



Eje útero-quimiocina-cerebro y dolor en el Síntoma Cíclico Asociado a la Menstruación.

Juana Lafaja 1, Melisa Gómez 2, José Manuel González 3, Irene Aterido 4,
Segundo Jiménez 5, Ana Peiró 6.

1. NG clínicas. Unidad de Ginecología Integrativa y sexología. Programa de doctorado en Instituto de Bioingeniería Universidad Miguel Hernández, Elche. jlafaja@ngclinicas.com; juanalafaja@gmail.com; juana.lafaja@goumh.umh.es. 2. Técnicos de Investigación de PMDD Group.: 3. Laboratorio CIBERehd Hospital General Universitario Dr. Balmis. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). Universidad Miguel Hernández Elche en Departamento de Salud (Farmacología, Pediatría y Química Orgánica): 4. "Meduelelaregla". Integración social y divulgación sexológica.: 5. Servicio de enfermería de Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elda. Departamento de Enfermería en Universidad de Alicante (Facultad de Ciencias de la Salud): 6. Neurofarmacología del dolor y diversidad funcional (NED), Instituto de Investigaciones Sanitarias y Biomédicas de Alicante (ISABIAL). Universidad Miguel Hernández, Elche. Departamento de Salud Alicante- Hospital General, 03010 Alicante, España.

Introducción:

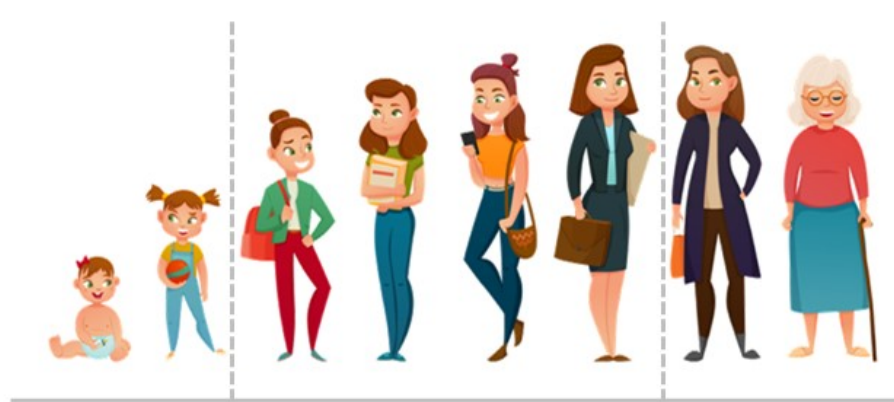
El dolor lumbopélvico cíclico de origen visceral que genera el útero aun cuando no haya un diagnóstico de enfermedad uterina, o el dolor de cualquier otra localización que surge en relación con el ciclo menstrual (migraña/cefalea catamenial, mastalgia, alodinia y dolor musculoesquelético), está infraestimado, en parte, por desconocimiento de los mecanismos etiopatogénicos que subyacen, y por otro lado porque en el ideario médico el útero "no duele". Por todo esto, el dolor uterino sin filiar no recibe suficiente atención médica.

El eje útero- quimiocina-cerebro (1) recientemente descrito, es un modelo explicativo integrado entre la clínica y nuevos biomarcadores, que pone en evidencia como la inflamación local uterina que se traduce en la producción endometrial de **quimiocinas** (citoquinas quimioatrayentes) a lo largo de todo el ciclo, está detrás de los **síntomas asociados a la menstruación** (acrónimo **MCAS**). El aumento de la liberación de quimiocinas desde el útero crea un entorno de **mayor sensibilidad al dolor y neuro inflamación**. El **MCAS** también se asocia a una respuesta desregulada frente a las bacterias Gram negativas del intestino por parte de la Ig A (1). Sabemos que hay un patrón cíclico del sistema inmune mediado por hormonas.

Hasta el momento, hemos manejado conceptos clínicos, siendo el **Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM)** y el **Síndrome Premenstrual Severo (SPM)** dos condiciones cíclicas caracterizadas por síntomas psiquiátricos, conductuales y físicos en la fase lútea que afecta al **2-5%** y el **20%**, respectivamente de las mujeres en edad fértil (2). La severidad de los síntomas interfiere en la vida normal de la mujer en todas las esferas: laboral/económica, socioafectiva y sexual/reproductiva. El dolor abdominopélvico es un síntoma común en mujeres con SPM y TDPM que no queda recogido en los cuestionarios de cribado y diagnóstico de estos trastornos. Los trastornos premenstruales tienen base endocrina pero también se han relacionado con infecciones del propio aparato genital (3) y un ambiente inflamatorio sistémico (4)

En definitiva, **existe un creciente interés científico en la posible relación de los trastornos premenstruales y el MCAS con respuestas inmunoinflamatorias exageradas moduladas por hormonas (1,4).**

Edad	Millones de Mujeres (Mundo - Abril 2024)
100+ años	0,6
95 - 99 años	3,7
90 - 94 años	13,4
85 - 89 años	31,3
80 - 84 años	53,0
75 - 79 años	83,3
70 - 74 años	123,9
65 - 69 años	154,6
60 - 64 años	181,2
55 - 59 años	212,7
50 - 54 años	232,6
45 - 49 años	236,7
40 - 44 años	233,0
35 - 39 años	228,2
30 - 34 años	232,4
25 - 29 años	237,5
20 - 24 años	236,2
15 - 19 años	311,2
10 - 14 años	327,1
5 - 9 años	329,4
0 - 4 años	317,9



El PMDD afecta hasta un 5% de las mujeres en edad fértil en el mundo según la OMS, **110 millones** de mujeres. Las mujeres tienen entre **30-40 años** de vida fértil y pasan de media, **2.000 días** con la menstruación

Hipótesis y objetivos

No existen instrumentos de cribado clínico validados de los trastornos premenstruales en lengua española. Validar un cuestionario de cribado como es el **PSST (Premenstrual symptoms screening tool)** (2) será imprescindible para realizar publicaciones indexadas. Por otro lado, pondrá el foco científico y social de este trastorno tan común en la mujer en población española y permitirá abrir nuevas líneas de investigación en la población española.

La segunda hipótesis que barajamos es que existe una asociación entre los procesos inflamatorios que ocurren en el útero, en parte motivados por una disbiosis del aparato genital y los síntomas asociados a la menstruación (MCAS) y el TDPM/TPM severo.

Referencias Bibliográficas

- Roomruangwong C, Sirivichayakul S, Carvalho AF, Maes M. The uterine-chemokine-brain axis: menstrual cycle-associated symptoms (MCAS) are partly mediated by CCL2, CCL5, CCL11, CXCL8 and CXCL10. *J Affect Disord* [Internet]. 2020;269:85-93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.033>
- Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Arch Womens Ment Health* [Internet]. 2003;6(3):203-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00737-003-0018-4>
- Doyle, C., Swain, W.A., Ewald, H.A.S. et al. Sexually Transmitted Pathogens, Depression, and Other Manifestations Associated with Premenstrual Syndrome. *Hum Nat* 26, 277-291 (2015). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12110-015-9238-3>
- Bertone-Johnson ER, Ronnenberg AG, Houghton SC, Nobles C, Zagarin SE, Takashima-Uebelhoer BB, et al. Association of inflammation markers with menstrual symptom severity and premenstrual syndrome in young women. *Hum Reprod* [Internet]. 2014;29(9):1987-94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deu170>

Material y Métodos

El estudio que se va a realizar en el contexto de una tesis doctoral en la población de la Comunidad Valenciana y se compone de varias fases:

1/ Validación al castellano mediante encuesta de una herramienta clínica de cribado para la selección de pacientes con TDPM/SPM severo, el PSST (Premenstrual Symptoms Screening Tool). La encuesta está disponible a través de un código QR y se utilizará el software **REDCap** (<https://www.project-redcap.org/>) que se distribuirá desde los Centros de Atención primaria y Planificación Familiar de la Comunidad Valenciana. Se ha dado de alta una colección de muestras en Biobanco-ISABIAL (código **DISFEM**).

Trastorno Disfórico Premenstrual: innovación a través de un diagnóstico personalizado

Tus respuestas nos ayudarán a mejorar la vida de muchas chicas y mujeres.

<https://redcap.isabial.com/surveys/>
Código: TJFDERDYP

PMDD Foundation, UNIVERSITAT Miguel Hernández, ISABIAL INSTITUTO DE INVESTIGACION SANITARIA Y BIOMÉDICA DE ALICANTE

2/ Estudio piloto para búsqueda de biomarcadores de casos/controles en 50 mujeres reclutadas desde el cuestionario PSST y entrevista clínica personal para detectar 25 fenotipos sin síntomas asociados al ciclo y 25 fenotipos con altas puntuaciones en el PSST y marcado número de síntomas de la esfera física incluido el dolor pélvico/dismenorrea/migraña/dolor sexual/dolor articular/muscular/alodinia, y de la esfera psiquiátrica. A cada paciente se le realizarán estudios de:

- Estudio cervicovaginal: toma de exudado mediante cepillado cervical
 - Microbiota cervicovaginal mediante secuenciación masiva ("16S Metagenomic Sequencing Library Preparation",
- Estudio de endometrio: mediante biopsia de endometrio con cánula de Cornier
 - Microbiota endometrial mediante secuenciación masiva ("16S Metagenomic Sequencing Library Preparation"
 - Quimionas: CCL2, CCL5 (RANTES), CCL10, CXCL8 (IL8), CXCL9, CXCL10 (IP10)
 - Citoquinas: IL-12p70, TNF α , IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-10
 - Inmunohistoquímica: CD 138, Treg, Inflamasoma NLRP-3 (el inflamasoma puede analizarse también mediante Western blot y/o por qPCR)

Conclusiones

- Es necesario tener **instrumentos clínicos** validados en español para el despistaje y diagnóstico del TDPM/SPM severo. La falta de diagnósticos retrasa el tratamiento de las pacientes y agrava los cuadros clínicos
- Se precisan **biomarcadores** que puedan ser utilizados para reducir los falsos negativos clínicos y hacer diagnósticos diferenciales del TDPM/SPM y el MCAS con otros trastornos
- Es preciso ahondar en la **etiopatogenia inflamatoria/infecciosa** del TDPM/SPM severo ya que en nuestra experiencia se asocia de forma significativa a cuadros de **dolor pélvico cíclico crónico en la mujer**.

Financiación

Este proyecto de investigación cuenta con el apoyo profesional y financiero de **PMDD Foundation**, con sedes en Miami (EE. UU.) y en Barcelona (España), dirigida por el Sr. **David Zaragoza** (davidzaragozaalfonso@gmail.com). La fundación tiene como objetivo principal promover la investigación y la divulgación de los Trastornos Premenstruales Severos, el Trastorno Disfórico Premenstrual y cualquier síntoma asociado al síndrome premenstrual (MCAS), especialmente aquellos que afectan la salud mental de las mujeres. Agradecemos sinceramente su contribución y compromiso con esta importante causa.

Entidades Participantes

