

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO 169
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO "LA RAZA"

"LOS NIVELES HORMONALES SERICOS DEL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS-OVARIO DE MUJERES ASMTICAS, EN EDAD REPRODUCTIVA, CON CRISIS Y ESTABLES"

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MEDICO EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DRA. MARCELA INES GLADYS ROCIO OVIEDO ARBELAEZ

ASESOR: DR. FAVIO GERARDO RICO MENDEZ



MEXICO, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



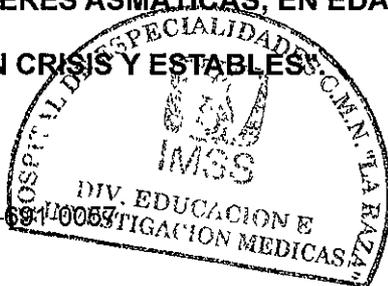
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**"LOS NIVELES HORMONALES SÉRICOS DEL EJE HIPOTÁLAMO-
HIPÓFISIS-OVARIO DE MUJERES ASMÁTICAS, EN EDAD
REPRODUCTIVA, CON CRISIS Y ESTABLES"**



Número de registro del Protocolo. 97-69110057

A large, stylized handwritten signature in black ink, appearing to be "J. Arenas Osuna".

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de División de Educación e Investigación Médica

A handwritten signature in black ink, appearing to be "R. Ariza Andraca".

Dr. Raúl Ariza Andraca
Titular del curso Universitario de Especialización

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Marcela Inés Gladys Rocío Oviedo Arbeláez".

Dra. Marcela Inés Gladys Rocío Oviedo Arbeláez
Alumno

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**"NO ES GRANDE EL QUE SIEMPRE TRIUNFA,
SINO EL QUE JAMAS SE DESALIENTA".**

J. L. MARTÍN DESCALZO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

A MIS PADRES.
Tarcisio y Bertha Inés

A MIS HIJOS.
Javier Alfonso
Luis Fernando

A MIS HERMANOS.
Aleyda, Miriam, Jorge,
Patricia, Amparo, Carlos A., Nelson E

A MIS MAESTROS.
Dr Favio Gerardo Rico Méndez
Dr. Arturo Robles Páramo.

A MIS GUIAS ESPIRITUALES.
Pbo Mauro Samuel García Rodríguez
Madre Dolores Bonilla Palafox
Madre Socorro Anguiano Mena

RESUMEN

INTRODUCCION:

Al ser la etiología del asma un problema multifactorial, las hormonas pueden tener un papel que origine la exacerbación.

OBJETIVO:

Investigar la relación existente entre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario en la exacerbación del asma

LUGAR: Servicio de Neumología, Clínica de Asma del Hospital General y Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza. México, DF

PACIENTES Y MÉTODO:

Pacientes asmáticas en crisis, mayores de 18 y menores de 45 con ciclo menstrual regular a las cuales se les cuantificó LH, FSH, por IRMA, estrógenos y progesterona por RIA durante la crisis y en fase de estabilidad. Los datos se analizaron por frecuencias simples y medidas de tendencia central, razón de productos cruzados, intervalos de confianza (95%), T pareada y X²MH.

RESULTADOS:

La edad promedio fue de 32 años y se observó una mayor frecuencia en la fase perimenstrual en el 55.2% y de éstas en casadas (72%), dedicadas al hogar (55.2%) y uso de DIU como método anticonceptivo (58.6%). Los niveles de estrógenos, progesterona y LH fueron mayores durante la crisis en la fase perimenstrual, pero sin significado estadístico. En el caso de la FSH los valores fueron los menores durante el cuadro agudo, en la fase preovulatoria, asma leve y moderada y en menores de 38 años ($p= 0.03$).

CONCLUSIÓN:

No se puede establecer una asociación entre los niveles hormonales y la crisis de asma. El dedicarse al hogar y estar casada fueron factores de riesgo para exacerbación del asma severa, sugiriendo un factor interno desencadenante como el estrés y/o microambiente.

Palabras claves asma Hormonas.

Abstract:

Introduction

The asthma have a multifactorial origin, thus the hormones must play a role in the exacerbations

Objective To investigate if there is a relation between hypothalamic- pituitary-ovarian axis and exacerbations of the asthma

Patients and method. We included asthmatic patients in crisis with ages between 18 and 45 years old, and regular menstrual cycles. We measured LH, FSH by IRMA and estradiol and progesterone by RIA during crisis and stability. We analyzed the results by descriptive statistics, cross sectional products pareadeT and X²MH

Results The mean age was 32 years and we observed the mayor frequency of crisis during perimenstrual period (55.2%) and of these in married patients (72%), who were dedicated to home labors (55.2%) and with intrauterine device as contraception method (58.6%). The levels of estradiol, progesterone and LH were higher during crisis time in the perimenstrual period, but do not have statistical significance. In the case of FSH, the levels were lower during crisis in the preovulatory time, slight and moderate asthma and in patients with less than 38 years old ($p=0.03$)

Conclusions We can not establish an association between hormonal levels and crisis time in asthma. The risk factors for exacerbation of severe asthma were being dedicated at home labors or in married patients, suggesting an internal factor as stress and/or environment that start crisis in these patients

AGRADECIMIENTOS:

Dr Favio Gerardo Rico Méndez
Jefe del Departamento de Neumología Adultos
Hospital Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional "La Raza"

Dr Jesús Arenas Osuna
Jefe de División de Educación e Investigación Médica
Hospital Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"

Dr Raúl Ariza Andraca
Jefe del Departamento de Medicina Interna
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"

Dra María Asunción Normandía Almedia
Jefe del Departamento de Medicina Nuclear.
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"

Dr Luis Gerardo Ochoa Jiménez
Neumólogo e Investigador Unidad de Investigación e informática
Hospital Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional "La Raza".

Dra Alejandra Florenzano García
Adscrita al Departamento de Medicina Interna
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"

Dra Raquel Bañuelos Álvarez
Adscrita al Departamento de Endocrinología
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"

Dr Eduardo Soto Hernández
Residente de 4º año de Medicina Interna
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"

Dr. Rogelio Navarrete Catro
Residente de 3º año de Medicina Interna
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"

Señorita Gricelda Alvarado Flóres
Adscrita al Departamento de Inhaloterapia Hospital Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional "La Raza"

Q F B Lupita Mareas Gómez
Adscrita al Servicio de Medicina Nuclear
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"

Q B P Laura Ramirez Briseño
Adscrita al Laboratorio de Especialidades
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"

Lic Verónica Soto Rodríguez
Bibliotecaria
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"

Sr José Luis Romero Martínez
Bibliotecario
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"

Juan Carlos Hernández Gante
Bibliotecario
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"

Al Servicio de Inhaloterapia
Hospital Gaudencio González Garza.
Centro Médico Nacional "La Raza"

Al Servicio de Urgencias.
Hospital Gaudencio González Garza.
Centro Médico Nacional "La Raza"

A mis compañeros y amigos

INTRODUCCIÓN:

A partir de 1991, un panel de expertos de la release of National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) (1) emitió una guía para el diagnóstico y manejo del asma, lo que implicó reconocer el incremento que la enfermedad había tenido y la necesidad de un manejo adecuado para abatir los índices de morbi-mortalidad (2-3) Bajo esta premisa se ha tratado de afinar el diagnóstico así como los factores causales que generan las exacerbaciones en la población (4)

Si bien es cierto que la etiología del asma es multifactorial (5,6) con varios "gatillos" que finalmente generan la exacerbación tal como la sinusitis (7) o el reflujo gastroesofágico, no por ello se han dejado de investigar otras líneas que permiten un mayor entendimiento de esta entidad Dentro de estas líneas se encuentran los aspectos genéticos y hormonales (8), al respecto se ha mencionado que la función respiratoria se ve influenciada por alteraciones *bioquímicas, inmunológicas y/o nerviosas que condicionan la liberación del factor liberador de corticotropina, endorfinas y cortisol* las que, finalmente, intervienen en el desarrollo fisiopatológico del asma (9 - 11)

Se ha visto que existen cambios cíclicos en los niveles de estrógenos y progestágenos (12,13) y que estos intervienen en la respuesta ventilatoria (3) e inclusive, se ha mencionado que éstos pueden ser factores causales en el incremento de la severidad del asma (14) evidenciado a través de la medición del flujo máximo espiratorio e inclusive ser causantes de hiperreactividad bronquial, como fue mencionado por Pauli Bruce en 1989 (15)

Algunos otros estudios efectuados en diversas etapas del desarrollo de la mujer que van desde la adolescencia hasta la senectud (16) han reportado incremento del broncoespasmo en mas de la tercera parte de los casos después de la adolescencia y con el inicio de estrógenos después de la menopausia para el manejo de la osteoporosis (17-21), sin embargo, algunos otros autores han demostrado resultados diferentes e inclusive francamente contradictorios (22-23) Esta aparente controversia es menester resolverla de alguna manera y hace necesario estudios mas profundos para explicar la asociación entre hormonas sexuales y asma (24-27) por lo que se decidió efectuar un estudio piloto de cohorte pareado comparativo y longitudinal para cuantificar y comparar los niveles séricos hormonales del eje hipotálamo-hipófisis-ovario en mujeres en edad reproductiva, asmáticas, en crisis y en fase de estabilidad.

MATERIAL Y PACIENTES:

El estudio se llevó a cabo en aquellas pacientes que presentaron exacerbación de asma y que requirieron los servicios de Urgencias de la clínica de Asma del Departamento de Neumología del Hospital Dr Gaudenico González Garza del Centro Médico Nacional "La Raza" Para tal efecto, la población en estudio fue constituida por pacientes femeninas en edad reproductiva, con diagnóstico establecido de asma de acuerdo a la clasificación de la American Thoracic Society (28) y que presentaron manifestaciones de exacerbación caracterizado por un periodo de estabilidad no menor a un mes y que durante su revisión tuvieron incremento de la disnea, sibilancias, tos y expectoración mucosa, los criterios de ingreso fueron. edad mayor a 18 años, menarca entre 12 a 14 años, ciclos menstruales regulares, no uso de anticonceptivos hormonales, embarazo, ooforectomía, menopausia, procesos infecciosos agregados, insuficiencia renal, hepática , ovárica, cardiaca o que, su padecimiento estuviera asociado a una enfermedad inmunológica, endocrinológica, oncológica, gastroenterológica o psiquiátrica Considerándose criterios de exclusión presencia de infección interrecurrente, inicio de anticonceptivos hormonales, detección de embarazo durante la fase de estudio, enfermedad sistémico crónica o de reciente diagnóstico o a solicitud de la paciente

Una vez aprobado por el Comité de Ética e Investigación y firmar la carta de consentimiento, se ingresaron aquellas pacientes que reunieron los requisitos Se les realizó historia clínica completa, haciendo énfasis en los antecedentes ginecológicos (ciclos menstruales anteriores, dismenorrea, síndrome de tensión premenstrual, método de planificación familiar, procesos infecciosos

cervicovaginales, dispareunia, datos de poliquistosis ovárica), fecha de diagnóstico del asma, su relación con la fase del ciclo menstrual, aparición de crisis asmáticas, síntomas nocturnos y actividad cotidiana. Para fines del estudio, el ciclo menstrual fue dividido en las siguientes fases de 7 días: preovulatoria (5- 11 días), periovulatoria (12- 18 días), postovulatoria (19- 25 días) y perimenstrual (26 al 4º día), por dos motivos.

- 1 La duración del ciclo menstrual de la mujer adulta normal es de 28 días
- 2 En varios estudios se sugiere que la mujer adulta, los síntomas del asma empeora 3 días justamente antes de la menstruación, con mejoramiento después que cesa el sangrado menstrual, La duración promedio del sangrado menstrual es de 4 días, así la duración promedio de este periodo es de 7 días

Una vez ingresadas al protocolo se procedió a tomar 7 ml. de sangre para determinación de hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH), estradiol (E) y progesterona (P), además de biometría hemática (BH), química sanguínea (QS), gasometría y electrolitos séricos

Una vez resuelto el problema agudo asmático se tomaron muestras de sangre en cada fase del ciclo hasta completar 1 mes de estabilidad

Las muestras se centrifugaron en forma inmediata y se congeló el plasma a -20°C, procesándose posteriormente a través de radioinmunoanálisis (RIA) las hormonas estrógenos y progesterona y por análisis inmunoradiométrico (IRMA)

LH y FSH

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante frecuencias simples y medidas de tendencia central, razón de productos cruzados (OR), intervalos de confianza 95% (IC 95%), prueba de T pareada y Mantel Haenszel Statistic (X²MH), e inferencia en cuanto a riesgo relativo considerándose niveles significativos los menores a 0 05

RESULTADOS:

De abril a junio de 2002, se estudiaron un total de 110 pacientes en crisis de asma, de las cuales fue posible seguir de el programa de estudio solo en 29, con edad promedio de 32 años (rango 16 a 45), de éstas el 52% se dedicaban al hogar, 72% eran casadas y el 58.6% tenían dispositivo intrauterino ((Tabla 1)

Los factores de riesgo asociados a desarrollar asma severa fueron la ocupación (OR 5.3, IC95% 1.32 – 21, p 0.04), pero solo en las dedicadas al hogar (OR 14, IC 95% 1.37 – 142) y el estado civil (OR 15.7 IC 95% 1.35 – 182 p 0.02). Siendo estos dos factores consistentes en el análisis de regresión múltiple

La exacerbación de las crisis asmáticas en el 55.2% de los pacientes recayó en la fase perimenstrual y esta crisis fue clasificada como moderada en el 65%. Los niveles hormonales de estrógenos y progesterona estratificados por fases del ciclo menstrual , severidad del asma y edad fueron mas elevados durante la crisis asmática que en el periodo de estabilidad. Los niveles de LH fueron mas elevados durante la crisis y asma leve, solo en la fase preovulatoria (p<0.08) sin embargo, en el caso de la FSH los niveles fueron menores durante la crisis y correlacionaron con asma leve y moderada (Gráfica 1 – 4)

Al realizar el análisis crudo con razón de productos cruzados (OR) se observa que una mujer asmática tiene 51% de riesgo de presentar un cuadro agudo asmático (OR 1.51 IC95%, 0.5 a 4.25) y mayor fuerza de asociación para desarrollar asma severa durante la fase perimenstrual, que en otra fase del ciclo

Una mujer asmática que no usa DIU tiene 8.3 veces más riesgo de desarrollar asma severa (OR de 8.3 IC95% 1.32 a 52). Sin embargo al estratificar los subgrupos y efectuar análisis de regresión múltiple el efecto de planificación se pierde, teniendo la ocupación hogar y en casadas la mayor frecuencia de crisis.

Es de llamar la atención que en la fase postovulatoria ninguna paciente presentó crisis asmática.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DATOS GENERALES

	No. Pacientes	LEVE \bar{X} %	MODERADA \bar{X} %	SEVERA \bar{X} %
EDAD AÑOS				
<38	20	20	65	15
>38	9	11.1	66.7	22.2

SEVERIDAD	29	17.2	65.5	17.2
-----------	----	------	------	------

OCUPACION	ESTUDIANTE	40	10.5	0
HOGAR	16	40	57.9	60
MEDICO	1	20	0	0
OTROS	8	0	31.6	40

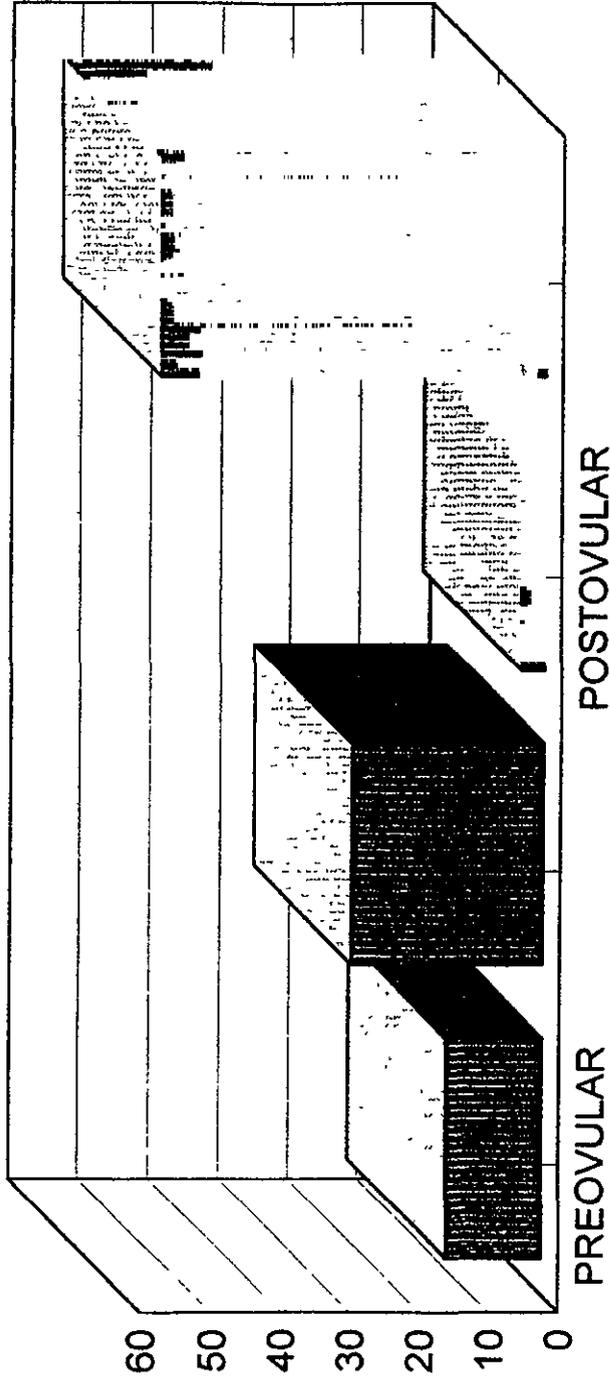
ESTADO CIVIL	CASADA	60	73.7	80
SOLTERA	5	40	10.5	20
DIVORCIADA	1	0	5.3	0
UNION LIBRE	2	0	10.5	0

ANTICONCEPCION	DIU	60	68.4	20
SALPINGO	7	0	21.1	60
NO USA	5	40	10.6	20

Tabla 1.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

% DE CRISIS ASMÁTICA DE ACUERDO A LAS FASES DEL CICLO MENSTRUAL

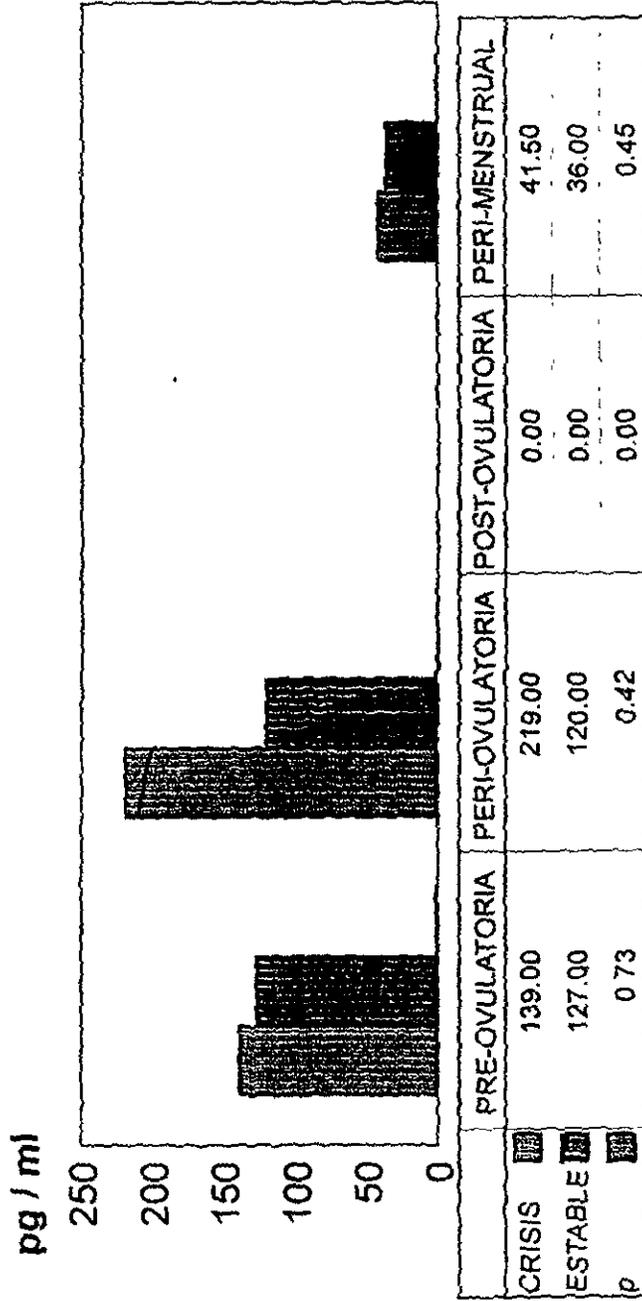


PERI-MENSTRUAL
Gráfica 1

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ASMA Y HORMONAS

TESIS CON FALLA DE ORIGEN ESTROGENOS



7-C

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

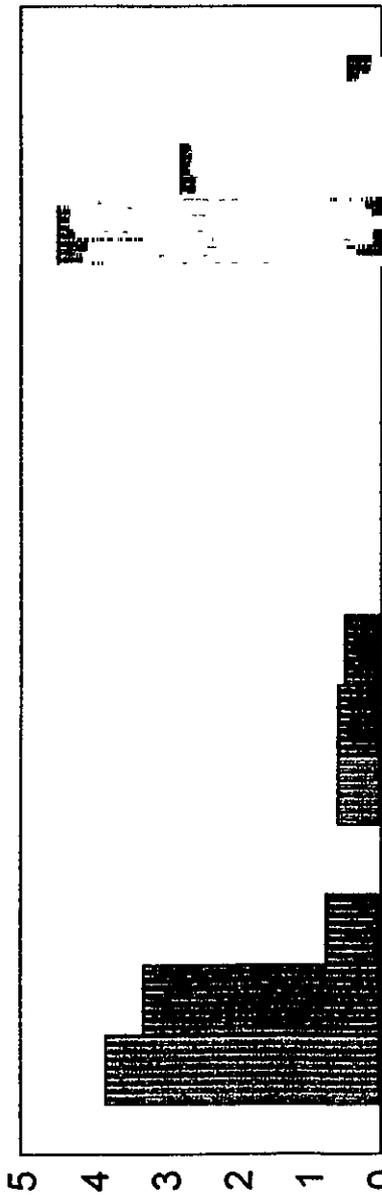
Gráfica 2

ASMA Y HORMONAS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PROGESTERONA

ng /ml



7-D

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

	PRE-OVULATORIA	PERI-OVULATORIA	POST-OVULATORIA	PERI-MENSTRUAL
CRISIS	3.82	0.60	0.00	4.50
ESTABLE	3.30	0.60	0.00	2.80
p	0.76	0.50	0.00	0.46

Gráfica 3

ASMA Y HORMONAS

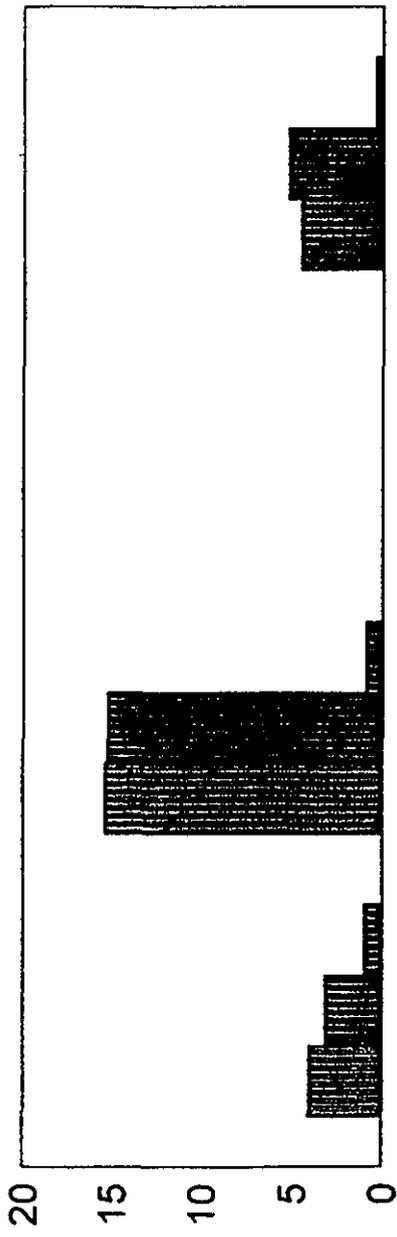
7-E

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

LH

mUI/ml



	PRE-OVULATORIA	PERI-OVULATORIA	POST-OVULATORIA	PERI-MENSTRUAL
CRISIS	4.01	15.33	0.00	4.47
ESTABLE	3.09	15.20	0.00	5.14
p	0.93	0.83	0.00	0.34

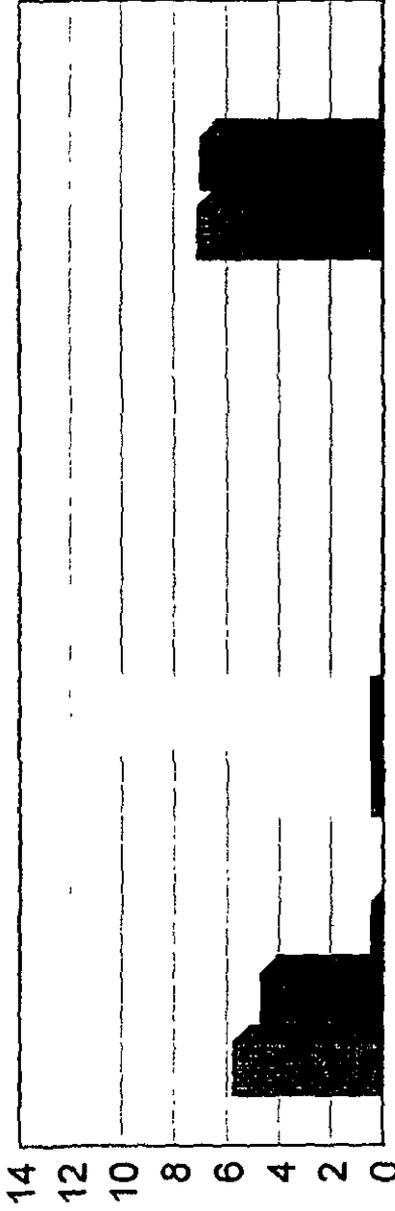
Gráfica 4

ASMA Y HORMONAS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FSH

mUI / ml



7-F

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 5

DISCUSION:

El asma hasta el momento se considera uno de los problemas de Salud Pública (29,30), esto tomando en cuenta un incremento ascendente y sostenido en las tasas de morbilidad en las diferentes partes del mundo, incluyendo la República Mexicana (31,32) Si bien existe una tendencia en la infancia con incremento en el sexo masculino, en etapas posteriores de la vida favorece al sexo femenino y en ocasiones hasta con una relación de 3:1 o de 2:1 (6,10), por lo que tal situación ha sido considerada por los investigadores para estudiar el papel que las hormonas femeninas juegan en la génesis del asma (8,14)

Si bien hasta el momento existen controversias en relación al papel que el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, juega en la génesis del asma, también es cierto que existe hasta un 75% de las hospitalizaciones en el Servicio de Urgencias en mujeres en edad reproductiva e inclusive se ha considerado como factor predisponente de la enfermedad (17). Aunque se ha reconocido el empeoramiento del asma en la fase premenstrual (17,20) se ha prestado poca atención al problema, en su frecuencia (33), severidad (34) y/o uso de anticonceptivos (35),relación con los síntomas premenstruales (36-41), y si bien, se ha observado un incremento en la obstrucción de la vía aérea en la etapa premenstrual (34,35), su mecanismo íntimo aún es desconocido (36,37) Nuestro estudio demuestra en primer lugar un incremento de la crisis de asma en la fase perimestrua en un 55.5%, cifras muy parecidas a las mencionadas por Skobeloff (14) en 1996, quien al analizar 182 mujeres asmáticas en edad reproductiva, no embarazadas

observaron que un 46% de las crisis se presentaron en el periodo perimenstrual, sugiriendo que la fluctuación en la concentración de estrógenos después de un aumento sostenido afecta de manera adversa la liberación de mediadores, lo cual contribuye a su severidad, elementos concordantes con los resultados expuestos, ya que observamos que en éste periodo existió un riesgo relativo de 50% más que en cualquier otro periodo del ciclo menstrual y además se observó que el riesgo a presentar asma severa se elevó a 2.2 veces durante esta fase del ciclo menstrual.

Eliason en 1986 (15) imprimió sus observaciones en cuanto a la relación del número de ingresos hospitalarios y de síntomas durante el periodo premenstrual determinando que un 33% de ellas se exacerba durante la época analizada.

El aumento de las crisis asmáticas observado en la fase perimenstrual se debió a un decremento en los niveles de estrógenos y progesterona. Se realizó un corte en pacientes mayores de 38 años, observando que los niveles más bajos de estrógenos y progesterona encontrados son concordantes con la edad, explicado por el envejecimiento del ovario (ya que es sabido que la función reproductiva disminuye después de los 30 años de edad). En el periodo preovulatorio los niveles de estrógenos fueron mayores en la fase de crisis que en la de estabilidad (diferencia no significativa), pero al analizar el grupo menor de 38 años, los resultados demostraron significancia estadística así como, una disminución en el grado de severidad. Los resultados presentados difieren a los reportados por Beaumont (37) y Dalton (38) quienes describieron una disminución de la sintomatología del asma en la fase premenstrual y en mujeres embarazadas posterior al tratamiento con progesterona, situación que podría explicarse por la

actividad relajante sobre el músculo liso y por ende, de los aspectos funcionales respiratorios

Un dato digno de comentarse es la FSH, la cual se encontró menor durante la crisis que en su fase de estabilidad y se relacionó con los diversos grados de severidad y en mayores de 38 años de edad, situación que fue observada predominantemente en la fase preovulatoria ya que en el resto de las fases los resultados fueron similares. Para valorar éste resultado de manera precisa, hubiera sido interesante tomar varias muestras sanguíneas durante el día para ver los picos de liberación de esta hormona. Al analizar el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, en sus diferentes fases en las pacientes, se ve que no hay problemas de disfunción ovárica.

A pesar de que desde 1931 Frank (39) describió el síndrome de tensión premenstrual como uno de los agravantes más notorios, en la actualidad, sigue discutiéndose el papel real que tienen las hormonas sexuales en el desarrollo del asma, pero hasta ahora los resultados no han permitido esclarecer con certeza el papel que juega en su génesis, de tal suerte que en 1989 Pauli y Colaboradores (16) en 11 adultos estudiados durante tres a cuatro ciclos y registrando las fases del ciclo menstrual no se demostró significaciones funcionales que evidenciaran deterioro pulmonar, sin embargo, la muestra desde el punto de vista estadístico fue muy pequeña. Previamente Juniper (35) reportó una situación contraria con cambios importantes en la sintomatología respiratoria en ambos ciclos y con la utilización de métodos de anticoncepción sugiriendo que ninguno de ellos estaba en relación con los niveles séricos de progesterona y la explicación que adujo en cuanto a la exacerbación fue un incremento en la percepción de los síntomas,

cambios psicológicos, depresión, irritabilidad, estrés o cambios en el sistema neurológico de algunas mujeres asociadas con migraña, vértigo y epilepsia. Finalmente se consideró que son necesarios más estudios que determinen con precisión los factores que generan éstas exacerbaciones.

Al respecto nosotros creemos que si bien existió incremento de la sintomatología en el periodo perimenstrual (13,14), el papel que pudieran jugar las hormonas sexuales en nuestro estudio no se evidenció claramente. Se ha aceptado que existe una relación entre diversas hormonas y los neuropéptidos en el sistema nervioso central que, pueden verse afectados por la producción de citocinas y otras moléculas mensajeras usadas por la subpoblación de células mononucleares (4). Estas son una importante condición en los procesos inflamatorios tales como el asma y se ha observado que produce cambios importantes en el sistema nervioso central y en los mediadores endocrinológicos (43) de tal suerte que los datos apuntan a que estas citocinas son factores importantes en la regulación de las funciones hemostáticas y en la mediación de la respuesta aguda de diversas enfermedades (17,44).

Finalmente con los resultados expuestos podemos especular que hay una relación entre el decremento de los estrógenos con un riesgo relativo mayor en el periodo perimenstrual (22) y de este, el menstrual (16,26,28). La respuesta final es un conjunto de factores (42) que interactúan por diferentes vías para producir el broncoespasmo (38) incluyendo la activación del sistema de las interleucinas (43).

Probablemente los niveles de progesterona de ovulación ($>15\text{ng/dl}$) sean los que brinden la protección, porque además en la fase postovulatoria en donde los

niveles son mas altos no se presentaron crisis asmáticas (ya que en esta fase del ciclo es donde tiene su mayor liberación)

Por otro lado el riesgo de desarrollar crisis aguda asmática durante la fase perimenstrual no es consistente (44,14,13), pero no podemos excluir que los niveles bajos de hormonas lo explique, ya que por el número de pacientes no se puede dar mayor confianza a los resultados o a otros factores no estudiados.

Considerando estos resultados la ocupación explica parte de la fuerza de asociación para el desarrollo de asma severa (OR 5.3 IC95% 1.32 a 21), modificándose en aquellas pacientes que se dedican al hogar (OR 16 IC 95% 1.35 a 18.2 P=0.02) sobre todo en las pacientes casadas

Lo anterior hace suponer que existe un factor en el hogar probablemente de tipo emocional que contribuye a desarrollar el cuadro de exacerbación de asma severa

Otro factor notorio es el DIU encontrándose efecto protector, pero que al interrelacionar la ocupación y el estado civil se pierde.

Una situación que puede ser motivo de estudios a mas largo plazo es, no solo la relación de los niveles hormonales, si no su correlación estrecha con el grado de severidad del cuadro (14) ya que, los datos sugieren que aquellos con alteraciones en los niveles hormonales tienen mayor riesgo a presentar asma moderada a severa y dilucidar, a su vez, el papel que juegan los anticonceptivos y el tipo de dispositivo intrauterino en la prevención de los cuadros asmáticos.

CONCLUSIONES:

- 1 Las crisis de asma se presentaron con mayor frecuencia en el periodo perimenstrual
- 2 No se puede establecer con precisión una causa- efecto entre estado hormonal ovárico y crisis asmática.
- 3 El sexo y el estado civil pueden ser factores importantes en la génesis de la exacerbación asmática.
- 4 No se presentaron crisis en la fase postovulatoria por lo que probablemente la progesterona sea un factor protector por su efecto relajante muscular a nivel bronquial (ya que en esta fase del ciclo es donde tiene una mayor liberación)

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Lenfant C. National Asthma Education and Prevention Program Coordinating
- 2 Committe Am Rev Respir and Crit care Med 1996, 154 (Supl) 81
- 2 Ulrick CS, Frederiksen J Mortality and markers of risk of asthma death among 1075 outpatient with asthma. Chest 1995, 108: 10 - 15
- 3 Eliasson O, Scherzer H, DeGraff A. Morbidity in asthma in relation to the menstrual cycle J Allergy Clin Immunol 1986, 77: 87-94
4. Seffer A, Bailey C, Blecker R Y et al Guidelines for the diagnosis and management of asma. The Journal of Allergy anf Clinical Immunology, 1991; 88 425 -38
5. Michel FB, Neukirch F, Bousquet J Asthma a world problemm of public healt. Bull Acad Natl Med. 1995; 179 279 - 93 (abstracs)
- 6 Adams Rj Fuhlbrigge Al Finkelstein Ja, et al Journal of Allergy and Clinical Immuno logy 2002 Apr, 109. 636-42
7. Hamilos DL, Leung DYM, Wood R, Meyers A. Chronic hyperplastic sinusitis: association of tissue eosinophilia with mRNA expression of granulocyte- macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3. J Allergy Clin Immunol 1993, 92: 39 – 48
- 8.Rico MG, Mansilla A, Graeff y cols Papel hormonal en la génesis de las crisis de asma bronquial Rev Inst Nal Enf Resp Méx. 1993, 6 : 196 – 200
- 9 Landyshev I, Mishuk V The circadian Rhythmus of the level of ACTH, cortisol and 17-hidroxicorticosteroids in bronchial asthma patients.Terapevticheskii Arkhiv 1994, 66: 12 – 15
- 10 Kivity S, Shochat Z, Bressler R, et al. The characteristics of bronchial asthma among a young adult population Chest 1995, 108: 24 - 7
- 11 Pedroza M, Solorio H y cols Consenso Latinoamericano sobre diagnóstico y tratamiento del asma Rev Alergia Mex 1994, XLI 1 - 11
- 12 Manthaus A Management of Severe Exacerbations of Asthma Am J of Med 1995, 99 298 - 308

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 13 Skobeloff EM Se vinculan los accesos asmáticos en el período menstrual *BM J* 1996, 4 252 - 53
- 14 Skobeloff EM, Spivey WH, Silverman RA et al *Effect of the menstrual cycle on asthma presentations in the emergency department* *Arch Intern Med* 1996, 156 1837 - 40
- 15 Bruce P, Reid R, Munt P et al *Influence of the Menstrual Cycle on Airway Function in Asthmatic and Normal Subjects* *Am Rev Respir Dis* 1989; 140 358 - 362
16. Eliason O, Scherzer H. *Recurrent respiratory failure in premenstrual asthma.* *Conn med.* 1984; 48: 777 - 78
17. Collins L, Peris A y et al *Bronchospasm secondary to replacement estrogen therapy* *Chest* 1993, 104: 1300 - 27
18. Green R, Dalton K *The premenstrual syndrome* *B M J.* 1953, 1: 1007 - 8
- 19 Satz WA, Skobeloff EM, Mu A. *Estrogen withdrawal alters the bronchodilation response in the rabbit asthmatic.* *Acad Emerg Med* 1995; 361: 2 - 5
20. Gibbs CJ, Coutts II, White RJ *Bronchial reactivity during the menstrual cycle* *Thorax* 1984; 39: 232 - 35.
21. Devnani R, Enright T, Lim DT et al *Cyclical exacerbation of bronchial asthma* *Ann Allergy* 1987, 58 452 - 53
- 22 Reid RL, Munt PW et al. *Influence of the Menstrual Cycle on Airway Function in Asthmatic and Normal Subjects* *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 358 - 62
- 23 Weinmann G, Zacur H, Fish E *Absence of changes in airway responsiveness during the menstrual cycle.* *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79, 634 - 38
24. Blumenfeld Z, Bentur L et al *Menstrual asthma: use of gonadotropin- releasing hormone analogue for the treatment of cyclic aggravation of bronchial asthma* *Fertility and Sterility.* 1994; 62: 197 - 200
25. Fogelman I *Gonadotropin-releasing hormone agonists and the skeleton* *Fertil Steril.* 1992, 57: 715 - 42
26. Settipane RA, Simon RA *Menstrual cycle and asthma* *Ann Allergy* 1989, 63 373 - 78



- 27 Bauman A, Coper C, Bridges-Webb et al. Asthma management and morbidity in Australian general practice The relationship between patient and doctor estimates. *Respiratory Medicine* 1995, 89. 665 - 72
28. Corbridge T and Hall J. The assessment and management of adults with status asthmaticus *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151 1296 - 1316
- 29 Skobeloff EM, Spivey WH, St Clair SS. The influence of age and sex on asthma admissions *JAMA* 1992, 268.3437 - 40.
- 30 Wulfsohn NL, Politzer WM Bronchial asthma during menses and pregnancy. *S Afr Med J* 1964, 38 173. (abstract)
31. Segura N, Salas R, Martinez C C Estudio descriptivo sobre la morbilidad y mortalidad debida a asma en una institución del sector salud *Alergia* 1994, 41: 42 - 5
32. Martinez S, Salas R M, Segura N Los aspectos epidemiológicos del asma bronquial en la república Mexicana *Gac Med Méx* 1995. 131 277 - 282
- 33 Gibbs CJ, Coutts I I, Lock R et al Premenstrual exacerbation of asthma *Thorax*. 1984, 39: 833 - 36
34. Enright T, Lim DT, Devnani R, Mariano R. Cyclical exacerbation of bronchial asthma. *Ann Allergy* .1987, 58 405 - 6
35. Juniper EF, Kline P, Roberts RS Airway responsiveness to methacholine during the natural menstrual cycle and the effecto of contraceptives *Am Rev Respir Dis*. 1987, 135: 1039 - 42
- 36 Ravelo LR, Rodriguez BG, Collazo JA et al. Comparative study of progesterone, estradiol and cortisol concentrations in asthma and non-asthmatic woman *Allergol Immunopathol*. 1988, 16. 263 - 66
37. Beaumont GE Ovarian asthma in the clinical approach to medical practice London: J and Churchill, 1956
38. Dalton K The premenstrual syndrome and progesterone therapy Chicago, Ill Year book medical publishers Inc: 1984 45-100.
- 39 Frank RT. The hormonal causes of premenstrual tension *Arch Neurol Psychiatry* 1931; 26 1053 – 57
40. Hanley SP Asthma variation with menstruation *Br J Dis Chest* 1981,75 306 - 8

- 41 Tan Ks Premenstrual asthma: Epidemiology, Pathogenesis and treatment Drugs 2001; 61 2079-86 (Review)
- 42 Koullapis EN, Collins WP The concentration of 13, 14-dihydro- 15 -oxo-prostaglandin F2 alfa in peripheral venous plasma throughout the normal ovarian and menstrual cycle Acta Endocrinol 1980, 93 123 – 28
- 43 Ress L An etiological study of premenstrual asthma J Psychosom Res 1963, 7 191 – 7
- 44 Agrawal A and Shah A. Menstrual-linked asthma J of asthma 1997, 34 539- 45

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN