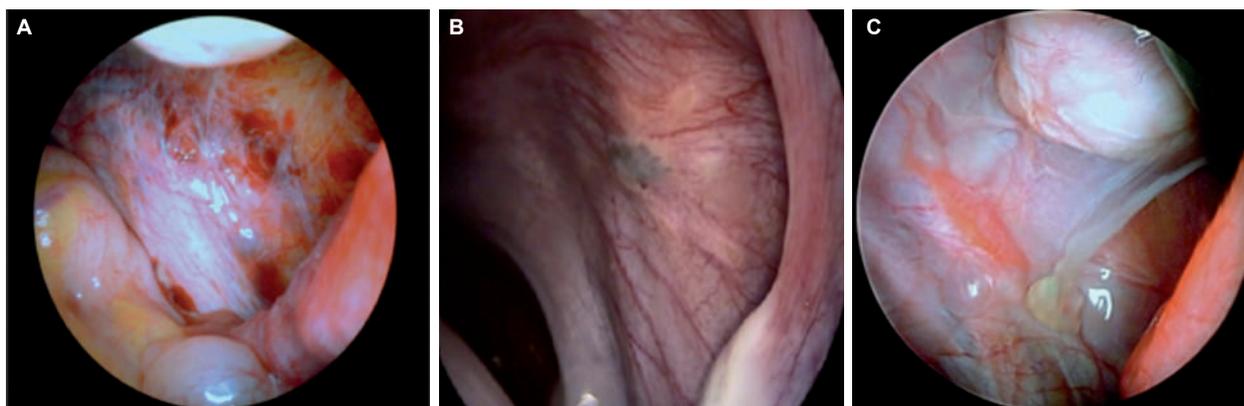


Figura 2. Patogénesis de la endometriosis. Diferentes etapas en la evolución de la lesión endometriósica. **A.** Lesiones rojas vesiculares y adherencias en fondo de saco de Douglas. **B.** Lesiones en grano de pólvora y vascularidad aumentada en el ligamento ancho. **C.** Adherencias y cicatrización peritoneal.

incrementa la biodisponibilidad del estradiol y estimula la producción de prostaglandina E2 (PGE2), que a su vez induce la elaboración de aromatasa.^{21,37} La estimulación estrogénica constituye un impulso para la supervivencia y proliferación de las células endometriósicas.

Angiogénesis

En los implantes endometriósicos ocurre neovangiogénesis acompañada de neoformación de fibras nerviosas. En esta neuroangiogénesis se ha implicado al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), que se encuentra en las glándulas del tejido endometriósico y que es secretado por los macrófagos activados; sin embargo, también se ha descrito un numeroso grupo de factores locales de crecimiento y citocinas implicados en la neovangiogénesis.^{21,38}

Cicatrización

Finalmente, después de los procesos de inflamación y destrucción tisular se activan los fibroblastos con depósito de fibra colágeno, que inducen cicatrización, fibrosis y retracción de las lesiones endometriósicas.

ETAPAS DE LA LESIÓN ENDOMETRIÓSICA

Se han establecido tres etapas en la progresión de la lesión: 1) lesiones rojas vesiculares. Éstas consisten en fragmentos de tejido endometriósico bioquímicamente activo que responde a las hormonas del ciclo menstrual,

produciendo microhemorragias después de la supresión de progesterona; 2) lesiones en grano de pólvora, que son lesiones menos activas y con restos hemáticos antiguos en su interior; y 3) lesiones fibrosas y retráctiles, que son producto de la actividad cicatrizante posterior a los procesos inflamatorios (Figura 2).

CONCLUSIÓN

Existen numerosas teorías que ayudan a entender el origen de la endometriosis. Entre éstas, están los trastornos genómicos innatos o adquiridos del endometrio eutópico y ectópico, alta capacidad de supervivencia de la célula endometriósica, insuficiencia inmunológica para la eliminación del endometrio ectópico, la inflamación intensa en el implante y el líquido peritoneal, con macrófagos activados y concentraciones elevadas de citocinas, quimiocinas y prostaglandinas, la sobreexpresión estrogénica y escasa respuesta progestacional local en el tejido endometriósico, alteraciones en la matriz extracelular y en la neuroangiogénesis propia del tejido enfermo. Estas teorías ayudan a comprender que el origen de esta enfermedad tan prevalente es multifactorial.

REFERENCIAS

1. Sangi-Haghpeykar H, Poindexter A. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol* 1995;85:983.

2. Chatman D, Ward A. Endometriosis in adolescents. *J Reprod Med* 1982;27:156.
3. Missmer S, Hankinson S, Spiegelman D, Barbieri RL, et al. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004;160:784.
4. Gustofson R, Kim N, Liu S, Stratton P. Endometriosis and the appendix: a case series and comprehensive review of the literature. *Fertil Steril* 2006;86:298.
5. Missmer S, Hankinson S, Spiegelman D, Barbieri R, et al. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004;160:784-796.
6. Matalliotakis I, Cakmak H, Fragouli Y, Goumenou A, Mahutte N. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277:389-393.
7. Cramer D, Missmer S. The epidemiology of endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002;955:11-22.
8. Melin A, Sparén P, Bergqvist A. The risk of cancer and the role of parity among women with endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22:3021.
9. Laufer M, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997;10:199.
10. Treloar S, Bell T, Nagle C, Purdie DM, Green AC. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:534.
11. Signorello L, Harlow B, Cramer D, Spiegelman D, Hill J. Epidemiologic determinants of endometriosis: a hospital-based case-control study. *Ann Epidemiol* 1997;7:267-741.
12. Preciado-Ruiz R, Torres-Calleja J, Zúñiga-Montiel J, Martínez-Chéquer C, et al. Incidencia de la endometriosis en mujeres con infertilidad: características clínicas y laparoscópicas. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:471-476.
13. Ruiz A, Carballo M, Anta J, Durán M, Kably A. Implicación clínica y frecuencia del hallazgo incidental de endometriosis durante la captura ovular. *Ginecol Obstet Mex* 2007;75:121-126.
14. Moen M, Schei B. Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:559-562.
15. Missmer S, Hankinson S, Spiegelman D, Barbieri RL, et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol* 2004;104:965.
16. Guerrero-Hernández A, Oropeza-Rechy G, Gómez-García E. Factores de riesgo asociados, métodos diagnósticos y tratamiento para endometriosis, utilizados en la clínica de endometriosis del Servicio de Ginecología del Hospital General de México (2009-2011). *Ginecol Obstet Mex* 2012;80:637-643.
17. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:177-200.
18. Matorras R, Rodríguez F, Pijoan J, Ramón O, et al. Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1995;63:34-38.
19. Eskenazi B, Warner M. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:235-258.
20. Donnez J. Endometriosis: enigmatic in the pathogenesis and controversial in its therapy. *Fertil Steril* 2012;98:509-510.
21. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2012;98:511-519.
22. Lousse JC, van Langendonck A, Defrere S, Ramos RG, et al. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease. *Front Biosci* 2012;4:23-40.
23. Oliveira FR, de la Cruz C, del Puerto HL, Vilamil QT, et al. Stem cells: are they the answer to the puzzling etiology of endometriosis? *Histol Histopathol* 2012;27:23-29.
24. Silveira CG, Abrão MS, Dias JA Jr, Coudry RA, et al. Common chromosomal imbalances and stemness-related protein expression markers in endometriotic lesions from different anatomical sites: the potential role of stem cells. *Hum Reprod* 2012;27:3187-3197.
25. Carvalho L, Podgaec S, Bellodi-Privato M, Falcone T, Abrão MS. Role of eutopic endometrium in pelvic endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:419-427.
26. Ulukus M, Cakmak H, Arici A. The role of endometrium in endometriosis. *J Soc Gynecol Invest* 2006;13:467-476.
27. Chan A, Gilks B, Kwon J, Tinker AV. New insights into the pathogenesis of ovarian carcinoma: time to rethink ovarian cancer screening. *Obstet Gynecol* 2012;120:935-940.
28. Meola J, Rosa e Silva JC. Differentially expressed genes in eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2010;93:1750-1773.
29. Bondza PK, Maheux R, Akoum A. Insights into endometriosis-associated endometrial dysfunctions: a review. *Front Biosci* 2009;1:415-428.
30. Khoufache K, Michaud N, Harir N, Kibangu Bondza P, Akoum A. Anomalies in the inflammatory response in endometriosis and possible consequences: a review. *Minerva Endocrinol* 2012;37:75-92.
31. Siristatidis C, Nissotakis C, Chrelia C, Iacovidou H, Salamalekis E. Immunological factors and their role in the genesis and development of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2006;32:162-170.
32. Bianco B, André GM, Vilarino FL, Peluso C, et al. The possible role of genetic variants in autoimmune-related genes in the development of endometriosis. *Hum Immunol* 2012;73:306-315.
33. Berbic M, Fraser IS. Regulatory T cells and other leukocytes in the pathogenesis of endometriosis. *J Reprod Immunol* 2011;88:149-155.
34. Larosa M, Facchini F, Pozzoli G, Leone M, et al. Endometriosis: aetiopathogenetic basis. *Urologia* 2010;77(Suppl 17):1-11.
35. Kajihara H, Yamada Y, Kanayama S, Furukawa N, et al. New insights into the pathophysiology of endometriosis: from chronic inflammation to danger signal. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:73-79.
36. González-Ramos R, Defrère S, Devoto L. Nuclear factor-kappa B: a main regulator of inflammation and cell survival in endometriosis pathophysiology. *Fertil Steril* 2012;98:520-528.
37. Bulun SE, Monsavais D, Pavone ME, Dyson M, et al. Role of estrogen receptor- α in endometriosis. *Semin Reprod Med* 2012;30:39-45.
38. García-Manero M, Olartecoechea B, Aubá M, Alcázar JL, López G. Angiogenesis and endometriosis. *Rev Med Univ Navarra* 2009;53:8-13.