

# Investigación básica en Endometriosis ¿Estamos en el camino correcto?

**M. García Manero**

*Departamento de Ginecología y Obstetricia. Clínica Universidad de Navarra*

Correspondencia:

Manuel García Manero

Departamento de Ginecología y Obstetricia

Clínica Universidad de Navarra

31008 Navarra

(mgmanero@unav.es)

## Resumen

En la actualidad no conocemos las bases fisiopatológicas de la enfermedad pero existen claras diferencias moleculares entre el tejido endometrial y el endometriósico, como la producción elevada de estrógenos, prostaglandinas y citocinas en el tejido endometriósico. Debemos reseñar que el fenómeno inflamatorio característico de la endometriosis se encuentra asociado a la síntesis excesiva de prostaglandinas, metaloproteinasas y citocinas. Desde nuestro punto de vista, creemos que este cambio en la investigación es una pieza fundamental dado que de esta manera podremos analizar la eficacia de los nuevos fármacos como los antiangiogénicos, los inhibidores de la aromatasa o los inhibidores de la COX-2. Creo que antes de aprobar la utilización en endometriosis de estos fármacos debemos realizar estudios experimentales sobre modelos animales.

**Palabras clave:** endometriosis, fisiopatología, marcadores serológicos

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria estrogendependiente que afecta al 20-30% de las mujeres en edad reproductiva y que se define como la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina.

En la actualidad no conocemos las bases fisiopatológicas de la enfermedad pero existen claras diferencias moleculares entre el tejido endometrial y el endometriósico, como la producción elevada de estrógenos, prostaglandinas y citocinas en el tejido endometriósico. Debemos reseñar que el fenómeno inflamatorio característico de la endometriosis se encuentra asociado a la síntesis excesiva de prostaglandinas, metaloproteinasas y citocinas. Esos niveles elevados de citoquinas inflamatorias como la interleukina -1B, interleukina -6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) probablemente faciliten la adhesión de los fragmentos endometriales sobre la superficie peritoneal mientras que el efecto proteolítico de membrana de la metaloproteinasas promuevan la implantación de fragmentos endometriales.

En pacientes con endometriosis, los fenómenos de inflamación y respuesta inmune, la angiogénesis y la apoptosis se encuentran alterados a favor de la supervivencia del tejido endometriósico. Todos esos mecanismos fisiopatológicos dependen en gran medida de los niveles de estrógenos y progesterona.

Por lo tanto, podemos pensar que la supresión de los niveles de estrógenos y progesterona permitirían controlar de manera definitiva la endometriosis en relación a la sintomatología álgica asociada. Sin embargo, en la práctica clínica diaria existen pacientes con síntomas

## Summary

Endometriosis is a common gynaecological syndrome of unknown aetiology. The most widely accepted hypothesis for the development of endometriosis is retrograde menstruation. However, some other factor renders certain women susceptible to the implantation and growth of ectopic endometrium.

Angiogenesis appears to be one of the process involved in the pathogenesis of endometriosis. Angiogenic factors are increased in the peritoneal fluid of patients with endometriosis in peritoneal implants and in ovarian endometriomas. We believe that the optimal serum marker should be used to monitor the response of new antiangiogenic agents in endometriosis treatment.

**Key words:** serum marker, endometriosis, physiopathology

refractarios a dichos tratamientos las cuales se encuentran ante una enfermedad limitante de su calidad de vida donde el profesional no le puede ofrecer ni siquiera alivio de los síntomas.

Dado que el tratamiento hormonal no es eficaz en la totalidad de los casos, diversos grupos de investigadores del ámbito nacional e internacional, han modificado sus líneas de investigación inclinándose más hacia el estudio de los fenómenos angiogénicos, inflamatorios e inmunológicos.

Nuestro grupo inicio hace cuatro años una línea de investigación dirigida fundamentalmente a pacientes con endometriosis ovárica diferenciando dos grupos homogéneos bien definidos en función de la sintomatología dolorosa presentada y analizando la relación entre el grado de dolor y la intensidad angiogénica.

Previamente hemos comentado que el disbalance en la angiogenesis es una pieza clave en el desarrollo de la enfermedad asemejándose su comportamiento a los procesos neoplásicos. Dado que el fenómeno angiogénico es un equilibrio entre los niveles de factores proangiogénicos frente a los factores antiangiogénicos decidimos estudiar los niveles séricos de VEGF e IL-6 por un lado y los de Trombospondina sérica por otro, en los dos grupos de pacientes.

## VEGF y endometriosis

En lo que respecta a los niveles séricos de VEGF, los resultados de las investigaciones reflejaron que en el grupo de

pacientes sintomáticas los niveles del mismo eran inferiores que los niveles de pacientes asintomáticas y que además dichos niveles no se correlacionaban con la expresión de VEGF en la pieza histológica. Esto nos permitió concluir que si bien es cierto que el VEGF es el factor angiogenico más importante en la endometriosis todo el proceso de neoformación de vasos sanguíneos no este relacionado directamente con dicho factor y por tanto los fármacos inhibidores del mismo probablemente tampoco resuelvan la sintomatología de la paciente. Además, este marcador sérico no sería útil en la monitorización del efecto dichos fármacos sobre la enfermedad.

## Interleukina 8 y endometriosis

Insistiendo en esa línea e intentando valorar la utilidad del marcador sérico IL-8, el cual se presentaba en unos niveles elevados en las pacientes con endometriosis ovárica analizamos los niveles del mismo en los dos grupos de pacientes anteriormente citados. Tal y como ocurrió con el VEGF observamos que los niveles de esta interleukina tampoco estaban directamente relacionados con la intensidad del dolor por lo que no serviría como marcador sérico.

Posteriormente, dimos un giro a nuestras investigaciones y decidimos analizar el efecto de los factores antiangiogénicos como los niveles séricos de trombospondina-1. Al igual que con los factores angiogenicos no observamos relación directa con la intensidad del dolor descubriendo que incluso las pacientes asintomáticas presentaban unos valores de factores antiangiogénicos inferiores a las pacientes sintomáticas.

## Densidad microvascular y endometriosis

Dentro de la misma investigación, analizamos los fenómenos angiogénicos en el tejido endometriósico y su correlación con la sintomatología. La originalidad de nuestro trabajo radica en que no existía hasta la fecha ningún trabajo que analizara la expresión de marcadores de angiogenesis en pacientes con o sin sintomatología algica. Descubrimos que aquellas pacientes con endometriosis sintomática presentaban una mayor neoangiogenesis en el tejido endometrial que las pacientes asintomáticas. La medición de esas angiogenesis se realizo analizando la densidad microvascular de las muestras de tejido endometriósico mediante el estudio inmunohistoquímico de la expresión de CD-34 marcador de las células endoteliales.

## Conclusiones

Podemos afirmar que la sintomatología de las pacientes con endometriosis ovárica esta directamente relacionada con el número de vasos sanguíneos neoformados que son el producto final de la angiogenesis. Sin embargo, hasta la fecha no hemos podido descifrar cuál es el porcentaje de participación de cada

factor angiogenico (VEGF) y si son estos los únicos mediadores de esa neoformación vascular o existen factores inflamatorios relacionados.

Otra conclusión de nuestro trabajo inicial y de los trabajos posteriores es que la investigación básica en endometriosis debe ir encaminada al estudio del tejido endometriósico y no centradas, como se ha visto en los últimos años, en los factores séricos. Desde nuestro punto de vista, creemos que este cambio en la investigación es una pieza fundamental dado que de esta manera podremos analizar la eficacia de los nuevos fármacos como los antiangiogénicos, los inhibidores de la aromatasa o los inhibidores de la COX-2. Creo que antes de aprobar la utilización en endometriosis de estos fármacos debemos realizar estudios experimentales sobre modelos animales. En este aspecto y en comunión con investigadores de la Universidad de Zaragoza hemos desarrollado un modelo animal de endometriosis en ratas que permitirá valorar in vivo la eficacia de los nuevos tratamientos que existen en el mercado con otras aplicaciones terapéuticas.

Desde mi más modesta opinión, creo que en la endometriosis existen un amplio campo por descubrir y desde aquí animo a todos los grupos ginecologicos que es el tratamiento del algia pélvica. Es conocido por todos los ginecólogos y médicos de familia de este país que el sintoma más frecuente de la Endometriosis es el dolor y es por todos sabido que en múltiples ocasiones el facultativo no dispone de armas terapéuticas para tratarlo. A día de hoy y por los datos obtenidos de reuniones y congresos científicos la mayor parte de la investigación en endometriosis se ha dirigido a la problemática de la fertilidad dejando a un lado la sintomatología algica. Creo que dado que las pacientes con endometriosis han aumentado y que se encuentran mejor informadas debemos aunar esfuerzos en el estudio del algia pélvica con la idea de poder desarrollar nuevos grupos terapéuticos eficaces.

A lo largo de este monográfico, revisaremos las características fundamentales de esta enfermedad tan enigmática, desarrollaremos los nuevos modelos de endometriosis en animales, las teorías más actuales sobre la fisiopatología de la enfermedad y expondremos dos casos clínicos que nos harán reflexionar sobre lo compleja que puede llegar a ser la enfermedad.

## Bibliografía

1. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and ovarian endometriosis: correlation between VEGF serum levels, VEGF cellular expression, and pelvic pain. García-Manero M, Alcazar JL, Toledo G. *Fertil Steril*. 2007 Aug;88(2):513-5. Epub 2007 Feb 12.
2. Serum interleukin-8 levels are elevated in patients with ovarian endometrioma. Ohata Y, Harada T, Miyakoda H, Taniguchi F, Iwabe T, Terakawa N. *Fertil Steril*. 2008 Oct;90(4):994-9. Epub 2008 Jul 16
3. Interleukin-8 serum levels do not correlate with pelvic pain in patients with ovarian endometriosis. García Manero M, Alcazar JL. *Fertility & Sterility* 2009. In press.