

11217

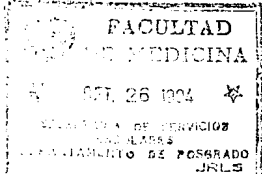


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

138

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

2ej



DETERMINACION DE INTERLEUCINAS EN LIQUIDO PERITONEAL DE PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS

DR. JESUS PEREZ SEGURA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA Y EDUCACION PROFESIONAL

DR. SAMUEL KARCHMER K.
DIRECTOR GENERAL
PROFESOR TITULAR

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

DR. MANUEL PEREZ OCHARAN

Asesor: Dr. Felipe Vadillo Ortega



INPer

MEXICO, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1994



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. FELIPE VADILLO ORTEGA.

ASESOR DE TESIS.

A MI ESPOSA:

DRA. PATRICIA MARTINEZ JAIMES

POR ESTAR A MI LADO.

A MIS HIJOS

MANUEL GILBERTO Y GABRIEL ALEJANDRO:

POR SER EL MAS VALIOSO ESTIMULO DE SUPERACION

A MI PADRE
DR. MANUEL PEREZ OROPEZA, (q.e.p.d.)
POR ENCAUSAR MIS PASOS.

A MI MADRE:
ROSITA OCHARAN VDA. DE PEREZ

A MIS HERMANOS.
ROBERTO, ROSA MILA, RAFAEL, ADRIANA,
EDUARDO Y MADELAINE.

A MIS SUEGROS:
SR. GILBERTO MARTINEZ MADRID Y
SRA. POMPOSA JAIMES DE MARTINEZ.
CON CARÍÑO.

A MIS CUÑADOS:
EDUARDO, GABRIELA, NORMA ANGELICA
Y JESUS GILBERTO, POR SU VALIOSO APOYO.

A MIS SOBRINOS:
MANUEL, FABIOLA, ARMIDA, JEANETTE, LUIS EDUARDO,
ROSA MILA, LUIS ALBERTO, HILDA MARIA Y CARLOS RAFAEL.

CRISTIAN DAVID, JOSE RAMON, PAOLA Y EVA.

A MI TUTOR:
DR. FELIPE VADILLO ORTEGA
POR SU APOYO

AL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA,
POR FORJARME.

TABLA DE CONTENIDOS

TABLA DE CONTENIDOS.....	07
INTRODUCCION.....	08
EL LIQUIDO PERITONEAL EN LA ENDOMETRIOSIS	13
INFLAMACION DEL PERITONEO.....	17
METODOS DIAGNOSTICOS.....	22
MATERIAL Y METODOS.....	25
RESULTADOS.....	28
DISCUSION.....	36
BIBLIOGRAFIA.....	40

INTRODUCCION

La endometriosis es un padecimiento frecuente, que origina muchos días de incapacidad.

Se describió por primera vez en 1860, sin embargo fué hasta 1921 con la publicación de Sampson, que se le reconoció como enfermedad.

Se caracteriza por la presencia de proliferación de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina y tiene la capacidad de crecer, infiltrar y diseminarse (1).

Produce una respuesta inflamatoria que evoluciona a una formación de fibrosis y adherencias; se ha sugerido también que representa un trastorno autoinmunitario con formación de anticuerpos y activación de células inmunes (2).

La endometriosis solo ocurre cuando hay útero, sin embargo se han descrito casos en vejiga urinaria de varones, así como en pacientes con agenesia mülleriana, lo que se ha atribuido a un efecto estimulante de los estrógenos (3).

La glándulas y el estroma de la endometriosis responden de manera incompleta a la variación hormonal durante el ciclo menstrual. Sin embargo, se ha propuesto que aunque los esteroides ováricos pueden no ser necesarios para el inicio de la

endometriosis, si lo son para su supervivencia y crecimiento, ya que sufre regresión con el cese de la función ovárica.

Aún no se sabe a ciencia cierta la etiología de este padecimiento, pero se ha propuesto que factores como la menarquia temprana, ciclos menstruales cortos, menstruaciones prolongadas y factores hereditarios pueden tener importancia causal. Existen a su vez tres teorías importantes de la histiogénesis de la endometriosis: transportación, formación in situ y una combinación de ambas.

Un primer grupo de teorías postula su origen a partir del trasplante de células endometriales que emigran a través de las trompas, los vasos linfáticos o sanguíneos, siembras peritoneales o en ocasión de intervenciones ginecológicas.

Otra teoría sugiere el inicio de la enfermedad por metaplasia de las células celónicas totipotenciales, bajo la acción de estímulos inflamatorios, químicos u hormonales (4).

La comprobación de ciertas variedades de endometriosis, caracterizadas por la presencia de bolsillos o soluciones de continuidad en el peritoneo pélvico, ha llevado a plantear su posible origen a partir de vestigios embrionarios, procedentes de sistemas mullerianos secundarios que sufren involución parcial al disminuir las hormonas esteroideas después del parto o bajo el influjo de la substancia inhibidora mulleriana (5).

Se ha invocado también la existencia de una predisposición genética, pues se ha observado una mayor incidencia en familiares de primer grado de quienes la padecen (6). También se ha observado que es más frecuente en pacientes con ciclos menstruales cortos (menores de 27 días) y con sangrados prolongados (más de 7 días). El incremento en las concentraciones séricas de estrógenos, contribuyen a su aparición; el embarazo, el tabaquismo, los anticonceptivos orales y el ejercicio físico con inicio a edades tempranas, parecen ejercer un factor protector (7).

Alteraciones inmunológicas y modificaciones en el medio peritoneal, se han propuesto como factores condicionantes, pues se han observado alteraciones en la inmunidad mediada por células y la inmunidad humoral en monos rhesus y mujeres con endometriosis, el desbalance indicado facilita, en forma hipotética, la implantación de focos de endometriosis (8, 9).

Dentro de la pelvis, la localización más frecuente en orden descendente son ovarios (55%), ligamento ancho posterior (35%), fondo de saco anterior (35%), fondo de saco posterior (34%) y ligamentos úterosacros (28%).

La incidencia de la endometriosis es difícil de precisar, ya que muchas pacientes cursan asintomáticas. En la actualidad, la incidencia ha aumentado con el uso liberal de la laparoscopia. En 1987 Houston y cols informaron una incidencia de endometriosis

pélvica de 108.8 a 246.9 casos de diagnóstico nuevos por 100,000 personas año de riesgo.

Los estudios clínicos muestran que el diagnóstico de endometriosis se puede basar en la observación quirúrgica de la enfermedad. Este criterio ha resultado ser un obstáculo significativo para determinar la verdadera prevalencia de este padecimiento, pues no es posible realizar un estudio al azar por medio de laparoscopias. Sin embargo, esto puede evaluarse por medio de una revisión de los ingresos hospitalarios. Usando estos datos, reunidos por el Registro Nacional de Estadísticas de Salud entre todos los Hospitales de los Estados Unidos de Norteamérica, Cramer encontró que la endometriosis motivó 5 de cada 1 000 ingresos hospitalarios entre mujeres en edad reproductiva.

La prevalencia varía con la edad. Entre mujeres entre 15 a 44 años de edad, la endometriosis se citó en 4.5 de c/1 000 admisiones. En el grupo de 45 a 64 años la prevalencia fué de 3.1 casos por c/1 000 admisiones. No se encontraron admisiones de mujeres menores de 15 años o mayores de 65 años, edades en las que la producción de estrógenos por el ovario, es relativamente baja.

Con el análisis de estos datos y otros, revelados por una serie de el Baylor College School of Medicine, y una revisión conducida por la US Army en mujeres sometidas a cirugía abdominal, se concluye

que la prevalencia de la endometriosis en mujeres entre 15 y 45 años de edad es del 1 al 7%, con una incidencia del 5% (10, 11)

El riesgo de endometriosis pélvica se incrementa con la edad y va desde los 15 hasta los 49 años. Esto reviste gran importancia, ya que se ha relacionado con la esterilidad femenina, hasta el 10% como única causa y 30% de las mujeres con diagnóstico de endometriosis, son estériles. Se desconoce si esto es la causa o el efecto

Cuando existen cicatrices extensas o endometriomas grandes, la esterilidad puede atribuirse a distocias anatómicas.

Sin embargo, la endometriosis menos grave sólo se vincula con relación a la fecundidad a causa de la alteración en la contractilidad muscular tubaria, por incremento de prostaglandinas en el líquido peritoneal, defectos de la fase lútea, aborto espontáneo y síndrome de folículo lutealizado no roto (12, 13).

EL LIQUIDO PERITONEAL EN LA ENDOMETRIOSIS

Muchos investigadores han propuesto que las pacientes con endometriosis poseen un ambiente pélvico alterado, que interfiere con la fertilidad y provee el mecanismo del dolor. El endotelio puede producir , directamente, factores tóxicos, o servir como reservorio de sustancias tóxicas en la endometriosis.

El mesotelio está compuesto de una capa simple aplanada de células, formando un epitelio que cubre o reviste diversas cavidades que incluyen el peritoneo, el pericardio y la pleura. El peritoneo es un saco completamente cerrado, con excepción de la apertura que existe a nivel de las trompas de falopio. Además, es altamente permeable. Agua, electrolitos, urea y otras moléculas pequeñas y toxinas, son libremente transportadas a través de la membrana peritoneal.

Microscópicamente, el peritoneo consiste en una simple capa de células escamosas de mesotelio y un tejido conectivo laxo, constituido por colágena, fibras elásticas, adipocitos y macrófagos. Cuando existe irritación peritoneal o inflamación, las células escamosas pueden transformarse en cuboides y desarrollar pequeños espacios (14).

La cavidad peritoneal normalmente contiene 20 ml., de un líquido de color pajizo, mismo que contiene aproximadamente 1 000 000

de células/ml. (15), de éstas, el 90% son macrófagos y el resto son células mesoteliales de descamación y linfocitos. Los polimorfonucleares se encuentran en pequeño número y se ven incrementados cuando existe inflamación pélvica.

El líquido peritoneal de mujeres con endometriosis ha sido analizado por encontrarse la presencia de otras sustancias, las cuales pueden ser parte de la patofisiología de la endometriosis.

Los componentes más estudiados son las prostaglandinas. Su ocurrencia en el líquido peritoneal ha sido revisada en un reciente artículo. El rol específico que este compuesto juega en la patogénesis de la endometriosis, es difícil de determinar. Un incremento en el líquido peritoneal de los niveles de prostaglandinas ha sido reportado por algunos autores, pero no por todos.

Diferentes autores sugieren que la variación en los niveles reportados, de estos compuestos, puede ser atribuible a diferencias en la metodología y/o al hecho de que los mismos son altamente lábiles y fácilmente se metabolizan. Sin embargo, aquellos prostanoídes que se han observado elevados en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis incluyen el tromboxano B₂, 6-Cetoprostaglandinas F₁ - alfa y prostaglandinas F₂- alfa.

Los componentes del complemento C_{3a} y C₄, así como la interleucina -1 (Takitani, Buyaloi, Mori), son mediadores primarios

de múltiples respuestas inflamatorias, siendo reportados como incrementados en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis, comparados con mujeres fértiles sin enfermedad (16, 17, 18) El factor de necrosis tumoral, otra citocina, ha mostrado ser significativamente elevada en el líquido peritoneal de éstas pacientes. No todos los investigadores están de acuerdo con respecto a la actividad de la citocina en el líquido peritoneal en pacientes con endometriosis. Las razones por las que se reportan discrepancias en sus resultados, son desconocidas. Estos resultados conflictivos pueden ser atribuibles a diferencias en el tamaño de la muestra, falta de homogeneidad en los pacientes, variación en el ciclo menstrual individual, y/o a variabilidad en los bioensayos.

Los niveles y actividad de otros componentes han sido medidos en el líquido peritoneal, pero éstos componentes no parecen elevarse en pacientes con endometriosis. Estos incluyen estrógenos, progesterona y factor de crecimiento epidérmico, fibrinógeno, actividad del activador del plasminógeno, sustancia P, PRL, colesterol, inhibinas, y albúmina. Es difícil de interpretar su rol si poseen alguno, en la persistencia o el desarrollo de la endometriosis debido a la natural controversia de los resultados publicados. Un mejor entendimiento de estos constituyentes del líquido peritoneal es también obstaculizado por nuestra falta de conocimiento acerca del origen de estas sustancias, particularmente de aquellas que

han sido reportadas como elevadas en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis (19).

INFLAMACION DEL PERITONEO

Los macrófagos participan de manera importante en la respuesta inflamatoria. Numerosos autores sugieren que los macrófagos pueden modificar el proceso reproductivo al fagocitar espermatozoides o al interferir con la motilidad del espermatozoide debido a linfocinas y monocinas; en el transporte del ovocito y la supervivencia del embrión recién formado mediante la producción de diversos factores, tal es el caso del factor de necrosis tumoral, prostanoïdes, factor activador plaquetario, factor de crecimiento de los fibroblastos, factor angiogénico e interleucinas. Estas sustancias pueden tener características funcionales diversas que van a depender del microambiente en que actúan.

Por lo anterior, los mismos compuestos pueden mediar la muerte celular o bien, establecer el crecimiento y la comunicación intercelular. Sin embargo, cuando existe una liberación excesiva de estos factores solubles por la activación de los macrófagos, pueden resultar condiciones patológicas, como la formación de adherencias postquirúrgicas (19).

La endometriosis produce respuesta inflamatoria localizada, implicando a los macrófagos en la patogénesis de ésta, pues este tipo de células se encuentra en mayor cantidad en el líquido

peritoneal con variaciones en la cantidad de acuerdo al momento del ciclo menstrual

La mujer infértil con endometriosis, al ser comparada con una mujer fértil normal, posee un mayor número de macrófagos peritoneales, mismos que pueden ser el resultado de una estimulación crónica al implantarse endometrio ectópico o por una menstruación retrógrada recurrente presente en estas mujeres (20, 21, 22).

Se ha demostrado que pequeños implantes de endometrio incrementan la capacidad de síntesis de prostaglandinas, sugiriéndose que una enfermedad menos extensa puede ser, biológicamente, más activa (23).

Otros autores proponen que el factor promotor del crecimiento y el factor angiogénico, liberados por los macrófagos activados, juegan un importante rol en el mantenimiento y la proliferación del tejido ectópico endometrial.

Las prostaglandinas producidas como consecuencia del proceso inflamatorio, pueden ser causa de infertilidad, pues afectan el proceso de ovulación e intervienen en la motilidad tubaria, en la implantación del huevo y con la contractilidad uterina (24, 25, 26).

Las linfocinas también juegan un importante papel en la infertilidad asociada a endometriosis. Las linfocinas son sustancias

que regulan la proliferación y la diferenciación de los linfocitos. Son productos proteicos que resultan del macrófago estimulado.

De las linfocinas, la interleucina 1 ha recibido gran atención. Es producida por los macrófagos como un mediador primario de la respuesta inflamatoria que induce la síntesis de prostaglandinas (27) y estimula a los linfocitos B para la producción de inmunoglobulinas (28).

La familia de la interleucina 1 consiste de 3 polipéptidos estructurados en estrecha relación. Los dos primeros son la interleucina 1 alfa y 1 beta, cada una de éstas posee un amplio espectro, ambas verificadas y de gran ayuda biológica. La tercera es un antagonista del receptor de la interleucina 1 que inhibe su actividad. Entre las propiedades de las dos primeras formas de interleucina 1 (alfa y beta), se encuentra la habilidad para inducir fiebre, sueño, anorexia e hipotensión; también libera hormonas hipofisarias, incrementa la síntesis de colagenasa lo que resulta en la destrucción de cartilago y estimula la producción de prostaglandinas.

La interleucina 1 también se ha implicado en la destrucción de las células beta de los islotes de langherhans, el crecimiento de las células en la leucemia mielógena, la inflamación asociada con artritis reumatoide, en la colitis y en el desarrollo de placas de aterosclerosis.

En suma, la interleucina 1 posee algunas propiedades de defensa, como es el caso de la estimulación de los linfocitos T y B, en los animales protege las células formadoras de colonias de la médula ósea al efecto de la radiación, así también, disminuye la mortalidad por infección bacteriana y fúngica.

La concentración plasmática de la interleucina 1 beta, esta usualmente por debajo de los límites de detección (40 pg/ml) en sujetos normales, excepto en mujeres quienes han ovulado en forma reciente o en sujetos sometidos a ejercicio intenso. Sin embargo, son detectables en pacientes con sepsis, resección aguda de un órgano o en exacerbación de la artritis reumatoide (29, 30).

La interleucina 1 alfa es detectada normalmente en todas las pacientes, aún cuando los ensayos para interleucina 1 alfa son más sensibles que aquellos para interleucina 1 beta.

La falta de circulación de interleucina 1 alfa concuerda con la observación de que los cultivos celulares no liberan la forma alfa bajo condiciones que resultan en la liberación de la forma beta (31).

Dado que los niveles de interleucinas son más elevados en pacientes con endometriosis que en aquellas controles, se sugiere que éstas tienen un efecto potencial no completamente definido en la fisiología reproductiva en pacientes con endometriosis (18).

Los embriones de ratón expuestos a la acción de las interleucinas, desarrollan menos el estado de 8 células a las 24 horas y un bajo porcentaje progresa al estado de mórula, blastocisto a las 48 y 72 horas (32, 33).

Altos niveles de interleucina 1 resultan en una degeneración embrionaria.

La interleucina 1 estimula la proliferación de fibroblastos, depósitos de colágena y formación de fibrinógeno (34). Fakh y Cols. proponen que niveles elevados de interleucina 1 pueden explicar la ocurrencia de fibrosis y la formación de adherencias que se asocian a los estados avanzados de endometriosis (35).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Existen varias técnicas utilizadas para el diagnóstico de la endometriosis, las cuales se pueden clasificar en tres categorías:

- a) Inmunoensayo sérico.
- b) Técnicas de imagen.
- c) Exámenes laparoscópicos.

Inmunoensayo sérico Este método consiste en la determinación por medio de anticuerpos monoclonales OC-125 del antígeno CA-125 que es un antígeno celular de superficie que se expresa en tejidos derivados del epitelio celómico, tales como endometrio, endocervix, trompas de falopio, peritoneo, pleura y pericardio. Se encuentra presente en bajas concentraciones en sueros de mujeres sanas, y en concentraciones elevadas en pacientes con carcinoma de ovario y aquellas con endometriosis avanzada (estadios III-IV), durante el periodo menstrual, no observando cambios en pacientes con endometriosis leve, tomando como valor único máximo 35 U/ml. En líquido peritoneal los valores de CA-125 son 10 veces mayores que en el plasma (36, 37, 38, 39)

Recientemente, en un estudio realizado por Konenck y Cois., se refiere una sensibilidad del CA-125 como marcador para endometriosis. Parece ser mayor al término del ciclo menstrual y durante la menstruación (40).

El CA-125 no puede ser usado como diagnóstico de endometriosis pélvica superficial. Sin embargo, en el diagnóstico de endometriosis e infiltración profunda de endometrio, la sensibilidad es de 36% y 24%, con una especificidad del 87% y 97% obtenidas con concentraciones límites de 25 y 35 U/ml., respectivamente (41)

Técnicas de imagen. Hasta hace poco tiempo, las técnicas de imagen fueron de poco valor en el diagnóstico de endometriosis

El papel que juega la exploración ultrasonográfica es limitado en la detección de la endometriosis del ovario, ya que la apariencia de una estructura ecogénicamente quística no es patognomónica

La ultrasonografía no es, actualmente de utilidad en la identificación de implantes focales, ya que su sensibilidad es del 11% (42).

En contraste, la resonancia magnética nuclear ha demostrado su valor en el diagnóstico de endometriosis.

En un estudio reciente limitado a mujeres con masas anexiales, la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo de la resonancia magnética para la identificación de endometriosis fué del 90%, 98% y 96% respectivamente, lo que demuestra que la resonancia magnética es superior a otras técnicas de imagen para el diagnóstico de endometriosis. Sin embargo, posee diversas limitaciones y la presencia de endometriosis en la resonancia magnética no es patognomónica (43,44)

Laparoscopia. La laparoscopia es de gran ayuda en el diagnóstico de endometriosis ya que amplía las lesiones varias veces su tamaño. La grabación con equipo de videofilmación puede ser de gran valor para documentar los hallazgos y en los cuidados posteriores del paciente.

Este método posee un especificidad del 90%. Sin embargo, merece tenerse en cuenta las complicaciones, ya que es un método invasivo y que requiere además, del uso de anestésicos.

La precisión del diagnóstico depende, en gran medida de la habilidad del médico para reconocer la enfermedad (45, 46).

MATERIAL Y METODOS

Selección de participantes. Las mujeres participantes en el estudio serán seleccionadas de manera aleatoria en la consulta de la Clínica de Esterilidad, una vez programadas para laparoscopia diagnóstica por sospecha de endometriosis y se completarán los siguientes grupos:

1. 25 mujeres con diagnóstico laparoscópico de endometriosis estadio I, confirmado con biopsia.
2. 25 mujeres con diagnóstico laparoscópico de endometriosis estadio II, confirmado con biopsia.
3. 25 mujeres con diagnóstico laparoscópico de endometriosis estadio III, confirmado con biopsia
4. 25 mujeres con diagnóstico laparoscópico de endometriosis estadio IV, confirmado con biopsia.
5. 30 mujeres con fertilidad satisfecha sometidas a oclusión tubaria bilateral por laparoscopia, sin evidencia de endometriosis.

Para aceptar a las mujeres dentro del protocolo se seguirán los siguientes criterios de inclusión:

1. Mujeres con esterilidad sometidas a laparoscopia, con diagnóstico de endometriosis calificado con el criterio de la American Fertility Society en estadios I a IV y por biopsia.

2. Mujeres con fertilidad satisfecha sometidas a oclusión tubaria bilateral por laparoscopia, sin evidencia de endometriosis

3. Que la intervención laparoscópica se realice entre el día 12 a 16 del ciclo menstrual.

4. Mujeres que acepten su inclusión en el estudio.

5. En las que sea posible tomar muestras del líquido peritoneal, en las que se obtenga simultáneamente sangre periférica.

Los líquidos peritoneales y sueros se almacenarán a -70°C , hasta su análisis

Diagnóstico clínico Cada una de las pacientes dentro del estudio, será evaluada en forma ciega. Los médicos que realicen el procedimiento y diagnóstico laparoscópico retendrán el código de las muestras entregadas para la determinación de citocinas. Los laparoscopistas serán exclusivamente dos médicos que ya han sido estandarizados en el modo de calificar la endometriosis y que se apega al criterio de la American Fertility Society. Se elaborará una hoja de captación de datos que se anexará al expediente clínico.

Cuantificación de citocinas. Se cuantificarán las concentraciones de interleucina 1, interleucina 6, factor de necrosis tumoral utilizando sistemas de ELISA que se encuentran disponibles en el

mercado (Advanced Magnetics Inc., Cambridge, MA, U.S.A. y Biosource International, Camarillo, CA)

RESULTADOS

Se estudiaron en total 32 pacientes de las cuales 11 presentaron endometriosis mínima o estadio I, 9 presentaron endometriosis leve o estadio II, el resto de las pacientes pertenecieron al grupo control.

En el análisis estadístico de la determinación de la interleucina 1 (IL-1) en líquido peritoneal se encontró que la media aritmética (X) para pacientes con endometriosis estadio I (E-I) fue de 167.657; en endometriosis estadio II (E-II) fue de 51.2367, y, en el grupo control (GC) fue de 54.2467 (Tabla I) Al comparar los grupos se encontró que la concentración más alta de IL-1 se detectó en los casos con endometriosis estadio I, esta concentración fue estadísticamente diferente de los grupos con endometriosis estadio II ($P=0.008$) y del GC ($P=0.004$). El grupo de endometriosis E-II y GC no fueron distintos ($P=0.37$).

La X de la determinación de IL-1 en suero de pacientes con E-I fue de 2.01333; en E-II fue de 1.24778; y, en GC de 1.00667 (Tabla II)

Las concentraciones de IL-1 en suero no fueron diferentes para los grupos analizados ($P>0.05$).

La X de la determinación de interleucina 6 (IL-6) en líquido peritoneal de pacientes con E-I fué de 35034, en E-II fué de 34248.4; y, en el GC de 1176.64 (Tabla III).

La concentración de IL-6 en líquido peritoneal de pacientes con endometriosis estadios I y II fué indistinguible ($P=0.3$), pero ambos grupos fueron claramente distinguibles del GC ($P=0.003$ y $P=0.02$ respectivamente).

La IL-6 en suero mostró una X en pacientes con E-I de 175.537; en E-II de 178.516; y, en GC de 184.253 (Tabla IV).

Las concentraciones de IL-6 en suero no son diferentes para los grupos analizados.

En cuanto al factor de necrosis tumoral (TNF) en líquido peritoneal, en su análisis se encontró una X en pacientes con E-I de 1174.74; en E-II de 442.029; y, en el GC de 394.853 (Tabla V).

La concentración de TNF más alta se encontró en las muestras de endometriosis E-I y fué estadísticamente significativo en contra de las concentraciones del grupo de endometriosis E-II ($P<0.001$) y el GC ($P=0.006$). Sin embargo, la concentración de TNF no es diferente entre los grupos E-II y GC ($P=0.48$).

Por último, el TNF en suero mostró una X para pacientes con E-I de 10.9656; en E-II de 44.5967; y, en GC de 6.29692 (Tabla VI).

La concentración de TNF en suero no fué diferente para ningún grupo analizado ($P>0.05$).

Estadios de Endometriosis	Estadística descriptiva de la determinación de IL-1 en LP					
	n=	X	Me	V	DE	r
I	8	167.657	197.165	6669.5	81.667	212.32
II	9	51.2367	28.4	3712.53	60.9305	177.12
N	15	54.2467	3.84	5284.54	72.6949	209.9

TABLA I

n= Número de muestras.
X= Promedio o media aritmética.
Me= Mediana.
V= Varianza.
DE= Desviación estandar.
r= Rango.

Estadios de Endometriosis	Estadística descriptiva de IL-1 en suero					
	n=	X	Me	V	DE	r
I	9	2.01333	1.17	3.26105	1.80584	4.68
II	9	1.24778	1	0.671169	0.819249	2.21
N	15	1.00667	1	0.758838	0.871113	3.73

TABLA II

Estadios de Endometriosis	Estadística descriptiva de la determinación de IL-6 en LP					
	n=	X	Me	V	DE	r
I	11	82668.4	35034	1.03382	101677	317767
II	8	34248.4	10364.9	3.50865	59233.9	173800
N	10	1176.64	538.76	1.93979	1392.76	308.1

TABLA III

Estadios de Endometriosis	Estadística descriptiva de IL-6 en suero					
	n=	X	Me	V	DE	r
I	11	175.537	119.21	13240.5	115.067	289.1
II	8	178.516	66.485	49605.3	222.723	577.96
N	10	184.253	156.36	13027.6	114.138	308.1

TABLA IV

Estadios de Endometriosis	Estadística descriptiva de TNF en LP					
	n=	X	Me	V	DE	r
I	8	1174.74	1273.85	87907.8	296.493	908
II	9	442.059	600.33	175140	418.497	895.38
N	13	394.853	108.2	284017	532.933	1506.47

TABLA V

Estadios de Endometriosis	Estadística descriptiva de TNF en suero					
	n=	X	Me	V	DE	r
I	9	10.9656	8.33	99.565	9.97823	28.35
II	9	44.5967	11	3215.77	56.7078	119.33
N	13	6.29692	3.85	62.9205	7.93224	26.78

TABLA VI

DISCUSION

Los criterios diagnósticos para establecer la presencia y estadio clínico de endometriosis son aún más ineficientes, pues se trata de procedimientos invasivos, con baja especificidad y baja sensibilidad. Por el momento, el método más confiable para establecer el diagnóstico de endometriosis es la laparoscopia con biopsia de las lesiones y confirmación histopatológica. Es por ello, que diferentes autores han propuesto el uso de distintos marcadores séricos como una alternativa diagnóstica en la endometriosis, sin embargo, hasta la fecha la búsqueda de estos marcadores a sido infructuosa y solo destaca el aún polémico uso del marcador CA-125 como un indicador diagnóstico de esta enfermedad.

Es este estudio piloto se ha iniciado el análisis del posible uso de algunos marcadores contenidos en el líquido peritoneal y en el suero, como posibles indicadores de la presencia de endometriosis. Como se mencionó en la sección de resultados, por el momento, solo se han estudiado casos de endometriosis en estadios I y II, ya que en el espacio de tiempo disponible no fué posible capturar un número representativo de pacientes en estadios avanzados. Se propone el uso de marcadores del proceso inflamatorio como indicadores del progreso clínico de la endometriosis y en el

esquema teórico que se maneja en nuestro estudio, se toma en cuenta que la endometriosis es una entidad dinámica en la que al inicio de la patología, con el arribo de las células endometriales al ambiente peritoneal, se desencadena reacción inflamatoria, que mas tarde al progresar la patología será progresivamente sustituida por fenómenos fibróticos que provocarán las manifestaciones clínicas clásicas de esta entidad. Es claro que al inicio de la endometriosis, el microambiente peritoneal debería ser caracterizado por aumento de las citocinas pro-inflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF-alfa tal y como se pudo demostrar en los casos estudiados. Es evidente que las concentraciones de estas tres citocinas es mayor en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis, cuando se les compara con el mismo compartimiento obtenido de mujeres no afectadas por esta patología. De acuerdo a nuestros resultados, la IL-1 y el TNF-alfa podrían ser buenos marcadores de la presencia de endometriosis temprana (estadio I) y la concentración de IL-6 podría servir para establecer la presencia de endometriosis en cualquiera de los estadios I y II, pero al mismo tiempo, su concentración diferencial podría ser útil para distinguir a los casos que pertenecen al estadio I ó al estadio II. Se tiene en mente que este estudio es de tipo piloto, y que las conclusiones aquí vertidas deberán ser filtradas en estudios en los que la casuística se aumente para hacerla

significativa y al mismo tiempo incluir en futuros estudios, el análisis de líquidos peritoneales de mujeres afectadas por otras patologías como tuberculosis, salpingitis, etc, que pudieran remedar las condiciones inflamatorias que se presentan en las etapas tempranas de la endometriosis y valorar de este modo la sensibilidad y especificidad del método.

A pesar de las grandes diferencias encontradas en los valores de las diferentes citocinas en los líquidos peritoneales, no fué posible documentar las mismas diferencias en la sangre periférica de las pacientes, lo cuál es desafortunado, pues implica que el carácter invasivo del método no pudo ser sorteado, al menos utilizando las citocinas hasta ahora cuantificadas. Este gradiente de concentración de las citocinas ha sido descrito antes y muy probablemente refleja la depuración rápida de estas moléculas con alta actividad biológica. Al mismo tiempo, no se encontró ninguna correlación entre la concentración de las distintas citocinas en los dos compartimientos estudiados, ésto significa que los valores altos en líquido peritoneal no siempre se manifiestan en la circulación y desde luego, no permiten hacer ningún cálculo predictivo.

Dentro de las conclusiones más directas de nuestro estudio, resalta la necesidad de establecer un estudio de mayores proporciones y con las características ya mencionadas arriba. Es posible que la cuatificación de citocinas en líquido peritoneal podría sustituir a la

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

biopsia como un elemento diagnóstico adicional a la laparoscopia. Por otro lado, restaría investigar el uso de otros posibles marcadores bioquímicos para establecer el diagnóstico no invasivo de endometriosis. Es posible que el área de estudio debería enfocarse a los mediadores tardíos de esta patología.

BIBLIOGRAFIA.

1. Merrill J A, Nelson J H, Dolan T E. : Lesions of the ovary. 3a ed. Hageritown: Danforth D N, 1977: 978.
2. Bodawy S Z A, et al.: Autoimmune fenomeno in infertile patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 271.
3. Rosenfeld D L, Lechner D B.: Endometriosis in a patient with rakitansky kuitter hauser. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 139: 105.
4. H W Jones III, A C Wentz, I S Burnett.: Tratado de Ginecologia de Novak. 11a. ed. México: Interamericana Mc Graw-Hill, 1991:266.
5. Takahashi M, Hayashi M, Mangoramo T F, et al.: The ontogeny of mullerian inhibiting substance in granulosa cells of the bovine ovarian follicle. *Biol Reprod.* 1986: 35; 447.
6. Simpson J L, Elias S, Malinak L R, et al.: Heritable aspects of endometriosis: Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 137:327.
7. Ricardo Pau Ferrari.: Avances en endometriosis. *Revista Latinoamericana de Esterilidad y Fertilidad.* 1991; 5(2): 65.
8. Norbet Gleicher M D, Albert El-Roeiy, Edmon Confino and Jan Frieberg.: Is endometriosis an immune disease?. *Obstet Gynecol.* 1987; 70(1): 115.

9. W P Dmowski , Rusell W Steele, Glen F Baker : Deficient cellular immunity in endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 1981; 141(4): 381
- 10 Robert L Barbieri. Etiology and epidemiology of endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 1990; 162(2) 565
11. Cramer D W : The epidemiology of endometriosis. New York: Wilson E A, 1990: 15
- 12 W Paul Dmowsky, Ramaa Rao, Antonio Scommegria : The luteinized unruptured follicle syndrome and endometriosis. Fertil Steril. 1980; 33(1): 30.
13. Yamiyuki Mio, Toshiko Todo Tasuku Harado M A.: Luteinized unruptured follicle in the early stages of endometriosis is a cause of unexplained infertility. Am J Obstet Gynecol. 1992; 167(1). 273.
14. Pohr M S and Mc Donald, J C.: Abdominal wall, umbilical, peritoneum, mesenterio, omentun and retroperitoneum. 13a. ed. Philadelphia: W B Saunders, 1986: 774.
15. Van Furth R, Raiborn J A, and Van Zuset T L.. Characteristics of human mononuclear phagocyt. Blood. 1979; 54: 485.
16. Mori H, Sawairi M, Nakagawa M, Tamaya I.: Peritoneal fluid interleukin 1beta and tumor necrosis factor in patient with benign gynecologic disease. Am J Reprod Immunol. 1991; 26(2): 62.

17. Buyaloi R P, Funari V A, Martinez Masa: Elevated interleukin-6 levels in peritoneal fluid of patients with pelvic pathology *Fertil-Steril* 1992; 50(2); 302.
18. Takelani Y, Kuo T M, Mizuno M. Comparison of cytokine levels and embarazo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 167(1): 265
19. Jaagues W Ramey and David F Archer.. Peritoneal fluid its relevance to the development of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 1993; 60(1). 3.
20. Syrop C H, Halme J.: Cyclic change of peritoneal fluid parameters in normal and infertile patients. *Obstet Gynecol* 1987; 69 416.
21. Haney A F, Jenkins S, Weinberg J B.: Peritoneal fluid cell populations in infertility patients. *Fertil-Steril*. 1981; 35: 696.
22. Bartosik D, Jacobs S L, Kelly L J.: Endometrial tissue in peritoneal fluid. *Fertil-Steril*. 1986; 46: 796.
23. Vernon M W, Beard J C, Graves K, Wilson E A.: Classification of endometriotic implants by morphologic appearance and capacity to synthesize prostaglandin. *Fertil-Steril*. 1986; 46: 801.
24. Crozatto, H. B., Ortiz M. E., Guiloff, E. and Ibarra A.: Effect of 15 (s)- 15 -methyl prostaglandin F 2 alfa on human oviductal motility and ovum transport. *Fertil-Esteril*. 1978; 30: 408.

25. Eddy C. A.: Ovun transport in the rhesus monkey following postovulatory intravaginal 15(s)-methyl PGF2 alfa methyl ester administration. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 137: 966.
26. Manuel Veranes Arias: Actualidad en la fisiologia de la endometriosis e infertilidad. *Rev., Cubana Obstet Ginecol.* 1990. 16 (1): 5.
27. Rossi V., Breviorio F, Ghezzi P., Desana E. and Montovani A.: Interleukin 1 induces prostacyclin in vascular cell. *Science.* 1985, 229: 174.
28. Falkoff R. J., Muraguchi A., Hong J. X., Butler J. L., Dinarello C. A. and Fauci A. S.: The effects of interleukin 1 on human B-cell activation and proliferation. *J. Immunol.* 1983; 131: 801.
29. Eastgate J. A., Symons J. A., Wood N. C., Grinlinton F. M., Di Giovine F. C.: Correlation of plasma interleukin 1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1988; 2: 706
30. Cannon J. G., Friedberg J. C., Gelfand J. A., Tompkins R. G., Burke J. F., Dinarell C. A. Circulating interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alfa concentration after burn injury in humans. *Crit Care Med.* 1992; 20: 1414.
31. Charles A. Dinarello and Sheldon M. Wolff: The role of interleukin-1 in disease. *N. Engl J. Med.* 1993; 328 (2): 106.
- 32.

33. Naohiko Umesaki, M. D., PhD, Satoshi Uda, M. D., Masami Kawabata, M. D., and Sachio Ogita, M. D., PhD. Significance of peritoneal macrophages on fertility in mice. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167: 261.
34. Lars Ronnberg.: Endometriosis and infertility *Annals of Medicine.* 1990; 22: 91.
35. Hasan Fakh, Billy Baggett, Gary Holtz, Kwong-Yok Tsang, John C. Lee, H. Oliver Williamson.: Interleukin 1: a possible role in the infertility associated with endometriosis. *Fertil-Steril.* 1987; 47 (2): 213.
36. M. H. Moen, B. Hagen and M. Oonsrud.: CA-125 in peritoneal fluid from patients with endometriosis. *Human Reproduction.* 1991; 6 (10): 1400.
37. Pittaway D. E., Fayed J. A.: The use of CA-125 in the diagnosis and management of endometriosis. *Fertil-Steril.* 1986; 45: 790.
38. Timur Gurgan, Husnil Kismisci, Hakan Yarali, Tarik Aksu, Hulusi Zeynelugla, Osman Develioglu.: Serum and peritoneal fluid CA-125 levels in early stage endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 1990; 30: 105.
39. Barbieri R. L., Niloff J. M., Bast R. C. Jr., Scaetzi E., Kistner R. W., Knapp R. C.: Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil-Steril.* 1986; 45: 630.

40. Pittaway D. E., Feyerz J. A.: Serum CA-125 antigen levels increase during menses. *Am J. Obstet Gynecol* 1987; 156: 75
41. Philippe R. Konincky M. D., Leena Riittinen M. Sc., Markku Seppala M D., Ph. D Freddy J. Cornillie, Ph. D.: CA-125 and placental protein 14 concentrations in plasma and peritoneal fluid of women with deeply infiltrating pelvic endometriosis. *Fertil-Steril* 1992; 57 (3).
42. Friedman H., Vogelzang R. L., Mendelson E. B., Neiman H. L., Cohen M.: Endometriosis detection by US with laparoscopic correlation. *Radiology*. 1985; 57: 217.
43. Arrivel, Hricak H., Martin M. C.: Pelvic endometriosis: M R imaging. *Radiology*. 1989; 171: 687.
44. Togachi K., Nishimura K., Kimura I., et al.: Endometrial cysts: diagnosis with M. R., imaging. *Radiology*. 1991; 180: 73.
45. Stripling M. C., Martin D. C., Chatman D. L., Zwaag R. V., Poston W. M.: Subtle appearance of pelvic endometriosis. *Fertil-Steril*. 1988; 49: 427.
46. G. David Adamson M. D.: Diagnosis and clinical presentation of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162: 568.