

- ce KM, Asare-Anane H, et al. Impaired glucose homeostasis and mitochondrial abnormalities in offspring of rats fed a fat-rich diet in pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288(1):R134-9.
68. Han J, Xu J, Epstein PN, Liu YQ. Long-term effect of maternal obesity on pancreatic beta cells of offspring: reduced beta cell adaptation to high glucose and high-fat diet challenges in adult female mouse offspring. *Diabetologia.* 2005;48(9):1810-8.
69. Ford SP, Zhang L, Zhu M, Miller MM, Smith DT, Hess BW, et al. Maternal obesity accelerates fetal pancreatic beta-cell but not alpha-cell development in sheep: prenatal consequences. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;297(3):R835-43.
70. Zhang L, Long NM, Hein SM, Ma Y, Nathanielsz PW, Ford SP. Maternal obesity in ewes results in reduced fetal pancreatic beta-cell numbers in late gestation and decreased circulating insulin concentration at term. *Domestic Animal Endocrinology.* 2011;40(1):30-9.

Revisiones

Alteraciones inmunológicas en endometriosis

Immunological abnormalities in endometriosis

Dra. Rosa Inés Barañao

Instituto de Biología y Medicina Experimental-CONICET

Vuelta de Obligado 2490 (C1428ADN) CABA, Argentina - E-mail: inesbaranao@ibyme.conicet.gov.ar

Resumen

La endometriosis es una patología ginecológica estrógeno-dependiente e inflamatoria que se define como la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina.

¿Por qué en las pacientes con endometriosis el tejido endometrial ectópico no es eliminado por el sistema inmunológico?

En el presente trabajo se describe una serie de alteraciones en las distintas poblaciones leucocitarias, citoquinas y otros factores solubles reguladores de la respuesta inmunológica presentes en las pacientes con endometriosis.

Asimismo, se describen los mecanismos por los cuales estas alteraciones, no sólo favorecen la “tolerancia inmunológica” hacia los implantes endometriósicos, sino que, por el contrario, colaboran en el desarrollo de la enfermedad al estimular la proliferación y angiogénesis e inhibir la apoptosis del tejido endometrial ectópico. **Palabras clave:** endometriosis, líquido peritoneal, tolerancia, macrófagos, citoquinas.

Abstract

Endometriosis is a gynecological inflammatory estrogen dependent pathology that is defined as the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity.

Why in patients with endometriosis the ectopic endometrial tissue is not eliminated by the immune system?

In this paper a series of abnormalities in different leukocyte populations, cytokines and other regulatory soluble factors of the immune response, present in patients with endometriosis, are described.

Also are described the mechanisms by which these changes, not only favor the “immunological tolerance” to endometriotic implants but on the contrary, collaborating in the development of the disease by stimulating the angiogenesis and proliferation and inhibit the apoptosis of ectopic endometrial tissue.

Key words: endometriosis, peritoneal liquid, tolerance, macrophages, cytokines.

La endometriosis se define como la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. Es una enfermedad ginecológica benigna, inflamatoria y estrógeno-dependiente. Sus principales síntomas son el dolor pélvico agudo previo o intramenstrual y/o dolor crónico y la infertilidad(1). El dolor puede ser tan intenso que afecta la calidad de vida de la mujer, desde sus relaciones hasta sus actividades diarias y es además la tercera causa de hospitalización ginecológica(2,3).

Es una enfermedad que afecta a alrededor del 10-15% de las mujeres en edad reproductiva; existen alrededor de 200 millones de pacientes en el mundo y un millón en la Argentina. Sin embargo, es posible que la población afectada sea mucho mayor por ser una patología subdiagnosticada debido a que culturalmente se acepta como “normal” que las menstruaciones puedan ser muy dolorosas y porque la única manera de obtener un diagnóstico certero es mediante una laparoscopia(4). Las pacientes con endometriosis se presentan a la consulta generalmente por problemas de infertilidad (dado que entre el 50-80% de estas pacientes son infértiles) y se ha estimado que el retraso en el diagnóstico es de alrededor de 7 años(5).

Hasta el momento, la teoría más aceptada para explicar su etiología es la de la implantación 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(6). En ciertos aspectos, este mecanismo se asemeja al mecanismo de metástasis de células neoplásicas y es la razón por la que en el pasado a la endometriosis se la consideró como un “cáncer benigno”.

No obstante, la menstruación retrógrada es frecuente en la mayoría de las mujeres en edad reproductiva (76-90%), y han sido identificados fragmentos endometriales en mujeres con endometriosis y sin ella(7). Esto sugiere que existen otros factores que hacen posible la adherencia y el desarrollo de estos implantes sólo en un porcentaje restringido de mujeres que evidencian clínicamente esta patología.

Un mecanismo posible es que el tejido endometrial de las mujeres que desarrollan endometriosis posea características diferentes a las del tejido de las mujeres normales. Basándose en esta hipótesis, distintos autores han demostrado que el tejido endometrial de estas pacientes presenta una capacidad de proliferación y supervivencia incrementadas, lo que favorecería su persistencia y crecimiento en sitios ectópicos(8-10).

Sin embargo, hasta el momento existen interrogantes sin responder acerca de esta enigmática enfermedad: *¿Por qué el tejido endometrial ectópico no es eliminado de la cavidad peritoneal por el sistema inmunológico? ¿Qué alteraciones del sistema inmunológico presentan las pacientes con endometriosis?*

En un intento de responder estas preguntas, este trabajo se concentrará en las alteraciones inmunológicas en el ambiente peritoneal de las pacientes con endometriosis y su posible implicancia en el desarrollo de la enfermedad.

Alteraciones en las poblaciones leucocitarias

Células presentadoras de antígenos

Cuando un antígeno logra atravesar las barreras naturales del organismo y supera la respuesta inmunológica inespecífica, es captado por distintas células fagocíticas. Éstas los fragmentarán en pequeños péptidos que se ensamblarán a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y así, mediante el proceso de “presentación antigénica”, serán reconocidos por los linfocitos T de los ganglios linfáticos más cercanos dando inicio a una respuesta inmunológica específica.

Las principales células presentadoras de antígenos (CPA) son las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B2.

Si el antígeno es extracelular, se ensamblará a

un antígeno de histocompatibilidad (HLA) de clase II y será presentado a los linfocitos T “helper” (Th) o colaboradores (cuya molécula característica de membrana es la CD4). Los linfocitos Th generarán una serie de citoquinas e inducirán una respuesta “inflamatoria” (Th1) o antiinflamatoria/tolerogénica” (Th2/Th3) de acuerdo con el tipo de antígeno presentado. Si se trata de un antígeno intracelular, los péptidos resultantes se ensamblarán en antígenos HLA de clase I y serán presentados a los linfocitos T citotóxicos (Tc) (cuyo marcador de membrana es la molécula CD8). Los linfocitos Tc generarán un tipo de respuesta inmune citotóxica.

Células dendríticas: con respecto a las células dendríticas (CD) en endometriosis, hasta el momento existe muy escasa bibliografía. En un artículo publicado por Tariverdian y cols.(11) sobre las distintas poblaciones de células inmunocompetentes en el líquido peritoneal de mujeres infértiles con endometriosis y sin ella, se muestra que en las mujeres con endometriosis existe una disminución de CD inmaduras (sobre todo en estadios avanzados). Estas CD inmaduras están implicadas principalmente en la vigilancia inmunológica y en la captura del antígeno de tejidos periféricos, por lo tanto, en estas pacientes esta función estaría disminuida.

Por otra parte, el grupo del Dr. Ian Fraser(12) ha demostrado que en el tejido endometrial ectópico existe un aumento de estas CD inmaduras. En este tejido, la principal función de estas células sería la de estimular la angiogénesis, como también se ha demostrado en un modelo murino de endometriosis(13).

Constan evidencias experimentales que avalan varios orígenes posibles para las CD. Existe un progenitor común con las células mieloides (CD34+CD13+) que bajo el estímulo de determinadas citoquinas puede generar dos tipos de poblaciones precursoras de CD: una dará origen a las células de Langerhans y la otra podrá diferenciarse a macrófagos o a CD carentes de gránulos. Por otra parte, el monocito sanguíneo bajo el estímulo del factor estimulante de colonias granulocítico-macrofágicas (GM-CSF) e interleuquina 4 (IL-4) puede dar origen a CD inmaduras. Finalmente, en presencia de los signos apropiados, los macrófagos pueden convertirse en CD(14).

En este sentido, se ha demostrado que el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis estimula la diferenciación de monocitos hacia macrófagos y no hacia CD(15).

Macrófagos: en nuestras evaluaciones hemos observado que tanto las pacientes con endometriosis leve como aquellas con estadios avanzados de la enfermedad presentaban un significativo aumento de macrófagos peritoneales con respecto a las mujeres controles; alrededor del 90% de las células presentes en el líquido peritoneal eran macrófagos, sin embargo, esto era más evidente al

inicio de la enfermedad(16,17). Al mismo tiempo, encontramos que, de manera semejante, los macrófagos fagocíticos y metabólicamente activos estaban más aumentados en las pacientes con endometriosis leve, aunque permanecían significativamente elevados en estadios severos(16).

Inversamente, al evaluar los porcentajes de macrófagos peritoneales que expresaban antígenos HLA de clase II en su superficie (en particular HLA-DR), o sea, aquellos capaces de realizar una presentación antigénica, observamos que estaban significativamente disminuidos en las pacientes con endometriosis, independientemente del grado de la enfermedad(16).

Posteriormente otros autores(18,19) hallaron que existía una disminución de la expresión del HLA-DR en los macrófagos peritoneales de las pacientes con endometriosis y esto era coincidente con la disminución en los niveles de interferón gamma ($IFN\gamma$) en el líquido peritoneal(18).

Kyu-Sup Lee y cols.(20) demostraron que el agregado de líquido peritoneal de pacientes con endometriosis disminuye la expresión de HLA-DR y otras moléculas coestimuladoras como CD80 y CD86. Dichos autores trabajaron con cultivos de una línea celular monocítico/macrofágica (THP-1) y cultivos de células mononucleares periféricas de mujeres controles. Observaron que el líquido peritoneal de las pacientes sobre células normales llevaba la expresión de estos antígenos de superficie a porcentajes semejantes a los observados en endometriosis y sugirieron que este efecto está mediado por la IL-10.

Por otra parte, en nuestras evaluaciones hemos observado que los macrófagos peritoneales de pacientes con endometriosis producen cantidades significativamente más elevadas de IL-1 con relación a la producida por los macrófagos de mujeres normales. Este incremento es más evidente en los estadios leves de la enfermedad(16).

Coincidentemente con nuestras observaciones, otros autores(21) han sugerido que en los estadios tempranos de la endometriosis las lesiones proliferan de forma muy activa y los macrófagos están más activados. Por el contrario, cuando la enfermedad se hace crónica y las lesiones han alcanzado dimensiones macroscópicas, el crecimiento celular disminuye y la "actividad inflamatoria peritoneal disminuye".

Basándonos en estudios previos sobre el efecto de las hormonas sexuales esteroideas sobre la funcionalidad de macrófagos peritoneales murinos(22-24) y sabiendo que la endometriosis es una enfermedad estrógeno-dependiente, decidimos evaluar los niveles de estradiol en el líquido peritoneal de estas pacientes. Hallamos que la concentración peritoneal de estradiol en pacientes con endometriosis leve duplicaba la hallada en mujeres controles, y en pacientes con endometriosis avanzada, estos niveles centuplicaban los niveles normales. Si bien en estas pacientes los niveles de estrógenos no

están alterados en sangre periférica, corroboramos que el ambiente peritoneal hiperestrogénico sería un factor coadyuvante para el desarrollo de la enfermedad(25). Estos altos niveles de estrógenos podrían tener origen en la producción de este esteroide por parte del tejido endometrial ectópico(26) y también por los mismos macrófagos peritoneales puesto que se ha comprobado que ambos poseen la enzima aromataza P450(27,28).

Además, se ha demostrado que los macrófagos peritoneales de pacientes con endometriosis presentan una mayor expresión de receptores para estrógeno ($ER\alpha$ y $ER\beta$)(29,30) y que son activados por el 17- β estradiol, observándose no sólo una modificación en su morfología, sino en su funcionalidad(31).

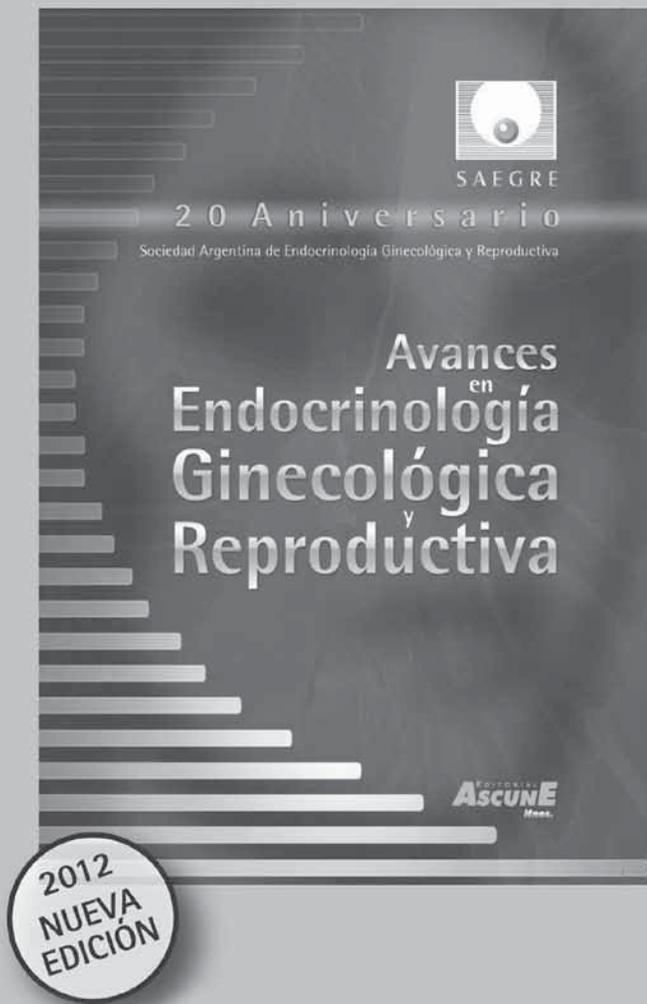
Estos datos apoyan nuestros resultados, puesto que las mayores alteraciones en cuanto al número, fagocitosis y producción de PGE_2 de los macrófagos peritoneales de las pacientes con endometriosis, independientemente del grado de la enfermedad, se producían en la fase folicular del ciclo menstrual, mientras que la producción de IL-1 era más elevada en la fase lútea(16).

Sharpe-Timms y cols. han identificado una proteína única, estructuralmente similar a la haptoglobina, en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis(32,33). Esta proteína se une a los macrófagos, reduce su capacidad de fagocitosis y aumenta su producción de IL-6.

Existe una amplia evidencia que apoya el concepto de que la endometriosis es una enfermedad inflamatoria pelviana. El microambiente peritoneal en estas pacientes es especialmente rico en prostaglandinas producidas principalmente por los macrófagos. En nuestros estudios hemos hallado que, si bien los niveles de PGE_2 aumentan en pacientes con endometriosis leve, en endometriosis severa estos niveles son mil veces mayores que los normales(34).

Estos mediadores probablemente juegan un papel central en la fisiopatología de la enfermedad, así como en secuelas clínicas del dolor y la infertilidad. Los macrófagos peritoneales de las mujeres con endometriosis expresan niveles más altos de la enzima ciclooxigenasa-2 ($COX-2$)(35). Además, la IL-1 β promueve la activación de la $COX-2$ y aumenta la producción de PGE_2 (36) que activa la enzima aromataza(37,38). Estas últimas aumentan la producción de estradiol (E_2) y éste estimula la síntesis de PGE_2 , completándose un bucle de retroalimentación positiva que promueve el aumento de la biodisponibilidad local de E_2 (39,40) (Figura 1). Esta vía destaca la interacción de la dependencia de estrógeno y la inflamación en la endometriosis.

La inflamación no sólo está presente en el microambiente peritoneal, sino también en el endometrio eutópico de las mujeres con endometriosis. Se



SAEGRE || Nueva Edición Actualizada

La publicación de la segunda edición refleja claramente la evolución del texto, donde experimentados autores—muchos de ellos nuevos en los capítulos pero internacionalmente reconocidos—, han desarrollado los importantes adelantos en las ciencias reproductivas y su impacto en la práctica clínica. A pesar de la complejidad de los procesos involucrados, los autores han procurado abordar los temas manteniendo el ordenamiento lógico de la fisiología. Los capítulos del libro no descuidan el papel del laboratorio y los avances tecnológicos disponibles que han permitido profundizar los conocimientos sobre la salud, disfunción y enfermedad del sistema reproductivo.

Precio lanzamiento || \$ 520

Gastos de envío por
Encomienda Correo Argentino Certificada \$ 40

1168 páginas || 20 x 28 cm || Tapa dura

EDITORIAL ASCUNE HNOS.

VENTA TELEFÓNICA CON TARJETA DE CRÉDITO, CHEQUE, TRANSFERENCIA
BANCARIA O GIRO POSTAL A NOMBRE DE HERNÁN DIEGO ASCUNE
Bulnes 1985, 2º 5 (1425), Buenos Aires, Argentina, Telefax: (54-11) 4823-3190 / 4829-9601
E-mail: info@editorialascune.com www.editorialascune.com

EDITORIAL
ASCUNE
Hnos.

PARA AGENDAR

**IX CONGRESO ARGENTINO
DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA**

**VIII ENCUENTRO LATINOAMERICANO DE ENDOCRINOLOGÍA
GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA**

27, 28 Y 29 DE ABRIL 2014

PANAMERICANO HOTEL DE BUENOS AIRES

DESIRÉ®

DIENOGEST 2 mg

Desear estar mejor

Tratamiento específico de la endometriosis

- Disminuye los síntomas de la endometriosis ⁽¹⁾ y el dolor pélvico asociado ⁽²⁾
- Mejora temprana de la signosintomatología asociada ⁽²⁾
- Eficaz en el tratamiento a largo plazo ⁽³⁻⁴⁾
- Reduce las lesiones endometriósicas ⁽¹⁾
- Actividad antiproliferativa ⁽⁵⁾, antiangiogénica ⁽⁶⁾ e inmunoreguladora ⁽⁵⁾
- Efectividad comparable a los GnRH, con un perfil de seguridad y tolerabilidad adecuados ⁽⁷⁾
- Cómoda posología: una toma diaria
- Costo de tratamiento más accesible



PRESENTACION:
Envase calendario
con 28 comprimidos
recubiertos,
conteniendo 2 mg
de dienogest.



Calidad Gador

1) Kehler G, et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis. Int J Gynaecol Obstet 2010; 108: 21-25. 2) Strowitzki T, et al. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 151: 193-198. 3) Petraglia F, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. Arch Gynecol Obstet (2012) 285:167-173. 4) Schindler AE, et al. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. International Journal of Women's Health 2011; 3: 175-184. 5) Katsuki Y, et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. European Journal of Endocrinology 1998; 138: 216-226. 6) Nakamura M, et al. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis. Eur J Pharmacol 1999; 386: 33-40. 7) Strowitzki T, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. Hum Reprod 2010; 25(3): 633-641.



gavin®

Pregabalina 25, 50, 75, 150, 300 mg



Eficacia establecida en las siguientes indicaciones aprobadas:

Dolor neuropático periférico y central

Fibromialgia

Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG)

Epilepsia como terapia adjunta de las crisis parciales con o sin generalización secundaria

UNA MOLÉCULA TRANSNOSOLÓGICA

PRESENTACIONES:

GAVIN 75:

Envases con 14 y 28 cápsulas conteniendo 75 mg de pregabalina.

Envases con 30 comprimidos birranurados conteniendo 75 mg de pregabalina.

GAVIN 25 - 50 - 150 - 300:

Envases con 28 cápsulas conteniendo 25, 50, 150 y 300 mg de pregabalina.



NUEVAS PRESENTACIONES

Gavin 50 x **28 cápsulas**

Gavin 75 x **30 comprimidos birranurados**



Gador 
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>



ZOELY® – la píldora hecha de una combinación innovadora de hormonas – está acá.

zoely®
acetato de nomegestrol/estradiol
2.5 mg/1.5 mg en tabletas



Una combinación innovadora de dosis bajas de hormonas que trabajan juntas de manera única.

Cada píldora activa es una combinación de:

- Acetato de nomegestrol, un progestágeno altamente selectivo derivado de la progesterona.²
- 17β-estradiol, estructuralmente idéntico al estrógeno endógeno.²

ZOELY cuenta con eficacia demostrada.²

- Eficacia mayor al 99 %.²
- Dosificación óptima 24/4.^{2,3}

Los períodos menstruales son cortos y tolerables con ZOELY.^{2,4,5}

- La incidencia de sangrado fue similar al observado con 30 mcg de drospirenona/etinilestradiol (DRSP/EE).

En estudios clínicos con ZOELY, la mayoría de las mujeres tuvieron un impacto neutral en cuanto al acné y el peso.^{2,4,6}

- 90 % de las mujeres que tomaron ZOELY en un estudio clínico no reportaron cambio alguno (74 %) o mejoría (16 %) en el acné.
- El acné se reportó como un evento adverso preguntado expresamente en el 15 % de las pacientes.
- En estudios clínicos, el 2.4 de las mujeres reportó una disminución de peso, el 9.9 % reportó incremento de peso; el 87.7 % no reportó incremento ni disminución de peso.

ZOELY, la píldora hecha para ella.



D.R. © 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co.,
Cazadores de Coquimbo 2857, piso 4 (B1605A2E) Múnich - Vicente López - Provincia de Bs. As.
Todos los derechos reservados. Prohibida su reproducción parcial o total.
02-2014 WOMN-1068978-0000
Zoely es marca registrada de N. V. Organon.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

ZOELY®

ACETATO DE NOMEGESTROL 2.5 mg / ESTRADIOL 1.5 mg

Comprimidos Recubiertos

zoely®

acetato de nomegestrol/estradiol
2.5 mg/1.5 mg en tabletas

INDUSTRIA IRLANDESA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Núcleo del comprimido

| Ingredientes activos | CANTIDADES | |
|------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| | Comprimido activo blanco | Comprimido Placebo amarillo |
| Acetato de Nomegestrol | 2.50 mg | - |
| Estradiol (como hemihidrato) | 1.55 mg* | - |
| Excipientes | | |
| Celulosa microcristalina | 14.00 mg* | 14.00 mg* |
| Crospovidona | 2.40 mg* | 2.40 mg* |
| Talco | 0.70 mg* | 0.70 mg* |
| Estearato de magnesio | 0.70 mg* | 0.70 mg* |
| Silice coloidal anhidra | 0.44 mg* | 0.44 mg* |
| Lactosa monohidrato | 57.71 mg* | 61.76 mg* |

Recubierta del comprimido

| Ingredientes | CANTIDADES | |
|------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| | Comprimido activo blanco | Comprimido Placebo amarillo |
| Polivinil alcohol | 0.64 mg | 0.96 mg |
| Dióxido de Titanio | 0.40 mg | 0.58 mg |
| Macrogol/PEG 3350 | 0.32 mg | 0.48 mg |
| Talco | 0.24 mg | 0.36 mg |
| Óxido férrico amarillo | - | 0.016 mg |
| Óxido férrico negro* | - | 0.00024 mg |

*Equivalente a 1.50 mg de estradiol

ACCIÓN TERAPÉUTICA/ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anovulatorio. Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del aparato genital, progestágenos y estrógenos, asociaciones fijas, código ATC: G03AA14.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

El acetato de nomegestrol es un progestágeno altamente selectivo, derivado de la progesterona, hormona esteroidea presente en la naturaleza. El acetato de nomegestrol tiene una fuerte afinidad por el receptor de la progesterona humana y una actividad antigonadotrópica, una actividad antiestrogénica, mediada por los receptores de la progesterona, una actividad antiandrogénica moderada, y está desprovisto de actividad estrógena, androgénica, glucocorticoide o mineralocorticoide.

El estrógeno que contiene Zoely es 17β-estradiol, un estrógeno natural idéntico al 17β-estradiol humano endógeno. El efecto anticonceptivo de Zoely se basa en la interacción de diversos factores, los más importantes de los cuales son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervicouterina.

En dos estudios clínicos aleatorizados, abiertos, comparativos, de eficacia y seguridad, más de 3.200 mujeres han recibido tratamiento durante un período de hasta 13 ciclos consecutivos con Zoely, y más de 1.000 mujeres han recibido 3 mg de drospirenona y 30 µg de etinilestradiol (pauta de 21/7).

En el grupo tratado con Zoely, el 15,4% de las mujeres manifestaron acné (en comparación con el 7,9% en el grupo de comparación), el 8,6% de las mujeres manifestaron aumento de peso (en comparación con el 5,7% en el grupo de comparación) y el 10,5% de las mujeres manifestaron metrorragia de privación anormal (predominantemente, ausencia, en comparación con el 0,5% en el grupo de comparación).

En el estudio clínico realizado con Zoely en la Unión Europea, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años:

Fracaso del método: 0,40 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 1,03)

Fracaso del método y de la usuaria: 0,38 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 0,97)

En el estudio clínico realizado con Zoely en Estados Unidos, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años:

Fracaso del método: 1,22 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,18)

Fracaso del método y de la usuaria: 1,16 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,08)

En un estudio clínico aleatorizado y abierto, 32 mujeres recibieron tratamiento durante seis ciclos con Zoely.

Después de interrumpir la administración de Zoely, se observó una vuelta a la ovulación en los primeros 28 días después de la toma del último comprimido en el 79% de las mujeres.

En un estudio clínico se investigó la histología endometrial en un subgrupo de mujeres (n = 32), después de 13 ciclos de tratamiento. No hubo resultados anormales.

Población pediátrica

No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en adolescentes menores de 18 años. Los datos farmacocinéticos disponibles se describen en Propiedades Farmacocinéticas.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Acetato de nomegestrol

Absorción

El acetato de nomegestrol administrado por vía oral se absorbe rápidamente.

Se alcanzan unas concentraciones máximas de acetato de nomegestrol en el plasma de aproximadamente 7 ng/mL, dos horas después de la administración de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta de acetato de nomegestrol después de una dosis única es del 63%. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad de acetato de nomegestrol.

Distribución

El acetato de nomegestrol se une en gran cantidad a la albúmina (97 al 98%), pero no se une a la globulina de unión de la hormona sexual (SHBG) ni a la globulina de unión a los corticoides (CBG).

El volumen de distribución aparente de acetato de nomegestrol en estado estacionario es de 1.645 ± 576 L.

Biotransformación

El acetato de nomegestrol es metabolizado a varios metabolitos hidroxilados inactivos por las enzimas del citocromo P450 del hígado, principalmente CYP3A4 y CYP3A5, con una posible contribución del CYP2C19 y el CYP2C8. El acetato de nomegestrol y sus metabolitos hidroxilados sufren un metabolismo extenso de fase 2 para formar conjugados glucurónico y sulfato. La depuración aparente en el estado estacionario es de 26 L/h.

Eliminación

La semivida de eliminación (t) es de 46 h (límites: 28 y 83 h) en el estado estacionario. No se determinó la semivida de eliminación de los metabolitos.

El acetato de nomegestrol se excreta por la orina y las heces. Aproximadamente el 80% de la dosis se excreta por la orina y las heces al cabo de cuatro días. La excreción de acetato de nomegestrol fue casi completa después de diez días y las cantidades excretadas fueron más altas en las heces que en la orina.

Linealidad

Se observó linealidad de la dosis en el intervalo de 0,625 a 5 mg (evaluado en mujeres fértiles y posmenopáusicas). Condiciones en el estado estacionario

Las propiedades farmacocinéticas del acetato de nomegestrol no están influenciadas por la SHBG.

El estado estacionario se alcanza después de cinco días. Se alcanzan unas concentraciones máximas de acetato de nomegestrol en el plasma de aproximadamente 12 ng/mL, 1,5 horas después de la administración. Las concentraciones promedio en el plasma, en el estado estacionario, son de 4 ng/mL.

Interacciones entre fármacos

El acetato de nomegestrol no causa, in vitro, ninguna inducción o inhibición notoria de ninguna enzima del citocromo P450 y no tiene ninguna interacción clínicamente relevante con el transportador P-gp.

Estradiol

Absorción

El estradiol sufre un efecto de primer paso considerable después de la administración por vía oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 1%. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad del estradiol.

Distribución

La distribución del estradiol exógeno y endógeno es similar. Los estrógenos se distribuyen ampliamente por el organismo y generalmente se encuentran en concentraciones más altas en los órganos destinatarios de las hormonas sexuales. El estradiol circula en la sangre unido a la SHBG

(37%) y a la albúmina (61%), mientras que sólo aproximadamente del 1 al 2% no está unido.

Biotransformación

El estradiol exógeno administrado por vía oral es metabolizado extensamente. El metabolismo del estradiol exógeno y endógeno es similar. El estradiol se transforma rápidamente en el intestino y el hígado en varios metabolitos, principalmente estrona, que posteriormente se conjugan y se someten a la circulación enterohepática. Hay un equilibrio dinámico entre el estradiol, la estrona y el sulfato de estrona, debido a diversas actividades enzimáticas, incluidas las deshidrogenasas de estradiol, las sulfotransferasas y las arilsulfatasas. En la oxidación de la estrona y el estradiol intervienen las enzimas del citocromo P450, principalmente CYP1A2, CYP1A2 (extrahepático), CYP3A4, CYP3A5, y CYP1B1 y CYP2C9.

Eliminación

El estradiol se depura rápidamente de la circulación. Debido al metabolismo y a la circulación enterohepática, hay presencia de una gran acumulación circulante de sulfatos y glucurónidos de estrógeno. Esto resulta en una semivida de eliminación, corregida según los valores iniciales, muy variable del estradiol, que se calcula que es de 3,6 ± 1,5 h, después de la administración por vía intravenosa.

Condiciones en el estado estacionario

Las concentraciones séricas máximas de estradiol son de aproximadamente 90 pg/mL y se alcanzan seis horas después de la administración de una dosis. La concentración sérica promedio es de 50 pg/mL y estas concentraciones de estradiol corresponden a las fases temprana y tardía del ciclo menstrual de una mujer.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Las propiedades farmacocinéticas del acetato de nomegestrol (objetivo principal) después de una dosis única de Zoely en adolescentes posmenáuricas sanas y en pacientes adultas fueron similares. Sin embargo, después de recibir una dosis única, en cuanto al componente de estradiol (objetivo secundario), la



exposición fue un 36% más baja en las adolescentes, en comparación con las mujeres adultas. Se desconoce la pertinencia clínica de este resultado.

Efecto de la insuficiencia renal

No se realizó ningún estudio para evaluar el efecto de la enfermedad renal sobre las propiedades farmacocinéticas de Zoely.

Efecto de la insuficiencia hepática

No se realizó ningún estudio para evaluar el efecto de la enfermedad renal sobre las propiedades farmacocinéticas de Zoely. Sin embargo, es posible que las hormonas esteroideas sean metabolizadas deficientemente en las mujeres con insuficiencia hepática.

Grupos étnicos

No se realizaron estudios formales para evaluar las características farmacocinéticas en los grupos étnicos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios con dosis repetidas con estradiol, acetato de nomegestrol o la asociación de ambos han indicado unos efectos estrogénicos y gestágenos esperados.

Los estudios de toxicidad reproductiva realizados con la asociación han demostrado una fototoxicidad que es compatible con la exposición al estradiol.

No se realizaron estudios de genotoxicidad y carcinogénesis con la asociación. El acetato de nomegestrol no es genotóxico.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los esteroideos sexuales pueden favorecer el crecimiento de determinados tejidos y tumores hormono-dependientes.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anticoncepción hormonal.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Un comprimido debe tomarse a diario, durante 28 días consecutivos. Cada envase comienza con 24 comprimidos blancos activos, seguidos de cuatro comprimidos amarillos de placebo. Inmediatamente después de terminar el envase, se comienza con el envase siguiente, sin interrupción de la toma diaria de comprimidos e independientemente de la presencia o ausencia de la metrorragia de privación. La metrorragia de privación retrasada comienza generalmente en el segundo o tercer día después de la toma del último comprimido blanco y puede que no haya terminado antes de comenzar el siguiente envase. Ver "Control del ciclo" en Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Aunque no se dispone de datos en los pacientes con disfunción renal, es poco probable que esta afección afecte a la eliminación del acetato de nomegestrol y del estradiol.

Disfunción hepática

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que el metabolismo de las hormonas esteroideas podría estar alterado en los pacientes con una hepatopatía grave, el uso de Zoely en estas mujeres no está indicado en la medida en que los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad (ver Contraindicaciones).

Forma de administración

Vía oral.

Cómo tomar Zoely

Los comprimidos deben tomarse todos los días, aproximadamente a la misma hora, independientemente de las comidas. Los comprimidos deben tomarse con algo de líquido si es necesario, y en el orden indicado en el blister. Se proporcionan adhesivos marcados con los siete días de la semana. La usuaria debe elegir el adhesivo que empiece por el día en que comience a tomar los comprimidos y pegarla en el blister.

Cómo empezar Zoely

Sin uso de anticonceptivos hormonales anteriormente (en el último mes)

Los comprimidos se empezarán a tomar el primer día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la metrorragia). En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

Cambio de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debería empezar a tomar Zoely preferiblemente al día siguiente del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AOC anterior, o a más tardar, al día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos de placebo de su AOC anterior. En caso de haber usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debería empezar a tomar Zoely preferiblemente en el día de su retirada, o a más tardar cuando la siguiente aplicación hubiera tenido lugar.

Cambio de un método sólo con progestágeno (minipíldora, implante, inyectable) o de un sistema intrauterino (Intra Uterine System, IUS) medicado con hormona

La mujer puede cambiar cualquier día de la minipíldora y Zoely debe empezarse al siguiente día. Un implante o un sistema intrauterino puede extraerse cualquier día, y Zoely debe comenzarse en el día de su extracción. Si se cambia desde un inyectable, Zoely debe comenzarse en el día en que debiera administrarse la siguiente inyección. En todos estos casos, se debe aconsejar a la mujer que use además un método de barrera hasta que haya terminado de tomar ininterrumpidamente los comprimidos blancos activos durante siete días.

Después de un aborto espontáneo en el primer trimestre

La mujer puede comenzar inmediatamente. En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

Después del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre

Se debe recomendar a la mujer que comience entre el día 21 y el 28 después del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre. Si comienza más tarde, debe aconsejarse que utilice, además, un método de barrera hasta que haya completado siete días de toma ininterrumpida del comprimido blanco activo.

No obstante, si ha tenido ya relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primera menstruación. Para las mujeres que están lactando, ver sección "Fertilidad, Embarazo y Lactancia".

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Las siguientes recomendaciones sólo se refieren a comprimidos blancos activos olvidados:

Si han transcurrido menos de 12 horas desde que la mujer olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva no está reducida. La mujer deberá tomar el comprimido apenas lo recuerde y, luego, continuará tomando los demás comprimidos a la hora habitual.

Si han transcurrido más de 12 horas desde que olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva puede estar reducida. La conducta a seguir con los comprimidos olvidados puede guiarse por las siguientes dos normas básicas:

- Se requiere la toma ininterrumpida de "comprimido blanco activo" durante siete días para conseguir la supresión adecuada del eje hipotálamico-hipofisario-ovárico.
- Cuanto más "comprimidos blancos activos" se olvidan y cuanto más cerca se esté de la fase de los cuatro comprimidos amarillos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

Día 1 a 7

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, ella sigue tomando los comprimidos a la hora habitual.

Además, los siete días siguientes, debe utilizarse un método de barrera, por ejemplo, un preservativo. Si las relaciones sexuales tuvieron lugar en los siete días anteriores, debe plantearse la posibilidad de un embarazo.

Cuanto más "comprimidos blancos activos" se olvidan y cuanto más próximos estén los comprimidos olvidados a los cuatro comprimidos amarillos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

Día 8 a 17

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, ella sigue tomando los comprimidos a la hora habitual.

Siempre que la mujer haya tomado correctamente los comprimidos en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si se ha olvidado más de un comprimido, se debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales durante siete días.

Día 18 a 24

El riesgo de disminución de la fiabilidad es inminente debido a la próxima fase de comprimidos de placebo. Sin embargo, al ajustar el calendario de toma de comprimidos, es posible evitar la disminución de la protección anticonceptiva. Por lo tanto, al cumplir cualquiera de las dos siguientes opciones, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que, en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado, la mujer haya tomado correctamente todos los comprimidos. En caso contrario, deberá seguir la primera de estas dos opciones y tomar precauciones adicionales también para los siete días siguientes.

1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, debe seguir tomando los comprimidos a la hora habitual, hasta que los comprimidos activos se hayan acabado. Los cuatro comprimidos de placebo de la última fila deben desecharse. El siguiente envase de blister debe iniciarse de inmediato. Es poco probable que la usuaria tenga una metrorragia de privación hasta el fin de la sección de comprimidos activos del segundo envase, pero puede sufrir oligometrorragia o metrorragia intermenstrual en los días que toma los comprimidos.

2. También se puede aconsejar a la mujer que interrumpa la toma de comprimidos activos del envase blister actual. Seguidamente, deberá tomar comprimidos de placebo de la última fila durante un período de hasta cuatro días, incluidos los días en que se ha olvidado de tomar los comprimidos; posteriormente, debe seguir con el siguiente envase blister.

Si la mujer se olvidó de tomar los comprimidos y, posteriormente, no presenta una metrorragia de privación en la fase de comprimidos de placebo, debe plantearse la posibilidad de un embarazo.

Olvido de comprimidos amarillos de placebo

La protección anticonceptiva no está reducida. Los comprimidos amarillos de la última (4ª) fila del blister pueden no tenerse en cuenta. Sin embargo, deberán desecharse los comprimidos olvidados para evitar que se prolongue accidentalmente la fase de los comprimidos de placebo.

Consejo en caso de molestias digestivas

En caso de trastornos digestivos agudos (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción de los principios activos puede no ser completa y deberían tomarse medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las tres o cuatro horas siguientes a la toma del comprimido blanco, se debe tomar un comprimido nuevo, lo antes posible. Debe tomarse, si es posible, en las 12 horas siguientes a la hora habitual en que se toma el comprimido. Si transcurren más de 12 horas, se puede aplicar la misma recomendación que para el caso de olvidarse de tomar los comprimidos, de la sección "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido". Si la mujer no desea cambiar su calendario normal de toma de comprimidos, debe tomar el (los) comprimido(s) blancos adicionales de otro envase.

Cómo cambiar los períodos o cómo retrasar un período

Para retrasar un período, la mujer debe continuar con otro envase blister de Zoely sin tomar los comprimidos amarillos de placebo del envase actual. La ampliación puede realizarse durante el tiempo que se desee, hasta que los comprimidos blancos activos del segundo envase se terminen. A continuación, se reanuda la toma regular de Zoely después de haber tomado todos los comprimidos amarillos de placebo del segundo envase. Durante la ampliación, la mujer puede presentar metrorragia intermenstrual u oligometrorragia.

Para cambiar los períodos a otro día de la semana distinto al que la mujer esté habituada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase con comprimidos amarillos de placebo, hasta un máximo de cuatro días. Cuanto más breve el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga metrorragia de privación y pueda presentar metrorragia intermenstrual u oligometrorragia durante la toma del siguiente envase (al igual que cuando se retrasa un período).

CONTRAINDICACIONES

Los AOC no deberán utilizarse en presencia de cualquiera de las afecciones que se enumeran a continuación. Dado que no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AOC que contienen

17β-estradiol, las contraindicaciones para los AOC que contienen etinilestradiol se consideran también aplicables al uso de Zoely. En caso de que cualquiera de las afecciones aparezca por primera vez durante el uso de Zoely, se deberá interrumpir inmediatamente la toma del medicamento.

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de Zoely.
- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular.
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Presencia de un factor de riesgo grave o de varios factores de riesgo de trombosis venosa o arterial (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"), como por ejemplo:

- diabetes mellitus con síntomas vasculares;

- hipertensión grave;

- dislipoproteinemia grave.

- Predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, por ejemplo, resistencia de la proteína C activada (PCA), deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, la hiperhomocisteinemia, y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lúpulo).
- Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis si está relacionada con hipertrigliceridemia grave.

- Presencia o antecedentes de hepatopatía grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).

- Neoplasias malignas confirmadas o presuntas, influenciadas por los esteroideos sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Advertencias

Si está presente alguna de las afecciones o factores de riesgo mencionados a continuación, las ventajas del uso de Zoely deberán sopesarse contra los posibles riesgos para cada mujer en concreto, y se deberán tratar con ella antes de que decida empezar a utilizar Zoely. En caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas afecciones o factores de riesgo, la mujer deberá contactar a su médico. El médico deberá decidir entonces si debe interrumpirse el uso de Zoely.

Todos los datos que se presentan a continuación, se basan en los datos epidemiológicos obtenidos con anticonceptivos orales combinados (AOC) que contienen etinilestradiol. Zoely contiene 17β-estradiol.

Como no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AOC que contienen estradiol, las advertencias se consideran aplicables al uso de Zoely.

Trastornos circulatorios

- El uso de cualquier AOC (incluido Zoely) conlleva un aumento del riesgo de tromboembolia venosa (TEV), en comparación con su no uso. El aumento de riesgo de TEV es máximo durante el primer año en que una mujer usa un anticonceptivo oral combinado por primera vez.

- En los estudios epidemiológicos se ha demostrado que la incidencia de TEV en las mujeres sin factores de riesgo conocidos de esta afección que usan anticonceptivos orales asociados a estrógenos a dosis bajas (< 50 µg de etinilestradiol) varía desde aproximadamente 20 casos por 100.000 mujeres-años (en el caso de AOC que contienen levonorgestrel) hasta 40 casos por 100.000 mujeres-años (en el caso de AOC que contienen desogestrel/gestodeno). Esto se compara con 5 a 10 casos por 100.000 mujeres-años en las mujeres que no los usan y 60 casos por 100.000 embarazos. La TEV es mortal en el 1 a 2% de los casos.

Se desconoce cómo Zoely afecta a este riesgo en comparación con otros AOC.

- En los estudios epidemiológicos también se ha asociado el uso de AOC con un aumento del riesgo de tromboembolia arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio).

- En las usuarias de AOC la trombosis en otros vasos sanguíneos, como por ejemplo, en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas es sumamente excepcional.

No hay consenso acerca de si la ocurrencia de estos trastornos está asociada al uso de AOC.

- Los síntomas de trombosis venosa o arterial, o de un accidente cerebrovascular pueden ser los siguientes: dolor de pierna unilateral poco habitual y/o hinchazón; dolor precordial súbito e intenso, irradiado o no al brazo izquierdo; disnea súbita; tos de inicio súbito; cualquier cefalea inusual, intensa y prolongada; pérdida súbita, parcial o completa, de la visión; diplopia; habla dificultosa o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsión focal; debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta súbitamente a un lado o a una parte del cuerpo; trastornos motores; abdomen "agudo".

- El riesgo de episodios de tromboembolia venosa en las usuarias de AOC aumenta:

- Al aumentar la edad.

- Con los antecedentes familiares positivos (es decir, algún caso de tromboembolia venosa en hermanos o padres a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá derivar a la paciente a un especialista que la aconseje antes de decidir sobre el uso de un anticonceptivo hormonal.

- Con la inmovilización prolongada, una intervención quirúrgica mayor, cualquier cirugía de las extremidades inferiores o un traumatismo grave. En estos casos es aconsejable interrumpir el uso (en el caso de cirugía programada, por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudar hasta dos semanas después de la removilización completa.

Debe plantearse el tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido el uso de AOC por adelantado.

- Con la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²).

- No hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición de la trombosis venosa.

- El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular en las usuarias de AOC aumenta:

- Al aumentar la edad.

- Con el tabaquismo (cuanto más se fuma y más edad se tiene, más aumenta el riesgo, especialmente en las mujeres mayores de 35 años). Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar un AOC.

- Con la dislipoproteíemia.

- Con la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²).

- Con la hipertensión.

- Con la migraña.

- Con las cardiopatías valvulares.

- Con la fibrilación auricular.

- Con los antecedentes familiares positivos (algún caso de trombosis arterial en hermanos o padres a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá derivar a la paciente a un especialista que la aconseje antes de decidir sobre el uso de un anticonceptivo hormonal.

- Entre otras patologías que se han relacionado con acontecimientos circulatorios adversos se cuentan la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome urémico hemolítico, la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y la enfermedad de células falciformes.

- Debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de tromboembolia en el puerperio (ver la sección "Fertilidad, embarazo y lactancia" para información sobre "Embarazo y lactancia").

- Un aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser prodrómica de un episodio cerebrovascular) puede ser motivo para interrumpir inmediatamente el uso de Zoely.

Se debe advertir encarecidamente a las mujeres que usan AOC que consulten a su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de trombosis presunta o confirmada, el uso de los AOC se debe interrumpir. Se debe iniciar una anticoncepción adecuada debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarínicos).

Tumores

- En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervicouterino en las usuarias de AOC durante un tiempo prolongado (> 5 años); sin embargo, sigue habiendo controversia acerca del grado en que esta observación es atribuible a los efectos de confusión del comportamiento sexual y a otros factores, como el virus del papiloma humano (VPH). No se dispone de datos epidemiológicos acerca del riesgo del cáncer cervicouterino en las usuarias de Zoely.

- Con el uso de AOC a dosis más altas (50 µg de etinilestradiol), el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario es menor. Queda por confirmar si esto también se aplica a los AOC que contienen 17β-estradiol.

- En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se comunicó que el riesgo relativo de diagnóstico de cáncer de mama en las mujeres que toman AOC es ligeramente más alto (RR = 1,24). El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los diez años después de interrumpir el uso de AOC. Como el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años, el exceso del número de diagnósticos de cáncer de mama en las mujeres que toman actualmente o han tomado recientemente AOC es bajo, en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en las mujeres que han tomado alguna vez AOC tienden a ser menos avanzados clínicamente que los casos en las mujeres que no los han tomado nunca. La pauta observada de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico más precoz del cáncer de mama en las mujeres que toman AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos factores.

- En casos raros se ha comunicado el diagnóstico de tumores hepáticos benignos y en casos incluso más raros, tumores hepáticos malignos, en las mujeres que toman AOC. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Por lo tanto, deberá plantearse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando, en una mujer que toma AOC, se presentan dolor abdominal superior agudo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Otras patologías

- Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de este trastorno pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis al tomar AOC.

- Aunque en muchas mujeres que toman AOC se han comunicado aumentos pequeños de la presión arterial, los aumentos clínicamente relevantes son muy infrecuentes. No se ha establecido una relación entre el uso de AOC y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de un AOC se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es prudente que el médico retire la toma de los comprimidos y trate la hipertensión. Si se considera apropiado, el uso de los AOC puede reanudarse en caso de que se puedan alcanzar valores normotensos con el tratamiento antihipertensor.

- Se ha comunicado que las siguientes afecciones se producen o se agravan tanto con el embarazo como con el uso de AOC; sin embargo, la evidencia de una relación con el uso de los AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito asociado a colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida auditiva relacionada con otosclerosis.

- En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

- Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden precisar la suspensión del uso de AOC hasta que los indicadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestática que se haya producido por primera vez durante el embarazo o con el uso anterior de esteroides sexuales hace necesario interrumpir la administración de AOC.

- Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa en las mujeres sanas, no hay pruebas de la necesidad de modificar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que usan AOC a dosis bajas (que contienen < 0,05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, se debe observar meticulosamente a las mujeres diabéticas mientras toman un AOC, especialmente durante los primeros meses de uso.

- El empeoramiento de la depresión, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han relacionado con el uso de AOC.

- En ocasiones, puede producirse cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman AOC.

- Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Exploración/consulta médica

Antes del inicio o del reinicio del uso de un AOC, debe obtenerse una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y debe descartarse el embarazo. Se debe determinar la presión arterial y, si está indicado clínicamente, debe hacerse una exploración física, de acuerdo con las contraindicaciones (ver sección "Contraindicaciones") y las advertencias (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Se debe también indicar a la mujer que lea atentamente el prospecto y que siga los consejos que se le den. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones periódicas posteriores deben basarse en las pautas de práctica establecidas y deben adaptarse a cada mujer en concreto.

Se debe advertir a las pacientes de que los anticonceptivos orales no protegen contra la infección por el VIH (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

Puede haber una disminución de la eficacia de los AOC en caso, por ejemplo, de que se olviden tomar los comprimidos (ver "Posología y forma de administración"), trastornos digestivos durante la toma de comprimidos activos (ver sección "Posología y forma de administración") o el uso de medicamentos concomitantes (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Control del ciclo

Con todos los AOC puede producirse una metrorragia irregular (oligometrorragia o metrorragia intermenstrual), especialmente en los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier metrorragia irregular sólo es significativa después de un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos. El porcentaje de mujeres que usaban Zoely y sufrieron una hemorragia intracíclica después de este periodo de adaptación varió entre el 15 y el 20%.

Si las irregularidades hemorrágicas persisten o se producen después de ciclos anteriormente regulares, deberán plantearse las causas no hormonales y están indicadas las medidas adecuadas de diagnóstico para excluir una neoplasia maligna o el embarazo. Estas medidas pueden consistir en el legrado.

La duración de la metrorragia de privación en las mujeres que usan Zoely es, en promedio, tres a cuatro días. Las usuarias de Zoely también pueden notar la ausencia de su metrorragia de privación, aunque no estaban embarazadas. En los estudios clínicos, la ausencia de metrorragia de privación varió, durante el 1er al 12º ciclo, entre el 18 y el 32%. En estos casos, la ausencia de metrorragia de privación no estuvo asociada a una mayor ocurrencia de metrorragia intermenstrual u oligometrorragia en los ciclos siguientes. El 4,6% de las mujeres no presentaron una metrorragia de privación en los tres primeros ciclos de uso y los casos de ausencia de metrorragia de privación en los posteriores ciclos de uso fueron altos en este subgrupo, entre el 76 y el 87% de las mujeres. El 28% de las mujeres sufrieron una ausencia de metrorragia de privación por lo menos en uno de los ciclos, 2º, 3º y 4º, asociados a una mayor cantidad de presentaciones de ausencia de metrorragia de privación en los ciclos posteriores de uso, variando entre el 51 y el 62%.

Si no hay metrorragia de privación y Zoely se ha tomado según las instrucciones que se dan en la sección "Posología y forma de administración", es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si Zoely no se ha tomado siguiendo las instrucciones o si hay dos faltas de metrorragias de privación consecutivas, el embarazo debe descartarse antes de continuar el uso de Zoely.

Población pediátrica

Se desconoce si la cantidad de estradiol en Zoely es suficiente para mantener una concentración adecuada de estradiol en las adolescentes, especialmente para la acumulación de masa ósea (ver "Propiedades farmacocinéticas").

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre Zoely

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y los medicamentos inductores enzimáticos pueden causar metrorragia intermenstrual e incluso el fracaso del anticonceptivo.

Algunos ejemplos de principios activos que inducen las enzimas hepáticas y, por tanto, tener como resultado un aumento de la depuración de las hormonas sexuales son: fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina y medicamentos de preparaciones herbarias que contienen hipérico (hierba de San Juan), y, en menor grado, oxocarbazepina, topiramato, felbamato y griseofulvina. Asimismo, los inhibidores de la proteasa del VIH con un potencial inductor (por ejemplo, ritonavir y nelfinavir) y los inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (por ejemplo, nevirapina y efavirenz) pueden afectar al metabolismo hepático.

Con las sustancias inductoras de las enzimas hepáticas debe utilizarse un método de barrera durante el tiempo de administración concomitante del medicamento y durante 28 días después de su interrupción.

En caso de tratamiento prolongado con sustancias inductoras de las enzimas hepáticas, debe plantearse el uso de otro método anticonceptivo.

No se realizaron estudios de interacción de medicamentos con Zoely; sin embargo, se realizaron sendos estudios con rifampicina y ketoconazol, con una asociación de acetato de nomegestrol y estradiol (3,75 mg de acetato de nomegestrol + 1,5 mg de estradiol), a dosis más altas, en mujeres posmenopáusicas. El uso concomitante de rifampicina disminuye el AUC del acetato de nomegestrol en un 95% y aumenta el AUC del estradiol en un 25%.

El uso concomitante de ketoconazol (dosis única de 200 mg) no modifica el metabolismo del estradiol; en cambio, se observaron aumentos de la concentración máxima (85%) y del AUC (115%) del acetato de nomegestrol, que no tuvieron relevancia clínica. Se esperan unas conclusiones parecidas en las mujeres en edad fértil.

Efectos de Zoely sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar al metabolismo de otros medicamentos. Debe prestarse una atención especial a la interacción con la lamotrigina.

Análisis de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de algunos análisis de laboratorio, como los valores bioquímicos de las pruebas de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de las proteínas (transportadoras), por ejemplo, la globulina que se fija a los corticosteroides y las fracciones lipido/lipoproteína, los parámetros del metabolismo de los glúcidos, y los valores de coagulación y fibrinólisis. Por lo general, los cambios se mantienen dentro de los límites de la normalidad del laboratorio.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Zoely no está indicado durante el embarazo.

Si se produce un embarazo mientras se toma Zoely, debe interrumpirse su administración. En la mayoría de los estudios epidemiológicos no se ha revelado ningún aumento del riesgo de defectos congénitos en los bebés nacidos de mujeres que tomaban AOC que contienen etinilestradiol antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando estos anticonceptivos se tomaron de forma inadvertida al principio del embarazo.

Los datos clínicos sobre un número limitado de embarazos de riesgo no muestran reacciones adversas de Zoely sobre el feto o el recién nacido.

En estudios en animales, se ha observado toxicidad reproductiva con la asociación acetato de nomegestrol y estradiol (ver datos preclínicos sobre seguridad en la sección "Datos preclínicos sobre seguridad").

Lactancia

Pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos pueden excretarse con la leche; sin embargo, no hay pruebas de que esto tenga un efecto perjudicial en la salud del lactante.

La lactancia materna puede verse afectada por los AOC, ya que estos pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna. Por lo tanto, no se debe recomendar el uso de AOC hasta que la madre en lactancia haya dejado de amamantar completamente al niño, y debe proponerse un método anticonceptivo alternativo a las mujeres que desean dar lactancia materna.

Fertilidad

Zoely está indicado para la prevención del embarazo. Para información sobre la vuelta a la fertilidad, ver sección "Propiedades farmacodinámicas".

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Se usaron seis estudios clínicos multicéntricos de hasta un año de duración para evaluar la seguridad de Zoely. En total, se incluyó a 3.434 mujeres, de 18 a 50 años, y se completaron 33.828 ciclos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas posiblemente relacionadas que se han notificado en las usuarias de Zoely.

Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia:

Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a 1/100) y raras (≥ 1/10.000 a 1/1.000).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En las mujeres que usan anticonceptivos orales asociados que contienen etinilestradiol se han descrito varias reacciones adversas, que se tratan con más detalle en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han usado dosis múltiples de hasta cinco veces la dosis diaria de Zoely y dosis únicas de hasta 40 veces la dosis diaria de solo acetato de nomegestrol en mujeres sin evidenciarse problemas de seguridad. En base a la experiencia general con anticonceptivos orales asociados, los síntomas que pueden producirse son los siguientes: náuseas, vómitos y, en chicas jóvenes, hemorragia vaginal ligera. No hay antídotos y el tratamiento posterior debe ser sintomático.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ – (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS – (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos (24 activos + 4 placebo).

Envase conteniendo 84 comprimidos recubiertos [3 x 28 comprimidos recubiertos (24 activos + 4 placebo)].

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

Los comprimidos de AOC (incluidos los comprimidos de Zoely) que ya no se necesitan no se deben tirar a los desagües ni al sistema de alcantarillado municipal. Los compuestos hormonales activos del comprimido pueden tener efectos perjudiciales si llegan al entorno acuático. Los comprimidos se deben devolver a la farmacia o eliminar de otra manera segura, de acuerdo con la normativa local. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud.

Número de certificado: 56927

Director Técnico: Dr. Ángel M. Sacramone- Farmacéutico

Elaborado por:

Organon (Ireland) Ltd.,
Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Irlanda.

Importado y Comercializado por:

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Ezepeleta 1277, Martínez, Buenos Aires.
Argentina

Última revisión ANMAT: 29 de noviembre de 2012.

| Clasificación de órganos y sistemas | Reacción adversa en término MedDRA1 | | | |
|---|-------------------------------------|--|--|---|
| | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | Aumento del apetito, retención de líquidos | Disminución del apetito |
| Trastornos psiquiátricos | | Disminución de la libido, depresión /estado de ánimo depresivo, alteración del estado de ánimo | | Aumento de la libido |
| Trastornos del sistema nervioso | | Cefalea, migraña | | Trastorno de la atención |
| Trastornos oculares | | | | Intolerancia a las lentes de contacto / xeroftalmia |
| Trastornos vasculares | | | Sofocos | |
| Trastornos gastrointestinales | | Náuseas | Distensión abdominal | Xerostomía |
| Trastornos hepatobiliares | | | | Colelitiasis, colecistitis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Acné | | Hiperhidrosis, alopecia, prurito, sequedad de la piel, seborrea | Cloasma, hipertrichosis |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | Sensación de pesadez | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Metrorragia de privación anormal | Metrorragia, menorragia, dolor de mama, dolor pélvico | Hipomenorrea, hinchazón de las mamas, galactorrea, espasmo uterino, síndrome premenstrual, nódulos de la mama, dispareunia, sequedad vaginal | Olor vaginal, molestia vulvovaginal |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | Irritabilidad, edema | Hambre |
| Exploraciones complementarias | | Aumento del peso | Aumento de las enzimas hepáticas | |



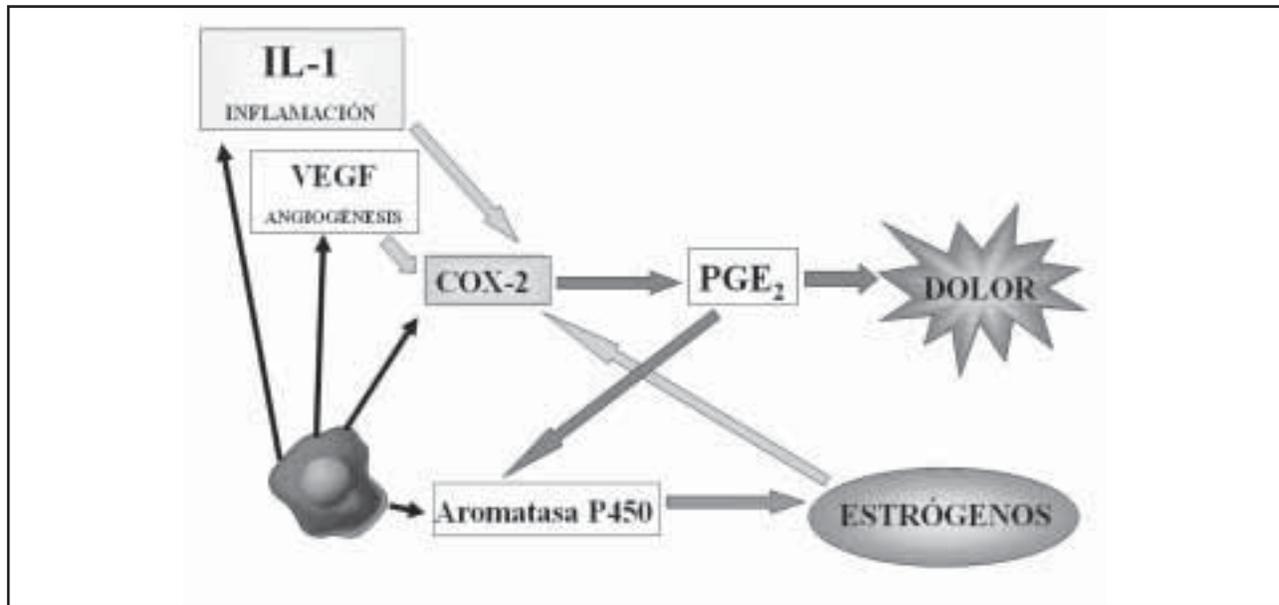


Figura 1. Los macrófagos peritoneales producen IL-1 (citoquina proinflamatoria) y VEGF (factor de crecimiento de endotelio vascular), ambos factores estimulan la actividad de la enzima COX-2. Esta incrementa la producción de PGE₂ que al mismo tiempo provocará un aumento del dolor y estimulará la actividad de la aromatasa P450 (presente en macrófagos y en endometrio ectópico). Estos factores contribuyen al aumento de los niveles de estrógenos intraperitoneales para crear un ciclo de retroalimentación positiva sobre la producción de COX-2 y un estado inflamatorio persistente.

ha descrito un aumento en el número de macrófagos en mujeres con endometriosis durante la fase proliferativa con respecto a lo observado en el mismo tejido de mujeres normales(41).

El entorno inflamatorio dentro de la pelvis puede contribuir a la fisiopatología de la percepción del dolor en mujeres con síntomas de endometriosis. Se cree que las fibras nerviosas de los implantes endometriósicos afectan a las neuronas de la raíz dorsal del sistema nervioso central, lo que produce un aumento de la percepción del dolor en estas pacientes(42).

En el tejido ectópico, el número de macrófagos se correlacionaría con el número de fibras nerviosas por lo cual se plantea la posibilidad de que éstos pudieran favorecer el desarrollo de la inervación y, consecuentemente, el dolor asociado a la enfermedad(43).

Otro de los factores solubles producidos por los macrófagos que influyen en el desarrollo de las lesiones endometriósicas es el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF), ya que este facilitaría la neoangiogénesis necesaria para el mantenimiento de los implantes de tejido ectópico. Diversos autores coinciden en que en la endometriosis los macrófagos peritoneales son los principales productores de factores proangiogénicos(44,45) y en particular, el grupo de McLaren y cols. ha demostrado que la producción de VEGF por los macrófagos peritoneales de pacientes con endometriosis está regulado por esteroides sexuales(46).

En nuestras evaluaciones realizadas con macrófagos peritoneales de ratones con endometriosis, luego de 30 días de inducidas las lesiones quirúrgicamente, observamos que la producción de VEGF es significativamente mayor en ratones con endometriosis respecto de ratones controles ($p < 0,05$ vs. Control) (datos no publicados).

Actualmente se sabe que existen al menos dos poblaciones distintas de macrófagos, los M1, que son aquellos que se activan de manera clásica, responden a productos microbianos o IFN- γ , tienen alta capacidad de presentar antígenos; producen IL-12 y 23 y al activarse liberan gran cantidad de óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno (o ROS: *reactive oxygen species*). Son considerados potentes células efectoras, capaces de matar a microorganismos intracelulares y células tumorales y de producir grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias. Por otra parte, existen macrófagos M2 que se activan por una vía alternativa en presencia de IL-4, 10 y 13, por glucocorticoides, complejos antígenos-anticuerpos, ligandos de receptores tipo Toll (TLR) y esteroides. Estos producen un tipo de respuesta antiinflamatoria o tolerogénica que favorece el desarrollo de la inmunidad adaptativa Th2, promueven la angiogénesis y la reparación y remodelación tisular(47,48).

Sobre la base de estos datos, es posible pensar que durante el desarrollo de la endometriosis el perfil de subpoblaciones macrofágicas peritoneales se vaya mo-

dificando acorde disminuya el estado inflamatorio y la enfermedad se haga crónica(49,50).

Células “natural killer (NK)”

En una respuesta inmunológica normal, las células endometriales ectópicas deberían ser eliminadas de la cavidad peritoneal por la actividad de las células NK. Más aún, se ha comprobado que las células NK de mujeres normales son capaces de lisar los implantes endometriósicos(51). Entonces surge un interrogante: *¿existe una deficiencia numérica o funcional de las células NK en las pacientes con endometriosis?*

En cuanto a la posible alteración cuantitativa de estas células hay grandes discrepancias puesto que algunos autores han descrito disminución; otros, aumento; y otros no observaron diferencias con respecto a las mujeres normales(52). Sí, en cambio, existe una amplia concordancia en que hay una disminución de la actividad citotóxica de las NK tanto hacia el endometrio autólogo como hacia el heterólogo, por parte de las NK periféricas y peritoneales(53).

Otros datos refuerzan estas observaciones, puesto que se ha demostrado que las células NK de mujeres normales disminuyen su citotoxicidad con el agregado in vitro de suero de pacientes con endometriosis(54) y que el medio condicionado de células de estroma endometrial inhibe la actividad NK(55).

Garzetti y cols.(56) publicaron que la disminución de la citotoxicidad de las NK en pacientes con endometriosis era directamente proporcional a los niveles de estradiol en suero. Estos autores postularon también que a medida que la enfermedad se hace más severa, los niveles de E_2 plasmáticos aumentan y los de prolactina disminuyen, al tiempo que la actividad citotóxica de las NK decae, lo que sugiere también que la relación E_2 /prolactina podría emplearse como un marcador de progresión de la enfermedad(57).

Recientemente Sikora y cols.(58) publicaron una serie de posibles factores inmunorregulatorios que podrían estar disminuyendo la actividad citotóxica de las células NK en pacientes con endometriosis. Entre estos se incluyen: incremento de los receptores inhibitorios (KIR), el desequilibrio de citoquinas Th1/Th2, la presencia de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I no clásicos como el HLA-G y HLA-E en el tejido endometrial ectópico y solubles, el aumento de los niveles de IL-12p40 que actúa como un receptor soluble para la IL-12 e inhibiría su acción estimuladora de la citotoxicidad, y el aumento de la forma soluble de la molécula de adhesión intracelular-1 (sICAM-1).

La presencia de antígenos HLA-G de membrana y soluble ha sido demostrada en el endometrio ectópico y en el fluido peritoneal de pacientes con endometriosis,

y se sabe que esta molécula inhibe el ataque citotóxico al tiempo que favorece una “tolerancia inmunológica” hacia el tejido portador(59).

Además, otro factor que inhibe la actividad citotóxica de las NK que está presente en el líquido peritoneal de estas pacientes es la glicodelina A o proteína placentaria 14 (PP14). Esta proteína es producida tanto por el endometrio eutópico como el ectópico e interfiere en el reconocimiento antigénico(60,61).

Finalmente, la presencia de galectina-1 (Gal-1) en el tejido endometrial también es otro factor que inhibe el ataque de células citotóxicas y favorece el no rechazo al tejido ectópico(62).

Linfocitos T

Muchos autores han estudiado las distintas poblaciones de T (LT) en pacientes con endometriosis. Las primeras observaciones de Gleicher y cols.(63) no mostraron diferencias significativas en el número de linfocitos T. Años más tarde, sin embargo, Badawy y cols.(64) publicaron que existía un aumento de LT en el líquido peritoneal de estas pacientes y esto fue confirmado por otros grupos(65,66).

Sin embargo, en mujeres con endometriosis, la respuesta linfoproliferativa y la actividad de los LT citotóxicos está disminuida y se observan diferencias de acuerdo con los estadios de la enfermedad(52,67). Más aún, algunos autores han propuesto que la estimulación de la respuesta citotóxica hacia el endometrio ectópico con IL-2 podría emplearse terapéuticamente en estas pacientes(68).

Al igual que ocurre con la disminución de la citotoxicidad de las célula NK, existen varios factores que podrían estar interviniendo para inhibir esta respuesta. Se suma el posible aumento de la muerte de los LT por apoptosis inducida por el sistema Fas/FasL. Existiría un aumento de IL-8 en el fluido peritoneal que favorecería el aumento de la expresión del ligando FasL en las células de estroma endometrial, el cual al unirse al Fas expresado en los leucocitos induciría la muerte de estos últimos(69).

En el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis existe una disminución el ratio CD4/CD8 (LT “helper”/LT citotóxicos) con respecto a las mujeres normales, cosa que no se observa ni en sangre periférica ni en el endometrio eutópico. Por otra parte, tanto la actividad “helper” de los CD4 como la citotoxicidad de los CD8 está disminuida en presencia del líquido peritoneal de estas pacientes, lo que sugiere que existe uno o más factor/es soluble/s que estarían inhibiendo la actividad de estas células. Entre los factores posibles se ha postulado a la IL-10 como responsable de estas alteraciones(70,71).

Dentro de las poblaciones de LT “helper” se hallan también los Th17, los cuales rápidamente inician una respuesta inflamatoria ya que mediante la producción de

IL-17 favorecen el reclutamiento y la activación de los leucocitos neutrófilos(72). Hirata y cols.(73) han demostrado el aumento de estos Th17 en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis y que la IL-17 favorece la proliferación de células de estroma endometrial, y el grupo de Velasco y cols.(74) demostró la presencia de IL-17 en el líquido de los quistes endometriósicos.

Finalmente, otra de las poblaciones de LT que merece especial atención en estas pacientes es la de los LT reguladores (LTreg), los cuales suprimen la activación del sistema inmunológico y favorecen los mecanismos de homeostasis y tolerancia inmunológica.

En relación con los LTreg, se ha visto que en estas pacientes existe una disminución de estas células en sangre periférica pero un significativo aumento en el líquido peritoneal(75). Además, mientras que en el endometrio eutópico de mujeres normales estas células disminuyen durante la fase secretoria, en las pacientes con endometriosis no se observa dicha disminución. Estas dos últimas alteraciones favorecerían los mecanismos de tolerancia y el no rechazo del tejido endometrial ectópico(76).

Linfocitos B

Algunos autores han descrito un aumento en la actividad de los linfocitos B en pacientes con endometriosis. Weed y cols.(77) demostraron la existencia de depósitos de IgG y de complemento en el endometrio eutópico y la consiguiente disminución de los niveles de complemento en el suero de estas pacientes. Estos autores postularon que el endometrio ectópico podría actuar como foráneo e inducir una respuesta autoinmune y, como consecuencia de esto, infertilidad.

La teoría de que la endometriosis puede ser una enfermedad autoinmune fue introducida por Gleicher(78), ya que, a semejanza de estas patologías, la endometriosis presenta activación policlonal de los LB, anormalidades en la funcionalidad de LT y LB, aumento de la apoptosis, daño tisular e involucra a múltiples órganos. Además, existe predisposición familiar (lo que podría implicar una base genética) y suele asociarse con otras enfermedades autoinmunes(79,80). Sin embargo, existe poca evidencia de que los niveles altos de autoanticuerpos sean prevalentes en todas las mujeres con endometriosis y que los niveles de éstos se correlacionen directamente con los grados de infertilidad(81,82).

Actualmente se pueden diferenciar al menos 3 poblaciones de LB de acuerdo con su ubicación y función: brevemente, existe una población denominada B1 de los cuales hay pocos en sangre periférica, pero abundantes en cavidad peritoneal y pleural. Son capaces de autorrenovarse localmente y su principal función es la producción de anticuerpos de tipo IgM dirigidos contra antígenos no proteicos, como polisacáridos, fosfatidilcolina y

lipopolisacáridos. No requieren colaboración de los LT y producen grandes cantidades de IgM sin necesidad de contacto con el antígeno. Otra de las poblaciones es la B2, que son los LB más abundantes en sangre periférica (90%) y tejidos linfoides secundarios. Necesitan señales coestimuladoras de los LT. Expresan receptores de LB, son capaces de producir anticuerpos antiantígenos proteicos y pueden actuar contra células encapsuladas (meningococos, neumococos). Finalmente, existen los LB de zona marginal de bazo (BZM), que están especialmente adaptados a producir grandes cantidades de IgM específica los 3 o 4 primeros días luego de la estimulación antigénica.

En pacientes con endometriosis existe un aumento en el número de LB1 del líquido peritoneal. Asimismo, el tejido endometrial ectópico comparado con el tejido eutópico presenta mayor cantidad de células plasmáticas, las cuales derivarían de estos LB1(83). En cuanto a la población de LB2, algunos autores han descrito un aumento(84-86). No existen datos acerca de los BZM en endometriosis.

Alteraciones en las citoquinas

Las citoquinas son proteínas que regulan la función de las células que las producen u otros tipos celulares. Son factores solubles que median la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas.

Estas citoquinas son producidas fundamentalmente por los linfocitos y los macrófagos activados, aunque también pueden ser producidas por neutrófilos, células endoteliales, epiteliales, adipocitos y del tejido conjuntivo.

Su acción fundamental se observa en la regulación del mecanismo de la inflamación. Hay citoquinas proinflamatorias o Th1 y otras antiinflamatorias/tolerogénicas o Th2/Th3(87,88). Dependiendo del tipo de antígeno que produzca la estimulación del sistema inmunológico, se incrementará uno u otro tipo de citoquinas. Las Th1 inhibirán la producción de las Th2/Th3 y viceversa, sin embargo, para recuperar la homeostasis, ambos tipos de respuesta tienden a equilibrarse.

Dentro de las citoquinas tipo Th1 se hallan fundamentalmente el IFN γ , IL-1, IL-2 y TNF α , y dentro de las Th2/Th3: IL-4, IL-5, IL-10 y TGF- β .

Entre estas citoquinas, algunas de las más estudiadas con relación a la endometriosis son:

IL-1: en nuestras evaluaciones, observamos que los niveles de esta citoquina en los cultivos de macrófagos y en el líquido peritoneal se encuentran aumentados en pacientes con endometriosis leve con respecto

a los controles y a la endometriosis severa. Estos datos sustentan los hallazgos de otros autores que, aunque no agruparon a las pacientes con endometriosis de acuerdo con el grado de la enfermedad, encontraron elevada la concentración de IL-1 β en líquido peritoneal de estas pacientes con respecto a las mujeres normales(89-91).

IL-6: en comparación con los controles libres de endometriosis, el endometrio eutópico de las mujeres con esta enfermedad mostró un aumento de la producción basal de IL-6(92). La IL-6 juega un papel importante en muchas enfermedades inflamatorias crónicas y es secretada por los macrófagos, así como por las células epiteliales endometriales(93). Curiosamente, se demostró también que la IL-6 estimula significativamente la expresión de la aromatasa en cultivos de células de estroma endometrial(74).

IL-8: esta citoquina es producida por el tejido endometrial normal, se observa un aumento en su producción en la fase secretoria tardía y en la proliferativa temprana(94-96). También es producida por células mesoteliales en cultivo. Citoquinas proinflamatorias como la IL-1 y el TNF α estimulan su síntesis(98). La concentración de IL-8 en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis está significativamente aumentada especialmente en los estadios avanzados de la enfermedad(97,98). Este sería un hecho relevante puesto que la IL-8 es un factor angiogénico y de este modo favorecería la neovascularización del tejido ectópico. Al mismo tiempo, esta citoquina podría facilitar el anclaje inicial de las células endometriales en la superficie peritoneal ya que estimula la adhesión de las células de estroma endometrial a la fibronectina y la actividad de metaloproteasas(99-101). El tejido endometriótico produce grandes cantidades de IL-8 y también se ha descrito un incremento en la producción de IL-8 por monocitos de sangre periférica de pacientes con endometriosis.

IL-4 e IL-10: nuestras evaluaciones preliminares revelaron que en los líquidos peritoneales de mujeres sin endometriosis, los niveles de ambas citoquinas fueron indetectables, en cambio, sí pudieron cuantificarse en pacientes con endometriosis. Se halló que los niveles de IL-4 eran mayores en los estadios leves que en los severos de la enfermedad, mientras que la IL-10 sólo se pudo cuantificar en las pacientes con endometriosis severa. La IL-4 y la IL-10(102,103) han sido involucradas en el crecimiento de las células endometriales *in vitro* y, por otro lado, inhiben la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1, la IL-6 y el TNF- α (104). Los niveles de IL-10 presentes en nuestro estudio, coincidieron con los valorados por Hsu y cols.(105), quienes también encontraron niveles elevados de IL-4 en pacientes con endometriosis que atribuyeron a una acción supresora por parte de esta citoquina sobre la citotoxicidad

mediada por células T, lo que permitiría el establecimiento y el crecimiento del endometrio ectópico en la cavidad peritoneal.

Actualmente se dice que la endometriosis es una enfermedad “inflamatoria” pero con un perfil de citoquinas Th2 (antiinflamatorias)(106). Es probable que el tipo de citoquinas predominante dependa del estadio de la enfermedad, ya que –como ya mencionamos– cuando las lesiones son más activas, los macrófagos están más activados, mientras que cuando la enfermedad se hace crónica, la actividad inflamatoria peritoneal disminuye.

IL-12: esta citoquina es producida por macrófagos y monocitos y regula la proliferación y citotoxicidad de las células NK. Asimismo, estimula la secreción de varias citoquinas. Se ha demostrado su presencia en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis y normales(107). En particular, se ha observado que la concentración de la subunidad p40 de la IL-12 estaría muy aumentada en las pacientes con endometriosis. Esta subunidad inhibe la actividad de las células NK y disminuye los receptores de IL-12 en estas células(108).

VEGF: se demostró que los implantes endometrióticos presentan un mecanismo de neovascularización mediado por el VEGF; se han encontrado altos niveles de esta citoquina en el líquido peritoneal de pacientes con esta enfermedad(109,110). Tanto el tejido endometriótico como los macrófagos peritoneales estarían produciendo VEGF en estas pacientes(111,112). Además el VEGF es estimulado por IL-1 y ambas citoquinas son promitogénicas y antiapoptóticas, por lo que favorecerían el crecimiento, la vascularización y la supervivencia del tejido endometrial ectópico(113).

Estrógenos y respuesta inmunológica

Es un hecho conocido que los esteroides sexuales actúan sobre el sistema inmunológico(114). Se ha demostrado que tanto los estrógenos como los andrógenos inhiben la proliferación y aumentan la apoptosis de LT de manera dosis y tiempo-dependiente. Además, la progesterona aumenta la apoptosis tanto de LT como de LB(115,116).

Asimismo, las mujeres presentan un perfil de citoquinas Th2(117). Burger y Dayer(118) han sugerido que el estradiol inhibe la producción y liberación de las citoquinas de tipo Th1 (IFN γ y IL-2) mientras que la testosterona inhibe las citoquinas de tipo Th2 (IL-4). También se ha visto que en mujeres durante la fase luteínica (días 6-9 posterior al pico de LH) aumenta la respuesta de tipo Th2(119).

Como se mencionó, la endometriosis es una enfermedad estrógeno-dependiente y en nuestras evaluaciones hemos corroborado altos niveles de E₂ en el líquido peritoneal de estas pacientes. El aumento en los niveles

de E₂ estaría favorecido por la producción autocrina por parte del endometrio ectópico(120). Este esteroide favorecería no sólo la proliferación del tejido endometrial, sino que inhibiría el ataque por parte del sistema inmunológico(121,122).

En una sección previa se ha comentado el efecto de los estrógenos sobre los macrófagos peritoneales.

Además, existe una relación inversa entre niveles de E₂ y disminución de la actividad de NK(123-125). Luego del tratamiento con agonistas de GnRH aumenta el número y la actividad de NK pero no se sabe si por acción directa o por la disminución de E₂(126).

Una recopilación realizada por Straub(122) muestra cómo los estrógenos actúan sobre las distintas subpoblaciones de linfocitos T y particularmente cómo su acción sobre los LTh17 y LTreg favorecen el desarrollo de una inflamación crónica. Asimismo, los estrógenos afectan la actividad de células NK, la producción de anticuerpos y la liberación de citoquinas. En la Figura 2 se esquematiza el efecto sobre distintas células inmunocompetentes de niveles altos de estradiol (semejantes a los observados en la preñez) y los niveles bajos (semejantes a los hallados en la posmenopausia).

Conclusiones finales

En las pacientes con endometriosis existen evidentes alteraciones inmunológicas que podrían ser causa o consecuencia de la presencia de tejido endometrial ectópico y del incremento de los niveles de estrógenos en la cavidad peritoneal.

Las CD y la presentación antigénica a cargo de estas células se hallan disminuidas. La población

de macrófagos peritoneales está aumentada con respecto a las mujeres normales al mismo tiempo que existe un incremento en la producción de IL-1, VEGF, PGE₂ y liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que favorece la proliferación y angiogénesis de los implantes endometriósicos y el establecimiento de una inflamación crónica. Estas células también tienen disminuida su capacidad de presentar antígenos a los LT.

Estas alteraciones en la población macrófagica podrían deberse al aumento de E₂ en el líquido peritoneal observado en pacientes con endometriosis, sumado al hecho de que los propios macrófagos poseen aromataasa P450, por lo que podrían tener una producción autocrina de estrógenos.

Asimismo, tanto los estrógenos como otros factores solubles tales como PP14, HLA-Gs y citoquinas de tipo Th₂ inducirían una marcada disminución en la actividad de células NK y LT citotóxicos. El incremento de LTreg junto con la expresión Gal-1 y HLA de tipo I no clásicos por parte del tejido endometrial ectópico son otros factores inhibitorios de la citotoxicidad.

Si bien se trata de una enfermedad inflamatoria, en el líquido peritoneal de las pacientes con endometriosis predominan las citoquinas de tipo Th2 que favorecen la tolerancia inmunológica hacia los implantes.

Finalmente, existiría un aumento de la población de LB1 que sería responsable del aumento de anticuerpos de tipo IgM observado en muchas pacientes con endometriosis. Todas estas alteraciones se resumen y esquematizan en la Figura 3.

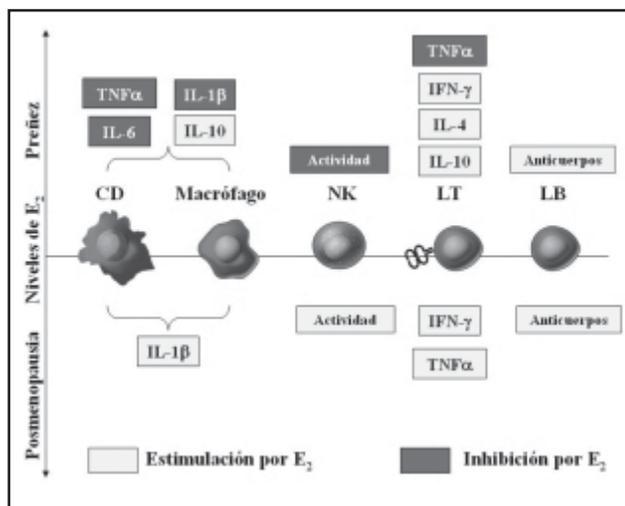


Figura 2. Efecto de los estrógenos sobre las distintas subpoblaciones leucocitarias y sus productos (basado en el esquema publicado por Straub, 2007).

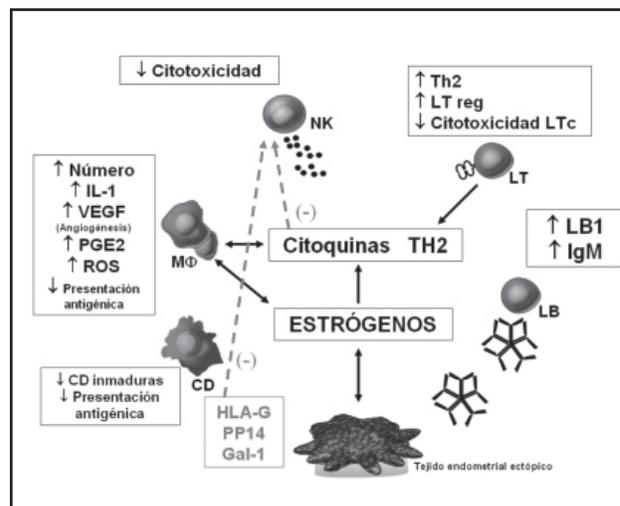


Figura 3. Esquema de las alteraciones inmunológicas presentes en la cavidad peritoneal de las pacientes con endometriosis.

Referencias

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364:1789-99.
2. Alvarez P, Chen X, Hendrich J, et al. Ectopic uterine tissue as a chronic pain generator. *Neuroscience*. 2012;225:269-82.
3. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011;96:366-73.
4. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997;24:235-58.
5. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364:1789-99.
6. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;14:422-69.
7. Liu DT, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986;93:859-62.
8. Braun DP, Dmowski WP. Endometriosis: abnormal endometrium and dysfunctional immune response. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1998;10:365-9.
9. Dmowski WP, Ding J, Shen J, Rana N, Fernandez BB, Braun DP. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. *Hum Reprod*. 2001;16:1802-8.
10. Meresman GF, Vighi S, Buquet RA, Contreras-Ortiz O, Tesone M, Rumi LS. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2000;74:760-6.
11. Tariverdian N, Siedentopf F, Rucke M, et al. Intraperitoneal immune cell status in infertile women with and without endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2009;80:80-90.
12. Schulke L, Berbic M, Manconi F, Tokushige N, Markham R, Fraser IS. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;24:1695-703.
13. Fainaru O, Adini A, Benny O, et al. Dendritic cells support angiogenesis and promote lesion growth in a murine model of endometriosis. *FASEB J*. 2008;22:522-9.
14. Coronato S, Laguens GE, Spinelli OM, Salas MA, Di Girolamo W. Dendritic cells and their role in pathology. *Medicina (Bs. As.)*. 1998;58:209-18.
15. Na YJ, Jin JO, Lee MS, Song MG, Lee KS, Kwak JY. Peritoneal fluid from endometriosis patients switches differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. *J Reprod Immunol*. 2008;77:63-74.
16. Raiter-Tenenbaum A, Barañao RI, Etchepareborda JJ, Meresman GF, Rumi LS. Functional and phenotypic alterations in peritoneal macrophages from patients with early and advanced endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 1998;261:147-57.
17. Tenenbaum A, Barañao RI, Etchepareborda JJ, Lavarello M, Keserü E, Rumi LS. Functional alterations of peritoneal macrophages in patients with mild endometriosis. In: Rodríguez Armas, ed. *Fertility and Sterility. Progress in Research and Practice*. Parthenon Publications, 1994; pp. 112-8.
18. Yamamoto Y, Maeda N, Izumiya C, et al. Decreased human leukocyte antigen-DR expression in the lipid raft by peritoneal macrophages from women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2007.
19. Kusume T, Maeda N, Izumiya C, et al. Human leukocyte antigen expression by peritoneal macrophages from women with pelvic endometriosis is depressed but coordinated with costimulatory molecule expression. *Fertil Steril*. 2005;83 Suppl 1:1232-40.
20. Lee KS, Baek DW, Kim KH, et al. IL-10-dependent down-regulation of MHC class II expression level on monocytes by peritoneal fluid from endometriosis patients. *Int Immunopharmacol*. 2005;5:1699-712.
21. Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohi J, Simon C. The follicular and endocrine environment in women with endometriosis: local and systemic cytokine production. *Fertil Steril*. 1998;70:425-31.
22. Barañao RI, Tenenbaum A, Meresman GF, Rumi LS. Murine peritoneal macrophages in syngeneic and allogeneic pregnancies. *Theriogenology*. 1996;46:1257-66.
23. Barañao RI, Tenenbaum A, Sales ME, Rumi LS. Functional alterations of murine peritoneal macrophages during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1992;27:82-6.
24. Barañao RI, Tenenbaum A, Rumi LS. Effects of sexual steroid hormones on the functionality of murine peritoneal macrophages. *Steroids*. 1991;56:481-5.
25. Tenenbaum A, Barañao RI, Etchepareborda JJ, Lavarello M, Keserü E, Rumi LS. Alteraciones en macrófagos peritoneales de pacientes con endometriosis y su relación con los niveles estrogénicos. *Medicina (Bs. As.)*. 1992;52:452-3.
26. Bulun SE, Fang Z, Imir G, et al. Aromatase and endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2004;22:45-50.
27. Schmidt M, Naumann H, Weidler C, Schellenberg M, Anders S, Straub RH. Inflammation and sex hormone metabolism. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1069:236-46.
28. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003;86:225-30.
29. Montagna P, Capellino S, Villaggio B, et al. Peritoneal fluid macrophages in endometriosis: correlation between the expression of estrogen receptors and inflammation. *Fertil Steril*. 2008;90:156-64.
30. Capellino S, Montagna P, Villaggio B, et al. Role of estrogens in inflammatory response: expression of estrogen receptors in peritoneal fluid macrophages from endometriosis. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1069:263-7.
31. Hong M, Zhu Q. Macrophages are activated by 17beta-estradiol: possible permission role in endometriosis. *Exp Toxicol Pathol*. 2004;55:385-91.
32. Sharpe-Timms KL, Ricke EA, Piva M, Horowitz GM. Differential expression and localization of de-novo synthesized endometriotic haptoglobin in endometrium and endometriotic lesions. *Hum Reprod*. 2000;15:2180-5.
33. Sharpe-Timms KL, Piva M, Ricke EA, Surewicz K, Zhang YL, Zimmer RL. Endometriotic lesions synthesize and secrete a haptoglobin-like protein. *Biol Reprod*. 1998;58:988-94.

34. Tenenbaum A, Barañao RI, Meresman GF, Etchepareborda JJ, Lavarello M, Rumi LS. Evaluación de los niveles de prostaglandina E2 en fluido peritoneal y macrófagos peritoneales de pacientes con endometriosis. Abstract Book of the VII Argentine Congress of Fertility and Sterility. 1993;43 (abstr).
35. Wu MH, Sun HS, Lin CC, et al. Distinct mechanisms regulate cyclooxygenase-1 and -2 in peritoneal macrophages of women with and without endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2002;8:1103-10.
36. Neeb L, Hellen P, Boehnke C, et al. IL-1beta stimulates COX-2 dependent PGE(2) synthesis and CGRP release in rat trigeminal ganglia cells. *PLoS.One.* 2011;6:e17360.
37. Attar E, Tokunaga H, Imir G, et al. Prostaglandin E2 via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:623-31.
38. Bulun SE, Gurates B, Fang Z, et al. Mechanisms of excessive estrogen formation in endometriosis. *J Reprod Immunol.* 2002;55:21-33.
39. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 2008;90:247-57.
40. Bulun SE, Gurates B, Fang Z, et al. Mechanisms of excessive estrogen formation in endometriosis. *J Reprod Immunol.* 2002;55:21-33.
41. Berbic M, Schulke L, Markham R, Tokushige N, Russell P, Fraser IS. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. *Hum Reprod.* 2009;24:325-32.
42. Alvarez P, Chen X, Hendrich J, et al. Ectopic uterine tissue as a chronic pain generator. *Neuroscience.* 2012;225:269-82.
43. Tran LV, Tokushige N, Berbic M, Markham R, Fraser IS. Macrophages and nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Hum Reprod.* 2009;24:835-41.
44. Barcz E, Kaminski P, Marianowski L. VEGF concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Ginekol Pol.* 2001;72:442-8.
45. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod.* 1998;13:1686-90.
46. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Smith SK. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 1996;11:220-3.
47. Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol.* 2002;23:549-55.
48. Martinez FO, Sica A, Mantovani A, Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci.* 2008;13:453-61.
49. Capobianco A, Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Front Immunol.* 2013;4:9.
50. Bacci M, Capobianco A, Monno A, et al. Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease. *Am J Pathol.* 2009;175:547-56.
51. Vigano P, Vercellini P, Di Blasio AM, Colombo A, Candiani GB, Vignali M. Deficient antiendometrium lymphocyte-mediated cytotoxicity in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 1991;56:894-9.
52. Dmowski WP, Braun DP. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:245-63.
53. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes is decreased in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1992;58:290-5.
54. Kanzaki H, Wang HS, Kariya M, Mori T. Suppression of natural killer cell activity by sera from patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:257-61.
55. Somigliana E, Vigano P, Gaffuri B, et al. Modulation of NK cell lytic function by endometrial secretory factors: potential role in endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1996;36:295-300.
56. Garzetti GG, Ciavattini A, Provinciali M, Fabris N, Cignitti M, Romanini C. Natural killer cell activity in endometriosis: correlation between serum estradiol levels and cytotoxicity. *Obstet Gynecol.* 1993;81:665-8.
57. Provinciali M, Di Stefano G, Muzzioli M, Garzetti GG, Ciavattini A, Fabris N. Relationship between 17-beta-estradiol and prolactin in the regulation of natural killer cell activity during progression of endometriosis. *J Endocrinol Invest.* 1995;18:645-52.
58. Sikora J, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Role of natural killer cell activity in the pathogenesis of endometriosis. *Curr Med Chem.* 2011;18:200-8.
59. Maeda N, Izumiya C, Taniguchi K, Matsushima S, Fukaya T. Role of NK cells and HLA-G in endometriosis. *Front Biosci (Schol Ed).* 2012;4:1568-81.
60. Koninckx PR, Riittinen L, Seppala M, Cornillie FJ. CA-125 and placental protein 14 concentrations in plasma and peritoneal fluid of women with deeply infiltrating pelvic endometriosis. *Fertil Steril.* 1992;57:523-30.
61. Meola J, Dentillo DB, Rosa e Silva JC, et al. Glycodelin expression in the endometrium of healthy women and in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2009;91:1676-80.
62. Baston JI, Ricci A, Bilotas M, et al. Galectin-1 expression in stroma of lesions and endometrium from patients with endometriosis. *Biocell.* 2011;35:A296.
63. Gleicher N, Dmowski WP, Siegel I, et al. Lymphocyte subsets in endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1984;63:463-6.
64. Badawy SZ, Cuenca V, Marshall L, Munchback R, Rinas AC, Coble DA. Cellular components in peritoneal fluid in infertile patients with and without endometriosis. *Fertil Steril.* 1984;42:704-8.
65. Dmowski WP, Gebel HM, Braun DP. The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1994;159:7-14.
66. Hill JA, Anderson DJ. Lymphocyte activity in the presence of peritoneal fluid from fertile women and infertile women with and without endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:861-4.

67. Gilmore SM, Aksel S, Hoff C, Peterson RD. In vitro lymphocyte activity in women with endometriosis--an altered immune response? *Fertil Steril.* 1992;58:1148-52.
68. Melioli G, Semino C, Semino A, Venturini PL, Ragni N. Recombinant interleukin-2 corrects in vitro the immunological defect of endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1993;30:218-27.
69. Selam B, Kayisli UA, Akbas GE, Basar M, Arici A. Regulation of FAS ligand expression by chemokine ligand 2 in human endometrial cells. *Biol Reprod.* 2006;75:203-9.
70. Ho HN, Wu MY, Chao KH, Chen CD, Chen SU, Yang YS. Peritoneal interleukin-10 increases with decrease in activated CD4+ T lymphocytes in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 1997;12:2528-33.
71. Szylo K, Tchorzewski H, Banasik M, Glowacka E, Lewkowicz P, Kamer-Bartosinska A. The involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of endometriotic tissues overgrowth in women with endometriosis. *Mediators Inflamm.* 2003;12:131-8.
72. Osuga Y, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Yoshino O, Taketani Y. Lymphocytes in endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2011;65:1-10.
73. Hirata T, Osuga Y, Hamasaki K, et al. Interleukin (IL)-17A stimulates IL-8 secretion, cyclooxygenase-2 expression, and cell proliferation of endometriotic stromal cells. *Endocrinology.* 2008;149:1260-7.
74. Velasco I, Acien P, Campos A, Acien MI, Ruiz-Macia E. Interleukin-6 and other soluble factors in peritoneal fluid and endometriomas and their relation to pain and aromatase expression. *J Reprod Immunol.* 2010;84:199-205.
75. Berbic M, Hey-Cunningham AJ, Ng C, et al. The role of Foxp3+ regulatory T-cells in endometriosis: a potential controlling mechanism for a complex, chronic immunological condition. *Hum Reprod.* 2010;25:900-7.
76. Berbic M, Fraser IS. Regulatory T cells and other leukocytes in the pathogenesis of endometriosis. *J Reprod Immunol.* 2011;88:149-55.
77. Weed JC, Arquembourg PC. Endometriosis: can it produce an autoimmune response resulting in infertility? *Clin Obstet Gynecol.* 1980;23:885-93.
78. Gleicher N, el Roeiy A, Confino E, Friberg J. Is endometriosis an autoimmune disease? *Obstet Gynecol.* 1987;70:115-22.
79. Gleicher N. Autoantibodies in endometriosis--epiphenomenon? *Fertil Steril.* 1990;54:543-4.
80. Gleicher N, Pratt D. Abnormal (auto)immunity and endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 1993;40 Suppl:S21-S27.
81. Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2003;50:48-59.
82. Olovsson M. Immunological aspects of endometriosis: an update. *Am J Reprod Immunol.* 2011;66 Suppl 1:101-4.
83. Hever A, Roth RB, Hevezi P, et al. Human endometriosis is associated with plasma cells and overexpression of B lymphocyte stimulator. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:12451-6.
84. Startseva NV. Clinical immunological aspects of genital endometriosis. *Akush Ginekol (Mosk).* 1980;23-6.
85. Gagne D, Rivard M, Page M, Shazand K, Hugo P, Gosselin D. Blood leukocyte subsets are modulated in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 2003;80:43-53.
86. Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2003;50:48-59.
87. Poncin S, Lengele B, Colin IM, Gerard AC. Differential interactions between Th1/Th2, Th1/Th3, and Th2/Th3 cytokines in the regulation of thyroperoxidase and dual oxidase expression, and of thyroglobulin secretion in thyrocytes in vitro. *Endocrinology.* 2008;149:1534-42.
88. Raghupathy R. Pregnancy: success and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm. *Semin Immunol.* 2001;13:219-27.
89. Hill JA, Anderson DJ. Lymphocyte activity in the presence of peritoneal fluid from fertile women and infertile women with and without endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:861-4.
90. Fakih H, Baggett B, Holtz G, Tsang KY, Lee JC, Williamson HO. Interleukin-1: a possible role in the infertility associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 1987;47:213-7.
91. Taketani Y, Kuo TM, Mizuno M. Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:265-70.
92. Tsudo T, Harada T, Iwabe T, et al. Altered gene expression and secretion of interleukin-6 in stromal cells derived from endometriotic tissues. *Fertil Steril.* 2000;73:205-11.
93. Martinez S, Garrido N, Coperias JL, et al. Serum interleukin-6 levels are elevated in women with minimal-mild endometriosis. *Hum Reprod.* 2007;22:836-42.
94. Arici A, Head JR, MacDonald PC, Casey ML. Regulation of interleukin-8 gene expression in human endometrial cells in culture. *Mol Cell Endocrinol.* 1993;94:195-204.
95. Arici A, Seli E, Senturk LM, Gutierrez LS, Oral E, Taylor HS. Interleukin-8 in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1783-7.
96. Arici A, Seli E, Zeyneloglu HB, Senturk LM, Oral E, Olive DL. Interleukin-8 induces proliferation of endometrial stromal cells: a potential autocrine growth factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1201-5.
97. Arici A, Tazuke SI, Attar E, Kliman HJ, Olive DL. Interleukin-8 concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis and modulation of interleukin-8 expression in human mesothelial cells. *Mol Hum Reprod.* 1996;2:40-5.
98. Iwabe T, Harada T, Tsudo T, Tanikawa M, Onohara Y, Terakawa N. Pathogenetic significance of increased levels of interleukin-8 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 1998;69:924-30.
99. Garcia-Velasco JA, Arici A. Interleukin-8 stimulates the adhesion of endometrial stromal cells to fibronectin. *Fertil Steril.* 1999;72:336-40.
100. Arici A. Local cytokines in endometrial tissue: the role of interleukin-8 in the pathogenesis of endometriosis. *Ann NY Acad Sci.* 2002;955:101-9.
101. Mulayim N, Savlu A, Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli UA, Arici A. Regulation of endometrial stromal cell matrix metalloproteinase activity and invasiveness by interleu-

- kin-8. *Fertil Steril*. 2004;81 Suppl 1:904-11.
102. Punnonen J, Teisala K, Ranta H, Bennett B, Punnonen R. Increased levels of interleukin-6 and interleukin-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:1522-6.
103. Ho HN, Wu MY, Chao KH, Chen CD, Chen SU, Yang YS. Peritoneal interleukin-10 increases with decrease in activated CD4+ T lymphocytes in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 1997;12:2528-33.
104. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol*. 1991;147:3815-22.
105. Hsu CC, Yang BC, Wu MH, Huang KE. Enhanced interleukin-4 expression in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;67:1059-64.
106. Podgaec S, Abrao MS, Dias JA, Jr., Rizzo LV, de Oliveira RM, Baracat EC. Endometriosis: an inflammatory disease with a Th2 immune response component. *Hum Reprod*. 2007;22:1373-9.
107. Zeyneloglu HB, Senturk LM, Seli E, Bahtiyar OM, Olive DL, Arici A. The peritoneal fluid levels of interleukin-12 in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 1998;39:152-6.
108. Mazzeo D, Vigano P, Di Blasio AM, Sinigaglia F, Vignali M, Panina-Bordignon P. Interleukin-12 and its free p40 subunit regulate immune recognition of endometrial cells: potential role in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:911-6.
109. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Smith SK. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 1996;11:220-3.
110. Barcz E, Kaminski P, Marianowski L. VEGF concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Ginekol Pol*. 2001;72:442-8.
111. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Smith SK. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 1996;11:220-3.
112. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod*. 1998;13:1686-90.
113. Bilotas M, Meresman G, Buquet R, Sueldo C, Barañao RI. Effect of vascular endothelial growth factor and interleukin-1beta on apoptosis in endometrial cell cultures from patients with endometriosis and controls. *J Reprod Immunol*. 2010;84:193-8.
114. Barañao RI. Hormonas sexuales y respuesta inmunológica. *Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva*. 2009;XVI:20-30.
115. McMurray RW. Sex hormones in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Front Biosci*. 2001;6:E193-E206.
116. McMurray RW, Suwannaroj S, Ndebele K, Jenkins JK. Differential effects of sex steroids on T and B cells: modulation of cell cycle phase distribution, apoptosis and bcl-2 protein levels. *Pathobiology*. 2001;69:44-58.
117. Giltay EJ, Fonk JC, von Blomberg BM, Drexhage HA, Schalkwijk C, Gooren LJ. In vivo effects of sex steroids on lymphocyte responsiveness and immunoglobulin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1648-57.
118. Burger D, Dayer JM. Cytokines, acute-phase proteins, and hormones: IL-1 and TNF-alpha production in contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *Ann NY Acad Sci*. 2002;966:464-73.
119. Giron-Gonzalez JA, Moral FJ, Elvira J, et al. Consistent production of a higher TH1:TH2 cytokine ratio by stimulated T cells in men compared with women. *Eur J Endocrinol*. 2000;143:31-6.
120. Bulun SE, Gurates B, Fang Z, et al. Mechanisms of excessive estrogen formation in endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2002;55:21-33.
121. Ferguson MM, McDonald FG. Oestrogen as an inhibitor of human NK cell cytotoxicity. *FEBS Lett*. 1985;191:145-8.
122. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*. 2007;28:521-74.
123. Garzetti GG, Ciavattini A, Provinciali M, Fabris N, Cignitti M, Romanini C. Natural killer cell activity in endometriosis: correlation between serum estradiol levels and cytotoxicity. *Obstet Gynecol*. 1993;81:665-8.
124. Garzetti GG, Ciavattini A, Provinciali M, Muzzioli M, Di Stefano G, Fabris N. Natural killer activity in stage III and IV endometriosis: impaired cytotoxicity and retained lymphokine responsiveness of natural killer cells. *Gynecol Endocrinol*. 1995;9:125-30.
125. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;96:21-34.
126. Garzetti GG, Ciavattini A, Provinciali M, Muzzioli M, Di Stefano G, Fabris N. Natural cytotoxicity and GnRH agonist administration in advanced endometriosis: positive modulation on natural killer activity. *Obstet Gynecol*. 1996;88:234-40.