



ORDEN DE PEDIDO

Código ID:
Fecha de recepción:
Fecha de extracción:
Fecha de análisis:
Fecha de informe:

DATOS DE LA PACIENTE

Fecha de nacimiento:
Sexo:
Etnia:
Código interno de procedimiento:
Tipo de muestra:

INFORMACIÓN DEL ESTUDIO

TIME: Estudio del estado inmunológico del endometrio

1. Antecedentes

- **Motivo de la consulta:** Fallo de implantación por ovodonación. 10 años de evolución de infertilidad primaria.
- **Datos preliminares:** Ciclo menstrual inducido. Factor masculino leve, asociado a tabaquismo y en tratamiento con vitaminas y antioxidantes.
- **Historial médico:** artralgias, artritis, gastritis crónica, hipotiroidismo, ooforectomía.
- **Medicación actual:** hidroxicloroquina, levotiroxina, metformina.
- **Diagnóstico de fertilidad:** infertilidad primaria asociada a endometriosis e insulino-resistencia.

2. Estudios complementarios asociados

- **Inmunología:** Factor reumatoideo positivo, anticuerpo anti célula parietal gástrica positivo, déficit de igM, hipovitaminosis B12, anticuerpo antitiroglobulina positivo, FAN positivo 1/40 patrón nuclear moteado y anti SCL-70 positivo de 100,3. El resto de los parámetros autoinmunes, metabólicos e inflamatorios en valores normales.
- **Cultivo de flujo e hisopado:** normal.
- **Ecografías y Doppler:** normal.
- **Estado nutricional:** normal.
- **PSQ (grado de estrés percibido):** normal.

3. Resultados

○ TIME

Biomarcador	Valor de referencia	Resultado	Interpretación
% Células NKt endometriales			Perfil inflamatorio
% Subpoblaciones de células NK			Perfil normal
% Células NKt sangre periférica			Perfil inflamatorio severo
% Células LB1/LB			Perfil autoinmune

3. Resultados

○ KIR

Análisis	Resultado	Haplotipo
KIR		

○ HLA

Análisis	Resultado	Haplotipo
HLA		

4. Interpretación de los resultados

Tras el análisis de los resultados, se puede concluir que la paciente presenta:

- Recuento de linfocitos NK endometriales normal, con perfil citotóxico asociado a un perfil inflamatorio sistémico moderado y aumento de células de perfil autoinmune agudo.
- Hipoperfusión endometrial. El Doppler de endometrio mostró una irrigación endometrial subóptima.

○ KIR y HLA

La paciente presenta haplotipo XX para KIR y alotipo CC para HLA-C.

5. Tratamiento recomendado

Se recomienda:

- Tratamiento inmunomodulador y metabólico personalizado con control a los 30 días del FAN y del anti SCL-70, más pruebas clínicas para evaluar esclerodermia.
- Repetir el Doppler en función de los resultados.

○ KIR y HLA

Compatibilidad futura con donante/pareja.

6. Información sobre el estudio

TIME

Actualmente, en casi el 80% de los casos de infertilidad que se presentan en las consultas ginecológicas el especialista encuentra una causa relacionada con la salud reproductiva de la mujer o la calidad espermática del hombre. Sin embargo, un número cada vez mayor de parejas son las que no consiguen llevar un embarazo a término. Frente a estos casos de infertilidad idiopática, asociados a fallos de implantación o abortos de repetición, cada vez más profesionales en fertilidad recomiendan una consulta con especialistas en **inmunología**. El aspecto inmunológico es el comienzo del entendimiento del porqué el embarazo se produce, se mantiene y llega al parto. Hay alteraciones que pueden interferir en las distintas etapas llevando a fallos de implantación, abortos y patologías del embarazo. Cuando todas las causas más conocidas que pueden influir en la reproducción ya han sido descartadas, 8 de cada diez fallas reproductivas están asociadas a un desbalance del sistema inmune (1)

Generalmente, la atención siempre se ha centrado en la investigación de posibles problemas relacionados con el ovocito o espermatozoide, aunque estudios recientes demuestran que el **endometrio**, membrana mucosa que recubre la cavidad interna del útero y cuya función es alojar al cigoto después de la fecundación, juega un papel indispensable en el proceso de implantación embrionaria (2). Puesto que el endometrio es un tejido altamente vascularizado, tiene la capacidad de detectar cuándo el organismo de una mujer está atravesando por algún proceso inflamatorio como consecuencia de una patología concreta. Por lo tanto, frente a un desequilibrio en el cuerpo de la mujer, aunque no se hayan expresado aún otros síntomas, el endometrio lo detectará. A ese tipo de enfermedades se las denomina subclínicas justamente porque se encuentran en un estadio en el que no emiten señales de alerta visibles, pero el endometrio puede delatar su presencia. En este contexto, la infertilidad se convierte en una defensa natural del organismo de la mujer debido a que su cuerpo se encuentra potencialmente comprometido y no está lo suficientemente apto como para desarrollar y llevar a término un embarazo. Por estas características que presenta el endometrio, al contar con un estudio que comprenda cómo este tejido puede detectar problemas de salud de la mujer puede, al mismo tiempo, ayudar a solucionar exitosamente muchos problemas de fertilidad (3).

La reacción inmune endometrial que ocurre durante el periodo de implantación es única y crucial para la consecución del embarazo. Durante el periodo de implantación embrionaria, existe un flujo constante de células inmunes en el endometrio, donde el 65-70% son conocidas como **células "natural killer (NK)"** uterinas. Estas células juegan un papel muy importante en la formación de la placenta, ya que inducen la secreción de factores angiogénicos por parte de las células endometriales para modificar la estructura de las arterias espirales del endometrio y aumentar así el flujo sanguíneo materno a la placenta en desarrollo. Estas células NK uterinas son diferentes a las células NK circulantes, ya que, en condiciones fisiológicas, no son citotóxicas, sino que se encargan de producir citoquinas que promueven el crecimiento de la placenta. Sin embargo, en ambientes inmunológicos alterados, estas células NK se convierten en citotóxicas, reconociendo las células del trofoblasto como extrañas y rechazándolas, lo cual podría conllevar a problemas en el embarazo (4,5).

Por lo tanto, un análisis del estado inmunológico del endometrio se convierte en una estrategia indispensable para detectar si la ausencia de embarazo en una mujer, puede resultar como consecuencia de un problema previo de salud detectado por este sensor natural. La información que proporciona este tipo de análisis permite a los especialistas indicar un **tratamiento personalizado** destinado a mejorar las posibilidades de una paciente para conseguir un embarazo y llevarlo a buen término.

RECEPTORES KIR Y HLA-C

Como ya se ha mencionado, las células NK son linfocitos del sistema inmune innato. Durante las primeras etapas del embarazo las células NK uterinas son los linfocitos más abundantes en el útero materno, incrementando su presencia en el primer trimestre y disminuyendo a medida que el embarazo progresa. Juegan un papel importante en la remodelación de las arterias, control de la invasión del trofoblasto fetal y en el desarrollo de la placenta (6,7).

La implantación de un feto semi alogénico (50% de la madre y 50% del padre) en el útero materno está regulada por interacciones de los receptores de estas células NK, llamados KIR (Killer-cell immunoglobulin-like receptors) con las moléculas HLA-C producidas por el trofoblasto fetal.

Las gestantes con haplotipo KIR-AA expresan, principalmente, genes inhibidores en KIR y, parece demostrado, que estos producen más riesgo de no implantación y/o pérdida fetal en el embarazo. Este riesgo aumenta, en parte, dependiente del alotipo fetal HLA-C ya que se ha determinado que en los casos en que el trofoblasto fetal expresa más HLA-C2 que la madre puede producirse un rechazo a la placentación (8,9).

7. Referencias

1. Brazdova, A., Senechal, H., Peltre, G., & Poncet, P. (2016). Immune Aspects of Female Infertility. *International Journal of Fertility & Sterility*, 10(1), 1–10.
2. Ruan YC, Chen H, Chan HC (2014;). Ion channels in the endometrium: regulation of endometrial receptivity and embryo implantation. *Human Reproduction Update*, 4, 517- 529.
3. Strowitzki, T., Germeyer, A., Popovici, R., & Von Wolff, M. (2006). The human endometrium as a fertility-determining factor. *Human reproduction update*, 12(5), 617-630.
4. Lédée, N., Petitbarat, M., Chevrier, L., Vitoux, D., Vezmar, K., Rahmati, M., ... Chaouat, G. (2016). The Uterine Immune Profile May Help Women With Repeated Unexplained Embryo Implantation Failure After In Vitro Fertilization. *American Journal of Reproductive Immunology*, 75(3), 388–401.
5. Miller, J. E., Ahn, S. H., Monsanto, S. P., Khalaj, K., Koti, M., & Tayade, C. (2017). Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget*, 8(4), 7138–7147.
6. Moffett, A., Hiby, S. E., & Sharkey, A. M. (2015). The role of the maternal immune system in the regulation of human birthweight. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 370(1663), 20140071.
7. King, A., Burrows, T., Verma, S., Hiby, S., & Loke, Y. W. (1998). Human uterine lymphocytes. *Human reproduction update*, 4(5), 480-485.
8. Hiby, S. E., Regan, L., Lo, W., Farrell, L., Carrington, M., & Moffett, A. (2008). Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. *Human reproduction*, 23(4), 972-976.
9. Nowak, I., Malinowski, A., Tchórzewski, H., Barcz, E., Wilczyński, J. R., Banasik, M., ... & Wiśniewski, A. (2011). HLA-C C1C2 heterozygosity may protect women bearing the killer immunoglobulin-like receptor AA genotype from spontaneous abortion. *Journal of reproductive immunology*, 88(1), 32-37.

FIRMADO POR

David Cotán
Director técnico SINA E S.L.

FIRMADO POR

Gabriela Gutiérrez
Inmunóloga