



Endometriosis y consumo deficiente de moléculas antioxidantes relacionado con estrés oxidante periférico y peritoneal*

César Ángel Hernández Guerrero, ** Lizbeth Bujalil Montenegro, *** Julio de la Jara Díaz, **** Jennifer Mier Cabrera,¹ Patricia Bouchán Valencia²

RESUMEN

Objetivo: evaluar el consumo de antioxidantes y el estado de lipoperoxidación del ambiente periférico y peritoneal en mujeres con endometriosis.

Pacientes y método: el estudio se aplicó a 48 mujeres con endometriosis de la Clínica de Esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología. El consumo de antioxidantes se evaluó aplicando la frecuencia del consumo para antioxidantes y retinol validada por el Instituto Nacional de Salud Pública. El estado de la lipoperoxidación se determinó mediante la cuantificación de malondialdehído en la sangre periférica y el líquido peritoneal. El análisis estadístico empleó la prueba ANOVA de Kruskal-Wallis.

Resultados: el consumo de antioxidantes (vitamina C, vitamina E, zinc y selenio) de mujeres con endometriosis mostró diferencia estadística significativa con el grupo testigo al comparar los valores obtenidos, tanto en grupo o al estratificarlos por estadio. El estado de lipoperoxidación del ambiente periférico y peritoneal de las mujeres con endometriosis, analizado en un solo grupo, no mostró diferencia estadística significativa respecto al grupo de mujeres sanas fértiles. Al estratificar en estadios el padecimiento se observó mayor porcentaje de lipoperoxidación en el grado grave de la enfermedad en el ámbito periférico y en los grados moderado y grave del fluido peritoneal.

Conclusiones: el consumo de antioxidantes de las mujeres con endometriosis mostró una correlación inversamente proporcional con la intensidad del padecimiento. Conforme se intensifica la gravedad de la endometriosis se tiene un valor de consumo menor de antioxidantes. Se observó una relación positiva entre el progreso de la enfermedad con el estado de lipoperoxidación.

Palabras clave: endometriosis, consumo de antioxidantes, estrés oxidante.

Nivel de evidencia: II-3

ABSTRACT

Objective: To evaluate the antioxidant intake and the lipoperoxidation status in plasma and peritoneal fluid of women with endometriosis.

Patients and methods: The study was carried out in 48 women with endometriosis obtained at the Sterility Clinic from the National Institute of Perinatology. The antioxidant intake was evaluated applying the Questionnaire Assessment of Antioxidants and Retinol Intakes in Mexican women validated by the National Institute of Public Health. The lipoperoxidation status was determined in plasma and peritoneal fluid with the malondialdehyde method. Results were analyzed by ANOVA of Kruskal-Wallis.

Results: The antioxidant intake (vitamin C, vitamin E, selenium and zinc) of women with endometriosis showed a significative statistical difference when data was compared with the control group, including total group and those stratified in pathology stages. The lipoperoxidation status in plasma and peritoneal fluid of women with endometriosis, analyzed in group, did not show statistical difference versus healthy women. When data was stratified according to the pathology severity, the percentage of lipoperoxidation status increased in plasma in the severe grade of endometriosis and in peritoneal fluid in the moderate and severe grades.

Conclusions: The antioxidant intake in women with endometriosis showed an inverse correlation with the pathology intensity. As endometriosis severity intensifies, a less intake of antioxidants is present. There is a positive association between the pathology development and the lipoperoxidation status.

Key words: Endometriosis, antioxidant's intake, oxidative stress.

Level of evidence: II-3

RÉSUMÉ

Objectif : évaluer la consommation d'antioxydants et l'état de lipoperoxydation de l'environnement périphérique et péritonéal chez des femmes avec endométriose.



Patients et méthodes : l'étude a été appliquée à 48 femmes avec endométriose de la Clinique de Stérilité de l'Institut National de Péritnatalogie. La consommation d'antioxydants a été évaluée appliquant la Fréquence de la Consommation pour Antioxydants et Rétinol validée par l'Institut National de Santé Publique. L'état de la lipoperoxydation a été déterminé au moyen de la quantification de malondialdéhyde du sang périphérique et du liquide péritonéal. L'analyse statistique a employé le test ANOVA de Kruskal-Wallis.

Résultats : la consommation d'antioxydants (vitamines C, E, zinc, sélénium) de femmes avec endométriose a montré une différence statistique significative avec le groupe témoin au moment de comparer les valeurs obtenues, tant en groupe comme en les stratifiant par stade. L'état de lipoperoxydation de l'environnement périphérique et péritonéal des femmes avec endométriose, analysé dans un seul groupe, n'a pas montré de différence statistique significative par rapport au groupe de femmes saines fertiles. En stratifiant par stades la souffrance, on a observé un majeur pourcentage de lipoperoxydation dans le niveau grave de la maladie de l'environnement périphérique et dans les niveaux modéré et grave du flux péritonéal.

Conclusions : la consommation d'antioxydants des femmes avec endométriose a montré une corrélation inversement proportionnelle avec l'intensité de la souffrance. Au fur et à mesure que la sévérité de l'endométriose s'intensifie, on a une valeur de consommation mineure d'antioxydants. On a observé une relation positive entre le progrès de la maladie et l'état de lipoperoxydation.

Mots-clé : endométriose, consommation d'antioxydants, stress oxydant.

Niveau d' évidence : II-3

RESUMO

Objetivo: avaliar o consumo de antioxidantes e o estado de lipoperoxidação do ambiente periférico e peritoneal em mulheres com endometriose.

Pacientes e métodos: o estudo foi realizado em 48 mulheres com endometriose da Clínica de Esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología. (*Clínica de Esterilidad do Instituto Nacional de Perinatología*) O consumo de antioxidantes foi avaliado mediante a aplicação da Frequência do Consumo para Antioxidantes e Retinol com a validação Do Instituto de Saúde Pública. O estado da lipoperoxidação foi determinado mediante a quantificação de malondialdeido no sangue periférico e o líquido peritoneal. O análise estatístico foi feito mediante o teste ANOVA de Kruskal-Wallis.

Resultados: o consumo de antioxidantes (vitamina C, vitamina E, zinco e selénio) de mulheres com endometriose monstrou diferença estatística importante com o grupo testemuha ao comparar os valores obtidos, tanto no grupo quanto ao estratificá-los por estádio. O estado de lipoperoxidação do ambiente periférico e peritoneal das mulheres com endometriose, analizado numgrupo só, não monstrou diferença estadística significativa ao respeito do grupo de mulheres saudáveis férteis. Ao realizar a estratificação em estádios o padecimento, pôde-se observar uma maior porcentagem de lipoperoxidação no grau grave da doença no âmbito periférico e nos graus moderado e grave do fluxo peritoneal.

Conclusões: o consumo de antioxidantes das mulheres com endometriose monstrou uma correlação inversamente proporcional com a intensidade do padecimento. Conforme intensifica-se a severidade da endometriose se tem um valor de consumo menor de antioxidantes. Observou-se uma relação positiva entre o progresso da doença com o estado de lipoperoxidação.

Palavras chave: endometriose, consumo de antioxidantes, estresse oxidante.

Nível de evidência : II-3

* Este trabajo obtuvo el tercer lugar del premio Dr. Eliseo Ramírez para trabajos científicos de investigación básica presentados por escrito en el 56 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia y fue apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) a través del Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social. Título del proyecto: Respuesta inmunológica peritoneal y antioxidantes en mujeres estériles con endometriosis. No. SALUD-2002-C-01-7615.

** Jefe del Departamento de Ultramicroscopía.

*** Licenciada en Nutrición; tesista del Departamento de Ultramicroscopía.

**** Especialista del Departamento de Esterilidad e Infertilidad.

¹ Investigador del Departamento de Ultramicroscopía.

² QFB adscrita al Departamento de Ultramicroscopía. Instituto Nacional de Perinatología.

Correspondencia: Dr. César Ángel Hernández Guerrero. Jefe del Departamento de Ultramicroscopía, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Montes Urales 800, Lomas Virreyes, CP 11000, México, D.F. Piso 3o Torre de Investigación. Tel. 55209900 Ext. 340 Fax. 55209705. E-mail: hehecatlzin@yahoo.com

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Aún se desconoce el origen de la endometriosis. Sin embargo, la hipótesis propuesta por Sampson¹ es la más aceptada para explicar la aparición de tejido endometrial en la cavidad peritoneal. En dicha cavidad, las pruebas indican que la capacidad de la respuesta inmunológica se encuentra disminuida,² por lo que no puede eliminar el tejido endometrial presente, lo que permite al tejido supervivir, implantarse y proliferar en condiciones aún no bien establecidas. Los datos reportados señalan que los mecanismos efectores inespecíficos de la respuesta inmunológica están activos.³ Es posible identificar mayor porcentaje de macrófagos activados en la cavidad peritoneal de las mujeres con endometriosis en comparación con los valores mostrados por las mujeres fértiles. Este grupo de células efectoras son la primera línea de defensa-ataque que se involucra en la fagocitosis y remoción de las células y tejido endometrial que arriba o está implantado en el peritoneo.⁴

Su actividad efectora se comprueba mediante la mayor concentración de citocinas proinflamatorias, como la TNF- α , IL-1 β e IL-6, que se encuentran en el líquido peritoneal de las mujeres con este padecimiento. Estas citocinas son producidas, principalmente, por células mononucleares una vez que se han activado; en este proceso se reclutan otras células accesorias (linfocitos, polimorfonucleares y monocitos-macrófagos) que permiten mantener y potenciar el episodio inflamatorio.⁵

El mecanismo de activación de las células fagocíticas comprende el proceso denominado estallido respiratorio, en el cual se origina gran producción de radicales libres,⁶ que son especies reactivas de nitrógeno y oxígeno (superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo, singlete de oxígeno y óxido nítrico), cuya finalidad es eliminar las moléculas incorporadas por las células fagocíticas o la destrucción del agente extracelular inductor de la activación de los mononucleares. En este caso, los componentes del tejido y estroma endometrial no pueden ser fagocitados por los macrófagos, pero deben ser eliminados.

Si el estallido respiratorio no se controla y regula adecuadamente puede ser dañino para las propias células productoras y para las células y los tejidos locales, ya que los radicales libres no tienen blancos específicos porque su acción demanda atrapar a un electrón

para estabilizarse y cesar su función. Por esto, las macromoléculas ricas en enlaces dobles y sencillos, como los lípidos de las membranas internas de los organelos celulares y de la membrana plasmática, son fuente importante de electrones para los radicales libres.⁷

Las células regulan las funciones de los radicales libres una vez que han sido sintetizados y liberados mediante la acción de enzimas como la catalasa, la peroxidasa y la glutatión peroxidasa, que se encuentran en el citosol celular. Asimismo, emplean una serie de oligoelementos antioxidantes que neutralizan la actuación de los radicales libres al ceder un electrón. Algunas de las moléculas antioxidantes son: la vitamina C, la vitamina E y minerales como el cinc, selenio y manganeso.⁸ Este grupo de moléculas y elementos evita el desequilibrio de óxido-reducción que incline el balance hacia la parte oxidativa, con consecuencias potencialmente letales para la célula.

Pruebas recientes indican que las mujeres con endometriosis tienen en la cavidad peritoneal mayor estado de oxidación, en comparación con las mujeres fértiles. Un desequilibrio de óxido-reducción en el ambiente peritoneal puede afectar de manera sustancial diversos procesos de fecundación. Storey⁹ reportó que las mujeres con endometriosis tienen mayor grado de citotoxicidad del líquido peritoneal en espermatozoides humanos en un sistema *in vitro*, en comparación con la citotoxicidad que ejerce el líquido peritoneal de mujeres fértiles. Se identificó a las especies reactivas de oxígeno como las promotoras de dicha citotoxicidad. El estado oxidante puede afectar no sólo a los gametos masculinos sino también a los femeninos, la ovulación, la peristalsis de las trompas y la adhesión e implantación del blastocisto en el epitelio endometrial.

El estado oxidante también induce la apoptosis en diversas células y tejidos reproductivos locales y disminuye directamente la tasa de fertilidad; episodio comúnmente observado en las mujeres con endometriosis.

El mantenimiento del estado de óxido-reducción celular o de un organismo depende de las condiciones que determinan: la generación de radicales libres y la aparición de antioxidantes, la fosforilación oxidativa mitocondrial durante la síntesis de ATP (adenosina trifosfato), y la exposición a contaminantes ambientales y la radiación ionizante y ultravioleta. El metabolismo

de algunos fármacos y el estallido respiratorio durante la infección o proinflamación son procesos que generan especies reactivas de oxígeno que promueven un estado oxidante. El estado de reducción celular se mantiene por los antioxidantes, mismos que se obtienen de la alimentación diaria. El consumo inadecuado de moléculas antioxidantes en las mujeres con endometriosis puede ser capaz de aumentar el estado de estrés oxidante peritoneal, lo cual puede promover los episodios deletéreos que disminuyen las probabilidades de embarazo.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el consumo de sustancias antioxidantes y el estado de lipoperoxidación del ambiente periférico y peritoneal de mujeres estériles con endometriosis.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Calcular el consumo habitual de vitamina E, vitamina C, cinc y selenio de mujeres estériles con endometriosis y mujeres sanas fértiles por medio de una frecuencia de consumo de alimentos.

Determinar el estado de lipoperoxidación del plasma sanguíneo y líquido peritoneal de mujeres estériles con endometriosis y mujeres sanas fértiles.

Relacionar el consumo de moléculas antioxidantes y el porcentaje de lipoperoxidación con la intensidad de la enfermedad mediante un análisis de regresión simple.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes de la Clínica de Esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología; mujeres estériles con demostración videolaparoscópica de endometriosis y estadio clínico de la enfermedad de acuerdo con la clasificación de la AFS.¹⁰ Estudio observacional, retrospectivo, transversal, analítico y comparativo. La obtención de los productos biológicos se realizó en la fase de proliferación del ciclo menstrual al aspirarse el líquido peritoneal del fondo de saco antes de realizar cualquier procedimiento. La muestra de sangre periférica se tomó a partir de la punción venosa del antebrazo al momento de realizar la intervención quirúrgica.

Los criterios de inclusión para el grupo de mujeres con endometriosis fueron: pacientes estériles que asistieron a la clínica, a quienes se les realizó una videolaparoscopia exploratoria y que el factor masculino de infertilidad se excluyó; mujeres de las que fue posible obtener líquido peritoneal sin contaminación aparente de sangre periférica al momento de la laparoscopia; pacientes en las que se determinó endometriosis peritoneal por laparoscopia y el grado de la enfermedad se clasificó por el grupo de especialistas. Los criterios de exclusión para este grupo fueron pacientes sin enfermedad pélvica inflamatoria aguda al momento de realizar la videolaparoscopia; que manifestaran algún antecedente autoinmunitario en su historia clínica; que al momento de realizar la videolaparoscopia no fue posible colectar líquido peritoneal; que tuvieran algún trastorno metabólico, renal o cardíaco, y que se encontraran en tratamiento de complementación alimenticia o de reducción de peso.

El grupo de mujeres testigo se conformó con pacientes sanas fértiles, con paridad satisfecha, que asistieron a la clínica de planificación familiar del Instituto Nacional de Perinatología, a quienes se les practicó, como método anticonceptivo, una obstrucción tubaria bilateral. La obtención de los productos biológicos se realizó en la fase de proliferación del ciclo menstrual aspirando el líquido peritoneal del fondo de saco antes de realizar la obturación de las trompas. La toma de la sangre venosa se realizó al momento de la intervención quirúrgica. Las mujeres incluidas en este grupo debieron cumplir con los siguientes criterios de inclusión: que el líquido peritoneal obtenido no tuviera contaminación aparente de sangre periférica y que no existiera prueba laparoscópica de endometriosis al momento de realizar la intervención quirúrgica. Se excluyó a las mujeres: que tuvieran algún antecedente de autoinmunidad o diabetes en su historia clínica; que al momento de la videolaparoscopia no fuera posible colectar líquido peritoneal; que tuvieran algún trastorno metabólico, renal o cardíaco, y que estuvieran en tratamiento de complementación alimenticia o de reducción de peso.

Los procedimientos propuestos en la metodología de este proyecto se encuentran dentro de los lineamientos éticos contemplados para la investiga-

ción en seres humanos según la Declaración de Helsinki. Las mujeres que aceptaron participar en el estudio firmaron una carta de consentimiento informado en la que se explicaba el objetivo del estudio, en qué consistía su participación y la metodología a seguir.

Determinación de frecuencia de consumo de antioxidantes y retinol

Con la intención de evaluar el consumo de antioxidantes de las mujeres con y sin endometriosis se aplicó el cuestionario de frecuencia de consumo para antioxidantes y retinol validado en 1998 por el Instituto Nacional de Salud Pública.¹¹ Se utilizó el cuestionario completo sin modificaciones, siguiendo lo establecido en el manual para su aplicación; se hizo referencia a las medidas, porciones y se emplearon modelos comparativos alimenticios para facilitar la comprensión de la encuesta. En todos los casos la consulta la realizó el mismo encuestador, previa estandarización de la forma, el tiempo y la estructuración de las preguntas. Se insistió en señalar que se preguntaba sobre la frecuencia de consumo de la encuestada y no de la familia; los resultados obtenidos en este rubro se introdujeron al programa SNUT, el cual los convierte en unidades de masa o unidades internacionales de los nutrientes o moléculas de interés. Los resultados se reportaron en porcentaje, tomando como valor base la recomendación alimentaria diaria para la población mexicana.¹² Si se obtenía una frecuencia de consumo igual a este valor se reportaba 100% de consumo; si era mayor o menor al valor se calculaba el porcentaje por arriba o debajo del 100% que representaba tal consumo. Los resultados por arriba del 100% implican que se consume más de lo recomendado diariamente para el micronutriente en cuestión y viceversa.

Con la intención de realizar el estudio en forma ciega, al encuestador no se le permitió saber el grupo al que pertenecía el sujeto de estudio. Los datos obtenidos se incluyeron en una base de datos y se abrieron los códigos al final del estudio; a partir de esto se realizaron los análisis estadísticos.

Determinación de lipoperoxidación en sangre periférica y líquido peritoneal

La determinación de lipoperoxidación o peroxidación lipídica se llevó a cabo con la técnica del ácido

tiobarbitúrico. La lipoperoxidación tiene como producto principal al malondialdehído, que se utilizó como marcador de la coexistencia de lipoperoxidación en los fluidos analizados. El malondialdehído se detectó mediante su unión con dos moléculas de ácido tiobarbitúrico y dio coloración rosada al medio de reacción. El binomio malondialdehído-tiobarbitúrico soluble en solventes orgánicos se detectó espectrofotométricamente a 532 nm. El tamaño de la muestra se estimó de acuerdo con la prueba de hipótesis para la diferencia entre dos proporciones, empleando un poder de prueba del 10% y un nivel α de 0.05. Para realizar el cálculo se asumió que las mujeres con endometriosis tendrían consumo 20% menor de antioxidantes, en comparación con las mujeres del grupo testigo. Dicho cálculo generó un universo muestral de 46 mujeres por grupo.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos del consumo de antioxidantes (vitamina C, vitamina E, cinc y selenio) se analizaron con el paquete estadístico Sigma Stat 3.1; se describieron medidas de tendencia central, y se empleó la prueba ANOVA de Kruskal-Wallis para mostrar diferencias en el consumo de antioxidantes y del porcentaje de lipoperoxidación en el grupo de mujeres fértiles y con endometriosis, así como en los diferentes grados de gravedad de la enfermedad y el grupo de mujeres sanas fértiles. Se aceptó una $p < 0.05$ como diferencia estadística significativa. Los análisis de regresión simple emplearon el paquete estadístico antes señalado y asignaron los estadios de la enfermedad como variable independiente, y la frecuencia de consumo de los antioxidantes y el porcentaje de lipoperoxidación como variables dependientes.

RESULTADOS

Grupo de estudio

Se encuestaron 48 mujeres con endometriosis, las cuales se clasificaron en estadios de la enfermedad y formaron los siguientes grupos: 21, endometriosis mínima; 13, endometriosis leve; ocho, endometriosis moderada, y seis, endometriosis severa. El grupo testigo lo conformaron 43 mujeres sanas fértiles.

Cuadro 1. Consumo de antioxidantes: vitamina C, vitamina E, cinc y selenio

Nutriamento	Fértil (n=43)	Endometriosis (n = 48)				Total
		Mínima (n=21)	Leve (n=13)	Moderada (n=8)	Severa (n=6)	
Vitamina C	332.8 ± 107.9	283.1 ± 161.7	227.1 ± 61.8*	187.3 ± 62.8*	104.6 ± 59.9*	229.6 ± 129.1*
Vitamina E	59.8 ± 13.6	47.8 ± 18.3	48.3 ± 20.7	47.4 ± 16.5	28.5 ± 8.9*	45.5 ± 18.5*
Selenio	63.2 ± 19.9	62.4 ± 33.1	53.3 ± 16.4	45.5 ± 8.8*	36.3 ± 17.1*	53.8 ± 25.7
Cinc	177.6 ± 62	124.5 ± 67*	124.4 ± 46.9*	104.1 ± 48.3*	82.3 ± 44.6*	115.8 ± 57.1*

Datos en porcentaje promedio ± desviación estándar con respecto a la recomendación diaria de alimentos.

*p<0.05. Datos comparados vs valores de mujeres fértils; ANOVA de Kruskal Wallis.

Análisis de frecuencia de consumo de antioxidantes

Los resultados de frecuencia de consumo de antioxidantes de las mujeres con endometriosis, analizados en un solo grupo, mostraron diferencia estadística significativa al compararlos con los valores obtenidos en el grupo testigo en tres de los cuatro antioxidantes evaluados (vitamina C, vitamina E y zinc); cuando los valores se estratificaron en estadios de la enfermedad se observó diferencia estadística significativa en los cuatro antioxidantes estudiados en diferentes grupos del padecimiento al compararlos con los valores del grupo testigo (cuadro 1).

El consumo de las mujeres con endometriosis de las cuatro moléculas antioxidantes mostró una correlación inversamente proporcional a la intensidad de la enfermedad, ya que conforme se intensifica la gravedad de la endometriosis hay un valor de consumo menor. Al analizar la relación existente entre la variable independiente endometriosis y los valores de consumo, como variable dependiente mediante la prueba de regresión, fue posible observar valores altos de relación para el caso de la vitamina C, selenio y zinc. La vitami-

na C mostró los siguientes valores: regresión (r) = 0.989; regresión cuadrática (r^2) = 0.979, y regresión cuadrática ajustada (r^2 adj) = 0.960. Los valores para el caso de zinc fueron: r = 0.943, r^2 = 0.889 y r^2 adj = 0.833. Para el selenio: r = 1.0, r^2 = 0.999 y r^2 adj = 0.999. Para la vitamina E fueron: r = 0.785, r^2 = 0.616 y r^2 adj = 0.183.

En los casos de vitamina E y selenio se observó que el consumo mostrado por el grupo de estudio y por el grupo testigo no cumplen con el requerimiento mínimo sugerido. El grupo testigo mostró un valor de consumo para ambas moléculas de alrededor del 60%. En el estadio grave de la enfermedad la frecuencia del consumo se encuentra alrededor del 30%.

Estado de lipoperoxidación en plasma sanguíneo y líquido peritoneal

El estado de lipoperoxidación del plasma sanguíneo de las mujeres con endometriosis analizadas en un solo grupo no mostró diferencia estadística significativa respecto al grupo de mujeres sanas fértils. Sin embargo, al estratificar la enfermedad en estadios se observó mayor porcentaje de lipoperoxidación en el grado gra-

Cuadro 2. Estado de lipoperoxidación del plasma sanguíneo (%)

Grupo	n	Media	Desviación estándar	Máximo	Mínimo	p
Fértils	10	48.9	23.6	76.4	16.3	
Endometriosis (todos los casos)	37	57.8	13.8	89.8	34.0	0.576
Mínima	19	56.0	13.5	89.8	34.0	0.836
Leve	10	52.6	12.1	76.6	36.7	0.910
Moderada	5	60.8	7.5	73.2	54.1	0.759
Severa*	3	81.0	1.7	83.0	79.6	0.006

* Comparación vs grupo de mujeres fértils. ANOVA de Kruskal Wallis.

Cuadro 3. Estado de lipoperoxidación del líquido peritoneal (%)

Grupo	<i>n</i>	Media	Desviación estándar	Máximo	Mínimo	<i>p</i>
Fértils	10	21.1	10.4	30.0	2.9	
Endometriosis (todos los casos)	33	25.5	26.2	146.8	5.1	0.78
Mínima	18	22.1	15.9	54.3	5.1	0.81
Leve	7	15.4	7.6	28.5	7.1	0.29
Moderada*	5	53.8	7.5	64.3	38.1	0.03
Severa*	3	81.0	1.7	83.0	79.6	0.006

* Comparación vs grupo de mujeres fértils; ANOVA de Kruskal Wallis.

ve del padecimiento respecto al grupo de mujeres fértils (cuadro 2).

Al igual que el plasma sanguíneo, la lipoperoxidación del líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis no mostró diferencia estadística significativa cuando los valores se analizaron en un solo grupo. Sin embargo, al estratificar la enfermedad en estadios, fue posible observar diferencias estadísticas significativas en los estadios moderado y grave en comparación con el grupo de mujeres fértils (cuadro 3). Asimismo, es posible observar una relación positiva entre el progreso del padecimiento con el estado de lipoperoxidación, ya que al realizar la prueba de correlación se observaron los siguientes valores: $r = 0.916$, $r^2 = 0.838$ y $r^2 \text{ adj} = 0.758$.

COMENTARIO

Se abordó el tema del consumo de las moléculas antioxidantes, como las vitaminas C y E, el cinc y el selenio de mujeres estériles con endometriosis. Estas moléculas antioxidantes desempeñan un papel preponderante en el equilibrio de óxido-reducción que tiene una célula u organismo. El estado de estrés oxidante se manifiesta al aumentar la producción de radicales libres o disminuir la de sustancias antioxidantes.

Los resultados mostraron que las mujeres con endometriosis tienen menor frecuencia de consumo de los cuatro antioxidantes aquí referidos en relación con la que manifiestan las mujeres fértils. Fue posible identificar una relación dosis-respuesta en cuanto al menor consumo de las mujeres del grupo de estudio conforme avanza la intensidad de la enfermedad, tal y como lo mostraron los datos de regresión simple obtenidos.

Para el caso de la vitamina C y el cinc se observó que los grupos de estudio y testigo cubren el valor sugerido o de recomendación alimentaria diaria, pero al estratificar los valores de ambos antioxidantes con respecto al grado de la enfermedad es posible identificar que los estadios avanzados del padecimiento (III y IV) se encuentran apenas cercanos al valor recomendado. Mientras que en los casos iniciales de la enfermedad el consumo de cinc se encuentra 25% por arriba de la recomendación, igual que el de vitamina C que está arriba del 180%, lo cual representa una diferencia considerable de consumo entre el estado inicial y el grave de la enfermedad.

La literatura médica reporta que el cinc es un oligoelemento altamente demandado en gran cantidad de procesos biológicos celulares, ya que funciona como cofactor en más de 200 enzimas, por lo que su deficiencia es capaz de afectar a gran número de sistemas, comprendiendo al estado de óxido-reducción. El cinc, al igual que el cobre, son componentes indispensables para que la enzima superóxido dismutasa neutralice al superóxido radical libre generado durante la síntesis de ATP en la mitocondria y sintetizado en altas cantidades por los macrófagos durante el estallido respiratorio celular.

En el caso de la vitamina E y el selenio, los resultados son reveladores, ya que ni el grupo de mujeres con endometriosis o el testigo alcanzan a cubrir la recomendación alimentaria diaria. Para ambas moléculas antioxidantes, en el estadio moderado, la frecuencia de consumo tiene un valor promedio del 50%, mientras que en el caso grave de la enfermedad el valor apenas representa la tercera parte de la recomendación alimentaria diaria.

Los resultados mencionados tienen relación directa con el grado de estrés oxidante observado en el plasma sanguíneo y el líquido peritoneal, ya que fue posible identificar que periféricamente el estadio grave de la enfermedad tiene mayor porcentaje de lipoperoxidación, mientras que en el líquido peritoneal se observa dicho aumento desde los estadios moderado y grave; en estos grados de endometriosis fue posible observar menor consumo estadísticamente significativo en la frecuencia de consumo de los antioxidantes estudiados.

El estado de estrés oxidante reportado mediante la lipoperoxidación¹³ se basa en la determinación de malondialdehído; producto bioquímico final proveniente del daño por radicales libres que sufren las cadenas hidrocarbonadas de los lípidos de la membrana celular y en los organelos intracelulares. En este rubro resalta el bajo consumo de vitamina E de las mujeres con endometriosis; esta vitamina es la única molécula encargada de proteger las membranas biológicas celulares gracias a que es liposoluble, y se inserta entre las cadenas lipídicas y neutraliza el ataque de los radicales libres. La vitamina E juega un papel preponderante para evitar la propagación del daño oxidante de las membranas biológicas, debido a que una vez que un radical libre elimina un electrón de un ácido graso de un lípido, dicho ácido se convierte en radical libre, denominado radical orgánico. Éste último tiene gran avidez por los electrones de los carbonos de los ácidos grasos contiguos, quienes al perder un electrón forman nuevos radicales orgánicos. De aquí que al no existir adecuada cantidad de vitamina E se puede generar una reacción en cadena de producción de radicales orgánicos capaces de alterar y promover la muerte celular y de afectar tejidos y órganos reproductivos de la cavidad peritoneal, que comprende a las células germinales masculinas y femeninas; se puede afectar la capacidad global reproductiva, condición comúnmente observada en este grupo de mujeres.

El inadecuado aporte de moléculas antioxidantes puede tener efecto directo en la capacidad de respuesta inmunológica del microambiente peritoneal. Las células efectoras de la actividad citotóxica, como los linfocitos T, citotóxicos y cooperadores, así como células asesinas naturales (NK), demandan grandes cantidades de moléculas antioxidantes, que al actuar

como cofactores y coenzimas permiten el funcionamiento adecuado de estos grupos celulares. Asimismo, se demanda la coexistencia de los antioxidantes para neutralizar a los radicales libres generados durante el proceso proinflamatorio y estallido respiratorio.

Diversos modelos animales han demostrado que la deficiencia de vitamina E afecta la respuesta inmunológica humoral y celular. Bendich¹⁴ reportó la relación entre las moléculas antioxidantes y la respuesta inmunológica en humanos y señaló la participación de dichas moléculas en funciones fagocíticas, de proliferación y activación de macrófagos y linfocitos T citotóxicos y cooperadores.

El exceso del radical libre óxido nítrico, generado durante el estallido respiratorio, es capaz de abatir la capacidad de respuesta inmunológica citotóxica, ya que se ha demostrado que el óxido nítrico es un potente inhibidor de la síntesis de interferón-gamma por parte de los linfocitos T cooperadores.¹⁵ Dicha citocina es indispensable para inducir una respuesta citotóxica al promover la activación, proliferación y función efectora citolítica de los linfocitos T, citotóxicos y células NK sobre sus células blanco.

El menor consumo de moléculas antioxidantes de las mujeres con endometriosis puede tener repercusión en los mecanismos relacionados con la esterilidad, y en los involucrados en condicionar una respuesta inmunológica disminuida en contra del tejido endometrial presente y que llega a la cavidad peritoneal; condición señalada de manera relevante al inicio y evolución de la enfermedad.

Los datos obtenidos en este estudio abordan por vez primera, hasta nuestro conocimiento, los hábitos alimenticios de las mujeres con endometriosis en México, particularmente la relación entre el consumo de antioxidantes y la enfermedad. Parece innegable que el estrés oxidante observado en el ambiente peritoneal de las mujeres con endometriosis puede tener relación con el consumo deficiente de dichas moléculas. Sin embargo, habrá que profundizar y determinar la participación del estrés oxidante y los antioxidantes con la esterilidad y características particulares de la respuesta inmunológica.

Señalar que la alimentación juega un papel decisivo en la predisposición y aparición de diversas enfermedades no es nuevo. La endometriosis parece

tener relación directa con el fenómeno de estrés oxidante, el cual puede combatirse en condiciones normales con un consumo elevado de alimentos ricos en antioxidantes o con complementos alimenticios. Esta situación deberá explorarse a la brevedad posible en estudios clínicos controlados que sustenten y determinen el efecto benéfico que puede otorgar el consumo rico en antioxidantes en el tratamiento del padecimiento, de la esterilidad o en la disminución de signos y síntomas relacionados con la endometriosis.

CONCLUSIONES

El consumo de vitamina C en el grupo de mujeres estériles con endometriosis cubre con el valor establecido en la recomendación alimentaria diaria. Sin embargo, éste es significativamente menor con respecto al consumo de mujeres sanas fértiles. Las mujeres con endometriosis y las mujeres fértiles tienen consumo deficiente de vitamina E en relación con la recomendación alimentaria diaria. Las mujeres con endometriosis tienen consumo significativamente menor en relación con el de las mujeres fértiles; el consumo de cinc en el grupo de mujeres estériles con endometriosis cumple con el valor de consumo establecido en la recomendación alimentaria diaria, aunque en todos los estadios de la enfermedad se observa consumo significativamente menor en relación con el consumo de las mujeres fértiles. Las mujeres con endometriosis y las mujeres fértiles no cumplen con el valor de recomendación alimentaria diaria establecido de consumo de selenio. Sin embargo, en los estadios moderado y grave de la enfermedad el consumo es significativamente menor en comparación con el grupo de mujeres sanas fértiles. El líquido peritoneal de los estadios moderado y grave del padecimiento muestra mayor grado de lipoperoxidación en comparación con el que tiene el líquido peritoneal de mujeres fértiles. El plasma sanguíneo del estadio grave de la enfermedad muestra mayor grado de lipoperoxidación, en comparación con el de dicho ambiente en las mujeres fértiles.

REFERENCIAS

1. Ramey J, Archer D. Peritoneal fluid: its relevance to the development of endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60:1-13.
2. Hernández Guerrero C, Tlapanco Barba R, Ramos Pérez C, Velásquez Ramírez N, et al. Endometriosis y abatimiento de las características de la respuesta inmunológica citotóxica. *Ginec Obst Mex* 2003;71:559-74.
3. Hernández Guerrero C, Vadillo Ortega F, Beltrán Montoya J, Farina Granja M, et al. Inducción de la síntesis de óxido nítrico en células mononucleares en cultivo utilizando líquido peritoneal de mujeres con endometriosis, en relación con el porcentaje de linfocitos T y células NK identificado en dicho ambiente. *Ginec Obst Mex* 2001;69:12-23.
4. Honda R, Matsura K, Fukumatsu Y, et al. Peritoneal macrophages: a possible role in infertility associated with mild endometriosis. In: Minaguchi H, Sugimoto O, editors. *Endometriosis*. London: The Parthenon Publishing Group, 1997;pp:120-2.
5. Halme J. Role of peritoneal inflammation in endometriosis associated with infertility. Minaguchi H, Sugimoto O, editors. *Endometriosis*. London: The Parthenon Publishing Group 1997;pp:132-7.
6. Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Endometriosis and free radicals. *Gynecol Obstet Invest* 1999;48:29-35.
7. Arumugam K, Dip Y. Endometriosis and infertility: the role of exogenous lipid peroxides in the peritoneal fluid. *Fertil Steril* 1995;63:198-9.
8. Combs G. Vitamins. 10th ed. Philadelphia: Saunders, 2000;pp:67-101.
9. Storey B. Biochemistry of the induction and prevention of lipoperoxidative damage in human spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 1997;3:203-13.
10. Rock JA. The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility of scoring. *Fertil Steril* 1995;63:1108-10
11. Hernández-Ávila M, Romieu I, Parra S, Hernández-Ávila J, et al. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Pública de México* 1998;39:133-40.
12. Bourges H, Casanueva E, Rosado JL. Recomendaciones de ingestión de nutrientes para la población mexicana. Bases Fisiológicas. México: Panamericana, 2004.
13. Polak G, Rola R, Gogacz M, Koziol Montewka M, et al. Malondialdehyde and total antioxidant status in the peritoneal fluid of infertile women. *Ginekol Pol* 1999;70:135-40.
14. Bendich A. Antioxidant micronutrients and immune responses. *Ann NY Acad Sci* 1990;587:168-80.
15. Bauer H, Jung T, Sikas D, Stichtenoth D, Frolich J, Neumann C. Nitric oxide inhibits the secretion of T-helper 1 and T-helper 2 associated cytokines of activated human T cells. *Immunology* 1997;90:205-11.