

11. NUEVO MODELO NOSOLÓGICO DE LA ENDOMETRITIS CRÓNICA

Dante Roberto Salatino¹ - Alberto Eugenio Tersoglio²

Resumen: El propósito de este trabajo fue indagar sobre un nuevo modelo nosológico de una enfermedad crónica, en este caso, la Endometritis, con el fin de aportar otros elementos para su diagnóstico y tratamiento. El método utilizado para obtener la información consistió en el análisis de las relaciones que guardan los elementos fundamentales que determinan la entidad crónica, siguiendo los principios de la Lógica Transcursiva. Los resultados obtenidos en investigaciones previas, alertan sobre algunas cuestiones a dilucidar. La supuesta “cura” de una infección (endometritis bacteriana) sugiere que obtendremos un nacido vivo de todos los embarazos, pero solo la mitad de las mujeres que padecieron la infección quedarán embarazadas. Por otro lado, la normalización solo del estado inmunitario que altera la infección, arrojaría una alta tasa de abortos espontáneos. Aún, cuando todo se normalice, la tasa de abortos no es desdeñable, ni tampoco, la cantidad de otra patología que acompaña a estos embarazos, como por ejemplo, partos prematuros. Se encontró que si tomamos al endometrio, es decir, el revestimiento interno de tejido epitelial del útero en donde tiene lugar la implantación del embrión, como un sistema en sí mismo, podemos aproximarnos mejor al logro de nuestras pretensiones. Esto último implica tener en cuenta, por un lado, su microbiota/microbioma, comunidad simbiótica de microorganismos que alojada en la cavidad uterina, constituye una primera barrera defensiva; y por otro, los aspectos que definen su sistema inmunitario local. Una “disbiosis”, esto es, una microbiota alterada, puede dar lugar a un estado de

¹ Instituto de Filosofía – FFL – UNCuyo.

² Centro Internacional de Reproducción Asistida.

inflamación crónica, aún en ausencia de gérmenes patógenos, y que puede haberse originado, p.e., en algún tratamiento antibiótico previo. Las investigaciones realizadas permitieron concluir que la modelización permite considerar a la endometritis crónica como la confluencia de las reacciones estructural, funcional y sistémica que puede provocar una infección. Por lo tanto, su diagnóstico es posible aunque no existan las evidencias habituales de su presencia, y el tratamiento puede extenderse más allá de lo tradicional (antibióticos, corticoides, estimulantes de la médula ósea, etc.), como lo es el uso de cultivos de células madre mesenquimales para regenerar un endometrio sano.

Palabras clave: Inflamación crónica, modelos nosológicos, microbiota/microbioma, células madre, lógica transcurativa.

1.0. INTRODUCCIÓN

La nosología consiste en una sistematización de las enfermedades dados los conocimientos que se tiene de ellas, basados en supuestos teóricos sobre la naturaleza de los procesos patológicos que las caracterizan.

El propósito de este trabajo fue la elaboración de un nuevo modelo nosológico de la Endometritis Crónica (EC), con el fin de ajustar su diagnóstico y tratamiento, abordando la enfermedad a través de los lineamientos metodológicos que nos brinda la Lógica Transcurativa (Salatino, 2019).

La Endometritis Crónica, como entidad nosológica, es una inflamación sutil y continua del endometrio, es decir, del revestimiento interno de tejido epitelial del útero en donde tiene lugar la implantación del embrión (Kimura et al., 2019).

Como consecuencia de lo anterior, su presencia cumple un rol importante en la pérdida recurrente de embarazos (Romero, Espinoza y Mazor, 2004; Johnston-Mac Ananny et al., 2010; McQueen et al., 2015; Tersoglio y Salatino, 2015; Cicinelli, 2017; Vitagliano et al., 2018; Kimura et al., 2019; Hirata et al., 2020). La prevalencia de EC, en mujeres afectadas de falla repetida de implantación (FRI), está en el orden del 37% (Vitagliano et al., 2017). Se han reportado altas tasas de implantación, luego de haberse curado la EC, en comparación con aquellas mujeres en donde la enfermedad no se curó (76% vs 59%) (Tersoglio y Salatino, 2015). El hecho de haberse curado la enfermedad, es decir, de que los cultivos para distintos gérmenes den negativos, que no haya elementos histopatológicos que indiquen infección crónica, o que otros índices certifiquen esta condición, no necesariamente significa que la influencia negativa sobre el embarazo haya terminado.

2.0. ESTADO DE LA CUESTIÓN

Se pudo demostrar que tanto la normalización de la histopatología endometrial como de las células NK endometriales (un tipo de glóbulo blanco presente en el endometrio, también en la sangre),

		HISTOPATOLOGÍA	
		0	1
NK/LI	1	EC = 70% NV = 40% AE = 30% NE = 30%	EC = 83% NV = 78% AE = 05% NE = 17%
	0	EC = 00% NV = 00% AE = 00% NE = 100%	EC = 50% NV = 50% AE = 00% NE = 50%

se constituyen en predictores individuales de embarazo clínico (Figura 1) (Tersoglio y Salatino, 2019a).

Figura 1 RESULTADOS DEL EMBARAZO SEGÚN LOS PREDICTORES

Referencias: EC: embarazo clínico – NV: nacido vivo

AE: aborto espontáneo – NE: no embarazo – 1: normal – 0: anormal

La figura anterior nos muestra que en el mejor de los casos (grupo 11), o sea, en donde los dos predictores se normalizaron, obtuvimos un 78% de nacidos vivos, pero hubo un 5% de abortos espontáneos, y un 17% que no quedó embarazada. En el peor de los casos (grupo 00), ambos predictores anormales, no se obtuvieron embarazos. Pero, en los grupos intermedios, los resultados no fueron tan categóricos. Cuando solo se normalizaron las NK (grupo 01) se obtuvo solo un 40% de nacidos vivos, y un 30% de abortos espontáneos. Mientras que, cuando se normalizó solo la histopatología (grupo 10), hubo un 50% de nacidos vivos y ningún aborto.

Los resultados anteriores nos alertan sobre algunas cuestiones. La supuesta “cura” de una infección (endometritis bacteriana) sugiere que obtendremos un nacido vivo de todos los embarazos, pero que solo la mitad de las mujeres que padecieron la infección quedarán embarazadas. Por otro lado, la normalización solo del estado inmunitario (normalización de las NK), arrojaría como resultado una alta tasa de abortos espontáneos, y en consecuencia, menos nacidos

vivos que el caso anterior. Aún, cuando todo se normalice, la tasa de abortos espontáneos no es desdeñable, ni tampoco, la cantidad de otra patología que acompaña a estos embarazos, como por ejemplo, partos prematuros.

Queda claro entonces que, con la supuesta eliminación de una infección, o una pretendida estabilización del estado inmunitario del endometrio, no alcanza para excluir definitivamente, las consecuencias sobre la fertilización que produce una inflamación crónica. Tratar de determinar cuáles son los factores que no estamos teniendo en cuenta para solucionar este problema, es el motivo principal de este trabajo.

3.0. EL ENDOMETRIO COMO SISTEMA

Desde el inicio del s.XX, y por más de 50 años, hubo consenso sobre que una cavidad uterina sana era una cavidad estéril. A finales de los '80 del siglo pasado, usando medios de cultivo apropiados, se comenzó a reportar la presencia bacterias uterinas, incluso en mujeres asintomáticas sanas (Baker et al., 2018). De hecho, y a pesar de que el feto es estéril, ni bien nace, sus cavidades abiertas al medio ambiente comienzan a plagarse de gérmenes.

Estos microorganismos que acompañan durante toda su vida al ser humano se conocen con el nombre genérico de “microbiota”, y mantienen, en condiciones de salud, una relación simbiótica equilibrada con su portador. Se estima que la cantidad de microorganismos que habitan el cuerpo de un ser humano es diez veces mayor

que la cantidad total de sus células corporales, aunque solo pesan 200 gramos (Madigan et al., 2019).

Por otro lado, todos los integrantes de la microbiota poseen su propio código genético. A este genoma se le da el nombre de “microbioma”. Los genes humanos son aproximadamente 23.000, mientras que los genes de la microbiota alcanzan a los 3.000.000, es decir, 130 veces más numerosos (Noce et al., 2014). Las cifras anteriores hacen que la microbiota y sus genes, deban ser considerados como un órgano más de nuestro cuerpo, que además, es único e irrepetible, como una huella digital.

Para poder considerar al endometrio como sistema y objeto de nuestro estudio, debemos tener en cuenta por un lado su microbiota/microbioma y por otro, los aspectos que definen su sistema inmunitario local.

La Figura 2 muestra las relaciones, que a nuestro juicio, presentan los elementos fundamentales que definen al endometrio como un verdadero sistema.

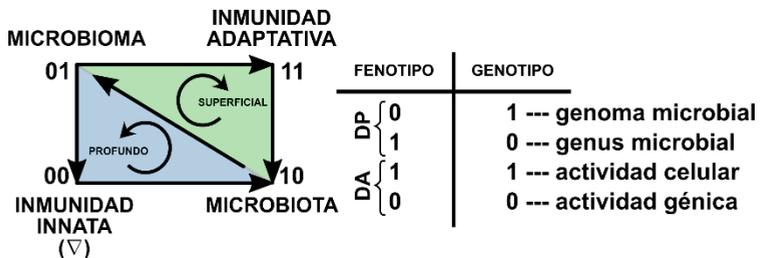


Figura 2 PAU ENDOMETRIAL

Referencias: DP: defensa pasiva – DA: defensa activa

genus: especie de una bacteria – fenotipo:
manifestación externa del conjunto de caracteres
hereditarios
genotipo: conjunto de genes característicos de cada
especie

Durante mucho tiempo se le llamó "flora intestinal" al conjunto de microorganismos que conviven de manera simbiótica en nuestro tracto intestinal. Sin embargo, este nombre es inexacto pues "flora" hace referencia a la vida vegetal y sabemos que estos microorganismos son bacterias, hongos y levaduras, cuyo funcionamiento no tiene ninguna relación con el de las plantas. Es por ello por lo que en la actualidad se ha adoptado el nombre más preciso y científicamente aceptado de microbiota para nombrar a este micro-ecosistema.

Ahora bien, ¿cuál es la diferencia entre microbiota y microbioma? Como ya mencionamos, la microbiota es el conjunto de microorganismos que conviven simbióticamente con el nuestro. De hecho, las células de nuestra microbiota sobrepasan al número de células humanas en una proporción 10 a 1. Todas esas células también poseen su propio código genético, que aunque es distinto del nuestro, se encuentra estrechamente relacionado con nuestra salud. Es al conjunto total de los genes de nuestra microbiota a lo que los científicos han denominado como microbioma.

El conjunto de genes contenidos en el microbioma humano podría servir para identificarnos como individuos, como si tratara de una huella dactilar. Según los científicos, cada microbioma posee características distintivas del organismo que lo

hospeda, por lo tanto, es posible la identificación de una persona a partir del análisis de los genes que alberga su microbioma.

La Figura 3 da un detalle de cómo funciona el sistema inmune de un animal. Vemos que, ante la agresión de cualquier agente patógeno, el animal dispone de dos subsistemas inmunes. Una *inmunidad innata* que está presente en todos los animales, cuyas características principales se centran en su rápida respuesta, y la posibilidad de reconocer una amplia gama de agentes agresores, usando un conjunto pequeño de receptores. Existen en esta modalidad, dos tipos de defensas. Las “defensas externas” constituidas por la piel, las membranas mucosas y las secreciones. En cambio, las “defensas internas”, están representadas por células fagocíticas (se comen las células nocivas); las células asesinas naturales (o NK, acrónimo de la expresión inglesa *natural killers*) que ya hemos mencionado, y luego analizaremos con más detalle; proteínas antimicrobianas, y una respuesta inflamatoria generada como defensa ante la invasión.

La otra modalidad inmunitaria es la inmunidad adaptativa, que es patrimonio solo de los vertebrados, y se caracteriza por responder lentamente, usando un gran grupo de receptores para reconocer a un agente patógeno particular.

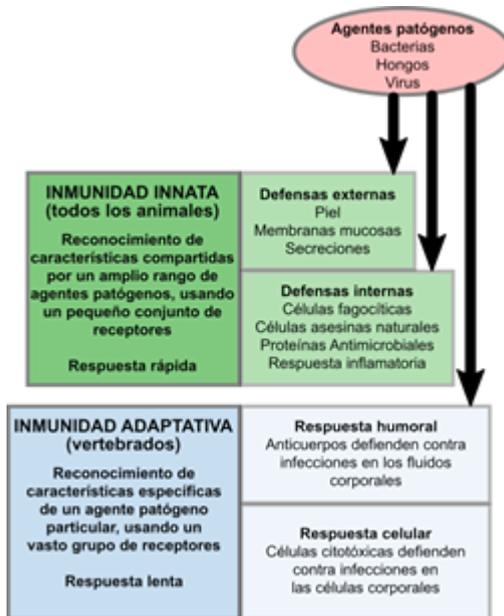


Figura 3 SISTEMA INMUNITARIO EN ANIMALES
 (Adaptado de Reece et al, 2018)

3.1. ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO DINAMICO DE MICROBIOTA/MICROBIOMA/INMUNIDAD LOCAL

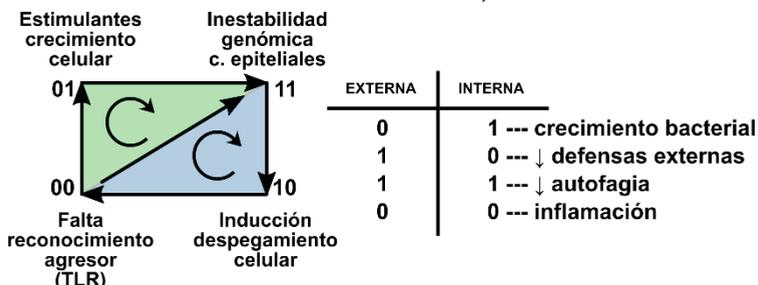
En los últimos años, se han incrementado las investigaciones enfocadas a mejorar nuestro conocimiento sobre el delicado balance existente entre los agentes microbiales e inmunitarios que conviven a nivel del endometrio (D'Ippolito et al., 2018). Si bien, este complejo sistema constituye una protección ante el riesgo de una infección, en determinadas circunstancias, la pueden propiciar,

y con ello, malograr la normal implantación de un embrión.

El establecimiento de un cuadro inflamatorio crónico, como la endometritis, por ejemplo, depende de varios factores. Uno de ellos es la alteración del balance dinámico microbiota/microbioma, o lo que se conoce con el nombre de *disbiosis* (Hedayat y Lapraz, 2019, p. 77).

Este desequilibrio de la microbiota con respecto a las necesidades del organismo, obedece a tres razones básicas (Ibidem, p. 87): 1) insuficiencia de la microbiota, 2) pérdida de diversidad de los microorganismos constituyentes, y 3) presencia de gérmenes patógenos competidores (infección). El microorganismo normal predominante en el aparato reproductivo, durante la gestación, es el *Lactobacillus*, y se supone que constituye una barrera natural que impide la entrada de gérmenes patógenos.

Cuando la barrera natural se altera o desaparece, se desencadenan una serie de eventos que conforman el cuadro de disbiosis, como lo muestra



la Figura 4

Figura 4 PAU DISBIÓTICO

Referencias: TLR: receptores tipo Toll (relacionan las respuestas inmunes innatas con las adaptativas – reconociendo gérmenes y virus, dando inicio al proceso inflamatorio)

En primer lugar, ante la falta de reconocimiento de los agresores se favorece el crecimiento bacterial (01); luego, se produce una inestabilidad genómica de las células epiteliales (11), disminuyendo las defensas externas dado el despegamiento que afecta a las células de la piel y mucosas (10); además, se altera el proceso de autofagia, que es como una célula inmune destruye a un germen, engulléndolo. Todo esto desemboca en una ausencia del proceso inflamatorio (00) que acompaña a toda agresión, y por lo tanto, el proceso pasa desapercibido para el sistema inmunitario. Aunque en ocasiones, esta inflamación se produce, pero no dispara la respuesta inmunitaria adecuada, y entonces, aparece un cuadro inflamatorio crónico, como el que nos ocupa.

Por otro lado, el endometrio desactiva la reacción inmunitaria que se debería producir cuando el embrión, producto de la unión de una célula propia de la madre, con una heteróloga (el espermatozoide paterno), intenta anidarse. Es decir, el ingreso de un tejido extraño no genera un rechazo. De esta manera, el endometrio se constituye en un verdadero sistema que cumple un papel central en la vigilancia inmune uterina.

¿Cómo funciona el aparato inmunitario local?

La Figura 5 nos orienta al respecto.

Con un objetivo didáctico, vamos a suponer que el sistema inmunitario funciona de la misma manera que lo hace el Ministerio de Seguridad de un país cualquiera, cuya razón de ser, por supuesto, es disminuir el número de infracciones a la norma establecida, que en el caso que nos ocupa, sería discernir lo propio de lo extraño y atacar esto último.

Así, tenemos infractores (invasores), un cuerpo policial que custodia las calles (la sangre) en busca de infractores, un calabozo para alojar transitoriamente a los detenidos hasta ser identificados, un fiscal quien lleva el caso al juez, que es quien determina la culpabilidad y sentencia la pena de muerte. Además, hay un cuerpo especial (los *natural killers* o asesinos naturales, pertenecientes a la inmunidad innata) cuya misión es sentenciar y ejecutar al infractor sin juicio previo, dada su peligrosidad.

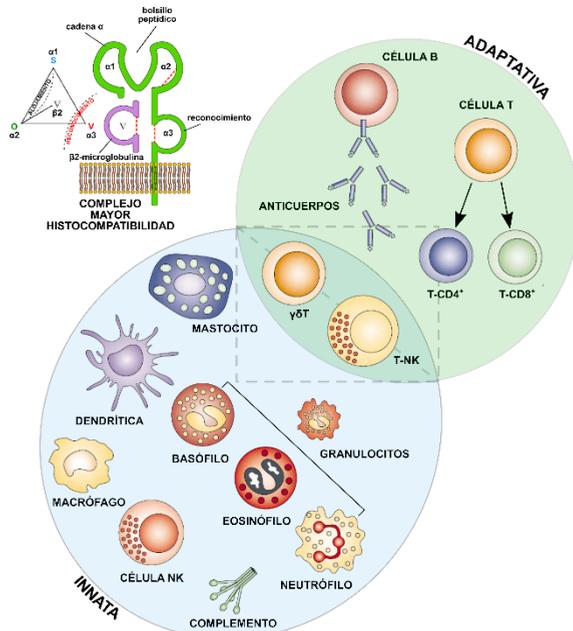


Figura 5 PAU INMUNITARIO
(Modificado de Dranoff, 2004, p. 18)

La “policía” representa la inmunidad innata, ya que es la primera línea de defensa contra la infección, y actúa de dos maneras para detener al invasor, o bien a distancia, mediante sustancias solubles (pistolas taser) llamadas “complemento”, o cuerpo a cuerpo. Esta última operatoria está a cargo de células específicas (granulocitos, mastocito, macrófago, célula dendrítica, y, célula NK – Ver Figura 5). Esta forma de defensa es rápida y efectiva, ya que pueden reconocer (mediante su “identikit”), en forma efectiva, una gran cantidad de gérmenes, y orquestar una inmediata reacción inflamatoria. En cambio, la inmunidad adaptativa está representada por todo el aparato encargado de administrar justicia, por lo que, como ocurre en la actividad administrativa judicial, aquí todo es más lento, ya que no hay acción directa, sino mediante anticuerpos, generados en los “antecedentes delictivos” (el equivalente al prontuario de un delincuente) de los invasores, registro que llevan unos glóbulos blancos especiales: las células T y las células B. Hay tres tipos de células T: 1) T_{CD4} o linfocitos T colaboradores que activan a otras células para que, o bien “presenten” el antígeno a las células efectoras (el caso de las células B, o el “fiscal” de la causa), o para que ejecuten al agresor sin juicio previo (macrófagos, linfocitos asesinos o T_{NK}); 2) T_{CD8} o citotóxicos, encargados de la función ejecutora de la inmunidad celular, neutralizando al

invasor y destruyéndolo; y 3) $T_{\gamma\delta}$ y T_{NK} que comparten sus funciones entre la inmunidad innata y la adaptativa, y son francamente ejecutoras, pero siempre con activación previa (“orden de ejecución” librada por el juez). Por último, como parte fundamental del sistema inmunitario, tenemos al “Complejo Mayor de Histocompatibilidad” (el juzgado y sus jueces). En este complejo (en el juzgado) hay un “lugar” (celda o calabozo) en donde se coloca al sospechoso, hasta que se averigüen sus antecedentes. Las células B (fiscal) presentan el caso (antígeno), al “juez”, quien evalúa, haciendo un reconocimiento del agresor, el “dictar sentencia”, dando la orden de activación a las células que se encargan de la ejecución del reo. Todo este minucioso mecanismo puede abordarse desde la Lógica Transcursiva, porque las relaciones estructurales y funcionales que mantienen todos sus integrantes, constituyen un PAU, como se puede apreciar en la Figura 5.

4.0. ENDOMETRITIS CRÓNICA

Con el objeto de detectar bacterias y virus el sistema inmunitario dispone de una serie de receptores llamados “reconocedores de patrones” (o RRP), y se expresan a través de células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas y los macrófagos. Su modo básico de acción se ve reflejada en la Figura 6.

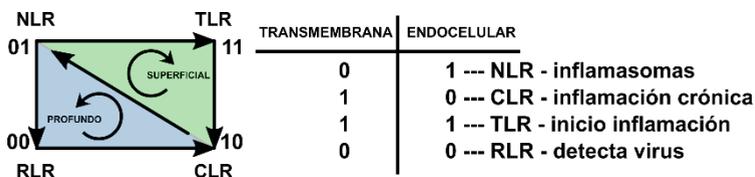


Figura 6 PAU DE LOS RRP

Referencias: Transmembrana/endocelular: ubicación del receptor con respecto a la membrana celular – NLR: detector de ADN de virus y bacterias – TLR: reconoce componentes de la membrana de las bacterias – CLR: reconoce distintas especies de hongos – RLR: detecta ARN viral.

Los receptores NLR, también llamados “inflamomasas”, son los encargados de desatar la cascada inflamatoria y son claves en la regulación del microbioma (Suresh y Mosser, 2013; D’Ippolito et al., 2018). Los receptores TLR son los que dan la primera señal para que se desencadene la cascada inflamatoria. Los receptores CLR (Plato et al., 2015) reconocen todo tipo de hongo, además de colaborar con los TLR, y esta colaboración ha sido utilizada terapéuticamente en el tratamiento de infecciones por hongos, tan comunes en pacientes inmunodeprimidos (tratamiento del cáncer, trasplantados, víctimas del VIH), como también en las provocadas por algunas bacterias y virus. Todo este complejo mecanismo, en el endometrio, tiene un comportamiento particular. Así, por ejemplo, en presencia de una posible infección, los receptores TLR atraen a las células NK (uNK o células NK uterinas) y a macrófagos para que desarrollen la respuesta inmunitaria requerida. Las uNK son una población heterogénea que surge, o bien de progenitores locales, o bien de células NK periféricas (residentes en la sangre). El número absoluto de estas células aumenta durante la ovulación, aunque se mantiene en una proporción constante

durante todo el ciclo menstrual (30%) con respecto a otros glóbulos blancos. Pero, durante el embarazo, esa proporción aumenta al 70%, de lo que se infiere que las uNK están involucradas en el éxito de los procesos de implantación y progreso del embarazo, pero también en su fracaso cuando el mecanismo está corrupto (D'Ippolito et al., 2018).

A veces, se altera la expresión de los genes que codifican las proteínas involucradas en el proceso inflamatorio (de los reconocedores de patrones), esto desencadena una serie de trastornos en el funcionamiento de los distintos grupos de glóbulos blancos, alterando por consiguiente, la secreción de anticuerpos que se vuelven en contra del propio organismo (al que desconocen), incrementándose también los inflamasomas y la liberación de sustancias que agreden las células, ahora no invasoras, sino del endometrio normal (Op. Cit.). Más allá de que haya habido o no una infección previa, esta falla en el reconocimiento, sobre todo, por parte de los receptores TLR (asociados a los CLR), alteran el proceso de implantación y producen una endometritis crónica que ya no depende de un germen, de un hongo o de un virus, sino de un desbalance en la respuesta inmunitaria.

La inmunidad local, también se puede ver alterada en presencia de una disbiosis (Hedayat y Lapraz, 2019, p. 79).

Como consecuencia, cae la tasa de implantación, y por lo tanto, de embarazos; en aquellos embarazos que logran comenzar, el endometrio inflamado no los puede mantener, descendiendo

en todos los casos el número total de nacidos vivos.

5.0. CONCLUSIONES

La definición de un nuevo modelo nosológico de la endometritis crónica, según lo concebimos en este trabajo, se sustenta en los aspectos básicos que facultan un cuadro de endometritis, de acuerdo a como lo muestra la Figura 7.

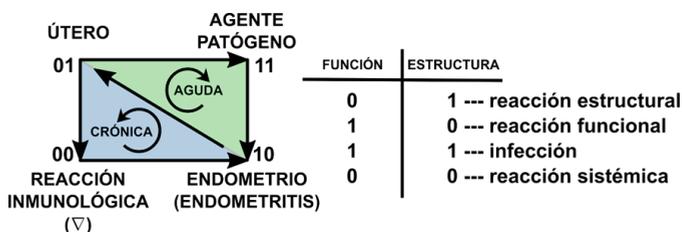


Figura 7 PAU DE LA ENDOMETRITIS

Según la Figura 7, cuando un agente patógeno alcanza el endometrio, alojado dentro del útero, se producen una serie de fenómenos encadenados. En primer lugar, aparece una reacción estructural que se hace sentir en el órgano uterino; luego, una reacción funcional que altera el comportamiento del epitelio del endometrio, trayendo consecuencias tanto en el régimen menstrual como, en el caso de la posibilidad de un nuevo embarazo. Por otro lado, la infección, produce una reacción sistémica (es decir, que involucra a todo el organismo), cuando se desencadena la respuesta inmunitaria para tratar de defenderse de la agresión y sus consecuencias. La reacción inmunitaria que se da en el endometrio puede ser

anómala y desembocar en una inflamación crónica, como hemos visto.

Teniendo en cuenta lo precedente, es posible hacer el diagnóstico de endometritis crónica, aunque no existan las evidencias habituales, al descubrir, mediante un minucioso análisis del aparato inmunitario local, algún tipo de desviación de su funcionamiento normal.

Por otro lado, surge la posibilidad de no abandonar los intentos de lograr un embarazo que concluya exitosamente, en aquellos casos de falla repetida de implantación en donde el tratamiento tradicional (antibióticos, corticoides, estimulantes de la médula ósea, etc.) no haya dado resultado. Investigaciones muy recientes (Tersoglio, Tersoglio, Salatino et al., 2019b) muestran que el uso de células madre mesenquimales pueden regenerar un endometrio debilitado, como el que queda, por ejemplo, cuando se ha desarrollado una endometritis crónica.

REFERENCIAS

- Baker, J.M.; Chase, D.M.; Herbst-Kralovetz, M.M.** (2018). *Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders?* *Frontiers in Immunology*, Volume 9, Article 208, pp. 1-16.
- Balada, F.N. et al.** (2012). *Farmacología y endocrinología del comportamiento*. Barcelona, Editorial UOC.
- Bouet P.E. et al.** (2016). *Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis*. *Fertil Steril*. 105, pp. 106-110.
- Cicinelli, E.** (2017). *Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception*. *Am J Reprod Immunol*. Vol. 79(1), e12782, pp. 1-6. doi: 10.1111/aji.12782.
- D'Ippolito, S. et al.** (2018). *Endometrial microbes and microbiome: Recent Insights on the inflammatory and immune "players" of the human endometrium*. *Am. J Reprod Immunol*, 2018e13065. Doi 10.1111/aji.13065.
- Dranoff, G.** (2004). *Cytokines in Cancer Pathogenesis and Cancer Therapy*. *Nature Reviews/Cancer*, Vol. 4, pp. 11-22.
- García Segovia, A.; Sanchez-Ramón, S.** (2015). *Estado actual del estudio de las células NK en pacientes infértiles*. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, Vol. 32, Nº 2, pp. 3-11.
- Hedayat, K.M.; Lapraz, J.C.** (2019). *The Theory of Endobiogeny. Volume 2: Foundational Concepts for Treatment of Common Clinical Conditions*. Elseiver Academic Press.

Hirata, K. et al. (2020). *Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome*. BMC Women's Health (en prensa).

Johnston-Mac Ananny, E.B. et al. (2010). *Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in-vitro fertilization*. Fertil Steril., 93, pp. 437-441.

Kimura, F. et al. (2019). *Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction*. J. Obstet. Gynaecol. Res., pp. 1-10. doi:10.1111/jog.13937

Kitaya, K. et al. (2019). *Characterization of Microbiota in Endometrial Fluid and Vaginal Secretions in Infertile Women with Repeated Implantation Failure*. Mediators of Inflammation. Volume 2019, Article ID 4893497. doi: 10.1155/2019/4893497.

Madigan, M.T. et al. (2019). *Brock Biology of Microorganisms*. New York, Pearson.

McQueen, D.B. (2015). *Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss*. Fertil. Steril., 104(4), pp. 927-931. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.044.

Moreno, I.; Simon, C. (2019). *Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction*. Reprod Med Biol., 18, pp. 40-50

Noce, A. et al. (2014). *Gut Microbioma Population: An Indicator Really Sensible to Any Change in Age, Diet, Metabolic Syndrome, and Lifestyle*. Mediators of Inflammation, Volume 2014. Article ID 9011308. doi: 10.1155/2014/9011308

Plato, A.; Hardison, S.E.; Brown, G.D. (2015) *Pattern recognition receptors in antifungal immunity*. Semin Immunopathol., 37, pp. 97-106.

Reece, J.B. et al. (2018). *Campbell Biology*. Ontario, Canada, Pearson.

Romero R, Espinoza J, Mazor M. (2004). *Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in-vitro fertilization?* Fertil Steril., 82, pp. 799-804.

Salatino, D. R. (2019). "Fundamentals of a new research method" Inter. J. Res. Methodol. Soc. Sci., Vol., 5, No. 1: pp. 52-73. (Jan. – Mar. 2019); ISSN: 2415-0371.

Suresh, R.; Mosser, D.M. (2014). *Pattern recognition receptors in innate immunity, host defense, and immunopathology.* Adv Physiol Educ., 37, pp. 284-291.

Tersoglio, A.E.; Salatino, D.R.; et al. (2015) *Repeated implantation failure in oocyte donation. What to do to improve the endometrial receptivity?* JBRA Assisted Reproduction, 19(2), pp. 44-52. doi: 10.5935/1518-0557.20150012

Tersoglio, A.E.; Salatino, D.R.; et al. (2019a). *The endometrium histopathology and its NK cells concentration, results as predictors variables of clinical pregnancy in repeated implantation failure.* (En prensa).

Tersoglio, A.E.; Tersoglio, S.; Salatino, D.R. et al. (2019b). *Regerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy.* JBRA Assisted Reproduction (En prensa).

Vitagliano, A.; Saccardi, C.; Noventa, M. (2017). *Chronic endometritis: Really so relevant in repeated IVF failure?* Am J Reprod Immunol;e12768, Letter to the Editor. doi: 10.1111/aji.12758.

Vitagliano, A. et al. (2018). *Effects of Chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis*. *Fertility and Sterility*, 110(1), pp. 103-112.e1.

Zaru R. (2019). *Pattern recognition receptor (PRRs) ligands*. *Bitesized Immunology*. Accedido el 6/10/2019. URL <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/receptores-y-mol%C3%A9culas/pattern-recognition-receptor-prrs>

* * *