

## Niveles de CD3, CD4 y CD8 en pacientes con endometriosis. Fundación Hospital Universitario Metropolitano. Barranquilla, agosto a diciembre de 2015

### Levels of CD3, CD4 and CD8 in patients with endometriosis. Fundación Hospital Universitario Metropolitano. Barranquilla, august to December 2015

Norella Ortega Ariza<sup>1</sup>, Ana María Segura<sup>2</sup>, Yesenia Vidal<sup>3</sup>, Alvaro Santrich Martínez<sup>4</sup>, Carmen Carreño Gutiérrez<sup>5</sup>, Katherine Palacio Sandoval<sup>6</sup>

<sup>1</sup>MD Ginecóloga obstetra Mgs inmunología de la reproducción. Coordinadora de investigación productiva. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

<sup>2</sup>MD Alergóloga, docente investigadora de posgrado. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

<sup>3</sup>Bacterióloga Mgs biología molecular. Directora del laboratorio biología molecular. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

<sup>4</sup>MD Cirujano salubrista. Coordinador de investigación de posgrado médico quirúrgico. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

<sup>5</sup>MD residente 3 año del posgrado de Ginecología y Obstetricia. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

<sup>6</sup>MD residente 3 año del posgrado de Ginecología y Obstetricia. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

#### Resumen

**Introducción:** la endometriosis consiste en la aparición y crecimiento de tejido endometrial fuera del útero, más frecuentemente en la cavidad pélvica, ovarios, ligamentos uterinos, vejiga urinaria, intestino, entre otros.

**Objetivo:** determinar los niveles de CD3, CD4 y CD8 en pacientes con endometriosis. Fundación Hospital Universitario Metropolitano (FHUM). Barranquilla, agosto a diciembre de 2015.

**Materiales y métodos:** estudio descriptivo, prospectivo, en pacientes con diagnóstico de endometriosis que acuden a la consulta externa, durante el periodo 1ro de agosto a 31 de diciembre de 2015; no se realizó muestreo, ya que la muestra es por conveniencia (criterios de inclusión) 17 pacientes.

**Resultados:** la media de edad fue de  $28.5 \pm 8.0$  años; el 58.8% de las pacientes eran multíparas, el dolor pélvico fue la principal manifestación clínica con el 88.2%, seguida por la dismenorrea en el 82.3%, el tiempo medio de diagnóstico fue de  $12.6 \pm 9.7$  meses; el 64.7% presentaron niveles de CD3 entre 600 a 4600 cell/ $\mu$ l, el 35.3% niveles inferiores a 660 cell/ $\mu$ l; el 35.3% presentaron niveles de CD4 entre 589 a 1505 cell/ $\mu$ l, el 64.7% niveles inferiores a 589 cell/ $\mu$ l; el 17.6% presentaron niveles de CD8 entre 325 a 997 cell/ $\mu$ l, el 82.4% niveles inferiores a 325 cell/ $\mu$ l.

**Conclusión:** se concluye en este estudio que, en la endometriosis, no hubo niveles elevados de CD3, CD4 y CD8, con valores de 35.3%, 64.7% y 82.4%. Estos niveles estuvieron por debajo de los valores de referencia respectivamente.

**Palabras clave:** endometriosis, niveles de CD3, CD4 y CD8.

#### Abstract

**Introduction:** endometriosis consists in the appearance and growth of endometrial tissue outside the uterus, most frequently in the pelvic cavity, ovaries, uterine ligaments, urinary bladder, intestine, among others.

**Objective:** Determine levels of CD3, CD4 and CD8 in patients with endometriosis. Fundación Hospital Universitario Metropolitano. Barranquilla, August to December 2015.

**Materials and methods:** Descriptive prospective study, in patients diagnosed with endometriosis who come to the outpatient department during the period 1 August to 31 December 2015; no sampling was done, because the sample is for convenience (criteria) 17 patients.

**Results:** The mean age was  $28.5 \pm 8.0$  years; 58.8% of patients were multiparous, pelvic pain was the main clinical manifestation with 88.2%, followed by dysmenorrhea in 82.3%, the mean time of diagnosis was  $12.6 \pm 9.7$  months; 64.7% had levels of CD3 between 600 to 4600 cell/ $\mu$ l, 35.3% lower than 660 cell/ $\mu$ l levels; 35.3% had CD4 counts between 589 to 1505 cell/ $\mu$ l, 64.7% lower than 589 cell/ $\mu$ l levels; 17.6% had levels between 325 to 997 CD8 cell/ $\mu$ l, 82.4% cell levels below 325 cell/ $\mu$ l.

Correspondencia:

Norella Ortega. Calle 76 No. 42 - 78. Barranquilla, Colombia

Tel: 009+57 + 5 (código de área) +3697021

nortega@unimetro.edu.co

Recibido: 04/05/16; aceptado: 18/07/16

**Conclusion:** it is concluded in this study in endometriosis, there was no elevated levels of CD3, CD4 and CD8, with values of 35.3%, 64.7% and 82.4%. These levels were below the reference values respectively.

**Key words:** Endometriosis, levels of CD3, CD4 and CD8.

## Introducción

La endometriosis consiste en la aparición y crecimiento de tejido endometrial fuera del útero, más frecuentemente en la cavidad pélvica, ovarios, ligamentos uterinos, vejiga urinaria, intestino, entre otros. Es una de las entidades ginecológicas que más frecuentemente se presenta en la etapa reproductiva (1) y de mayor impacto en la salud reproductiva.

Es una afección benigna, inflamatoria y estrógeno-dependiente; sus principales síntomas son: dolor pélvico agudo, previo o durante la menstruación o dolor crónico e infertilidad. Es una enfermedad que afecta de 10 a 15% de las mujeres en edad reproductiva y 50 a 80% de estas pacientes son infértiles (2,3).

Hasta el momento, la etiología del fenómeno permanece sin su entendimiento, aunque existen varias teorías que intentan explicar el fenómeno, sin que ninguna de ellas lo logre del todo, las principales son: a) el trasplante ectópico del tejido endometrial por medio de la menstruación retrógrada, b) la metaplasia celómica con transformación del epitelio peritoneal en endometrio, y c) la teoría de la inducción que propone la participación de uno o varios factores endógenos, bioquímicos o inmunológicos (4). La teoría inmunológica nació cuando se halló que las células T ante los antígenos endometriales presentaban un defecto en la respuesta inmune, una menor proliferación y una reducción en su citotoxicidad (5).

Las evidencias demuestran que la respuesta inmunológica, así como el estrés oxidativo tiene una relación directa con la patología. La teoría que hoy más se acepta para explicar su origen es la propuesta por Sampson, que sugiere el paso de fluido menstrual retrógrado a través de las trompas de Falopio y su posterior implantación en la cavidad peritoneal, adjudicándole un origen eutópico a las lesiones endometriósicas. Sin embargo, en la mayoría de las mujeres en edad reproductiva es frecuente la menstruación retrógrada, de ahí que se piense que en el mínimo porcentaje de mujeres que evidencian clínicamente esta afección, existen otros factores que favorecen la adherencia y crecimiento de estos implantes (1,3).

La disfunción inmunitaria también se describe en la

etiopatogenia ya que el autoantígeno de las células endometriales podría ser diferente en mujeres con endometriosis (o que los monocitos tuviesen una función alterada que lo interpretasen como diferente), lo que produciría una alteración en la producción de factores de crecimiento por los macrófagos y una respuesta diferente del clon de células T. En el caso de las células B, producirían autoanticuerpos que actuarían de forma indiscriminada sobre las células endometriales influyendo en la implantación ovocitaria condicionando así fenómenos de esterilidad e infertilidad.

Recientemente Galgani (6) encontró un aumento estadísticamente significativo de CD3, CD4 y CD8, en endometrios de mujeres infértiles, comparadas con mujeres fértiles, así mismo aumento de moléculas proinflamatorias como resistina, leptina e interleuquina 22, esto se acompañó de reducción significativa de infiltración de células reguladoras FoxP3, concluyendo estos que en mujeres infértiles, se observa un aumento de moléculas proinflamatorias circulantes; lo que ha aumentado la fuerza que toma la teoría inmunológica en pacientes con endometriosis.

El estudio de alteraciones inmunitarias en pacientes con endometriosis ha adquirido gran relevancia en los últimos años; sin embargo, no se conocen estudios locales que corroboren la existencia de este tipo de alteraciones.

## Materiales y métodos

Estudio descriptivo, prospectivo, en pacientes con diagnóstico de endometriosis que acuden a la consulta externa, durante el periodo 1ro de agosto a 31 de diciembre de 2015; no se realizó muestreo, ya que la muestra es por conveniencia (criterios de inclusión) 17 pacientes. Fuente primaria valorada directamente de la valoración clínica, toma y reporte de laboratorios; fuente secundaria basada en datos complementarios de historia clínica.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de endometriosis.
- Pacientes sin tratamiento.
- Pacientes que acepten ingresar al estudio.
- Datos completos en historia clínica.

Se excluyeron:

- Pacientes bajo esquemas de tratamiento.
- Pacientes con patologías inmunosupresoras de base.
- Pacientes con tratamientos inmunosupresores.

Una vez identificada la paciente, se le explicó los objetivos de la investigación, y se pidió su autorización de ingreso a esta mediante firma de consentimiento informado; inmediatamente los datos de variables a estudiar se llevaron a formulario de recolección de la información prediseñado y se dio orden de laboratorios CD3, CD4 y CD8, los cuales se realizaron en los laboratorios de la Fundación Hospital Universitario Metropolitano; una vez se obtuvieron los resultados, estos se consignaron en el formulario de recolección de la información.

**Conteo de Cd3+=**  $\frac{\text{Valor Cytocount} \times \text{Numero de Eventos en CD3+}}{\text{Numero de eventos en perlas}}$

Numero de eventos en perlas

**Conteo de Cd4+=**  $\frac{\text{Valor Cytocount} \times \text{Numero de Eventos en CD4+}}{\text{Numero de eventos en perlas}}$

Numero de eventos en perlas

**Conteo de CD8+=**  $\frac{\text{Valor Cytocount} \times \text{Numero de Eventos en CD8+}}{\text{Numero de eventos en perlas}}$

Numero de eventos en perlas

**Relación CD4+/CD8+ =**  $\frac{\text{Conteo CD4+}}{\text{Conteo CD8+}}$

Las variables cuantitativas que presentaron una distribución normal según la prueba estadística Shapiro Wilk descritas a través de media aritmética y desviación estándar. Las variables cualitativas son descritas mediante frecuencia y porcentaje. Para todas las pruebas estadísticas se consideró un índice de confianza al 95%.

## Resultados

La distribución de la edad, evidenció la mayor prevalencia en pacientes entre 18 a 30 años con el 58.8%, con una media de  $28.5 \pm 8.0$  años, el 58.8% de las pacientes presentaban antecedentes de multiparidad.

La distribución de las manifestaciones clínicas, evidenció que el dolor pélvico se observó en el 88.2%, dismenorrea en el 82.3% dispareunia en el 23.5% y otras (metrorragia, ciclos irregulares, infertilidad spotting premenstrual) 12.7%.

De acuerdo a la localización de la endometriosis, se evidenció que el útero sin especificar fue el de mayor frecuencia con el 52.9%, en serosa de útero en el 5.9%, en cara anterior y posterior de útero el 5.9%, ovario derecho 11.8%, ovario izquierdo 17.6% y ligamentos útero-sacros 11.8%. (Tabla 1).

**Tabla 1.** Distribución de acuerdo a localización de tejido endometrial

Localización	No	%
Útero sin especificar	9	52.9%
Útero serosa	1	5.9%
Útero cara anterior y posterior	1	5.9%
Ovario derecho	2	11.8%
Ovario izquierdo	3	17.6%
Ligamento útero-sacro	2	11.8%

**Fuente:** Historias clínicas y reportes de laboratorio de la FHUM

El tiempo de diagnóstico mostró frecuencia de 35.3% para las pacientes con diagnóstico de menos de 6 meses e idéntica frecuencia para aquellas con más de 12 meses, en el restante 29.4% las pacientes presentaban tiempo de diagnóstico entre 6 a 12 meses (Media:  $12.6 \pm 9.7$  meses).

La distribución de acuerdo a niveles de CD3, evidenció que el 64.7% presentaron niveles entre 600 a 4600 cell/ $\mu$ l, los cuales son los valores normales de referencia, el 35.3% niveles inferiores a 660 cell/ $\mu$ l, y ninguna paciente niveles superiores a 4600 cell/ $\mu$ l (Media:  $886.4 \pm 298.2$  cell/ $\mu$ l). (Tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución de acuerdo a niveles de CD3 en pacientes con endometriosis

CD3	No	%
< 660 cell/ $\mu$ l	6	35.3%
660 - 4600 cell/ $\mu$ l	11	64.7%
> 4600 cell/ $\mu$ l	0	0%
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** Historias clínicas y reportes de laboratorio de la FHUM

La distribución de acuerdo a niveles de CD4, evidenció que el 35.3% presentaron niveles entre 589 a 1505 cell/ $\mu$ l, los cuales son los valores normales de referencia, el 64.7% niveles inferiores a 589 cell/ $\mu$ l, y ninguna paciente niveles superiores a 1505 cell/ $\mu$ l (Media:  $626.2 \pm 269.0$  cell/ $\mu$ l). (Tabla 3).

**Tabla 3.** Distribución de acuerdo a niveles de CD4 en pacientes con endometriosis

CD4	No	%
< 589 cell/ $\mu$ l	11	64.7%
589 - 1505 cell/ $\mu$ l	6	35.3%
> 1505 cell/ $\mu$ l	0	0%
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** Historias clínicas y reportes de laboratorio de la FHUM

La distribución de acuerdo a niveles de CD8, evidenció que el 17.6% presentaron niveles entre 325 a 997 cell/ $\mu$ l, los cuales son los valores normales de referencia, el 82.4% niveles inferiores a 325 cell/ $\mu$ l, y ninguna paciente niveles superiores a 997 cell/ $\mu$ l (Media:  $249.9 \pm 96.2$  cell/ $\mu$ l). (Tabla 4).

**Tabla 4.** Distribución de acuerdo a niveles de CD8 en pacientes con endometriosis

CD8	No	%
< 325 cell/ $\mu$ l	14	82.4%
325 - 997 cell/ $\mu$ l	3	17.6%
> 997 cell/ $\mu$ l	0	0%
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100%</b>

Fuente: Historias clínicas y reportes de laboratorio de la FHUM

La distribución de la relación CD4/CD8, evidenció que el 76.5% presentó relación mayor de 1.5 cell/ $\mu$ l, el 23.5% relación menor a 1.5 cell/ $\mu$ l (Media:  $2.7 \pm 1.1$  cell/ $\mu$ l). (Tabla 5).

**Tabla 5.** Distribución de acuerdo a relación CD4/CD8 en pacientes con endometriosis.

CD4/CD8	No	%
< 1.5 cell/ $\mu$ l	4	23.5%
$\geq$ 1.5 cell/ $\mu$ l	13	76.5%
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100%</b>

Fuente: Historias clínicas y reportes de laboratorio de la FHUM

## Discusión

La endometriosis es una afección propia de la mujer en edad reproductiva con menstruaciones presentes, que puede darse a diferentes edades, el comportamiento de la edad en este estudio, evidenció mayor prevalencia entre los 18 a 30 años con un 58.8%, este comportamiento es similar a lo descrito en diferentes estudios, donde se rescata lo reportado por D'Hooghe (7) donde hasta un 65% de estas pacientes tiene edad menor de 30 años; en cuanto a los antecedentes de paridad, el 58.8% eran pacientes multiparas; comportamiento similar a lo informado por Torres (8) (62.4% pacientes multiparas).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, en esta serie el dolor pélvico fue la principal manifestación clínica con el 88.2%, le sigue la dismenorrea en el 82.3%; estas dos manifestaciones son igualmente las más frecuentes de acuerdo a Sánchez (9) sin embargo, la dismenorrea fue la principal en su estudio (70.7%) y el

dolor pélvico el 58.5%, la dispareunia referida por este autor fue mayor (36.6%) a la hallada en este estudio (23.5%); el comportamiento de otras manifestaciones fue menor a la reportada en la literatura, incluyendo la infertilidad 5.9%.

La localización de los focos de endometriosis, mostró que en el útero fue la principal localización (64.7%), sin que se especificara en el 52.9%, en aquellos en que se especificó la localización en útero (cara anterior, posterior y serosa) se relacionó a las pacientes en que el diagnóstico se realizó por video laparoscopia, siendo esta la herramienta diagnóstica en tan solo el 11.8% precedida por el diagnóstico durante cirugías el 35.3% y la principal la ecografía el 52.9%; otras localizaciones en esta serie fue el ovario derecho (11.8%), ovario izquierdo (17.6%) y ligamentos útero-sacro en el 11.8%; este comportamiento de localización es explicado porque los órganos pélvicos están más expuestos al reflujo menstrual; debe anotarse que el tiempo medio de diagnóstico hasta la inclusión fue de  $12.6 \pm 9.7$  meses.

De acuerdo a los niveles de CD3 observamos que partiendo de valores de referencia entre 660 a 4600 cell/ $\mu$ l, el 64.7% se encontraba dentro de estos valores, mientras que el 35.3% presentaban niveles de CD3 por debajo de 660 cell/ $\mu$ l con una media de  $886.4 \pm 298.2$  cell/ $\mu$ l; por otra parte el comportamiento de los niveles de CD4, evidenció que estos se encontraban disminuidos en el 64.7%, mientras que el 35.3% presentaban niveles dentro de los parámetros de referencia (589 – 1505 cell/ $\mu$ l) con una media de  $626.2 \pm 269.0$  cell/ $\mu$ l; así entonces contrario a lo descrito por Sikora (10) y Salomón (5) las moléculas CD3 y CD4 se encuentran dentro de los parámetros normales y en un alto porcentaje disminuidas, estos autores reportan que las moléculas CD3 y CD4 se encuentran elevadas.

El comportamiento de los niveles de CD8 se reportaron igualmente en un alto porcentaje (82.4%) por debajo de los valores referencia (325 – 997 cell/ $\mu$ l), igualmente no se presentaron pacientes con niveles por encima de estos parámetros con media de  $249.9 \pm 96.2$  cell/ $\mu$ l; tanto Stanic (11) como Sikora (10) y Salomón (5) difieren de lo reportado en este estudio haciendo referencia a elevación de los niveles de CD8; para la relación CD4/CD8 se observó que esta relación estuvo por debajo de 1.5 (valor referencia) en el 23.5% y por encima de está en el 7.5%.

Galgani (6) en su estudio de casos y controles, comparando los hallazgos en las biopsias endometriales de mujeres infértiles versus fértiles, reportó diferencias estadísticamente significativas en cuanto a niveles elevados de CD3, CD4 y CD8, esto a nivel endometrial en mujeres con infertilidad; observándose un aumento

de moléculas proinflamatorias circulantes, comportamiento que no fue observado en el presente estudio.

### Referencias

1. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96(1):21-34.
2. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, D'Hooghe T, de Cicco NF, de Cicco NC, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011;96(2):366-73. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.090
3. Barañao RI. Why is not removed by the immune system? *Ginecol Obstet Mex* 2014;82(1):755-63.
4. Márquez J, Viola M, Monterrosa Á. Asociación entre endometriosis pélvica y estrés oxidativo. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2013; 64(2): 178-89.
5. Salomón J, Solano S, Maldonado E. Inmunología de la endometriosis. Trabajo de revisión. *An Med (Mex)* 2013; 58 (3): 180-6.
6. Galgani M, Insabato L, Cali G, Della A, Mirra P, Papaccio F et al. Regulatory T cells, inflammation, and endoplasmic reticulum stress in women with defective endometrial receptivity. *Fertil steril.* 2015; 103(6): 1579-86. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.014
7. D'Hooghe T, Mihalyi A, Simsa P, Kyama C, Peeraer K, De Loecker P, et al. Why We Need a Noninvasive Diagnostic Test for Minimal to Mild Endometriosis With a High Sensitivity. *Gynecol Obstet Invest.* 2006;62:136-8. DOI:org/10.1159/000093120
8. Torres D, Delgado O, Colmenares V, Sounghi D, Reyna E. Infertilidad y Endometriosis. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2007;67(4):268-74.
9. Sánchez G, Sánchez M, Tablante A, Zambrano D, Ortunio M, Carvallo R y cols Características epidemiológicas de pacientes atendidas en la consulta de endometriosis de un hospital universitario. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2008; 68(4):248-53.
10. Sikora J, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Role of natural killer cell activity in the pathogenesis of endometriosis. *Curr Med Chem* 2011; 18(2): 200-8.
11. Stanic AK, Kim M, Styer AK, Rueda BR. Dendritic cells attenuate the early establishment of endometriosis-like lesions in a murine model. *Reprod Sci* 2014;21(10):1228-36. DOI: 10.1177/1933719114525267