

ASMA Y MENOPAUSIA

A. Cosano Povedano.

Servicio de Neumología-Hospital U. Reina Sofía. Córdoba

Diversos estudios epidemiológicos⁽¹⁻³⁾ han mostrado cambios en la incidencia del asma bronquial en relación al sexo.

Hasta los 10 años el asma es más frecuente en el varón, hasta en una relación 3:1 respecto a las hembras; entre los 12 y 14 años la relación queda igualada y en edades superiores la relación se hace favorable al sexo femenino. Del mismo modo, otros trabajos⁽⁴⁾ han mostrado también una mayor frecuencia de asmáticos de sexo femenino en los Servicios de Urgencias Hospitalarios. Nuestra propia casuística de los 6 meses últimos de 1991, ha mostrado en consulta externa una relación por sexos favorable a la mujer en 1:1, 73, es decir que parece haber un factor relacionado con el sexo, que ejerce su influencia en la incidencia de asma bronquial en la población general.

La influencia de factores endocrinos parece evidente en las modificaciones que sugre el asma en etapas peculiares del sexo femenino, como la menstruación, el embarazo o la menopausia.

La comprensión del ciclo hormonal sexual en la mujer, puede contribuir a explicar las diversas patologías relacionadas con las alteraciones de los niveles hormonales. De estas patologías las más estudiadas hasta ahora, además de las psicopatológicas, son las alteraciones del metabolismo del calcio, del metabolismo de los lípidos, la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica, pero cada vez se comprueba un mayor interés respecto a relaciones del asma con los ciclos menstruales o con el embarazo, siendo sin embargo muy escasos los estudios sobre la relación del asma con la menopausia.

Al comenzar el ciclo hormonal de la mujer⁽⁵⁾, tras la menstruación, se produce un aumento de la FSH que estimula el crecimiento folicular en el ovario. Poco a poco, aumentan los niveles de estrógenos producidos por el folículo, hasta un punto máximo inmediatamente antes de la ovulación. Paralelamente al aumento de los estrógenos, se produce una disminución en la producción de FSH, mientras hay un incremento paulatino de la LH, que se hace brusco a la mitad del ciclo, produciéndose la ovulación. Así

como la producción de FSH es frenada por la elevación de los estrógenos, en la segunda mitad del ciclo la LH es frenada por la elevación de progesterona producida en el cuerpo lúteo. La atresia de éste, 10-12 días después de la ovulación, origina una caídarápida del nivel de progesterona, mientras de una forma paralela, también ha descendido el nivel de estrógenos, con lo que se desencadena la menstruación, recomenzando de nuevo el ciclo.

Cuando se produce el embarazo, la supervivencia del cuerpo lúteo se prolonga por la aparición de un nuevo estímulo, la gonadotropina coriónica (HCG), que mantiene la producción de progesterona en dicho cuerpo lúteo hasta la 9^o- 10^o semana de gestación, momento en que su producción por la placenta está bien establecida.

En la menopausia, la progresiva atrofia ovárica origina undescenso en la producción de estrógenos y, naturalmente, de progesterona, por la ausencia de formación de cuerpos lúteos. Consecuentemente, por la ausencia del mecanismo de servoalimentación sobre la hipofisis, los niveles de gonadotropinas FSH y LH se elevan de forma muy apreciable, disminuyendo después lentamente en el transcurso de los años, pero permaneciendo siempre por encima de los valores existente en las épocas fértiles de la mujer.

Existen una gran cantidad de publicaciones⁽⁶⁻⁸⁾ sobre la influencia del ciclo menstrual en la evolución del asma bronquial que, aunque no concluyen de forma homogénea que la menstruación tiene efectos negativos sobre el asma, sí hay una amplia mayoría que apoya esta opinión. Hay diversas teorías para tratar de explicar esta circunstancia. Algunos autores⁽⁹⁾ han descrito casos de crisis graves de asma premenstrual, que sólo han respondido

a su prevención, utilizando regímenes de progesterona durante el ciclo menstrual, con lo cual parece que la progesterona actuaría relajando la musculatura lisa bronquial, como en realidad se conoce que actúa sobre el músculo liso del aparato digestivo, tracto genitourinario o árbol vascular. También se ha especulado con la posibilidad de, que los estrógenos incrementen el efecto relajante de las catecolaminas circulantes⁽¹⁰⁾, con lo que la caída de su nivel antes de la menstruación podría reducir la sensibilidad del músculo liso a dichas catecolaminas.

Finalmente, las prostaglandinas también juegan un papel significativo en las fases cíclicas del ovario y del útero⁽¹¹⁾, siendo responsables del síndrome premenstrual extra-respiratorio; sin embargo, en estudios in vitro, la síntesis de PGF2 α , que es un potente broncoconstrictor, es estimulado por un estrógeno, el 17 Beta-estradiol, habiéndose encontrado en el plasma variaciones de sus metabolitos de tipo cíclico y correlacionados con niveles estrogénicos del ciclo menstrual, concretamente picos en los metabolitos de la PGF2 α durante la ovulación y 2-4 días antes de la menstruación⁽¹²⁾, lo cual aparentemente coincide con el pico de incidencia de asma premenstrual descrito por diversos autores⁽⁶⁻⁸⁾; con esto es posible pensar que el aumento de los niveles de PGF2 α está relacionado con el incremento de incidencia de crisis asmáticas durante este período del ciclo menstrual. Durante el embarazo diversos estudios clínicos⁽¹³⁾ concluyen que aproximadamente un tercio de las mujeres mejoran, otro tercio permanecen estables y, finalmente, otro tercio empeoran.

Ciertas hormonas, particularmente la progesterona, tienen un papel determinante en la contractilidad del músculo liso uterino. La progesterona sérica aumenta durante el embarazo⁽¹⁴⁾ hasta casi cien veces por encima del nivel basal preconcepción, cayendo tras el parto de una forma acusadísima hasta niveles veinte veces por debajo de los preconcepción.

Durante la fase de ascenso de los niveles de progesterona en el embarazo, las propiedades contráctiles del músculo uterino disminuyen de forma drástica, pero justo antes del parto dichos niveles tienden a caer rápidamente, originándose un gran incremento de la contractilidad del útero.

Estudios in vitro sugieren que los estrógenos estimulan la formación de uniones GAP en el músculo liso y la progesterona la inhibe⁽¹⁵⁾, jugando esta última un papel dominante cuando ambas hormonas están presentes. Es sabido que durante el parto se incrementa la producción de prostaglandinas, siendo su síntesis a su vez controlada por hormonas: los estrógenos la estimulan, la progesterona la inhibe, pero, a su vez, las prostaglandinas influyen en la producción de hormonas esteroideas.

Los resultados de un estudio de provocación bronquial con metacolina en 26 asmáticas embarazadas, mostró que la media de la PC20 era significativamente mejor durante el segundo trimestre del embarazo que antes de la concepción, y que la media de medicación requerida era significativamente menor durante el tercer trimestre del embarazo⁽¹⁴⁾. Había además una fuerte relación entre la hiperreactividad bronquial (HRB) y los requerimientos de medicación, indicando que la mejoría de la HRB durante el embarazo se acompañaba de mejoría en el asma clínico. En este mismo estudio y en otro⁽¹⁶⁾, se comprueba un deterioro notable de la situación, en cuanto a síntomas y necesidades de medicación en el período post-parto.

El climaterio es la etapa de la vida en que la mujer pasa de la edad generativa al reposo reproductivo y hormonal del ovario. La menopausia es la consecuencia directa de la disminución de la función ovárica, que es incapaz de reaccionar a la estimulación gonadotrópica de la hipófisis.

El declinar de la función ovárica se acompaña de profundos cambios en la secreción hormonal; una de las consecuencias es la reducción acusada de la producción de estrógenos, con lo que con frecuencia no llega a producirse la ovulación, hasta la llegada definitiva de la menopausia. Con la ausencia de ovulación, los niveles de progesterona se encuentran en el margen inferior de la normalidad o, incluso, por debajo de dicho margen. Al

desaparecer el mecanismo de servoalimentación para la hipófisis, ésta produce cantidades cada vez mayores de FSH sobre todo y, en menos cuantía, de LH, sin obtener respuesta ovárica.

Esta situación hormonal y sus posibles consecuencias en la evolución del asma bronquial en el sexo femenino, o su responsabilidad en el debut de la enfermedad, ha llamado menos la atención de los investigadores que la menstruación o el embarazo; no obstante algunos autores⁽¹⁷⁾ han publicado la no rara forma de presentación de asma coincidiendo con la menopausia, generalmente con una clínica severa, precisando vigorosos tratamientos para su control.

Otros autores⁽¹⁸⁾ han estudiado el perfil hormonal en grupos de menopáusicas con asma, diferenciando dos grupos, uno con test cutáneos positivos y otro con negatividad de los mismos, encontrando en el grupo segundo unos niveles estrogénicos muy superiores a los del primero, e interpretando que dicho hiperestrogenismo puede haber contribuido a la aparición del asma, ya que podría causar un desbalance de la relación PGF/PGE que contribuye a la regulación del tono broncomotor. Por otra parte, la normalización de los niveles estrogénicos en ese grupo se acompañó de una remisión de la sintomatología clínica.

Finalmente, otros autores⁽¹⁹⁾ encuentran HRB en pacientes no asmáticas portadoras de miomas uterinos en un porcentaje elevado, concluyendo la posibilidad de asociación de una disfunción hormonal (hiperestrogenismo probablemente) con la presencia de hiperreactividad bronquial.

Nuestra impresión personal es que alrededor de la menopausia, o sea en la llamada perimenopausia, hay un agravamiento de la situación clínica de las mujeres asmáticas e incluso una elevación de la incidencia de nuevos casos en el sexo femenino.

Cuando se nos encargó la preparación de una ponencia sobre Avances en el Asma Bronquial, inmediatamente nos propusimos realizar un trabajo relacionado con el asma en la menopausia. Las dificultades para que en tan corto espacio de tiempo pudiéramos obtener una casuística suficiente, con la necesidad de estudiar niveles hormonales antes y después de la menopausia, nos hizo plantear el objeto de nuestro estudio sobre mujeres que, por patología orgánica, deberían ser sometidas a histerectomía con doble anexectomía, o sea, que pasarían de una situación hormonal normal a una menopausia quirúrgica brusca, con lo cual se darían las condiciones que se apuntan, por ejemplo, para el asma premestruar, pero de una forma más intensa y rápida.

Naturalmente, admitimos que estamos inmersos en la discusión, todavía no perfectamente delimitada, de que no existe correspondencia entre HRB y asma; sin embargo, debemos admitir que la HRB está presente en casi todos los asmáticos⁽²⁰⁻²¹⁾, y que aunque no todos los hiperreactivos son asmáticos, la presencia de HRB en pacientes menopáusicas puede abrir perspectivas, desconocidas por ahora, sobre si esta característica puede ser un paso previo a la presentación de un asma bronquial completamente establecido, si su presentación probable tiene relación con las alteraciones hormonales propias de esta situación y, si ésto fuera así, si la terapéutica sustitutiva podría frenar o prevenir la aparición de la enfermedad.

Con estas premisas, se estableció un protocolo con objeto de estudiar la aparición de HRB inespecífica en mujeres que iban a ser sometidas a castración quirúrgica, junto a histerectomía, en las cuales se iban a producir, por lo tanto, una caída brusca de los niveles hormonales y en las que se podría estudiar, con un momento de arranque conocido, su posible repercusión en la respuesta de la vía aérea.

Los casos se están obteniendo de la consulta externa del Servicio de Ginecología de nuestro propio Hospital, formando parte del grupo mujeres con niveles hormonales basales normales con indicación, por patología orgánica, de histerectomía con doble anexectomía, siendo criterios de exclusión patología broncopulmonar crónica previa, patología pulmonar aguda en las seis semanas anteriores, tabaquismo, cardiopatía, nefropatía y utilización de betabloqueantes.

Se constata la existencia de antecedentes atópicos personales o familiares, y se utiliza como criterio de exclusión, la presencia de obstrucción al flujo aéreo en la Espirometría basal.

Todas las pacientes son sometidas a un test de provocación bronquial inespecífico con metacolina, mediante el método standard abreviado de la normativa SEPAR, y a todas se le toman muestras de sangre para IgE y niveles hormonales de FSH, LH, E₂, progesterona y prolactina antes de procederse a la intervención quirúrgica, repitiéndose todos los controles al terminar el primero, segundo y cuarto trimestre tras la intervención, estando previsto su seguimiento a más largo plazo (semestral o anualmente).

El número de mujeres con criterios de inclusión intervenidas y con el primer control post intervención realizado, han sido sólo cinco por el escaso tiempo del que se ha dispuesto para su obtención, junto a las dificultades propias de las listas de espera quirúrgica de nuestros hospitales. Este reducido número de casos no permite un tratamiento estadístico de las variables obtenidas por ahora, pero esperamos que la ampliación futura de la base de datos, con un número suficiente de casos, sí permita obtener conclusiones.

De todos modos, la descripción de los resultados obtenidos hasta ahora puede dar lugar a algunas interpretaciones, por lo que paso a exponerlos. Los cambios en los niveles hormonales en el primer control tras la intervención quirúrgica son concordantes con la menopausia, con elevaciones importantes de gonadotropinas hipofisarias (FSH>30mu/ml) y reducción de estrógenos (E₂<30pgr/ml) y progesterona (Prg.<1ngr/ml).

Los resultados funcionales de la primera evaluación tras la menopausia quirúrgica no han mostrado variaciones en el FEV₁, ni con el test de provocación que entren en el rango de PD20; sin embargo, valorando que forman parte de un grupo de población sana, podría aceptarse, como indicador de una reactividad a tener en cuenta, una variación del FEV₁ menos estricto que la PD20, o habría que valorar quizás, como hacen otros autores⁽²²⁻²³⁾, un índice de respuesta a metacolina para valorar la hiperreactividad bronquial en grupos de población sana, y hacer un seguimiento de dicho índice a lo largo del estudio.

Finalmente, es posible que llame la atención la inclusión de la PD25, resultado que nos ha sorprendido encontrar positivo en el primer control en tres de las cinco pacientes. Naturalmente, este resultado lo incluimos con muchas reservas, por estar sometido a una mayor variabilidad y menor especificidad, pero de la observación individualizada de los resultados funcionales, y de la colaboración constatada de las pacientes para la obtención de las curvas, quizás no deba infravalorarse su positividad, apoyados en la posibilidad de que en el asma bronquial la respuesta obstructiva inicial puede estar en las vías finas.

Será preciso esperar un tiempo más prolongado, además de para aumentar el número de casos, para comprobar si el mantenimiento de niveles hormonales muy bajos⁽²⁴⁾, o quizás su repercusión sobre la síntesis de prostaglandinas, puedan tener responsabilidad sobre la aparición de asma bronquial en las pacientes menopausicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Dawson et al. A survey of childhood asthma in Aberdeen. *Lancet* 1969;1: 827.
2. Broder et al. Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community. *J Allerg Clin Immunol* 1974; 53: 127.
3. R.R. Dodge, Burrows B. The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 567.
4. Eliasson Orn. The male-female ratio of Hospital admissions for asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 4.
5. Speroff, Glas, Kase: *Endocrinología ginecológica e infertilidad*. Ed. Toray 1975.
6. Gibbs CJ et al. Premenstrual exacerbation of asthma. *Thorax* 1984; 39: 833-836.
7. Hanley SP. Asthma variation with Menstruation. *Brit J Dis Chest* 1981;75:306.
8. Eliasson Orn et al. Morbidity in Asthma in relation to the menstrual cycle. *J Allerg Clin Immunol* 1986; 77: 87-94.
9. Beynon HLC et al. Severe premenstrual exacerbations of asthma: effect of intramuscular progesterone. *Lancet* 1988 August 13.
10. Weinmann GG et al. Absence of changes in airway responsiveness during the menstrual cycle. *J Allerg Clin Immunol* 1987; 79: 634-8.
11. Orn E et al. The effect of sodium meclofenamate in premenstrual asthma: a controlled clinical trial. *J Allerg Clin Immunol* 1987; 79: 909-18.
12. Koullapis EN et al. The concentration of 13-14 dihydro 15-oxo-prostaglandin F_{2α} in peripheral venous plasma throughout the normal ovary and menstrual cycle. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980; 93: 123-8.
13. Stenius-Aarniala B et al. Asthma and pregnancy: a prospective study of 198 pregnancies. *Thorax* 1988; 43: 1218.
14. Juniper EF et al. Improvement in airway responsiveness and asthma severity during pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 924-31.
15. Garfield RE et al. Gap junction formation in the myometrium: control by estrogens, progesterone and prostaglandins. *Am J Physiol* 1980; 238: 81-9.
16. White RJ et al. A prospective study of asthma during pregnancy and the puerperium. *Respiratory Medicine* 1989; 83: 103-106.
17. Bradley JD. Concomitant problems with Asthma. *Alabama J of Medical Sciences* 1985; 22, 4: 393-5.
18. Farina F et al. Studio degli ormoni ipofisario-gonadici ad insorgenza post-menopausale in alcuni casi di asma bronchiale. *Minerva Médica* 1986; 77: 243-47.
19. Giamarchi D et al. Hiperreactivité bronchique chez des patients non asthmatiques porteuses d'un fibrome utérin. *Allergologie et Immunologie* 1989; 21, 2: 72-75.
20. Cockcroft et al. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and a clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235.
21. Boushey HA. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 389-413.
22. O'Connor GO. Analysis of dose-response curves to Methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1412-17.
23. Bruce D, Pauli et al. Influence of the menstrual cycle on Airway function in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 358-362.
24. Juniper EF. Airway responsiveness to methacholine during natural menstrual cycle and the effect of oral contraceptives. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1039-1042.