

Artículos comentados por expertos

En esta sección se citarán trabajos de diversos temas de la especialidad publicados en revistas del exterior. La publicación se citará en forma completa con título, autores, revista en la que fue editada y fecha de edición.

Se brindará un resumen, destacando los aspectos relevantes del trabajo de investigación, y al final una opinión personal sobre el mismo.

Deberá ser escrito con cuerpo de letra 12, a doble espacio, y no deberá superar las 5 carillas de hoja tamaño A4.

En todos los casos el envío de trabajos, comentarios y publicaciones deberá hacerse por correo electrónico a la dirección de la secretaría de SAMeR: info@samer.org.ar

Assessment of endometrial receptivity

Bruce A Lessey

Division of Reproductive Endocrinology, Department of Obstetrics and Gynecology, University Medical Group, Greenville Hospital System, Greenville, South Carolina.

Fertil Steril 2011 Sep;96(3):522-529.

Evaluación de la receptividad endometrial

Comentado por Dr Edgardo Young (h)

Médico del Instituto de Fertilidad.

Reproducción 2012;27:89-90

Una reciente revisión sobre el tema implantación hecha por el Prof BA Lessey publicada en la revista *Fertility and Sterility* analiza los principales marcadores utilizados para evaluar la receptividad endometrial.

Numerosas entidades clínicas como la endometriosis, el ovario poliquístico, el hidrosalpinx, la esterilidad sin causa aparente y el aborto recurrente pueden dificultar la implantación. Por lo tanto, resulta difícil hacer foco en el biomarcador más relevante en cada caso. Una misma patología puede expresar diferentes biomarcadores de la implantación. También puede ocurrir, como es el caso de la endometriosis mínima, que un mismo biomarcador pueda tener expresiones diferentes en pacientes con diagnóstico similar. Para que los marcadores sean eficaces hay que considerar esta heterogeneidad. El 50% de los pacientes con endometriosis pueden embarazar espontáneamente aun teniendo presencia de biomarcadores que indican lo contrario. En esta enfermedad es importante el diseño adecuado de los trabajos para que los marcadores terminen siendo fiables.

Sabemos que la progesterona es fundamental en la receptividad endometrial. En el año 1929 Corner y Allen hablan de la fase lútea inadecuada y en el año 1989 E Baulieu publica en la revista *Science* la acción del RU-486 como antiprogestínico y su importancia en la implantación.

Correspondencia: Edgardo Young
E-mail: iferyoung@gmail.com

Uno de los trabajos más relevantes en implantación fue el de Hertig y Rock publicado en 1956, quienes realizaron histerectomías a pacientes fértiles sin anticoncepción al momento de la intervención. En la evaluación de la pieza operatoria se demostró que la implantación embrionaria se producía en promedio a partir de los 19 días del ciclo menstrual. El conocimiento de cuándo se produce la implantación ha sido clave para comprender la sincronización entre el embrión y el endometrio.

Según el Dr Lessey, hay que imaginar al endometrio como un guardián que permite que algunos embriones implanten y otros no. La concentración adecuada de los mediadores de la implantación permitirá, junto con la calidad de ese embrión, la presencia del embarazo.

Los métodos más utilizados para la evaluación de la receptividad endometrial son: la cromatografía de capa fina que se realiza sobre las secreciones uterinas y que sirve para determinar componentes dentro de una determinada sustancia; la inmunohistoquímica, que consiste en la capacidad de detectar antígenos (por ejemplo, proteínas) de las células de un determinado tejido que, al unirse a un anticuerpo específico, permiten por ejemplo detectar células anormales; los *microarrays* de ADN y ARN utilizados para identificar genes; la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuyo objetivo es obtener un gran número de copias de un pequeño fragmento de ADN particular; la proteómica que estudia a gran escala las proteínas, en particular su estructura y función, y la epigenética que estudia todos aquellos factores no genéticos que intervienen en el desarrollo de un organismo. La endocrinología, la inmunología y la genética, explica Lessey, se tendrán que fusionar para proporcionar la "teoría del todo" que permitirá que estas tecnologías se interrelacionen para proporcionar nuevos marcadores y finalmente un diagnóstico.

En 1973 Psychios y col investigaron los pinopodos mediante la microscopía electrónica en el endometrio humano. Los pinopodos son estructuras que crecen en la porción apical del epitelio luminal del útero durante la ventana de implantación. Esto pudo ser demostrado en ratas, en cambio en humanos la cuantificación de pinopodos como marcadores de receptividad es inconsistente y su aparición no es expresión confiable de receptividad uterina. La ausencia de los mismos puede indicar que ya no están o que falta para que aparezcan.

Lessey y otros autores publicaron numerosos trabajos acerca de las modificaciones del receptor estrogénico y la expresión de las integrinas durante la ventana de implantación. Las integrinas son glicoproteínas heterodiméricas que se anclan a la membrana plasmática y desempeñan varias funciones dentro de las células. Se expresan en las células endometriales con cambios espaciales y temporales a lo largo del ciclo. Estas modificaciones que sufren permiten presagiar la ventana de implantación. Las integrinas $\alpha 1$, $\alpha 4$ y $\beta 3$ deben expresarse entre los días 20° y 24° del ciclo para que se produzca un embarazo. La integrina $\alpha v \beta 3$ es uno de los biomarcadores endometriales más estudiados. Aparece en el ápice de las células luminales y glandulares coincidiendo con la ventana de implantación. Esta integrina tiene muy buena correlación histológica y mantiene su expresión durante el embarazo. El factor de transcripción HOXA10 regula la producción de la subunidad $\beta 3$ de esta integrina. Ambas proteínas demuestran una disminución significativa en mujeres con endometriosis leve, no así cuando es moderada o grave. Algunas publicaciones han demostrado una disminución de estas integrinas en la adenomiosis, el SOP y el hidrosalpinx. Taylor y col demostraron una recuperación de esta integrina luego de la salpingectomía. La integrina $\alpha v \beta 3$ parece ser la que mejor correlaciona con el embarazo en pacientes con endometriosis. Lessey demostró que pacientes con endometriosis e integrina $\alpha v \beta 3$ embarazaron más que las endometriosis sin la integrina endometrial. Algunos autores publicaron que la expresión de la integrina $\alpha v \beta 3$ podría predecir el éxito de una fertilización asistida. Por otro lado, autores como Balasch, Hii y Surrey no han podido demostrar la utilidad de las integrinas como predictores de la endometriosis.

La aromatasa pertenece a la familia de la citocromo P450 y es fundamental en la síntesis de es-

trógenos. La expresión de la aromatasa endometrial en pacientes con endometriosis correlaciona negativamente con los resultados de una fertilización *in vitro*. Los pacientes con presencia de aromatasa tienen menos expresión de la integrina $\alpha v \beta 3$. Se la asocia a lesiones rojas de endometriosis y la administración prolongada de GnRh bajaría los niveles de inflamación en este grupo de pacientes, mejorando los resultados en FIV.

La glicoproteína MUC 1 está siendo muy estudiada y se encuentra en la superficie luminal del endometrio. De acuerdo a estudios hechos en mamíferos se la considera una barrera para la implantación. Su función sería evitar que el embrión implante en un lugar erróneo.

Otros marcadores luminales son la trophinina, la L selectina y el HB-EGF (*heparin binding epidermal growth factor*), todos ellos estudiados, pero según el autor, aún no validados para evaluar receptividad endometrial.

Los mediadores de la inflamación también están siendo investigados. La endometriosis y la enfermedad tubaria son claros procesos inflamatorios que están mediados por la respuesta inmune. Los principales mediadores de esta respuesta son los neutrófilos, basófilos, las células dendríticas, los mastocitos y las células NK (*natural killer*) de origen linfoide. Los monocitos y las NK corresponden del 20 al 40% de las células endometriales. La distribución de las células que intervienen en los procesos inflamatorios durante la implantación es fundamental para que este proceso ocurra. Pacientes con infertilidad inexplicada y aborto habitual pueden tener un desbalance en su sistema inmune y nuevos marcadores asociados a las alteraciones de la inmunidad serán la base de futuras investigaciones en implantación.

El LIF, la IL-6 y la IL-1 son citoquinas que modulan funciones celulares; las prostaglandinas, la ICAM-1, que es una inmunoglobulina de adhesión celular y el VEGF, como mediador de la angiogénesis, no se nombraron en esta revisión.

De este resumen se puede deducir que la falla de implantación y el aborto recurrente siguen siendo entidades de difícil diagnóstico en nuestra especialidad. El adecuado diseño de los trabajos, la correcta selección de los pacientes, el trabajo en conjunto de investigadores básicos, clínicos, bioestadísticos, epidemiólogos y la validación de los resultados, permitirá en un futuro tener biomarcadores más fiables.